

## SULFONAMİDLER VE AMİNOGLİKOZİDLER

Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
tansu.yamazhan@ege.edu.tr

### ÖZET

Sulfonamidler ve aminoglikozidler, 1940'lı yıllardan beri yani altmış yılı aşkın süredir enfeksiyon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Her iki grup da, kullanım süreleri dikkate alındığında "eski antibiyotikler" olarak adlandırılabilirse de, aminoglikozidler hastane enfeksiyonlarının yönetiminde hâlâ önemini korumaktadır; sulfonamidler ise çeşitli özel endikasyonlarda hâlâ vazgeçilmez konumdadır.

**Anahtar sözcükler:** aminoglikozidler, sulfonamidler

### SUMMARY

#### Sulfonamides and Aminoglycosides

Sulfonamides and aminoglycosides are antibiotics that are in use in the treatment of infectious diseases since 1940s ie. more than sixty years. Although both groups may be considered as "old antibiotics" in terms of duration of consumption, aminoglycosides are still important in the management of hospital-acquired infections and sulfonamides are inalienable in several specific indications.

**Keywords:** aminoglycosides, sulfonamides

### SULFONAMİDLER

Sulfonamidler, antimikrobiyal kemoterapinin başladığı yıllar olan 1932'de Domagk tarafından farelerdeki streptokokal enfeksiyonların tedavisinde sulfakrizoidinin (prontosilin) etkili olduğunun bildirilmesi üzerine geliştirilmeye başlanmış ve otuzlu yılların sonlarında sulfonamid halkasının geliştirilmesi ile insanlarda kullanılmaya başlanmıştır<sup>(1)</sup>. Sulfonamidler, bakterilerde ve bazı protozoonlarda bulunan ve yaşamsal önemi bulunan folik asit sentezi için gerekli p-amino benzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe eder ve bakteriyostatik etki gösterirler. Sulfonamidler, birçok Gram pozitif bakteri türü ile, bazı Gram negatif bakteri türlerine karşı etkilidir. Sulfonamidleri klasik olarak, yarılanma ömrüne göre sınıflandırabiliriz (Tablo 1).

#### Antimikrobiyal aktivite

Sulfonamidlerin Gram pozitif ve Gram negatif birçok bakteri ile *Actinomyces*, *Chlamydia*,

Tablo 1: Sulfonamidlerin sınıflandırılması.

	Yarılanma ömrü	Sulfonamidler
Kısa ve orta etki süreli	<8 ve 8-16 saat	Sulfisoksazol, Sulfametoksazol
Uzun etki süreli	>48 saat	Sulfadiazin
Çok uzun etki süreli	>180 saat	Sulfalen
Emilimi güç ve gastrointestinal sistemde sınırlı etkinlik		Sulfoguanol, Sulfosalazin, Sulfaloksik asit
Topikal etkili olanlar		Gümüş sulfadiazin, Sulfasetamid sodyum

*Plasmodium* ve *Toxoplasma* spp.'e karşı etkinlikleri vardır. Ancak son yıllarda direnç gelişimi nedeniyle bu geniş aktivite spektrumu bir hayli daralmıştır.

#### Antimikrobiyal direnç

Streptokoklar, stafilokoklar, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp. gibi hem

toplum hem hastane kökenli mikroorganizmalarda sulfonamidlere karşı direnç oldukça yaygındır. Bu direnç, sıklıkla kromozomal mutasyonlar sonucu PABA'nın aşırı sentezi ya da sulfonamidlere düşük afinite gösteren farklı bir dihidropteroat sentetaz enziminin sentezlenmesi ile gelişir. Özellikle *Enterobacteriaceae* ailesinde ilaca karşı bakteri hücre permeabilitesini azaltan ya da dihidropteroat sentetaz enzimine karşı direnç genini taşıyan plazmid aracılı direnç gelişimi oldukça yaygındır.

### Farmakokinetik

Sulfonamidlerin oral formları, özellikle trimetoprim ve primetamin, oral olarak oldukça iyi absorbe edilir ve biyoyararlanımı yüksektir. Proteinlere bağlanma sulfadiazinde % 50'den az, sulfadoksine % 90 olmak üzere sulfonamidler içinde değişkenlik gösterir. Beyin omurilik sıvısına geçişleri iyidir. Karaciğerde asetillenerek glikuronidasyonla metabolize edilir. Sulfonamidlerin büyük çoğunluğu oral kullanıma uygundur. Trimetoprim, sulfametoksazol ve sulfadiazin aynı zamanda intravenöz olarak kullanılabilir<sup>(4)</sup>.

### Klinik kullanım (Tablo 2)

Sulfonamidler, primer olarak sıklıkla *Escherichia coli*'nin etken olduğu akut üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ajanlar olmalarına rağmen bu ilaçlara karşı artan direnç, etkinliklerinin sınırlanmasına neden olmuştur<sup>(2)</sup>. Sulfonamidler, yine *Nocardia asteroides*'in etken olduğu infeksiyonların tedavisinde

*des*'in etken olduğu infeksiyonların tedavisinde 4-6 ay süre ile günde 4-6 g dozunda uygulanmalıdır. Ancak, bu kökenlerde de sulfonamid direnci bildirilmeye başlanmıştır. Sulfonamidler özellikle rifampisin dirençli *Mycobacterium kansasii*'nin etken olduğu mikobakteri infeksiyonlarının tedavisinde diğer ilaçlarla kombine şekilde uygulanabilir. A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu romatizmal ateşin tekrarlayan ataklarına karşı profilaksiste etkili olduğu gösterilmiş olmasına karşın bu etkenin neden olduğu farenjitin tedavisinde sulfonamidlerin efektif olmadığı da gösterilmiştir. *Neisseria meningitidis*'in etken olduğu menenjitlerin profilaksisinde sulfadiazinin 12 saatte bir 1 g, 2 gün süre ile uygulanması önerilmekle birlikte, günümüzde rifampisin ya da siprofloksasin daha çok tercih edilir. Sulfonamidlerin en sık kullanıldığı alanların ilki, AIDS kliniği olan ya da olmayan hastalarda gelişen toksoplazmozun tedavisidir. Toksoplazmalara bağlı fetal infeksiyonlar, infantlardaki konjenital infeksiyonlar, korioretinit ile AIDS'li hastalarda görülen toksoplazma ansefalitlerinin tedavisinde primetamin ile kombine sulfadiazin ilk seçenek tedaviyi oluşturur. Sulfonamidlerin diğer sık kullanım alanı ise, primetaminle birlikte klorakin dirençli ya da duyarlı *Plasmodium falciparum* sıtmasının profilaksisidir. Melioidosis, dermatitis herpetiformis, lenfogramüloza venerum ve şankroid tedavilerinde sulfonamidler etkilidir. Klamidyal etken olduğu nongonokokal uretritlerin tedavisinde etkili olmalarına karşın *Ureaplas-*

**Tablo 2:** Bazı folat inhibitörlerinin kullanım alanları ve dozları.

İlaç	Endikasyon ve doz
Primetamin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sıtma profilaksisi (sulfadoksinele birlikte), 25 mg haftada 1 kez</li> <li>Sıtma tedavisi (sulfadoksinele; fansidarla birlikte), 50-75 mg tek doz</li> <li>Toksoplazmoz tedavisi (sulfadiazinle birlikte), 75-200 mg yükleme dozunu takiben, günde 25-100 mg, 3-6 hafta boyunca</li> </ul>
Sulfadiazin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi (trimetoprimle birlikte), Toksoplazmoz tedavisi</li> </ul>
Sulfadoksine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sıtma profilaksisi (primetamin; fansidarla birlikte), 500 mg haftada bir kez</li> <li>Sıtma tedavisi (primetamin; fansidarla birlikte), 1-1.5 g tek doz</li> </ul>
Sulfametizol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi, 500 mg, 6 saatte bir</li> </ul>
Sulfametoksazol (trimetoprimle birlikte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi, 1.6 g tek doz veya 400-800 mg, 12 saatte bir</li> <li>Sistemik bakteriyel infeksiyonlar, 800 mg, 12 saatte bir</li> <li>Pnömosistis pnömonisi tedavisi, 18.75-25 mg/kg, 6 saatte bir</li> <li>Pnömosistis pnömonisi profilaksisi, 800 mg günlük ya da haftada 3 kez</li> </ul>

ma'ların neden olduğu tablolarda kullanılmazlar.

Günümüzde sulfonamidler sıklıkla sulfametoksozolün trimetoprimle kombinasyonu (TMP-SMX, ko-trimoksazol) olarak piyasa bulunmakta ve bu hali ile klinik olarak kullanılmaktadır. TMP-SMX'in klinik olarak en sık kullanım alanları ise üriner sistem infeksiyonlarıdır (sistit, pyelonefrit, prostatit). Ancak antimikrobiyal direnç bu ilacın bu alanda kullanımını sınırlandıran en önemli faktördür. Ülkemizde üriner sistemden izole edilen *E.coli* kökenlerinde TMP-SMX direnci % 50'ler civarındadır<sup>(5)</sup>. TMP-SXT gastrointestinal sistem infeksiyon etkenleri olan *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp.'e karşı etkilidir. Enterik ateş tedavisi ile kronik *Salmonella* taşıyıcılığının tedavisinde, enteropatojenik *E.coli* infeksiyonlarının tedavisi ile turist ishallerinin hem profilaksi hem de tedavisinde yine bu ajan kullanılır. Kolerada tedavisinde kullanılmakla birlikte trimetoprim dirençli kökenlerin yaygınlaştığı da bildirilmektedir<sup>(6)</sup>. *Nocardia keratiti*, atipik mikobakteri infeksiyonlarının tedavisi, Whipple hastalığı, Lyme hastalığı, *Isospora belli*'nin etken olduğu ishallerin tedavisi gibi durumlarda TMP-SMX tek başına ve diğer ilaçlarla birlikte kombine edilerek kullanılabilir.

### İlaç etkileşimleri

Sulfonamidler, albumine bağlandıklarından, varfarin, tolbutamidinin bağlanmalarını bozar. İndometazin, fenilbutazon, salisilat, sulfonamidlerin bağlanma yerlerine geçerek kandaki ilaç konsantrasyonlarını artırabilir. Renal yetmezliklerde eliminasyon süresi uzar. Sulfonamidler, altı haftadan küçük çocuklarda kullanıldığında albuminin bilirubinle yer değiştirmesine bağlı olarak santral sinir sisteminde serbest dolaşan bilirubine bağlı olarak kern ikterus kliniğine neden olabilirler.

### Yan etkiler

Sulfonamidler, bulantı, kusma, deride döküntü, ateş yüksekliği gibi yan etkilere neden olabilirler. Hematolojik sistem üzerine kemik iliği baskılaması sonucu aplastik anemi, pansitopeniye neden oldukları gösterilmiştir. Sulfonamidler, deri ve mukokütanöz dokuda fatal

seyirli Steven-Johnson sendromuna neden olabilir. Özellikle AIDS'li ve *Pneumocystis carinii* pnömonili hastalarda yüksek doz TMP-SMX tedavisi sırasında ciddi dermatolojik reaksiyonlarla karşılaşılabilir. Hepatik enzim yükselmeleri, renal sistemde kristalüriye neden olmaları da nadiren karşılaşılan yan etkilerdendir.

## AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler, 1940'lı yıllardan beri kullanılan ve ototoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkilerine rağmen, klinik kullanımları açısından popülaritesini hiçbir zaman kaybetmemiş nadir antibiyotik gruplarından biri olarak kabul edilir. Özellikle nefrotoksik yan etkileri zaman içinde günde tek doz kullanıma geçilmesi sayesinde en aza indirilmiştir. Ancak aminoglikozidler hâlâ gündemde tutan esas kullanım, hastane infeksiyonları açısından beta-laktam ve kinolon gruplarına direnç geliştiren bakteri infeksiyonlarıdır. Tedavi sırasında diğer antibiyotiklere göre daha yavaş direnç gelişiminin yanında, diğer antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye karşı aditif veya sinerjistik aktivitelelerinin bulunması önemli avantajlarından. Etki mekanizması olarak, mRNA'daki genetik bilginin yanlış okunmasına yol açarak bakteri ribozomundaki protein sentezini inhibe ederler ve hızlı bakterisidal etkinlik gösterirler.

### Antimikrobiyal aktivite

Aminoglikozidler, *Pseudomonas*'lar başta olmak üzere Gram negatif aerop çomaklar üzerine etkilidir. Gram pozitif bakteriler üzerine etkinlikleri kısıtlıdır. *Haemophilus* ve *Neisseria* spp.'e karşı etkinlikleri vardır. Streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkilidir ve diğer aminoglikozidler içinde amikasin ve kanamisinin antitüberküloz etkinliği vardır.

### Antimikrobiyal direnç

Aminoglikozidlere karşı ribozomal, enzimatik ve membran geçirgenliğinde azalma mekanizmaları ile direnç söz konusudur. Ribozomal direnç, aminoglikozidlerin ribozomal pro-

teinleri kodlayan genlerdeki tek basamaklı mutasyonlara bağlı olarak aminoglikozidlerin bu bölgelere bağlanamaması sonucu gerçekleşir. Bu tip direnç sıklıkla streptomisine karşıdır ve genellikle tek bir aminoglikozide özgüdür. Bakteri membran geçirgenliğinde azalmaya bağlı aminoglikozid direncine permeabilite direnci de denmektedir. Bu tip direnç gelişen bakterilerde aminoglikozidlerin hücre içine geçişi güçleşmiştir ve tüm gruba karşı bir direnç söz konusudur. Ancak en sık karşılaşılan direnç tipi, aminoglikozidleri modifiye eden enzim varlığına bağlıdır. Fosfotransferaz, nükleotidil veya adeniltransferaz olmak üzere 3 farklı grup enzim söz konusudur. Bu tip direnç plazmidler sayesinde diğer bakterilere aktarılır. En sık Gram negatif bakterilerde söz konusu iken, stafilokoklarda ve enterokoklarda da görülmektedir.

### Farmakokinetik

Lipofilik yapıya sahip olan aminoglikozidlerin, sindirim kanalından absorpsiyonları düşük olduğu için oral yol yerine intramüsküler veya intravenöz kolla kullanılırlar. Streptomisin hariç plazma proteinlerine çok az bağlanırlar. Büyük ölçüde ekstraselüler sıvıya dağılırlar ve kan-beyin omurilik sıvısına çok az dağılırlar. Aminoglikozidler, vücutta metabolize edilmezler, değişmeden böbrekten atılırlar. Dağılım hacmi ve eliminasyon yarı ömürleri, yaş, obezite, malnütrisyon, böbrek fonksiyonları gibi pa-

rametrelerden etkilenir. Aminoglikozidler çoğu kez, bakterilere karşı postantibiyotik etkilerinden faydalanılmak üzere günde tek doz uygulanır<sup>(8)</sup>.

### Klinik kullanım

Aminoglikozidlerin günümüzde en önemli klinik kullanımları geniş antibakteriyel etki spektrumları sayesinde febril nötropeninin ampirik tedavisi ile hastane infeksiyonlarının tedavisidir. Aminoglikozidlerin, *Enterobacteriaceae* spp. ve stafilokoklar gibi bir çok bakteriye etkili olmasının yanında enterokoklar gibi bakterilere karşı beta-laktam grubu antibiyotiklerle sinerjistik aktiviteye sahip olması önemli klinik kullanım avantajı sağlamaktadır. Ayrıca karbapenem ve florokinolon dirençli bakterilerle ortaya çıkan infeksiyonlarda artış ve multiresistan bakterilerin ortaya çıkışı (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) aminoglikozidlerin tekli ya da diğer antibiyotiklerle kombine kullanımını sağlamıştır. Genellikle aminoglikozidlerin tek başına uygulandıkları tek klinik kullanım idrar yolu infeksiyonlarının tedavisidir<sup>(3)</sup> (Tablo 3).

### Yan etkiler

Aminoglikozidlerin en önemli yan etkileri nefrotoksik, ototoksik ve nörolojik yan etkilerdir. Aminoglikozidler, irreversible vestibülotoksik ve kohleatoksiktir. Uygulanan ilaç miktarı

Tablo 3: Aminoglikozidlerin klinik kullanımları ve özellikleri.

Aminoglikozidler	Klinik kullanım	Veriliş yolu
Streptomisin	- Tüberküloz tedavisinde izoniazid ve etambutolle birlikte - Bakteriyel endokarditte penisilinle kombine - Bruselloz tedavisinde tetrasiklinle birlikte - Tularemi ve vebada ilk ilaç	IM
Paromomisin	- AIDS'li hastalardaki kriptosporidiosis tedavisinde - <i>Dientamoeba fragilis</i> , <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Hymenolepis nana</i> gibi parazitler infeksiyonların tedavisinde	IV kullanımı toksik, oral kullanılır
Neomisin	- Eritromisinle birlikte kolon cerrahisi profilaksisinde - Hepatik komada enterik bakteri sayısını düzeltmede	IV kullanımı toksik,
Gentamisin Amikasin Netilmisin Tobramisin	- Hastane kökenli Gram negatif bakteri infeksiyonlarında (bakteremi, intraabdominal ve üriner sistem infeksiyonlar vb) diğer antibiyotiklerle kombine - Bakteriyel endokardit tedavisinde genellikle penisilinle kombine - Nötropenik ateşli hastalarda antipsödomonal bir beta-laktamla kombine - Hastanede gelişen infeksiyöz artrit ve osteomyelit tedavisinde diğer antibiyotiklerle kombine	IM veya IV

ne kadar fazla ve tedavi süresi ne kadar uzunsa ototoksosite riski o kadar fazladır. En fazla streptomisin, daha sonra sırasıyla amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisin ototoksik etkilidir. Aminoglikozidlerin diğer bir yan etkisi bu grup ilaç kullanımını sırasında % 8-26 oranında gelişen nefrotoksitedir. Nefrotoksik yan etki en fazla gentamisinde olmak üzere sırasıyla tobramisin, amikasin ve netilmisin tedavileri sırasında ortaya çıkar. Nörotoksosite daha çok streptomisin kullanımına bağlı olarak ve oldukça nadir görülür. Nöromüsküler blokaj, miyastenia gravis ve Parkinson hastalığı olan kişilerde anestezi sonrası ya da aminoglikozidlerin intraperitoneal veya intraplevral kullanımları sırasında ortaya çıkar<sup>(7)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Bowden K, Harris NV, Watson CA: Structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors, J Chemother 1993;5(6):377-88.
2. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections, Ann Intern Med 2001;135(1):41-50.
3. Pancoast SJ: Aminoglycoside antibiotics in clinical use, Med Clin North Am 1988;72(3):581-612.
4. Patel RB, Welling PG: Clinical pharmacokinetics of cotrimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole), Clin Pharmacokinet 1980;5(5):405-23.
5. Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR et al: Pooled analysis of resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: Comparison of 1994-1999 and 2000-2004 periods, The First International Congress of Central Asia Infectious Diseases (ICCAID), Program and abstract book (P 139), Bishkek, Kyrgyzstan (2006).
6. Threlfall EJ, Rowe B, Huq I: Plasmid-encoded multiple antibiotic resistance in Vibrio cholerae El Tor from Bangladesh (Letter), Lancet 1980;1(8180):1247-8.
7. Willke A: Aminoglikozid grubu antibiyotikler, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.313-24, Bilimsel Tıp Yayınları, Ankara (2003).
8. Zhanel GC, Craig WA: Pharmacokinetic contributions to postantibiotic effects. Focus on aminoglycosides, Clin Pharmacokinet 1994;27(5):377-92.