

داروهای سولفا و سایر ترکیبات حاوی سولفور با نگاهی به اپیدمیولوژی حساسیت به آنها

دکتر مریم مفاخری، دکتر عارف امیرخانی
بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران

متان (MSM) و ... وجود دارد. در ذیل با نگاهی به اپیدمیولوژی حساسیت به آنها به ویژگی‌های هر یک پرداخته می‌شود.

■ سولفور (Sulphur)
گوگرد یا سولفور عنصری است که در خاک یافت می‌شود و برای حیات ضروری است. از نظر فراوانی در بدن انسان، گوگرد هشتمین عنصر می‌باشد. هیچکس به خود عنصر سولفور حساسیت ندارد. گوگرد به صورت عنصر در بدن موجود نیست اما به صورت ترکیب با عناصر دیگر و اغلب در ملکول‌های پیچیده وجود دارد. این ماده معدنی حیاتی در همه سلول‌های بدن انسان یافت

وقتی از داروهای سولفا (Sulfa drugs) سخن به میان می‌آید، به درستی تصور دارویی حاوی اتم سولفور در ذهن شکل می‌گیرد. بعد هم آلرژی به این داروها و یا همولیز ناشی از آنها در مبتلایان به کمبود G6PD به یاد می‌آید. این عوارض که در بعضی موارد حتی زندگی بیمار را به مخاطره می‌اندازد، چنان شدید است که به تقویت این تصور غلط که هر داروی حاوی اتم سولفور، داروی سولفا است و باید از چنین دارویی احتراز کرد، کمک می‌کند.

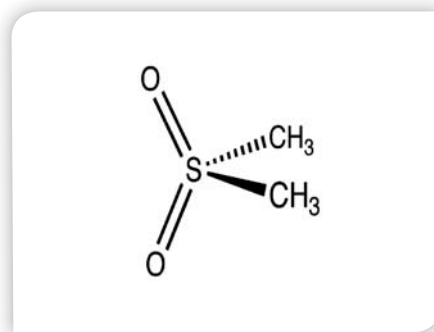
سولفور به عنوان عنصر گوگرد و در ساختمان مواد آلی و معدنی مثل سولفیت‌ها، سولفات‌ها سولفونامیدها، آلیسین (Allicin)، متیل سولفونیل

می‌شود. اولین جایی در بدن که سولفور در آن قرار می‌گیرد، آمینو اسیدهای گوگرددار یعنی متیونین سیستئین، هموسیستئین و تورین هستند. برای ساختن سلول‌های سالم، بدن باید ذخیره فراوانی از سولفور قابل استفاده داشته باشد، همچنین برای تخفیف التهاب مفاصل دردناک سولفور ضروری است. متیل سولفونیل متان (MSM) که فرمول گسترده آن در شکل شماره (۱) نشان داده شده حاوی اتم سولفور بوده ولی داروی سولفا نیست و در واقع شکل طبیعی و آلی سولفور است که به آسانی جذب شده و توسط بدن مصرف می‌گردد. سولفور برای ساخت همه پروتئین‌ها شامل آنزیم‌ها هورمون‌ها و غشاهای سلولی لازم است. MSM سولفور آلی را که برای ایجاد سلول‌های جدید سالم در بدن لازم است، فراهم می‌کند. سلول‌های نو در هر ثانیه ساخته می‌شوند اما بدون مواد اولیه لازم بدن سلول‌های ناکارآمدی می‌سازد. یکی از آن مواد اولیه ضروری برای بازسازی و تعویض بافت‌های آسیب‌دیده MSM است.

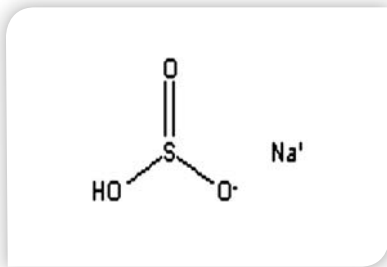
تحقیقات اخیر فواید متعدد مکمل غذایی MSM را نشان داده، مانند خیلی از مواد غذایی، سولفور به‌عنوان مکمل غذایی چندین نقش بازی می‌کند. سولفور آلی برای ساختن کلاژن ضروری است و جزء اصلی مفصل و بافت همبند می‌باشد. سولفور از طریق تشکیل پیوندهای دی‌سولفید موجب یکپارچگی بافت همبند می‌شود. سولفور پل‌های متقاطع مهمی در ملکول‌های پروتئینی، کلاژن سالم، پروتئین‌های پوست و بافت همبند در زانو‌ها و مفاصل ایجاد می‌کند. MSM در میان فواید زیادش بازسازی پوست آسیب دیده را نیز تسریع می‌بخشد. بدن ما هر روز پوست جدید می‌سازد. وقتی سولفور کافی در دسترس باشد پوست تازه نرم‌تر و لطیف‌تر خواهد بود و به علاوه سلول‌ها نفوذپذیری بیشتری خواهند داشت و می‌گذارند سموم توسط غدد چربی دفع شوند، کار کبد و کلیه را کم می‌کنند. این ماده معدنی در گوشت قرمز، ماکیان، ماهی، تخم پرندگان و لبنیات یافت می‌شود و محدود گردیدن این مواد در رژیم غذایی به آسانی می‌تواند سبب کمبود سولفور در بدن شود. به‌خصوص که سولفور موجود در منابع گیاهی در اثر شستشو، پختن و بخارپز کردن از بین می‌رود. همان‌طور که پیشتر ذکر گردید، نباید مکمل غذایی MSM را با داروهای سولفا اشتباه کرد و گمان کرد کسی که به این مواد حساسیت دارد به MSM هم حساس است (۲).

■ سولفیت‌ها

سولفیت‌ها نام عمومی گروهی از ترکیبات شامل دی‌اکسید گوگرد، سولفیت سدیم، بی‌سولفیت سدیم و پتاسیم و متا بی سولفیت سدیم و پتاسیم



شکل ۱ - فرمول گسترده MSM
(متیل سولفونیل متان یا دی متیل سولفون)



شکل ۲ - سدیم بی سولفات NaHSO_3

این شرط که در غذاهایی که حاوی ویتامین B1 هستند، به کار نروند و وجود آنها به روی برچسب ذکر شود زیرا اولاً، سولفیت‌ها، تیامین (ویتامین B1) را خراب می‌کنند. ثانیاً، آگاهی از وجود سولفیت در ماده غذایی باعث عدم مصرف آن توسط افرادی که به این ماده حساسیت دارند، می‌شود. سولفیت‌ها در تعدادی داروهای تزریقی شامل دسته‌های زیر ممکن است وجود داشته باشند: ضدتهوع‌ها ترکیبات قلبی - عروقی، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای اعصاب، محلول‌های تزریقی وریدی، ضددردها داروهای بی‌هوشی، استروئیدها و محلول‌های نبولایز شده بازکننده برونش. بعضی داروهای خاص در این گروه‌ها عبارتند از: آمپول‌های جنتامایسین انفوزیون تری‌متوپیریم، انفوزیون کوتیریموکسازول (تری‌متوپیریم و سولفا متوکسازول)، فرم تزریقی پروکایین، آمپول‌های پروکلرپرازین، شکل تزریقی مرفین و پرومتازین (۳).

خیلی از داروهایی که در مبتلایان به آسم برای سهولت تنفس در ناراحتی تنفسی ناشی از انقباض برونش به کار می‌روند، حاوی

هستند. این مواد که در داروسازی و صنایع غذایی به کار می‌روند، آنتی‌اکسیدان بوده و به خاطر اثر ضد میکروبی و جلوگیری آنزیمی و غیر آنزیمی از تغییر رنگ (قهوه ای شدن) مواد غذایی نیز به کار می‌روند.

پرمصرفترین آنها سولفیت سدیم (Na_2SO_3) بی سولفیت سدیم (NaHSO_3) (شکل شماره ۲) و متا بی سولفیت سدیم و پتاسیم ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ و $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_3$) هستند. واکنش به سولفیت‌ها با آلرژی به سولفونامیدها (داروهای سولفا) فرق می‌کند. چون سولفیت‌ها و سولفانامیدها ترکیبات کاملاً متفاوتی هستند و مکانیسم‌های عمل متفاوتی دارند. شخصی که به سولفیت‌ها حساسیت دارد بیشتر از سایر افراد به سولفانامیدها حساس نیست و بالعکس.

مکانیسم‌های زیر برای حساسیت به سولفیت‌ها پیشنهاد شده است:

- پاسخ به واکنش کولینرژیک
 - افزایش حساسیت تاخیری با واسطه IgE
 - کمبود سولفیت اکسیداز
- در مورد حساسیت به سولفیت‌ها هیچ آنتی‌بادی یا فعالیت کمپلمان اختصاصی آن‌طور که در یک آلرژی واقعی هست، دیده نمی‌شود (۳).

FDA تخمین می‌زند که حدود ۱ درصد جمعیت عمومی ممکن است به درجات مختلف به سولفیت‌ها حساسیت داشته باشند، در حالی که این نسبت برای مبتلایان به آسم ۵ درصد است. سولفیت‌ها نیز حاوی اتم سولفور بوده ولی داروی سولفا به شمار نمی‌روند. FDA آنها را عموماً به‌عنوان مواد بی‌خطر برای مصرف در مواد غذایی می‌شناسد، به

تماس موضعی، خوراکی یا تزریقی سولفیت‌ها دامنه‌ای از عوارض ناخواسته بالینی را در افراد حساس به وجود آورده است که از درماتیت، کهیر غول‌آسا، فلاشینگ، فشار خون پایین، درد شکمی تا واکنش‌های آنافیلاکتیک و آسماتیک تهدیدکننده حیات را دربرمی‌گیرد. عمدتاً تماس با سولفیت‌ها از طریق مصرف غذاها یا نوشیدنی‌هایی که حاوی این افزودنی‌ها هستند صورت می‌گیرد، اگرچه تماس از طریق مصرف محصولات دارویی و به طریق تماس شغلی هم اتفاق می‌افتد. بیشتر مطالعات بروز (Prevalence) حساسیت به سولفیت را در مبتلایان به آسم پس از خوردن این افزودنی‌ها ۱۰-۳ درصد گزارش می‌دهند. افرادی که راه‌های هوایی حساس دارند و کودکانی که آسم مزمن دارند در معرض خطر بیشتری هستند.

آزمایش‌ها نشان می‌دهند که ۱۰-۵۰ میلی‌گرم سولفیت به صورت خوراکی و ۰/۲۵ تا یک میلی‌گرم سولفیت به صورت استنشاقی باعث عوارض ناخواسته می‌شود (۳).

دی‌اکسید گوگرد و سولفیت‌ها در بدن به سولفات‌ها اکسیده می‌شوند که بی‌ضرر هستند و از راه ادرار دفع می‌شوند. اعتقاد عمومی چنین است که این مکانیسم سم‌زدایی برای تنظیم مقادیری از سولفیت جهت افراد غیر حساس یعنی اکثر مردم کافی است و هنوز هم این ماده را به‌عنوان بی‌خطر به شمار می‌آورند.

■ علت احتمالی حساسیت به سولفیت

آنزیم سولفیت اکسیداز که سولفیت را به ماده بی‌ضرر سولفات تبدیل می‌کند، حاوی مولیبیدن (از

متابی سولفیت هستند. داروهایی مانند دگزامتازون اپی‌نفرین، اتیل نوراپی‌نفرین، ایزوپروتینول و متاپروتینول. متوکلوپرامید نیز که برای بهتر کردن ناراحتی‌های گوارشی افراد مبتلا به آسم و آلرژی به کار می‌روند، حاوی متابی سولفیت هستند و موارد وخیم آسم پس از تجویز این داروها گزارش شده است (۴). در افراد مبتلا به آسم که جنتامایسین نبولایز شده دریافت کرده‌اند، برونکواسپاسم دیده شده است. دالی و همکاران او ماده محافظ بی سولفیت را مسئول این امر می‌دانند. جمع بندی مسأله این است که چون این مواد جزو مواد غیر فعال هستند و لزومی ندارد که روی برچسب یا در بروشورهای همراه دارو ذکر شوند، بیماران حساس به آن‌ها نمی‌توانند از وجود آن‌ها مطلع شده، از مصرف آن‌ها خودداری کنند. بنابراین، پزشک یا بیمار حساس به سولفیت‌ها قبل از تجویز یا مصرف هر اسپری یا داروی وریدی باید این مطلب را از شرکت سازنده دارو جویا شوند (۳).

■ علایم حساسیت به سولفیت‌ها

علایم شایعی که در افراد حساس به سولفیت‌ها گزارش شده‌اند شامل موارد زیر است:

خس‌خس کردن، به زحمت نفس کشیدن تنگی نفس، سرفه، ضعف، تنفس خیلی کوتاه وقفه تنفسی، فقدان هوشیاری، آبی شدن رنگ پوست، سرخ شدن، آنژیوادم، کهیر، ادم حنجره پایین افتادن فشار خون، خارش عمومی، درماتیت تماسی، ورم اتفاقی دست‌ها، پاها و اطراف چشم تغییرات خلق‌وخو، پوست سرد و مرطوب، درد شکم، تهوع، اسهال و شوک آنافیلاکتیک (۳).

سدیم یا پتاسیم و سولفات ترکیب می‌شود. نه گلوکزآمین نه سولفات هیچ یک حساسیت‌زا نیستند. گلوکزآمین سولفات یکی از اجزای بدن انسان و عمدتاً در بافت همبند وجود دارد. چون در ساخت مفصل، مایع مفصلی و غضروف شرکت دارد، به‌عنوان مکمل غذایی برای تغذیه مفاصل به کار می‌رود و ممکن است برای تجدید حیات بافت آسیب‌دیده کمک‌کننده باشد، اثرات ضدالتهابی گلوکزآمین مشخص شده و ممکن است از گسترش آترواسکلروز نیز جلوگیری نماید. چون گلوکزآمین اغلب از جانوران دارای پوسته سخت دریایی نظیر شاه میگو و خرچنگ تهیه می‌شود. به اشخاصی که به این جانوران دریایی حساسیت دارند، توصیه شده تا از مصرف گلوکزآمین خوداری کنند، هر چند تاکنون گزارشی از حساسیت داده نشده است. بنابراین، از این مکمل غذایی که به‌طور شایعی مصرف می‌شود با خیال راحت می‌توان استفاده کرد اما در مقابل شدت عوارض ناخواسته به پروتامین سولفات از خفیف تا مرگ متفاوت است و یا در حالی که زینک سولفات به خوبی تحمل می‌شود احتمال حساسیت در اثر مصرف قطره چشمی نئومایسین سولفات وجود دارد.

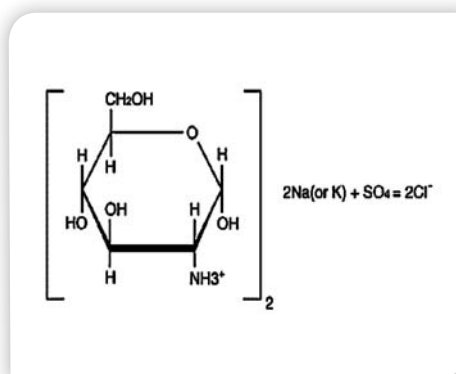
■ داروهای سولفا

داروهای سولفا یا به عبارت بهتر سولفونامیدها از مشتقات پارا آمینو بنزویک اسید می‌باشند. همان‌طور که مشاهده می‌گردد (شکل ۴)، در ساختمان این داروها یک عامل آمیدی و یک هسته سولفونی وجود دارد. یکی از حساسیت‌های شایع دارویی نسبت به

عناصر کمیاب) است. کمبود این عنصر در بسیاری از بیماری‌هایی که به سولفیت حساسیت داشتند، دیده شده است (۵). مولیبدن خون خیلی از آنها قابل تشخیص نبود و بیشترشان در سطح کمتر از ۵ppb بود، در حالی که مقدار طبیعی آن ۱۰ تا ۱۰۰ppb است (۳). حساسیت به سولفیت‌ها را سخت می‌توان تشخیص داد ولی بیشتر از آن که فکرش را می‌کنیم ممکن است شایع باشد (۳).

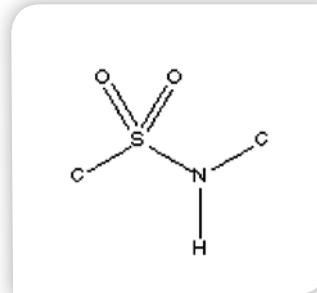
■ سولفات‌ها

سولفات‌ها به تنهایی بی‌ضرر هستند، به‌طوری که تجزیه سولفیت‌ها به سولفات‌ها از مراحل سم‌زدایی سولفیت‌ها به شمار می‌آید (۵). سولفات ترکیب با ملکول‌های دیگر بسته به ماهیت ملکول دوم می‌تواند حساسیت‌زا باشد یا نباشد. برای مثال، گلوکزآمین سولفات یک پلیمر آمینواسید است که بسته به روش تهیه آن با



شکل ۳ - گلوکزآمین سولفات

در سوئد شیوع تخمینی واکنش‌های جدی در مصرف‌کنندگانی که برای مدت کوتاهی از این داروها استفاده می‌کنند (دو هفته) بین ۹ و ۳۳ در ۱۰۰۰۰۰، بین ۵۳ و ۱۱۱ در بین کسانی که تحت برنامه پیشگیری از مالاریا هستند و بین ۱۷۴۴ و ۲۰۳۱ در بیمارانی است که به‌صورت مداوم آن‌ها را مصرف می‌کنند. در مورد داپسون، افزایش شیوع با افزایش دوز صورت می‌پذیرد. نکته شایان توجه دیگر این است که حساسیت به سولفونامیدهای ضدباکتری ممکن است نشان‌دهنده حساسیت به داروهای دیگر (نه فقط آن‌ها که پایه سولفا دارند) باشد (۷). پزشکان همواره به واکنش متقابل (cross-reactivity) بین ترکیبات مختلف سولفونامیدی توجه دارند و این مسأله که آیا داروهای سولفونامیدی که به‌عنوان ضدباکتری مصرف نمی‌شوند، برای افرادی که سابقه حساسیت به سولفونامیدهای ضدباکتری دارند، بی‌خطر هستند یا خیر همیشه مورد توجه بوده است. برای پاسخ به این سؤال اشتروم و همکارانش حساسیت به سایر داروهای سولفونامیدی را در آن‌ها که به ضدباکتری‌های سولفا حساسیت دارند و یا ندارند مقایسه کردند. آن‌ها واکنش به پنی‌سیلین‌ها که از نظر بیوشیمی یک گروه دور بودند را نیز مد نظر قرار دادند. محققان ۲۰۲۲۵ بیمار را که سولفونامید ضدباکتری دریافت داشته و متعاقب آن یک داروی سولفونامیدی که به‌عنوان ضدباکتری مصرف نمی‌شود را مصرف کرده بودند از ۱۹۹۹-۱۹۸۷ بررسی کردند. کلاً ۴/۸ درصد از بیماران (۹۶۹ نفر) واکنش واضح حساسیتی بعد از دریافت اولیه داروی سولفونامیدی ضدباکتری داشتند. از این افراد، (۹۶)



شکل ۴ - هسته اصلی سولفونامیدها

این داروها است (۱). در واقع این داروها، دومین علت شایع حساسیت‌های دارویی هستند. ثبت ملی عوارض ناخواسته دارویی در سوئد و بریتانیا اطلاعاتی در زمینه شدت و فراوانی عوارض ناخواسته گزارش شده داروهای سولفا فراهم کرده‌اند. واکنش‌ها از نظر نیمه عمر و استفاده معمول دارو بررسی شدند. از ۸۳۳۹ مورد گزارش شده بین سال ۱۹۶۸ و ۱۹۸۸، ۱۲۷۲ مورد یعنی ۱۵ درصد نارسایی خونی، ۳۷۳۷ (۴۵ درصد) اختلال‌های پوستی و ۵۷۸ (۷ درصد) درگیری کبدی بود. این عوارض جانبی در همه دسته‌های داروهای سولفا البته با نسبت‌های مختلف دیده می‌شود. (۴۲ درصد) ۳۵۲۵ مورد از آن‌ها به‌عنوان جدی طبقه‌بندی شدند. نسبت موارد کشنده یا CFR (case fatality rate) ۱:۱۵ موارد جدی بود و در بیمارانی که اختلال گلبول‌های سفید داشتند، بیشتر و نسبت آن (۱:۷) بود. داروهایی که نیمه عمرهای دفع طولانی داشتند، نسبت موارد کشنده بیشتری داشتند (به‌خصوص پس از واکنش‌های پوستی).

که در درمان عفونت‌ها به کار رفتند ولی امروزه به علت عوارض جانبی شایع‌شان کمتر استفاده می‌شوند(۶). سولفونامیدها از واکنش سولفونیل کلراید با آمونیاک یا یک آمین به وجود می‌آیند. از نظر ساختمانی داروهای سولفونامیدی ضدباکتری با سولفونامیدهای فاقد این اثر فرق دارند و سبب واکنش‌های حساسیتی بیشتری می‌شوند. بنابراین خیلی از داروهای سولفای فاقد اثر ضدباکتریایی در افراد دارای حساسیت به داروهای سولفای با اثر ضدباکتری مشکلاتی را ایجاد نخواهند کرد (۶) ولی با توجه به تحقیقات اشتروم و آپتر (Strom & Apter) بیماران با سابقه حساسیت به داروهای سولفونامیدی با اثر ضدباکتری تقریباً سه برابر کسانی که فاقد چنین سابقه‌ای بودند خطر حساسیت به داروهای سولفونامیدی فاقد اثر ضدباکتری نشان می‌دهند (۷) پس مصرف این داروها (به‌خصوص دزهای اولیه) باید با دقت و نظارت کامل باشد.

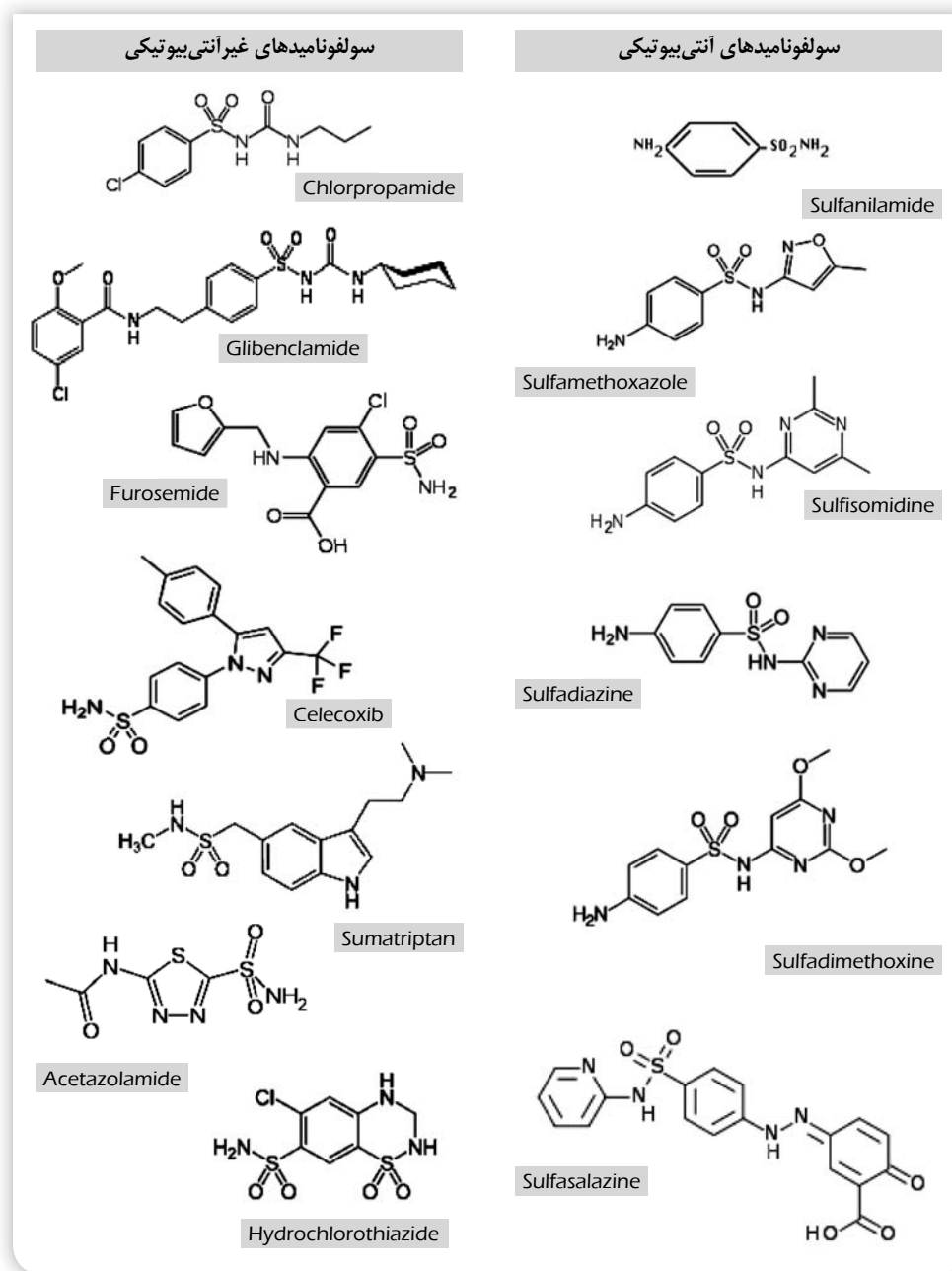
دو بخش از ساختمان شیمیایی داروهای ضدباکتری سولفونامیدی که در واکنش حساسیت درگیر هستند به دسته آنها ارتباط دارند.

■ **بخش اول - N1** هسته هتروسیکل است که سبب واکنش حساسیت مفرط می‌شود.

■ **بخش دوم - N4** ازت گروه آمینو است که در مسیرهای آرایش فضایی ویژه (stereospecific) متابولیت‌های فعالی را تشکیل می‌دهد که هم سبب سیتوتوکسیسیته مستقیم (Direct cytotoxicity) و هم باعث پاسخ‌های ایمونولوژیک می‌شوند. سولفونامیدهایی که به‌عنوان ضدباکتری مصرف نمی‌شوند، فاقد هر دو این ساختمان‌ها هستند

۹/۹ درصد بعد از دریافت داروی سولفونامیدی که به‌عنوان ضدباکتری مصرف نمی‌شود، واکنش حساسیتی داشتند. از بیمارانی که بعد از داروی سولفونامیدی با اثر ضدباکتری واکنش حساسیت نداشتند، ۳۱۵ نفر (۱/۶ درصد) بعد از دریافت داروی سولفونامیدی فاقد اثر ضدباکتری، واکنش حساسیتی داشتند. وقتی عوامل دیگر حذف شود بیماران با سابقه حساسیت به داروهای ضدباکتری سولفونامیدی تقریباً سه برابر کسانی که فاقد چنین سابقه‌ای بودند، خطر حساسیت به داروهای سولفونامیدی که به‌عنوان ضدباکتری مصرف نمی‌شوند، نشان می‌دهند (۷). وقتی به بیمارانی که داروهای سولفا با اثر ضدباکتری و متعاقب آن یک پنی‌سیلین مصرف کرده‌اند، توجه می‌گردد. آنها که سابقه حساسیت به داروهای سولفونامیدی با اثر ضدباکتری داشته‌اند، خطری بیشتری برای بروز حساسیت پس از مصرف پنی‌سیلین دارند. محققان نتیجه گرفتند که سابقه حساسیت به داروهای سولفا با اثر ضدباکتری نشانه‌ای برای وجود حساسیت به سایر داروها است. این خطر مربوط به آمادگی به واکنش‌های حساسیتی است تا واکنش متقاطع (cross-reactivity) (۷).

حساسیت به سولفونامیدها با حساسیت به سولفیت‌ها اساساً متفاوت است، زیرا سولفونامیدها و سولفیت‌ها مواد شیمیایی کاملاً متفاوتی هستند. کسی که به سولفیت‌ها حساسیت دارد، بیشتر از سایر افراد، مستعد حساسیت به سولفونامیدها نخواهد بود (۱). سولفونامیدها، گروه دارویی شامل داروهای با یا بدون خصوصیت ضدباکتری هستند. داروهای سولفونامیدی با اثر ضدباکتری اولین داروهای بودند



شکل ۲ - ساختمان شیمیایی چند سولفونامید

(۸). در شکل (۲) فرمول گسترده چند سولفونامید ملاحظه می‌شود. در جدول (۱) داروهای مشهوری که حاوی بخش سولفونامیدی هستند، مشاهده می‌گردد. داروهای سولفونامیدی دیگری که در فهرست بالا موجود نیستند، هم وجود دارند. به عنوان مثال، داروی ضد میگرن سوماتریپتان و یا داپسون که به صورت درمان چند دارویی یا MDT (Multidrug therapy) در جذام، پنومونی پنوموسیستیک کارینی و مالاریا به کار می‌رود

جدول ۱

داروهایی که ممکن است عوارض حساسیت ایجاد کنند	دسته‌بندی داروهای سولفونامیدی
سولفادیازین (sulfadiazine) سولفامتوکسازول (sulfamethoxazole) سولفاسالازین (sulfasalazine) سولفامتوکسازول (sulfamethoxazole) سولفاسالازین (sulfasalazine) سولفاسوکسازول (sulfisoxazole) سولفاستامید (sulfacetamide) سولفانیل‌امید (sulfanilamide) سولفاتیازول (sulfathiazole) سولفابنزامید (sulfabenzamide)	آنتی بیوتیک‌های سولفونامیدی
هیدروکلرتیازید (hydrochlorothiazide) کلرتیازید (chlorthiazide) متولازون (metolazone) کلرتالیدون (chlortalidone) اینداپامید (indapamide) متی‌کلوتیازید (methyclothiazide)	مدرهای تیازیدی
فوروزماید	مدرهای لوپ
کلرپروپامید (chlorpropamide) تولبوتامید (tolbutamide) تولزامید (tolazamide) گلی‌پی‌زاید (glipizide) گلی‌بوراید (glyburide)	داروهای سولفونیل‌اوره
استازولامید (acetazolamide)	مهارکننده‌های کربونیک‌انیدراز

یک داروی سولفونامید فاقد اثر ضدباکتری است. اگرچه هیچ گزارشی مبنی بر واکنش نسبت به Celecoxib در بیماران حساس به داروهای سولفا وجود ندارد، ملاحظات نظری حکم می‌کند که بیماران حساس به این داروها از مصرف این دارو خودداری کنند.

■ سولفاسالازین

سولفاسالازین سولفونامیدی است که در بیماری التهابی روده و آرتريت روماتوئید به کار می‌رود. افراد حساس به داروهای سولفا از مصرف این دارو باید خودداری کنند.

■ سوماتریپتان (Sumatriptan)

سوماتریپتان که برای درمان سردردهای میگرنی به کار می‌رود، از نظر ساختمانی متعلق به سولفونامیدها است، شواهدی مبنی بر افزایش خطر واکنش به این دارو در افراد حساس به داروهای سولفا وجود ندارد (۶) ولی سولفهموگلوبینمیا با این دارو رخ می‌دهد.

■ زونیساماید (Zonisamide)

این دارو در درمان تشنج به کار می‌رود. با عوارض پوستی شدیدی که در واکنش به ترکیبات سولفا دیده می‌شود، همراه است. افراد حساس به داروهای سولفا از مصرف این دارو باید خودداری کنند (۶).

■ حساسیت به داروهای سولفا چقدر شایع است؟

شیوع کلی واکنش‌های دارویی به داروهای

نیز ساختمان سولفونامیدی دارند. به‌طور کلی، افراد حساس به داروهای سولفا یا داروهای وابسته به سولفونامیدها باید پیش از آغاز مصرف هر داروی جدیدی همیشه به وسیله پزشک یا داروساز بررسی شوند (۶). در افراد با سابقه حساسیت به یک سولفونامید ضدباکتری سایر سولفونامیدهای ضدباکتری نیز باید منع شوند. آنتی‌بیوتیک‌های موضعی سولفا مثل قطره‌های چشمی / شامپوها / کرم‌های سولفاستامید، کرم سیلور سولفودیازین و محصولات واژینال سولفانیل آمید می‌باشند (۶).

■ مدرها

احتمال ایجاد حساسیت به داروهای مدر سولفونامیدی در افراد حساس به سولفونامیدهای ضدباکتری کم است ولی اگر فردی با سابقه حساسیت به یک مدر پیدا کند، توصیه می‌شود که اولین دوز دارو زیر نظارت دقیق پزشکی مصرف شود.

■ سولفونیل اوره‌ها

داروهای خوراکی ضددیابت نظیر کلر پروپامید گلی‌بوراید و گلی‌پی‌زاید از نظر ساختمانی شبیه سولفونامیدها هستند. با وجود این، گزارش‌های کمی از ایجاد مشکلاتی در بیماران حساس به سولفا توسط این داروها وجود دارد و این داروها عموماً تحمل می‌شوند.

■ Celecoxib (Celebrex®)

Celecoxib، مهارکننده COX-2 پرترفداری که برای درمان آرتريت و کنترل درد به کار می‌رود

مختلف را هم تحت تاثیر قرار می‌دهد و سبب کاهش گلبولهای سفید، گلبولهای قرمز و پلاکت‌ها به روشی با واسطه ایمنی می‌شود (۶).

■ چگونه حساسیت به داروهای سولفا تشخیص داده می‌شود؟

آزمایش پوستی یا خونی برای تشخیص حساسیت به داروهای سولفا وجود ندارد. بنابراین تشخیص وقتی صورت می‌پذیرد که فردی داروی سولفا مصرف کرده، علائمی که در حساسیت به داروی سولفا دیده می‌شود را بروز دهد (۶).

■ چگونه حساسیت به داروهای سولفا درمان می‌شود؟

در بیشتر موارد، اگر شخصی دچار عوارض ناخواسته داروهای سولفا شود، آن داروها باید قطع شوند. نشانه‌های ایجاد شده به‌خصوص در مورد سندروم استیونس - جانسون (Stevens-Johnson syndrome) یا نکرز اپیدرمی سمی (toxic epidermal necrolysis) باید درمان شوند. در بعضی موارد، که داروهای سولفا برای درمان عفونت‌های خاصی لازم هستند، می‌توان شخص را حساسیت زدایی کرد. این امر با تجویز ابتدایی مقادیر خیلی کم دارو و افزایش مقادیر دارو در طی زمان و در نتیجه، ایجاد تحمل به آن صورت می‌پذیرد. همچنین می‌توان با احتیاط داروهای سولفونامیدی را با وجود عوارض جانبی ناخواسته ادامه داد. البته این قبیل بیماران باید تحت نظر متخصص آلرژی که در حساسیت به داروها دارای تجربه است باشند (۶). پژوهشگران مشاهده کرده‌اند که افراد حساس

ضدباکتری سولفونامیدی تقریباً ۳ درصد، مثل آنتی‌بیوتیک‌های دیگری نظیر پنی‌سیلین است. گروه‌های معینی شامل افرادی که داروهای سولفا را خیلی آهسته متابولیزه می‌کنند و یا مشکلات ایمنی مثل AIDS دارند، خطر بیشتری برای حساسیت به این داروها نشان می‌دهند (۶).

■ چه نشانه‌هایی در حساسیت به داروهای سولفا شایع است؟

□ واکنش‌های پوستی

بیشترین واکنش‌های ناخواسته شایع به داروهای سولفا واکنش‌های پوستی هستند. این واکنش‌ها از راش‌های خوش‌خیم گرفته تا سندرم استیونس - جانسون^۱ و نکرز اپی‌درمی سمی که تهدیدکننده زندگی هستند، می‌باشند. کهیر و افزایش حساسیت به نور خورشید (Photosensitivity) هم ممکن است وجود داشته باشد. اگر با وجود راش خفیف مصرف داروی سولفا ادامه یابد، این احتمال وجود دارد که راش به عوارض پوستی شدیدتر بدل شود.

□ آسیب کلیه و کبد

افرادی که به داروهای سولفا حساسیت دارند ممکن است به علت این داروها نوعی هیپاتیت و نارسایی کلیوی در آنها ایجاد شود.

□ عوارض ریوی

حساسیت به داروهای سولفا ریه را هم با عوارض شبه پنومونی، بدترشدن حالت آسم و پدید آمدن واسکولیت متاثر می‌سازد.

□ عوارض خونی

حساسیت به داروهای سولفا، سلول‌های خونی

تولبوتاماید در بیمارانی که کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز در آن‌ها شناخته نشده بود، پیشنهاد گردیده تا در مورد بیماران شناخته شده دیابتی حتماً جانشینی از دسته دارویی دیگری بجز سولفونامیدها در نظر گرفته شود (۹). همولیز پس از مصرف گلی‌بوراید (گلی‌بن‌کلامید) در افراد مبتلا به دیابت ملیتوس و کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز نیز گزارش شده است.

یک گزارش موردی وجود دارد که نشان‌دهنده ایجاد کم‌خونی همولیتیک پس از مصرف دو بار در روز کرم سیلور سولفادیازین (SSD) توسط شخص مبتلا به کمبود (G6PD) است. در مورد مصرف ژل واژینال تریپل - سولفا در فرد مبتلا به کمبود (G6PD) نیز باید احتیاط لازم صورت گیرد و قبل از مصرف این دارو با پزشک یا داروساز در مورد کمبود G6PD و یا سابقه حساسیت به سایر سولفونامیدها مشورت شود با وجودی که گزارشی از خطر برای اطفال سالم وجود ندارد ولی این دارو ممکن است اثرات ناخواسته‌ای روی نوزادان بیمار، نارس یا نوزادانی که اختلالاتی نظیر یرقان، بیلی‌روبین بالا یا آن‌ها که کمبود G6PD دارند، به وجود آورد.

■ سولفهموگلوبینمیا

(Sulfhemoglobinemia)

موقعیت نادری است که در آن سولفهموگلوبین (SulfHb) در خون زیاد می‌شود، سولفهموگلوبین رنگدانه سبز مشتق از هموگلوبین است که نمی‌تواند به صورت طبیعی و کارا برگردد و حتی مقادیر کم آن نیز سبب سیانوز می‌شود. وقتی سولفید هیدروژن (H2S) یا یون‌های سولفاید و یون‌های فریک در

به داروهای ضدباکتری سولفونامیدی که به داروهای سولفای فاقد اثر ضد میکروبی حساسیت دارند، سه برابر افرادی که حساسیت ندارند، است و تعداد افراد حساس به داروهای ضدباکتری سولفونامیدی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند، چهار برابر افرادی است که حساسیت ندارند، محققان نتیجه گرفتند که داشتن سابقه حساسیت به داروهای ضدباکتری سولفونامیدی نشانه‌ای از افزایش خطر حساسیت به سایر داروها می‌باشد. به نظر می‌رسد این امر مربوط به داشتن زمینه حساسیت است تا وجود یک واکنش متقاطع (cross-reactivity) به داروهای با ساختمان سولفا.

داروهای سولفا معمولاً به لحاظ ملکول حساسیت‌زا نیستند و مکانیسم حساسیت داروهای سولفونامیدی با واسطه سیستم ایمنی می‌باشد. وقتی یک سولفونامید در بدن متابولیزه می‌شود دارو قادر به اتصال به پروتئین‌های انسان، تشکیل یک ملکول بزرگ و امکان آغاز یک پاسخ ایمنی است (۱).

■ سولفونامیدها و کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز

سولفونامیدها از جمله موادی هستند که در افرادی که کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز دارند، ایجاد همولیز می‌کنند. هر چند همولیز بیشتر با داروهای ضدباکتری سولفونامیدی دیده می‌شود، مصرف سایر داروهای سولفونامیدی مانند تیازیدها، سولفونیل‌اوره‌ها مثل گلی‌بن‌کلاماید و تولبوتاماید (۹)، فوروزماید از مدرهای لوپ نیز باید با احتیاط صورت گیرد. در گزارش مبنی بر همولیز ناشی از

منابع

1. UIC College of Pharmacy Drug Information Center. Is there a difference between sulfa and sulfite allergies? [Online]. Available from URL: <https://www.uic.edu/pharmacy/services/di/sulfa.htm>
2. Deichman WB. Gerarde HW. Toxicology of Drugs and Chemicals. 4th eds. Academic Press. 1969. cited in MSM Methyl-Sulfonyl-Methane Available from site : <http://www.usvitamin.com/MSM.htm>
3. Papaioannou R. Pfeiffer C. Sulfite Sensitivity—Unrecognized Threat:—Is Molybdenum Deficiency the Cause? *J Orthomol Psych* 1984; 13(2): 105 – 110.
4. Twarog F. Leung D. Anaphylaxis to a Component of Isoetharine (Sodium sulfite). *J Am Med Assoc* 1982; 248: 2030-2031.
5. Sohler A. Biochemical Effects of Molybdenum Supplementation. *Fed Proc* 1983; 42 (4): 3075.
6. More D. What is sulfa allergy? [On line]. 2007 Apr 28 Available from URL: <http://allergies.about.com/od/medicationallergies/a/sulfa.htm>
7. Strom B. Apter A. Allergy to sulfa antibiotics may indicate a predisposition to allergic reactions to other drugs, not just to those that are sulfa-based. *LDI Issue Brief* 2006; 11(7): 6. Online]. 2006 Available from URL:http://www.upenn.edu/ldi/issuebrief11_7.pdf
8. Brackett CC. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (7): 856–70.
9. Mylan Pharmaceuticals Inc. Tolbutamide [online]. 2008 [cited 2009 feb 12]. Available from URL: <http://www.drugs.com/pro/tolbutamide.html>



خون ترکیب می‌شوند، خون قادر به حمل اکسیژن نمی‌باشد. علامت سولفهموگلوبینمیا شامل مایل به آبی یا سبز شدن خون، پوست و غشاهای مخاطی (حتی زمانی که آزمایش خون و شمارش گلبول‌ها غیرطبیعی نباشد) است. سولفهموگلوبین وقتی تشکیل می‌شود که یک اتم سولفور داخل حلقه پورفیرین گروه هم (haem group) می‌شود. تشکیل سولفهموگلوبین می‌تواند به علت داروها شامل سولفونامیدها باشد مثلاً مصرف مقدار زیادی سوماتریتان که حاوی بنیان سولفونامیدی است. نه متهموگلوبین نه سولفهموگلوبین نمی‌توانند اکسیژن را حمل کنند به همین دلیل باعث سیانوز شخص مبتلا می‌شوند. سولفهموگلوبین عموماً به وسیله تعویض گلبول قرمز پیر با گلبول جوان در یک چرخه طبیعی و در موارد شدید به وسیله آنفوزیون خون می‌تواند برطرف شود.

زیرنویس

۱. سندرم استیونس - جانسون (Stevens-Johnson syndrome) یا اریتما مولتی - فورم شدید (Erythema multiforme major) که با نام نکروز اپیدرمی سمی نیز نامیده می‌شود، نارسایی پوستی مربوط به واکنش حساسیت است و در واکنش به داروها عفونت‌ها یا بیماری‌ها به وجود می‌آید. داروها شامل: باربیتورات‌ها (Barbiturates)، پنی‌سیلین‌ها (Penicillins) فنی‌توین (Phenytoin)، سولفونامیدها (sulfonamides) عفونت‌ها شامل: هرپس سیمپلکس (Herpes simplex) مایکوپلاسما (Mycoplasma) اریتما مولتی فورم در کودکان و افراد جوان بیشتر روی می‌دهد. شکل شدیدتر بیماری معمولاً به علت واکنش به داروها روی می‌دهد و میزان مرگ بالایی دارد.