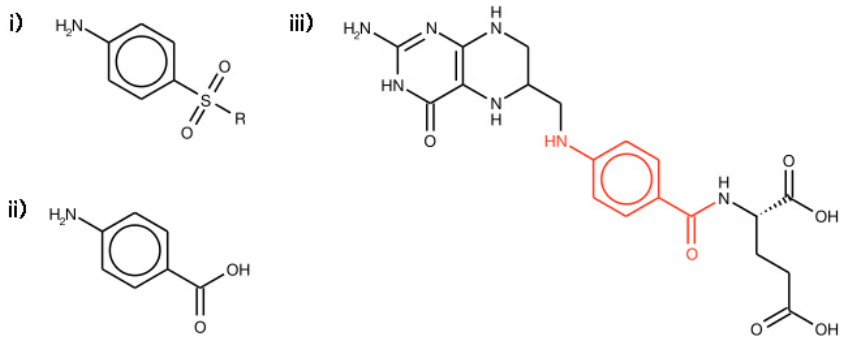
Sulfonamide Group

Sulfonamide group เป็นกลุ่มสารประกอบซึ่งได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี และนิยมนำมาใช้เป็นยาปฏิชีวนะ เนื่องจากสารในกลุ่มดังกล่าวสามารถออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อจุลชีพ ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และโปรโตซัวบางชนิด รวมทั้งยังมีราคาไม่แพง Sulfonamides มีโครงสร้างหลักเป็น *p*-Aminobenzene sulfonamide (Sulfanilamide) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ *p*-Aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (Precursor molecule) ที่แบคทีเรียใช้ในการสังเคราะห์ Folic acid สารกลุ่ม Sulfonamides มีหมู่ฟังก์ชัน (functional groups) 2 หมู่ คือ หมู่เอมีน (Amine, $-NR_2$) และหมู่ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide, $-SO_2NHR$)



ภาพที่ 1 โครงสร้างของ i) Sulfonamides ii) PABA และ iii) Folic acid

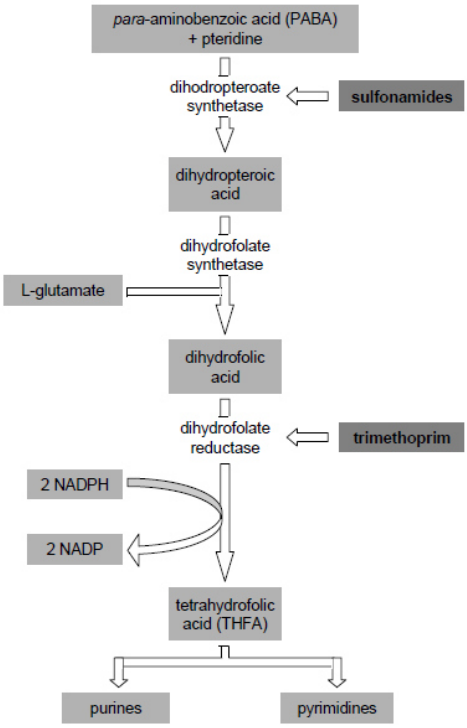
<u>ประวัติความเป็นมา</u>

จุดเริ่มต้นในการนำสารกลุ่ม Sulfonamides มาใช้ในการรักษาอาการติดเชื้อแบคทีเรียทั้งในมนุษย์และสัตว์ เกิดขึ้นในปี ค.ศ. 1932 Fritz Mietzsch และ Josef Klarer นักเคมีชาวเยอรมันได้ทำงานวิจัยในห้องปฏิบัติการของบริษัท Bayer AG เพื่อหาสารในกลุ่ม Azo dyes (สารซึ่งมีหมู่ฟังก์ชัน R-N=N-R') ที่มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรีย และได้ทำการสังเคราะห์สาร Sulfonamidochrysoidine ซึ่งภายหลังรู้จักกันในชื่อทางการค้าว่า Prontosil โดยในปี ค.ศ. 1933 ได้มีการนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *Staphylococcal septicaemia* อย่างประสบความสำเร็จในมนุษย์เป็นครั้งแรกโดย Richard Förster หนึ่งในนักวิจัยชาวเยอรมันของ Düsseldorf Medical Academy's Dermatological Clinic

ในปี ค.ศ. 1935 Gerhard Domagk นักพยาธิวิทยาและนักแบคทีเรียวิทยาชาวเยอรมันได้ค้นพบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcal* ในหนู และเชื้อ *Staphylococcal* ในกระต่ายของ Prontosil และยังค้นพบว่าสารนี้ไม่มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลอง (*in vitro*) แต่ออกฤทธิ์ในการรักษาในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) เนื่องจาก Prontosil จะถูกเมตาโบไลซ์ให้อยู่ในอนุพันธ์ที่สามารถยับยั้งการสร้าง Folic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่จำเป็นต่อการสังเคราะห์ไพริมิดีน (Pyrimidine) และพิวรีน (Purine) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของสารพันธุกรรม DNA (Deoxyribonucleic acid) และ RNA (Ribonucleic acid) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมเมตาบอลิซึมและการถ่ายทอดพันธุกรรมของเซลล์

กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อสารประกอบ Sulfonamides เข้าสู่ร่างกายจะจับกับเอนไซม์ Dihydropteroate synthetase แทน PABA โดยออกฤทธิ์แข่งขันแบบย้อนกลับได้ (Reversible competitive inhibition) สารที่เกิดขึ้นจะมีรูปร่างคล้าย Folic acid (Analogue folic acid) แต่ไม่สามารถใช้เป็นสารตั้งต้นในขั้นตอนต่อไปในการสังเคราะห์ Folic acid ได้ สาเหตุที่การใช้สารในกลุ่ม Sulfonamides มีความจำเพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์ (Selective toxicity) ต่อแบคทีเรีย เนื่องจากแบคทีเรียส่วนใหญ่จะทำการสังเคราะห์ Folic acid เพื่อใช้ในการดำรงชีวิต จึงไม่มีความสามารถเหมือนมนุษย์หรือสัตว์ที่สามารถดูดซึม Folic acid มาใช้จากอาหารได้ เมื่อกระบวนการสังเคราะห์ Folic acid ถูกยับยั้ง จะส่งผลให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโตและไม่สามารถขยายตัวได้ ด้วยเหตุนี้ จึงกล่าวได้ว่า Sulfonamides ไม่ได้มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Bactericidal) เพียงแต่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโต (Bacteriostatic) ของแบคทีเรียเท่านั้น



ภาพที่ 2 การยังยั้งกระบวนการสังเคราะห์ Folic acid

จากการค้นพบประสิทธิภาพในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียของสารกลุ่ม Sulfonamides ทำให้ Domagk ได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาหรือการแพทย์ ในปี ค.ศ. 1939 หลังจากที่ Domagk ได้ทำการทดลองสารประกอบ Sulfonamides ในกลุ่ม Azo dyes มากกว่า 1,000 สาร เป็นระยะเวลา 5 ปี หลังจากนั้นได้มีการสังเคราะห์สารกลุ่ม Sulfonamides เพื่อใช้เป็นยาปฏิชีวนะ โดยมุ่งเน้นให้มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขึ้น (Board spectrum) มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียสูงขึ้น (High potency) ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น (Prolonged action) รวมทั้งละลายในปัสสาวะได้ดี (Greater urine solubility) เนื่องจากสารกลุ่ม Sulfonamides ละลายในสารละลายที่เป็นกรดได้ดีกว่าสารละลายที่เป็นเบส

จึงอาจเกิดการตกตะกอนของสารดังกล่าวที่ไต (Crystalline) โดยความแตกต่างในคุณสมบัติทางเคมี การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และคุณสมบัติในการต้านเชื้อแบคทีเรียของสารกลุ่ม Sulfonamides จะขึ้นอยู่กับหมู่ R ของหมู่ฟังก์ชัน $-SO_2NH-R$

Potentiated Sulfonamides

นอกจากนี้ยังพบว่าสารประกอบผสมของ Sulfonamides กับ Ormethoprim หรือ Trimethoprim มีคุณสมบัติในการต้านเชื้อจุลชีพที่สูงมากกว่าการใช้สารใดสารหนึ่งเพียงอย่างเดียว เนื่องจากสารทั้งสองกลุ่มมีฤทธิ์เสริมกัน (Synergistic effects) ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและการขยายตัวของแบคทีเรีย โดยสาร Ormethoprim หรือ Trimethoprim จะทำหน้าที่เป็น Potentiator โดยจับกับเอนไซม์ Dihydrofolate reductase ทำให้กระบวนการสังเคราะห์ Folic acid ถูกยับยั้ง สารประกอบผสมของ Sulfonamides กับ Potentiator ถูกเรียกว่า Sulfonamides ที่มีฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น (Potentiated Sulfonamides)

การดื้อยาในกลุ่ม Sulfonamides ของเชื้อแบคทีเรีย

เชื้อแบคทีเรียมีกลไกในการดื้อยาในกลุ่ม Sulfonamides โดยการกลายพันธุ์ในระดับโครโมโซม (Chromosomal mutations) และโดยกลไกการส่งผ่านยีนส์ต้านทานหรือยีนส์ดื้อยา (Resistant gene) ระหว่างแบคทีเรีย ยีนส์ดื้อยานี้อยู่ในพลาสมิด (Plasmid) ซึ่งเป็นสารพันธุกรรมของแบคทีเรีย

การกลายพันธุ์ระดับโครโมโซมทำให้เกิดการยังยั้งการจับกับเอนไซม์ Dihydropteroate synthetase ของสารกลุ่ม Sulfonamides เนื่องจากการกลายพันธุ์ทำให้เอนไซม์ดังกล่าวมีโครงสร้างเปลี่ยนไป การจับกันของ Sulfonamides กับเอนไซม์จึงลดลง นอกจากนี้การกลายพันธุ์ยังอาจก่อให้เกิดการสร้าง PABA สูงมากขึ้น เนื่องจากสารประกอบ Sulfonamides และ PABA ออกฤทธิ์แข่งขันแบบย้อนกลับได้ ในการจับกับเอนไซม์ Dihydropteroate synthetase เมื่อปริมาณ PABA มีสูงขึ้น การยับยั้งการเข้าจับของ PABA กับเอนไซม์โดย Sulfonamides จะมีประสิทธิภาพลดลง

ส่วนกลไกการส่งผ่านยีนส์ดื้อยาส่งผลให้เกิดการการยังยั้งการจับกับเอนไซม์ Dihydropteroate synthetase ของยาในกลุ่ม Sulfonamides เช่นเดียวกัน

การตรวจวิเคราะห์สารกลุ่ม Sulfonamides

กรมประมง โดยกองตรวจสอบคุณภาพสินค้าประมง มีความสามารถในการวิเคราะห์สารในกลุ่ม Sulfonamides, Ormethoprim และ Trimethoprim ที่มีปริมาณตั้งแต่ 20 µg/kg จนถึง 500 µg/kg โดยเทคนิค LC/MS/MS และได้รับการรับรองภายใต้มาตรฐาน ISO/IEC 17025 : 2005 จากผลการตรวจวิเคราะห์การตกค้างของสารในกลุ่มดังกล่าวในสัตว์น้ำและผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำส่งออก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 – 2558 โดยกรมประมง ไม่พบการตกค้างของสารดังกล่าว แต่เนื่องจากสารในกลุ่ม Sulfonamides มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้ดี (Protein binding properties) ทำให้อาจจะเกิดการสะสมของสารในกลุ่มดังกล่าวใน

เนื้อเยื่อสัตว์ได้ จึงควรเฝ้าระวังการตกค้างของสารในกลุ่มดังกล่าว โดยการสุ่มตัวอย่างสัตว์น้ำและผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำเพื่อตรวจวิเคราะห์สารดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง

มาตรฐานของประเทศต่างๆ

ประเทศต่างๆได้กำหนดปริมาณของสารในกลุ่ม Sulfonamides ที่อนุญาตให้ตรวจพบได้ในสัตว์น้ำและผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำแตกต่างกัน โดยประเทศส่วนใหญ่จะอนุญาตให้ตรวจพบสารในกลุ่ม Sulfonamides ได้ไม่เกิน 100 µg/kg ส่วน Trimethoprim และ Ormethoprim ไม่เกิน 50 หรือ 100 µg/kg แล้วแต่ความเข้มงวดของแต่ละประเทศผู้นำเข้า

ตารางที่ 1 มาตรฐาน Sulfonamides ในผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำของประเทศคู่ค้า

ประเทศ	สารตกค้าง	ชนิดสัตว์	ปริมาณสูงสุดที่กำหนด
เกาหลีใต้	Sulfonamides	ปลา	100 µg/kg
	Trimethoprim	ปลา และสัตว์น้ำที่มีเปลือกแข็ง	50 µg/kg
	Ormethoprim	ปลา	100 µg/kg
แคนาดา	Sulfonamides - Sulfadiazine - Sulfadimethoxine	เนื้อปลาแซลมอน	100 µg/kg
	Ormethoprim	เนื้อปลาแซลมอน	100 µg/kg
	Trimethoprim	เนื้อปลาแซลมอน	100 µg/kg
	Sulfonamides (สารประกอบ Sulfonamides อื่นๆที่ไม่ใช่ Sulfadiazine และ Sulfadi-methoxine)	สัตว์น้ำ และสัตว์น้ำที่มีเปลือกแข็ง	ห้ามตรวจพบเกินค่า LOD
ไต้หวัน	Sulfonamides		
	- Sulfadimethoxine	- เนื้อปลา และกุ้ง	100 µg/kg
	- Sulfamonomethoxine	- เนื้อปลา เต่า กบและคางคก	100 µg/kg
	Ormethoprim	เนื้อ ตับ ไต และไขมันของปลาดุก ปลาแซลมอน	100 µg/kg

ประเทศ	สารตกค้าง	ชนิดสัตว์	ปริมาณสูงสุดที่กำหนด
เวียดนาม	Sulfonamides (สารประกอบทุกชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่ม Sulfonamides)	เนื้อของสัตว์น้ำ	100 µg/kg
	Trimethoprim	เนื้อของสัตว์น้ำ	50 µg/kg
	Ormethoprim	ผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำ	50 µg/kg
สหภาพยุโรป	Sulfonamides (สารประกอบทุกชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่ม Sulfonamides)	สัตว์ทุกชนิดที่นำมาผลิตเป็นอาหาร (เนื้อ ไขมัน ตับ และไต)	100 µg/kg
	Trimethoprim	สัตว์ทุกชนิดที่นำมาผลิตเป็นอาหาร ยกเว้นสัตว์จำพวกม้า	50 µg/kg
สหรัฐอเมริกา	Sulfonamides - Sulfamerazine	ปลาเทราท์	ห้ามตรวจพบ
	สารประกอบผสมของ Sulfadimethoxine และ Ormethoprim	เนื้อปลาแซลมอนและปลาดุก	100 µg/kg (สารแต่ละชนิด)
แอฟริกาใต้	Sulfonamides (สารประกอบทุกชนิดที่จัดอยู่ในกลุ่ม Sulfonamides)	สัตว์น้ำ	100 µg/kg
	Trimethoprim	สัตว์น้ำ	50 µg/kg

เอกสารอ้างอิง

กองตรวจสอบคุณภาพสินค้าประมง กรมประมง. 2558a. ยาต้านจุลชีพ. Available in : http://www.fisheries.go.th/quality.

กองตรวจสอบคุณภาพสินค้าประมง กรมประมง. 2558b. มาตรฐานผลิตภัณฑ์สัตว์น้ำทางเคมี. Available in : http://www.fisheries.go.th/quality/std%20chem.html.

นันทวรรณ กิติกรรณากรณ์. มหาวิทยาลัยนเรศวร. 2545. เภสัชวิทยาของยา Sulfonamides และ Trimethoprim. Available in : http://drug.pharmacy.psu.ac.th/articleprofile.asp?ID=103.

Canadian Food Inspection Agency, Fish Products Standards and Methods Manual of August 2014. Appendix 3 Canadian Guildlines for Chemical Contaminants and Toxins in Fish and Fish Products. Available in : http://www.inspection.gc.ca/DAM/DAM-foodaliments/STAG-ING/text-texte/fish_man_standardsmethods_appendix3_1406403090196eng.pdf - Access in 20 April 2015.

Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009. Pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. Available in : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_en.pdf - Access in 29 July 2015.

Lesch J. E. 2007. THE FIRST MIRACLE DRUGS - How the Sulfa Drugs Transformed Medicine. Oxford University Press, Inc. Oxford, New York.

Wang J., J. D. MacNeil and J. F. Kay. 2012. Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food. *John Wiley & Sons, Inc.* New Jersey, Canada.

จัดทำโดย

น.ส. ประภาสิริ ดลบันดาลโชค
กลุ่มพัฒนาระบบตรวจสอบคุณภาพทางเคมี
โทร. 0 2562 0600 ต่อ 13303
โทรสาร 0 2558 0139