

بررسی اثرات فارماکولوژیکی سولفونامیدها در طیور

نگارش: دکتر خسرو حسینی پژوه

اصطلاح سولفونامید به عنوان یک نام ژنریک برای مشتقات سولفانیلامید (پاراآمینوبنزن سولفونامید) استعمال میشود. سولفونامیدها اولین عوامل مؤثر برای جلوگیری و درمان عفونت‌ها بودند. گرچه با کشف آنتی‌بیوتیکها از اهمیت اینها کاسته شد ولی هنوز محلی مهم (اگرچه کوچک) را در پزشکی و دامپزشکی اشغال کرده‌اند.

سولفونامیدها در بدن باکتريو استاتیک هستند و دفاع میزبان برای غلبه به عفونت لازم است. سولفونامیدها هم علیه میکروبهای گرم مثبت و هم گرم منفی مؤثرند. رشد یک باکتری حساس تقریباً با غلظتی برابر ۰.۰۰۰ تا ۱/۱۰ تا ۱/۲۰،۰۰۰ سولفونامید ممانعت میشود. سولفونامیدها بر ضد کوکسی‌های گرم + و گرم -، باسیلهای گرم + و بعضی باسیلهای گرم منفی ویسریوها، نوکار دیا - آکتینومایسس‌ها - کلامیدیاها و بعضی تک‌یاخته‌ها مؤثرند. مکانیسم عمل سولفونامیدها بدین طریق است که اینها

شباهت ساختمانی با اسید پاراآمینوزوئیک دارند. اسید پاراآمینوزوئیک برای سنتز اسید فولیک ضروری است و اسید فولیک برای سنتز تیمیدین و بازهای پورین و در نتیجه سنتز اسید نوکلئیک ضروری است. سولفونامیدها در رقابت با اسید پاراآمینوزوئیک به جای اسید پاراآمینوزوئیک وارد واکنش میشوند و در نتیجه مانع سنتز اسید فولیک و در نهایت مانع سنتز اسید نوکلئیک میشوند. میکرو ارگانسیم‌های حساس آنهایی هستند که اسید فولیک مورد نیاز را خودسنتز کنند. آنهاییکه اسید فولیک آماده مصرف میکنند یا احتیاج به اسید فولیک ندارند نسبت به سولفونامیدها مقاومند (مثل سلولهای حیوان). ارگانسیم‌های حساس میتوانند در اثر موتاسیون‌های اتفاقی یا انتقال پلاسمید (عامل R) نسبت به سولفونامیدها مقاوم شوند، وجود دارو فقط یک عامل انتخاب کننده است. برای به حداقل رساندن مقاومت توصیه میشود که: از مصرف بی‌قاعده سولفونامیدها

جدول شماره ۱: نتایج بدست آمده از مطالعه ارتباط بین مصرف کوسیدو استات سولفو نامیدی (Pancoxin- plus) و ایجاد گونه‌های مقاوم به سولفونامیدها در مقایسه با مصرف کوکسید استات غیر سولفو نامیدی (متیل بنزو کوآت)

کوکسیدو استات	تعداد گله‌ها	تعداد جوجه‌ها	گونه‌های Ecoli	تعداد گونه‌های مقاوم	درصد مقاومت
Pancoxin- plus	۸	۳۹	۳۹۰	۲۰۱	۵۱/۵٪
متیل بنزو کوآت	۷	۳۴	۳۴۰	۲۱۶	۶۳/۵٪

جدول شماره ۲: اختلاف سرعت جذب سولفونامیدهای مختلف با توجه به مدت زمان رسیدن داروی تجویز شده به حداکثر غلظت خونی (به ساعت)

نوع دارو	سولفامرازین (جوجه‌ها)	سولفامرازین (طیور ۱ساله)	سولفا پرین	سولفادیمیدین ۲۰۰میلیگرم	سولفادیمیدین ۱۵۰میلیگرم	سولفا تیاژول	سولفا دیمتوکسین	سولفامتوکسی پیریدازین
خوراکی	۶	۱/۵	۱/۵	۶	۴-۸	۵ مسن ۲-۴	۱۲	۹
IM	۶							

اجتناب شود، در یک عفونت حاد درمان باید هرچه زودتر آغاز شود و غلظت دارو در حیوان میزبان در سطح لازم برای ایجاد و قهه رشد باقی نگهداشته شود. مشخص شده است که مصرف سولفونامید به میزان کم به عنوان مکمل غذایی هیچ افزایشی را در درصد گونه‌های مقاوم نسبت به این داروها ایجاد نمی‌کند. (جدول شماره ۱)

از فعالترین موادی که دارای اثر سینرژیک با سولفونامیدها است تریمتوپریم است. تری‌متوپریم از عمل آنزیم اسیددی‌هیدروفولیک‌ردوکتاز جلوگیری می‌کند و این عمل را در باکتریهای ۵۰ هزار بار قوی‌تر از سلولهای حیوانی انجام میدهد. این آنزیم برای احیای اسید دی‌هیدروفولیک و تبدیل آن به اسید تراهایدروفولیک لازم است. ترکیب اخیر برای سنتز بازهای پورین و تیمیدین ضروری است. بنابراین تجویز همان سولفونامید و تریمتوپریم باعث بلوکه شدن مسیر سنتز تراهایدروفولیک اسید از ملکولهای پیش‌ساز میشود. وقتی تریمتوپریم با سولفونامید ترکیب شود حداقل غلظت ممانعت کننده، هردو را بطور قابل توجهی کاهش می‌یابد. میکروارگانسیم‌هایی که به سولفونامیدها به تنهایی مقاومند ممکن است، در ترکیب دو دارو حساس باشند.

از بین آن‌گائونست‌های سولفونامیدها PABA برجسته‌ترین آنها است.

جذب سولفونامیدها و عبور آنها از محل تجویز، در خون بصورت انتشار غیر فعال است. میزان جذب به عوامل مختلفی بستگی دارد. سولفونامیدها به میزان کافی از لوله گوارش جذب میشوند (بجز سولفونامیدهای گوارشی) و محل اصلی جذب احتمالاً روده کوچک است.

سرعت جذب و ورود سولفونامیدها در خون بسته به نوع دارو، سن، گونه پرنده و راه تجویز متفاوت است (جدول شماره ۲).

همه سولفونامیدها بدرجات مختلف به پروتئینهای پلاسما و بطور عمده به آلبومین آن متصل میشوند. قسمت متصل به پروتئین نمیتواند از خون گذشته و به مایعات بین سلولی وارد شود، به همین علت غلظت سولفونامیدها در خون بالاتر از سایر مایعات و بافت‌های بدن است. سولفامیدهای متصل به پروتئین اثر ضد میکروبی ندارند. البته وقتی غلظت سولفونامید غیر متصل کم شود، شکل متصل از پروتئین جدا میشود و به شکل فعال تبدیل میشود. میزان اتصال به پروتئین در سولفونامیدهای مختلف متفاوت است.

سولفونامیدها در همه بافتها منتشر میشوند. میزان پخش آنها به میزان یونیزه بودن دارو، میزان عروق خونی بافت، وجود سدهای خاص نسبت به دارو و مقدار متصل به پروتئین دارو بستگی دارد.

شکل‌های غیر یونیزه خیلی سریعتر از غشاءهای بیولوژیک عبور میکنند. سد مغزی خونی نسبت به شکل غیر متصل و غیر یونیزه سولفونامیدها نفوذپذیر است. چون مایع مغزی نخاعی عملاً خالی از پروتئین است، در نتیجه یک سطح دارویی در مایع مغزی نخاعی برابر نصف سطح دارویی خون ایجاد می‌شود که به یک میزان مؤثر هستند. بهترین تغییر متابولیک سولفونامیدها در بدن استیل شدن آنها در ازت شماره ۴ است.

میزان شکل استیل سولفونامیدها در طیور، اولاً بسته به نوع دارو متفاوت است.

ثانیاً: در بعضی بافتها بسته به راه تجویز متفاوت است. ثالثاً: بسته به نوع بافت متفاوت است. شکل استیل سولفونامیدها فعالیت ضد باکتریایی ندارد اما هنوز

جدول شماره ۳: درصد شکل استیله به سولفامتوکسازول کل در بافتهای جوجه در روز (صفر بعد از) قطع دارو

درمان	قلب	کبد	کلیه	طحال	سنگدان	بافت چربی	عضله سینه	پوست
۰/۲٪ مخلوط باغذا ^۱	۱۵/۳۳ ± ۷/۱۱۳	۳۶/۴۶ ± ۵/۱۱	۳/۶۵ ± ۱/۰۷	۲۹/۶۱ ± ۳/۳۶	۱۴/۱۵ ± ۹/۳۸	۲۴/۲۹ ± ۲/۶۷	۹/۳۱ ± ۲/۲۰	۲۵/۲۰ ± ۷/۸۹
۰/۴٪ مخلوط باغذا ^۱	۱۳/۵۸ ± ۶/۵۷	۴۳/۴۶ ± ۳/۱۸	۱۰/۹۶ ± ۷/۱۲	۳۱/۵۰ ± ۲۰/۶۴	۱۰/۴۵ ± ۶/۴۹	۲۰/۶۷ ± ۲/۷۲	۶/۳۹ ± ۲/۵۷	۵/۵۱ ± ۳/۹۴
تزریق عضلانی ^۲	۱۰/۶۰ ± ۷/۴۸	۶/۴۷ ± ۴/۰۴	۶۰۴ ± ۳/۰۶	۱۹/۸۶ ± ۲۰/۹۰	۱۷/۱۰ ± ۸/۵۸	۱۸/۳۶ ± ۰/۶۹	۵/۲۳ ± ۲/۳۴	۵/۷۶ ± ۵/۵۱

۱- فوراً پس از قطع دارو ۲- دو ساعت بعد از آخرین تزریق ۳- انحراف معیار

جدول شماره ۴: نیمه عمر سولفونامیدهای مختلف در طیور (ساعت)

نوع دارو	سولفاتiazول	سولفادیپیدین	سولفادیپیدین سولفاتiazول	سولفادیپیدین سولفاتiazول	سولفاکلر پیریدازین سولفامید	سولفاکلر پیریدازین سدیم	سولفاکلر پیریدازین سدیم سولفامتوکسازول
نیمه عمر	۵/۱۲ ^۱ و ۷/۳۷ ^۲	۱/۴۴ ^۱ و ۱/۹۵ ^۲	۲/۶۱	۲/۸۱	۴/۵۹	۱/۸۹ ^۳	۳/۰۸ ^۳

۱- در جوجه‌های ۵ هفته ۲- در خروسهای مسن ۳- در غاز

دارو در خون طولانی‌تر خواهد بود و همچنین بخش کوچکتري از مقدار خوراکی در خلال ساعات اول بعد از تجویز از بدن دفع خواهد شد. در تجویز وریدی چون دفع دارو از کلیه‌ها شدیدتر است، امکان ایجاد رسوب در کلیه‌ها بیشتر میشود. در صورت نیاز به تزریق وریدی باید از سولفونامیدهای استفاده شود که نیمه عمر پلاسمائی بالائی داشته باشند. یکی از مهمترین موارد استفاده سولفونامیدها در طیور، مصرف آنها جهت پیشگیری و درمان کوکسیدیوز است البته درمان باید هرچه زودتر صورت گیرد و تأخیر در امر درمان باعث کاهش فایده و یا بی فایده بودن آن میشود. بدین جهت پیشگیری با استفاده مداوم از سولفونامیدها در آب یا غذا باید توجه بیشتری شود زیرا همه داروهای متداول ضد کوکسیدیایی در متوقف کردن مرحله غیر جنسی انگل فعال هستند.

همراه کردن سولفونامیدها با ترکیباتی که دارای اثرات سینرژیکست با آنها هستند مفیدتر و کم ضررتر است. توصیه میشود که برای درمان کوکسیدیوز از روش منقطع استفاده شود. این روش اولاً مانع از ایجاد واکنش سمی حاصل از مصرف زیاد سولفونامیدها میشود. ثانیاً باعث میشود که ایمنیت بهتری ایجاد شود (جدول شماره ۵)

از سولفونامیدها میتوان همچنین برای درمان و پیشگیری وبای مرغان (پاستورلوز) استفاده کرد نتیجه درمان به میزان دارو، دوره درمان و زود شروع کردن درمان بستگی دارد و میتواند ۴۵ تا ۸۵٪ باعث کاهش تلفات شود. مقادیر حدود ۰/۴٪ در غذا و یا ۰/۲٪ در آب بمدت ۵ روز برای درمان و حدود ۰/۰۱٪ تا ۰/۰۵٪ در آب و ۰/۱٪ تا ۰/۰۵٪ در غذا برای پیشگیری بکار رفته است.

سولفونامیدها از جمله ترکیب سولفادیامتوکسین و ارمیتوپریم در کاهش تلفات و ضایعات حاصل از عفونت پاستور لآناتی پستیفیر مؤثر بوده‌اند. از سولفونامیدهای مختلفی جهت تخفیف شدت و کاهش ضایعات کریزای عفونی طیور استفاده شده است. از جمله سولفادیامتوکسین (۰/۰۵٪ در آب آشامیدنی، ۶ روز)، سولفاکلر پیریدازین بعلاوه تریمتوپریم (به میزان‌های ۱۰۰ میلی‌گرم + ۲۰ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم + ۴۰ میلی‌گرم در لیتر آب، ۶ روز که بسته به میزان ۷۰ الی ۹۶٪ از پرندگان مبتلا از علائم کلینیکی رها شده بودند). البته درمان، ناقلین را کاملاً از بین نمی‌برد و احتمال عود بیماری بعد از قطع تجویز وجود دارد.

مشخص شده است. تأثیر يك سولفونامید علاوه بر غلظت خونی آن به عوامل دیگری از جمله فعالیت ضد میکروبی ذاتی آن، میزان اتصال به پروتئین، میزان و وسعت متابولیسم دارو و وضعیت مکانیسم دفاعی میزان بستگی دارد معمولاً سولفونامیدهای دارای نیمه عمر طولانی بر سولفونامیدهای با نیمه عمر کوتاه‌تر ترجیح دارند. معمولترین و بهترین راه مصرف سولفونامیدها در طیور شکل خوراکی است که بصورت همراه با آب یا همراه با غذا تجویز میشود، که شکل محلول در آب آن بهتر و رایجتر است. البته طرق دیگر تجویز نیز مورد استفاده قرار میگیرند که از اهمیت زیادی برخوردار نیستند. در محاسبه مقدار داروی لازم برای تجویز خوراکی و شکل محلول در آب طعم آب، درجه حرارت محیط و میزان آب مورد نیاز باید در نظر گرفته شود. در مقایسه با تزریق وریدی، در تجویز خوراکی حداقل غلظت مؤثر

سمیت ماده اولیه را داراست (جدول شماره ۳). اصلی‌ترین راه دفع سولفونامیدها کلیه‌ها است. میزان این دفع با میزان تصفیه گلوامروسی، جذب مجدد توبوسولی و ترشح فعال توبوسولی مشخص میشود. فقط بخش غیر متصل قابل تصفیه گلوامروسی است. شکل غیر یونیزه سولفونامیدها میتواند در توبولهای کلیوی جذب مجدد شود و افزایش دوام سولفونامیدها در بدن به این جذب مجدد بستگی دارد. افزایش جریان ادرار جذب مجدد را کاهش میدهد. میزان این جذب مجدد بسته به نوع سولفونامید متفاوت است. بدین جهت مدت زمان دوام (نیمه عمر) سولفونامیدهای مختلف متفاوت است (جدول شماره ۴).

میزان تأثیر يك سولفونامید میتواند به غلظت آن در خون بستگی داشته‌باشد. غلظت خونی بین ۱۵ تا ۱۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر خون به عنوان يك غلظت مؤثر و سالم

جدول شماره ۵: سولفونامیدهای مورد مصرف در درمان کوکسیدیوز طیور

(طبق پیشنهاد اداره کنترل غذا و داروی آمریکا)

ردیف	نام دارو	راه تجویز دارو (همراه با آب یاغذا)	میزان دارو نحوه درمان	مدت زمان لازم از قطع دارو تا کشتار(روز)
۱	سولفاگوآیدین	غذا	۱-۲٪ روز درمان، ۴ روز عدم درمان، ۱ روز درمان، ۴ روز عدم درمان، ۱ روز درمان یا ۳ یا ۴ روز درمان مداوم	۱۰
۲	نیتر و سولفانتران	آب	۰/۰۰۷۶٪ پیش از ۱۰ روز و تکرار در صورت نیاز	۵
۳	سولفا متازین	آب	۱٪: ۲ روز ۰/۰۵٪: ۴ روز	۱۰
۴	۴ دی آمینو دی فنیل سولفونون + N سولفاتiazول	غذا	۲ روز درمان، ۳-۴ روز عدم درمان	۱۰
۵	سولفا کینوگزالین	غذا	تکرار در صورت نیاز ۱٪: ۳-۲ روز درمان، ۳ روز عدم درمان، سپس دنبال میشود با میزان ۰/۰۵٪: ۲ روز درمان، ۳ روز عدم درمان، ۲ روز درمان، ۲٪: ۲ روز درمان، ۳ روز عدم درمان، ۲ روز درمان	۱۰
۶	سولفامرازین	غذا	۰/۴-۰/۵٪: ۲ روز-۰/۲۰-۰/۲۰٪: ۴ روز	۱۰
۷	یک ترکیب پیریمیدین سولفاکینوگزالین ^۲	آب	۰/۰۱۵٪: ترکیب پیریمیدین + ۰/۰۰۵٪ سولفاکینوگزالین: ۳-۲ روز درمان، ۳ روز عدم درمان، ۲ روز درمان	۵
۸	سولفا دیامتوکسین	آب	۰/۰۵٪: ۶ روز	۵

1- Sulfaveterinary 2- Whitsyn-s 3- Agrigon