

NİTROFÜRAN TÜREVİ İLAÇLARIN KİMYASAL, FARMAKOLOJİK VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE DÜŞÜNCELER

Erdoğan Ertürk*

Some Thoughts on the Chemical, Pharmacological, and Biological characteristics of Nitrofuran Drugs

Summary: Historical development, general chemistry, biochemical, metabolic or enzymatic reactions, mechanisms of bactericidal action and/or biological activity of 5-Nitrofuran derivatives (already in use, or drug candidats) are discussed in detail.

Giriş

İkinci Dünya Savaşı sırasında adi stafilokok ve streptokok (özellikle *St. aureus* - Golden killer, ve *Str. pyogenes*) enfeksiyonları çok yüksek sayıda ölümlere sebep olmuş ve bu etkenlerle savaşta daha etkili bakterisit ilaçların bulunmasına yol açacak araştırmaları başlatmıştır (18). Bu amaçla 1940 yıllarında başlayan kimyasal çalışmalar (özellikle Eaton ilaç ve Kimya Endüstrisi Laboratuvarlarındakiler), eskidenberi kullanılan aspirin, fenoller ve sülfonamidlerde esas çekirdek olan Benzen halkasının yarı-aromatik ve heterosiklik Furan (Oxol) ile değiştirilebilme imkânını telkin etmiş (39) ve 1944 te Dodd ile Stillman (19) 5-Nitrofuran türevlerinin mikrop öldürücü karakterini bulmuştur. Furan beşli halkasının 5 nci karbonuna eklenen Nitro grubunun getirdiği bu bakterisit etkinin halkada iki numaralı karbona yapılabilecek eklemeler ile yitirilmediğini, buraya aldehit (5-Nitro-2-füraldehit), karboksil (5-Nitro-2-füroik asit), yada daha iri gruplar (5-Nitro-2-füraldehitsemikarbazon)** eklenebileceğini meydana çıkardılar. Bunlar arasında sonki hücre zarı ve yanıklarda şekillenen eskarlardan kolaylıkla emilebildiği için özellikle deri enfeksiyonları ve yanıklar tedavisinde son derece başarı gösterdi (26, 38, 53, 61) ve

* A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojikanotomi Kürsüsü Dr. Asistanı, Ankara, Türkiye.

** Furasin adlı ilaç

hazırlanan merhemleriyle vücudunun tamamının yanmış bulunduğu bazı hastaların kurtulduğu bildirildi (30). Daha sonraları birçok mantar (23, 60) ve paraziter enfeksiyonda da başarıyla kullanılabilceği anlaşılan (4, 28, 39) bu maddenin metastaz yapmış olsalar bile insanlarda testis tümörleri tedavisinde çok faydalı bir ilaç olduğu ve hastaların hayatını kurtardığı çeşitli ülkelerden birçok araştırmacı tarafından rapor edildi (25, 29, 58, 63).

İşte bu büyük başarılar yeni daha birçok nitrofüran türevi ilaç yapılmasına sebep olmuş ve bugün sidik yolları enfeksiyonları tedavisinde, bazı olaylarda diğer antibiyotiklere rezistan olan hastalık etkenlerinin dahi yenilmesini sağlayan harika ilaç Füradantin [(5-Nitro-2-fürfüridenamino)hidantoin] pratik sahaya sokulmuş oldu (24, 36). Bu ilaç ağızdan, derialtı, damar ve periton içi yollardan verilebilir. Çok kısa bir sürede emilip dokulara dağılır ve hemen hemen hiçbir parçalanmaya uğramadan, böbrek glomerül ve tubül epitellerinden süzülerek idrara geçer. Burada derhal yüksek bir konsantrasyona erişerek bakterisit etkisini gösterir (7, 9, 10, 15, 16, 44, 46). Füradantin de böyle büyük bir başarı kazanması üzerine benzer ilaçlar türetilmeğe geçildi ve fütadantindeki hidantoinin bir oksijeni iki hidrojenle değiştirilip Fütazolidon (Fütokson), buna morfolinometil eklenmesiyle Fütaltadon [5-Morfolinometil-3-(5-Nitro-2-Fütürilidenamino)oksazolid-2-on] gibi yeni ve çok etkili bakterisit ilaçlar meydana getirilmiş ve bugün gerek human gerekse veteriner tıp alanlarında büyük önemde kullanılma sahası bulmuşlardır (8, 9, 14, 39, 48, 60, 65). Fütan halkasının dahi değiştirilebileceği akla gelmiş ve Nitrotiyazoller elde edilmiştir (1, 2) ki bugün Şistozomiyazis'te harika ilaç olarak kullanılan Niridazol (1), yada imidazol girmesiyle Nitroimidazoller yapılabilmiş ve bu kökten elde edilen Dimetridazol, Flajil ve Metronidazol çok kısa bir sürede meşhur ilaçlar olmuşlardır (12, 13, 35, 39). Son zamanlarda 5-Nitrofütan çekirdeğine yan dallar olarak sokulmağa çalışılan tiyazol türevleri (52), amid veya hidrazit yüklü diazol ve triazin, yada bunların asetat şekilleri, gliyoksal ile ikinci bir fütan halkası (6, 17, 27, 57, 65), fütanın benzenle yer değiştirmesi (62) gibi kimyasal manipülasyonlarla çok sayıda antibiyotik madde sentezlenebilmiştir. Böylece değişik yan zincirler eklemekle aktivitenin artması, yada çeşitli hastalık etkenlerine karşı kullanılabilen birçok yeni maddenin bulunması, bu çalışmalarını daha da hızlı bir tempoya geçirdi. Keton şeklinde yanzincirler konarak Antifungal (57), tiyodiyazol veya bunların izomerizasyonu ürünü aril-merkaptotriazin'ler elde edildiler (51). Bazı araştırmacılar ise Nitroimidazol'leri tiyodiazollerle birleştirip yeni antibiyotikler sentezlediler (5).

Pnöymoni (55) ve allerjik bazı reaksiyonlar (44), dışında kötü yan tesirleri pek görülmemiş olan Nitrofüran türevi ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılması için yapılan çalışmalar, Nitro grubunun esas aktif nokta olduğunu (18), hücrede cereyan etmekte olan oksidasyon olaylarında meydana çıkan hidrojenleri kabul edip, bu reaksiyonların hız ve devamını sağladığını, 2-numaralı karbona eklenen çeşitli yan grupların ise getirdikleri yeni yeni fiziko-kimyasal ve elektrobiyolojik karakterlerle hücre zarlarını kolay geçen bu ilaçların etkilerine yön verdiklerini göstermiştir (18, 31). Böylece, meselâ fürasin yanık kabuklarından kolayca geçip, su kaybını da durdurarak devamlı antibiyotik etki yapmakta ve yanıklarla deri enfeksiyonlarında çok yararlı olmaktadır (31). En yüksek etkilerini kendi iyonizasyonları için en uygun pH sınırlarında gösteren nitrofüran türevi ilaçlar (45) kan ve lenf ile bütün dokulara yayılır, hatta plasentayı bile kolayca geçip fötüs'a dahi etki yapabilir (9, 10). Füradantin'in özellikle sidik kesesi yangılarında kullanılması ise, hücre zarını kolayca geçip transizyonal epitelilerin sitoplazmalarında yüksek bir yoğunluğa erişebilmesindedir (15, 16).

Nitrofüran türevi ilaçların hastalık etkenlerine çok şiddetli antibiyotik özellik göstermeleri, bunları tedavi için almakta olan insan ve hayvanlarda ne gibi yan tesirler yapabileceğini düşündürmüştür. Fare barsağı mukoza epiteli, karaciğer, böbrek, dalak ve diğer çeşitli dokular fürasinle inkübasyona sokulmuştur. İnkübasyondan önce ve sonraki fürasin miktarları ölçülmüş, fürasinden meydana gelen metabolik ürünlerin spektroskopik analizleri yapılmış ve nitro grubunun amino şekline indirgendiği, inkübasyon sırasında artan ürik asit artışının ise etkilenen ksantin oksidaz enzimi sayesinde ksantinden meydana getirildiği anlaşılmıştır (3). Kimyasal yoldan da nitrofüranın aminofürana indirgenebileceğinin gösterilmesi (21), bu mekanizmada esas basamağı teşkil eden metabolik indirgenmenin enzimatik yoldan daha kolaylıkla yapılacağını doğrulamıştır. Aminofüranın kısa sürede dayanıp asetilleşme reaksiyonlarına girebilmesi (21), fürasin verilmesi sırasında testis seminifer tübülleri ve adrenal korteks'te şekillenen reverzibl dejenerasyonlar (42), füradantinle meydana geldiği ileri sürülen allerjik konvulsiyonlar ve pnöymoniler (55), bu sınıftan kimyasal maddelerin verildikleri kimselerde glikoz alımına etkiyip karbohidrat metabolizmasını yavaşlattığını düşündürmüştür (41). Fürasin'in pirüvik asit metabolizmasını yavaşlattığı, oksijen kullanımını azalttığı ve Krebs halkası'nın başlangıcında Sitrat sentetaz enzimiyle Okzaloasetat'tan sitrat şekillenmesini azaltarak enerji azlığı ile glikozdan elde edilen yararlı ürünlerin miktarında yetersizlikler

ve başka maddelerin sentezlenememesi sonu hücrelerde dejenerasyonlar ve ölüme sebep olduğu ve mikroplarda cereyan eden bu olaylar sonu antibiyotik etki gösterdiği, benzeri olayların hastanın kendi hücrelerinde de cereyan edebileceği fikri ortaya atıldı (41, 42, 47). Fürasin'in Pirüvik asit metabolizmasını yavaşlatmasında bu ilâcın Pirüvik oksidaz enzimini inhibe etmesi sebep gösterilmiş, ilâç verilmesinin kesilmesinde enzimin tekrar aktivite kazanmasıyla ispatlanmıştır (42, 43). Bazen hemen hiç değişmeden idrarla dışarıya çıkmalarına karşılık, diğer bir kısım nitrofüran tipi ilâçlar (fürasin) metabolik parçalanmaya uğratılır ve yıkım ürünleri de çeşitli kimyasal bileşikler halinde vücudu terkederler (38, 40, 44, 47). En basit bir türev olan 5-Nitro-2-füroik asit ile bunun ürünleri olan Fürasin, Nirodoksizon, Nifüraldezon ve kısmen de olsa Füraltadon ve Fürazolidon gibi ilâçlar, çeşitli dokular veya Ksantin oksidaz enzimiyle inkübe edildikçe, bunların da ilkin Hidroksilamino ve Aminofüran analoglarına indirgendikleri, son basamakta ise fûran halkasının Oksijenle 5 numaralı karbon arasındaki bağın kırılması şeklinde açıldığı, amin kısmının atılmasında Alfa-ketoglutaramik asit yapısında ve bunun da karboksil kısmını kaybetmesi ile meydana gelen karbon iskeletinin çeşitli karbohidrat sentezleri için yapı taşı olabildiği, deaminasyonun Şif bazı teşkili ile meydana geldiği anlaşılmıştır. (27, 32, 40). Glutatifon redüktaz (11) enziminin inhibe edilmesi, bazı kimselerde Glükoz-6-fosfataz enziminin normal olmayabildiği hallerde, glütatifonun birdenbire düşmesine ve kanda hemolize yol açmaktadır.

Yeni doğmuş bebeklerde, bazı enzimlerin henüz tam aktiviteye erişmemesi sonu, vücuttan gluküronat şeklinde atılan bazı ilâçların (64), meselâ UDP-Gluküronil transferaz enziminin yetersiz çalışması sonu, detoksifiye olamayıp bazı araza yol açtığı görülmüş ve deneysel olarak da ortaya konabilmiştir (44). En yeni çalışmalarda ise Oksido-redüksiyon enzimlerine bir yenisi eklenmiş ve Nitroredüktaz enziminin de nitrofüran türevleriyle inhibe edildiği anlaşılmıştır (59). Kloramfenikol ile protecin sentezinin inhibe edilmesi ve bazı karsinojenik kimyasal maddenin dokuya bağlanması, dolayısıyla tümör meydana gelişinin eksperimental olarak önlenbilmesi (62), fenobarbitalin yan zincirindeki oksitlenmeyi, asetofenetidin'in ortodealkilasyonunu, 3-metil-4-monometilaminobenzenin N-dealkilasyonu ve 3,4-Benzpiren ve değişik aromatik hidrokarbonlarda halkanın hidroksilasyonunun, insan ve deney hayvanlarında aynı aktivite derecesinde olan enzimler tarafından katalizlendiğinin anlaşılmış olması (33) ve indirgenmiş nikotinadenindinükleotid fosfat (NADPH + H⁺) koenziminin bu enzimlerle ortak çalışması, melanomlarda ortoaminofenollerin

oksitlenmesinin Dihidroksifenilalanin oksidaz enzimi veya bu maddenin kendisi tarafından katalizlenebilmesinin bulunması, bazı aktif kimyasal maddelerin enzimatik görevi yapabileceklerini telkin etmiştir (37). Benzer bir mekanizma nitrofüranlar için de mümkün olabilir. Üretan veya N-metilformamid gibi amin yada amid şeklindeki maddelerin hücredeki pirimidin sentezini durdurmaları ve nükleik asit sentezine etkimeleri ile benzer maddeler ihtiva eden nitrofüran türevleri arasında metabolik benzerlik olabilir ve bunlar da Aspartik transkarbamilaz enzimine etki edebilirler (56). Bünyelerinde bulunabilen mono-ve dialkilhidrazinler ile (50) meydana gelebilecek Azo-, yahut Azoksialkan (20) veya nitrozo bileşikleri şeklinde maddelerle biyolojik benzerlikler de düşünülebilir. Bütün bunlara ek olarak furasin gibi diğer bazı nitrofüranların da antikanser (58), mütajenik veya radyomimetik (22, 34) karakterlere sahip olmaları, bu kimyasal maddelerin girdikleri hücre içerisinde, metabolik olduğu kadar, genetik faaliyetlere ilgili reaksiyonlara da etkili olabileceklerini düşündürmektedir.

Ayrıca genel bir kural gibi antikanser özellikteki maddelerin (Meselâ: Mustardlar, Alkilleyciler, Antimetabolitler, Aktinomisin-D, Mitomisin-D, ve Püromisin-C) normal somatik hücrelerde, uzun sürede kanserojen etki göstermeleri, bazı nitrofüran ilaçların antikanser özelliği taşıması, ayrıca nitrofüranlarla aromatik amin veya aromatik nitro sınıfı kimyasal karsinojenler arasında yapısal çok sıkı benzerlikler bulunması, yeni sentezlenen bazı ilaç adaylarının çok dikkatli tetkikini gerektirmiş ve işte bu öncül çalışmalarda bazı nitrofüran türevlerinin kanser meydana getirebileceği de iddia edilmiştir (49, 54).

Literatür

- 1- **Abdullah, A., and Saif, M.** (1969). *Clinical evaluation of Nirdazole in Schistosoma haematobium, and mansoni infections.*, Ann. New York Acad. Sci., 160: 686-95.
- 2- **Asato, G., Berkelhammer, G., and Moon, E. L.** (1969). *Nitroheterocyclic antimicrobial Agents. I. Nitrothiazolecarboxaldehyde derivatives.*, J. Med. Chem., 12: 374-79.
- 3- **Bender, R. C., and Paul, H. E.** (1951). *Metabolism of Nitrofurans. II. Incubation of Furacin with mammalian tissues.*, J. Biol. Chem., 191: 217-22.
- 4- **Berg, L. R., Hamilton, C. M., and Bearse, G. E.** (1956). *Nitrofurazone and Nicarbazin as growth stimulants and coccidiostatic agents for young chicks.*, Poul. Sci., 35: 1394-96.

- 5- **Berkelhammer, G., and Asato, G.** (1968). *2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole; a new antimicrobial agent.*, Science, 162: 1146.
- 6- **Bruhin, H., Buhlmann, X., Hook, W. H., Hoyle, W., Orford, B., and Wischer, W.** (1969). *Antituberculosis activity of some nitrofuranyl derivatives.*, J. Pharm. Pharmac., 21: 423-433.
- 7- **Buzard, J. A., Bender, C., Nohle, E. G., Humphrey, D. T., and Paul, M. F.** (1962). *Renal tubular transport of Nitrofurantoin.*, Amer. J. Physiol., 202: 1136-1140.
- 8- **Buzard, J. A., and Conklin, J. D.** (1961). *The distribution of Furaladone in the rat.*, Antib. Chem., 11: 89-96.
- 9- **Buzard, J. A., and Conklin, J. D.** (1964). *Placental transfer of Nitrofurantoin and Furaladone.*, Amer. J. Physiol., 206: 189-192.
- 10- **Buzard, J. A., and Conklin, J. D. O'Keefe, E., and Paul, M. F.** (1961). *Studies on the absorption, distribution, and elimination of Nitrofurantoin in rat.*, J. Pharm. Exp. Ther., 131: 38-43.
- 11- **Buzard, J. A., Kopko, F., and Paul, M. F.** (1960). *Inhibition of Glutathione reductase by Nitrofurantoin.*, J. Lab. Clin. Med., 56: 884-890.
- 12- **Collins, G. J., Creeger, C. R., and Couch, J. R.** (1965). *Effect of Dimetridazole on growth of Neurospora stiphila, and Lactobacillus casei.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119: 164.
- 13- **Condren, H. B., Davies, R. E., Deyoc, C. W., Zavala, M. A., Creeger, C. R., and Couch, J. R.** (1963). *Studies on the effect of 1, 2-dimethyl-5-nitroimidazole on growth and reproduction of turkeys and its residual concentration in tissues.*, Paul. Sci., 42: 585.
- 14- **Conklin, J. D., and Buzard, J. A.** (1965). *Absorption and distribution of Oxafuradene in the Dog.*, J. Pharm. Sci. 54: 1766-1770.
- 15- **Conklin, J. D., Hollifield, R. D., and Stevens, J. T.** (1967). *The movement of C¹⁴-Nitrofurantoin across the dog urinary bladder.*, Invest. Urol., 6: 540-544.
- 16- **Conklin, J. D. Sobers, R. J., and Wagner, D. L.** (1969). *Urinary drug excretion in dogs during therapeutic doses of different nitrofurantion dosage forms.*, J. Pharmc. Sci. 58: 1365-1368.
- 17- **Coxworth, E. C. M.** (1967). *Reaction of glyoxal at the ortho position of phenols. Synthesis of 5a, 10b-dihydrobenzofuro 2, 3-b benzofurans, and 2- (3-benzofuranyl) phenols.*, Canad. J. Chem., 45: 1777-1784.

- 18- **Cramer, D. L., and Dodd, M. C.** (1946). *The mode of action of Nitrofurane compounds. I. Action versus Staphylococcus aureus.*, J. Bact., 51: 293-303.
- 19- **Dodd, M. C., and Stillman, W. B.** (1944). *The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives.*, J. Pharmacol., 82: 11-18.
- 20- **Druckrey, H.** (1968). *Organotropic carcinogenesis and mechanisms of action of symmetrical dialkylhydrazines, and azo-, azoxyalkanes.*, Eurotox Symposium on New Carcinogens., pp. 578-579.
- 21- **Ebetino, F. F., Carroll, J. J., and Gever, G.** (1962). *Reduction of Nitrofurans. I. Aminofurans.* J. Med. Pharmac. Chem., 5: 513-524.
- 22- **Endo, H., Ishizawa, M., Kamiya, T., and Kuwano, M.** (1963). *A nitrofurane derivative, a new inducing agent for the phage development in lysogenic E. Coli.*, Biochem. Biophys. Acta, 68: 502-505.
- 23- **Ensey, J. E.** (1959). *Treatment of vulvovaginitis with a new combination of nitrofurans.* Amer. J. Obst. Gynec., 77: 155-158.
- 24- **Friedgood, C. E.** (1958). *Intravenous nitrofurantoin (Furadantin) in the treatment of systemic infections caused by antibiotic-resistant bacteria.* New York State J. Med., 58: 2044-2048.
- 25- **Friedgood, C. E., and Ripstein, C. E.** (1952). *The effect of Nitrofurazone on tumors of the human testis and prostate gland.*, Surgic. Forum, Philadelphia: W. B. Saunders Co., pp. 329-333.
- 26- **Friedgood, C. E., and Ripstein, C. B.** (1953). *Treatment of wound infections with Furacin soluble powder.* Amer. J. Surg., 86: 363-367.
- 27- **Gavin, J. J., Ebetino, F. F., Freedman, R., and Waterbury, W. E.** (1966). *The aerobic degradation of -1-(5-nitrofurfurylideneamino) 2-imidazolidinone (NF-246) by Escherichia Coli.*, Arch. Biochem. Biophys., 113: 399-404.
- 28- **Harwood, P. D., and Stunz, D. T.** (1949). *Nitrofurazone in the medication of Avian coccidiosis.*, J. Parasitol., 35: 175-182.
- 29- **Hayllar, B. L., O'Neal, A. H. Jr., and Dotterer, J. A.** (1960). *Metastatic testicular tumor treated with a maintenance dose of Nitrofurazone.*, J. Urol. 84 565-568.
- 30- **Hoffman, I. L., and Bronwell, A. W.** (1951). *Survival after almost complete body surface burn.*, U. S. Armed Forces Med. J., 2: 577-585.

- 31- **Jelenko, C.** (1969). *Topical control of water loss from the body surface. III. The effects of Furazolum chloride (Novafur), and Furacin on membrane permeability. An in vitro study.*, J. Surg. Res. 9: 415-421.
- 32- **Klein, G. M., Heotis, J. P., and Buzard, J. A.** (1963). *Alkaline hydrolysis of Ethyl 5-amino-2-furoate to α -ketoglutaramic acid.*, J. Biol. Chem., 238: 1625-1627.
- 33- **Kuntzman, R., Mark L. C., Brand, L., Jacobson, M., Levin, W., and Conney, A. H.** (1966). *Metabolims of drugs and carcinogens by human liver enzymes.*, J. Pharm. Exp. Ther. 152: 151-156.
- 34- **McCalla, D. R.** (1965). *Nitrofurans derivatives as Radiomimetic agents: Cross resistance studies with E.Coli.* Canad. J. Microbiol., 11:185-191.
- 35- **McGuire, W. C., Moeller, M. W., and Morehouse, N. F.** (1964). *The effect of Dimetridazole on growth and prevention of Histomoniasis in poultry.*, Poul. Sci., 43: 864.
- 36- **Mintzer, S., Kadison, E. R., Schlaes, W. H., and Felsenfeld, O.** (1953). *Treatment of urinary tract infections with a new antibacterial nitrofurans.*, Antib. Chemo., 3: 151-157.
- 37- **Morgan, L. R., Singh, R., Sylvest, V., and Weimort, D.** (1967). *Oxidation of O-aminophenols by mouse and human melanoma Dihydroxyphenylalanine oxidase and Dihydroxyphenylalanine.*, Cancer Res., 27: 2395-2407.
- 38- **Nishida, M., Kaihara, M., Okui, M., Matsubara, T., and Yokata, Y.** (1967). *The metabolic fate of 4-acetyl-2[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl] $-\Delta^2-1,3,4$ -oxadiazoline-5-one in man.*, Biochem. Pharmacol., 16: 587-589.
- 39- **Paul, H. E.** (1961). *Progress in Nitrofurans research.*, Vet. Med., 56: 532-535.
- 40- **Paul, H. E., Ells, V. R., Kopko, F., and Bender, R. C.** (1960). *Metabolic degradation of Nitrofurans.*, J. Med. Pharm. Chem., 2: 563-584.
- 41- **Paul, H. E., Paul, M. F., and Kopko, F.** (1952). *Effect of Furacin (5-nitro-2-furaldehyde-semicarbazone) on in vitro metabolism of mammalian tissues.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79: 555-558.
- 42- **Paul, H. E., Paul, M. F., Bender, R. C., and Everett, G.** (1953). *Carbohydrate metabolism studies on the testis of rats fed certain Nitrofurans.*, Endocrinology, 53: 585-592.
- 43- **Paul, M. F., Bryson, M. J., and Harrington, C.** (1956). *Effect of Furacin on pyruvate metabolism.*, J. Biol. Chem., 219: 463-471.

- 44- **Paul M. F., and Harrington, C.** (1967). *Nitrofurans, enzyme systems of the neonatal animal.*, Biochem. Pharmacol., 16: 2457-2460.
- 45- **Paul, M. F., and Harrington, C., Bender, R. C., Nohle, E., and Bryson, M. J.** (1967). *Effects of pH and of urea on Nitrofurantoin activity.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125: 941-947.
- 46- **Paul, M. F., Paul, H. E., Bender, R. C., Kopko, F., Harrington, C. M., Ells, V. R., and Buzard, J. A.** (1960). *Studies on the distribution and excretion of certain Nitrofurans.*, Antib. Chemo., 10: 287-302.
- 47- **Paul, M. F., Paul, H. E., Bryson, M. J., and Harrington, C.** (1954). *Inhibition by Furacin of citrate formation in testis preparations.* J. Biol. Chem., 206: 491-497.
- 48- **Ponce de Leon, E.** Furazolidone (*Furoxone*) in the treatment of acute bacterial diarrheal syndrome., Antib. Med., 4: 814-816.
- 49- **Price, J. M., Morris, J. E., and Lalich, J. J.** (1966). *Evaluation of the carcinogenic activity of 5-nitrofurans derivatives in the rat.*, Fed. Proc., 25: 419.
- 50- **Prough, R. A., Wittkop, J. A., and Reed, D. J.** (1969). *Evidence for hepatic metabolism of some monoalkylhydrazines.*, Arch. Biochem. Biophys., 131: 369-373.
- 51- **Rao, Y. R.** (1968). *Isomeric changes involving amidino and thioamidino systems: Part I. Conversion of 5-amino|arylamino|alkylamino-2-arylamino-1,3,4 -thiadiazoles into 5-amino|arylamino|alkylamino-4-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoles.*, Indian J. Chem., 6: 287-293.
- 52- **Sherman, W. R., and Dickson, D. E.** (1962). *4-(5-Nitro-2-furyl)thiazoles.*, J. Org. Chem. 27: 1351-1355.
- 53- **Shipley, E. R., and Dodd, M. C.** (1947). *Clinical observations on Furacin soluble dressing in the treatment of surface infections.* Surg. Gynec. Obst., 84: 366-372.
- 54- **Stein, R. J., Yost, D., Petrolunas, F., and Von Esch, A.** (1966). *Carcinogenic activity of nitrofurans: A histopathologic evaluation.*, Fed. Proc. 25: 291.
- 55- **Strauss, W. C., and Griffin, L. M.** (1967). *Nitrofurans pneumonia.*, J. A. M. A., 199: 175-176.
- 56- **Tomisek, A. J., Allan, P. W., and Short, W. A.** (1969). *The effects of Urethan and N-methylformamide on pyrimidine metabolism.*, Cancer Res., 29: 93-97.

- 57- **Ueno, A., Kondo, M., and Sakai, S.** (1966). *Synthesis of 4-(5-nitro-2-furyl)-3-n-alkyl-3-buten-2-one compounds and their antimicrobial action.*, Yakugaki Zasshi, 86: 1030-1033.
- 58- **Ujie, T.** (1966). *Experimental anticancer studies. XXVII. Anticancer activity of some nitrofuranyl derivatives.*, Chem., Pharm. Bull., 14: 461-466.
- 59- **Umar, M. T., and Mitchard, M.** (1968). *The competitive inhibition of Nitroreductase by some analogues of Nitrofurantoin.*, Biochem. Pharmacol., 17: 2057-2760.
- 60- **Ward, W. C., Prytherch, J. F., and Cramer, D. L.** (1948). *The in vitro fungistatic action of some Nitrofuranyl derivatives.*, J. Amer. Pharm. A. Sci. Edn., 37: 317-319.
- 61- **Weiner, A. L., and Fixler, Z. C.** (1959). *Topical use of Nitrofurazone (Furacin) for bacterial Dermatitis.*, J. A. M. A., 169: 346-347.
- 62- **Weisburger, J. H., Shirasu, Y., Grantham, P. H., and Weisburger, E. K.** (1967). *Chloramphenicol, protein synthesis, and the metabolism of the carcinogen N-2-Fluorenyldiacetamide in rats.*, J. Biol. Chem., 242: 372-378.
- 63- **Wildermuth, O.** (1955). *Testicular cancer: Management of metastases, with report of a new chemotherapeutic agent.*, Radiology, 65: 599-602.
- 64- **Williams, C. H., Taylor, M. J., and Hansen, W. H.** (1969). *Beta-Glucuronidase activity in the urine, serum, kidney, and bladder of rats fed 2-Chloro-4-nitrobenzamide; 3, 5-dinitrobenzamide or 3, 5-dinitrotoluamide.*, Fd. Cosmet, Toxicol., 7: 333-338.
- 65- **Wright, G. C., Michels, J. G., and Spencer, C. F.** (1969). *Synthesis of 3-(5-nitro-furfurylidene) amino hydantoin, and N-ethoxycarbonylamino acid nitrofurfurylidene-hydroxides.*, J. Med. Chem., 12: 379-381.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 27.10.1970 günü gelmiştir.