

Yeni doğan ve çocukta ilaç
metabolizması ve dikkat edilmesi
gereken hususlar

- 1937 yılında 107 çocuk streptokok enfeksiyonu için aldıkları sülfonilamid ekstresinden dolayı ölmüşlerdir. Nedeni araştırıldığında şu tabloyla karşılaşmıştır; Sülfonilamid suda çözünür değildi. Bu aşamada bir kimyacı bunu dimetil glikol (antifiriz) içinde çözmüştü. Çok toksik olan bu antifiriz çocukların ölümüne neden olmuştu.
- 1959 yılında yüksek dozda kloramfenikol alan bebeklerde kardiyovasküler kollaps ve ölümler görüldü.
- Bu acı deneyimler yaşa bağlı dozun ayarlanması gerekliliğini zorunlu hale getirdi.

- İlk olarak vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ile doğrusal ilişki alınmaya başlandı. Çeşitli kurallarla bu yönde doz ayarlanmasına gidildi.
- Ancak insanın büyümesi doğrusal bir işlem değildir. Yaşa bağlı olarak farklı değişiklikler olmaktadır: Örn.

Vücut kompozisyonunda, organ fonksiyonunda, dinamik bir değişkenlik söz konusudur.

Bu genellikle doğumdan sonraki ilk 10 yılında gerçekleşiyor.

Vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı doz ayarlanmasında ilk başta yeterli görünüyorsa da kronik alımda dozu daha bireyselleştirme gereği doğmaktadır.

- Farmako/Toksikokinetik-dinamik + Genetik Önemli noktalar olarak belirlemektedir.
- ADME önemli (geçmiş dersleri hatırlayalım):
- Absorbsiyonda:
 - Premature bebeklerde deri çok hassas ve geçirgen
 - Stratum korneum tabakası ince.
 - Deri hidrasyon derecesi yetiřkinden farklı
- Yeni doğanlarda ilaç ve kimyasallarla zehirlenmeler çok fazla gözlenmektedir.

Örn: Pentaklorofenol içeren çamaşır deterjanları,
Hekzaklorofen içeren sabun ve pudralar,
Anilin içeren dezenfektan solüsyonları...

- Yüzey alanı/vücüt alanı oranı yeni doğanda yetişkinden fazladır. Yüzey alanı dikkate alınarak doz ayarlandığında perkutan uygulamada sistemik yararlanım yeni doğanda büyüklere göre 2.7 kat fazla olacaktır.
- Yeni doğanlarda topikal tedavide çok dikkatli olunması gerekir
- Dağılımda:
 - Yeni doğanda –Plazma albumin konsantrasyonu düşüktür.
 - Böbreklerden atılım özellikle ilk 2 yılda yetişkinlere oranla düşüktür.
 - İlacın yazgısında en önemli basamak olan METABOLİZMA yaşa bağılı çok
 - önemli değişkenlik göstermektedir.
 - Bu da ilacın etkinliğinde ve/veya toksisitesinde önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır.

- 1998'de FDA Endüstrinin pediatrik İlaç ve Biyolojik ürünler için Kinetik çalışmalar yapılmasını istemeye başlamış ve bunun için de kılavuz hazırlamıştır. Burada çocukların da I. ve II. Reaksiyonları ile büyüklere banzer metabolitler oluşturduğu ancak miktar ve hızlarının farklı olabileceği bildirilmektedir.

- Yapılacak çalışmalarda çocuklar řu şekilde sınıflandırılmaktadır (1994).
-
- Yeni doğan : 0 – 1 aylık
- Bebek : 1 aylık – 2 yaş
- ocuk : 2 – 12 yaş
- Ergenlik ađı : 12- 16 yaş

- Metabolizma-
-
- Faz reaksiyonları: İlacın yazgısında önemli görev alan CYP'lerin gelişimi önemli.
- CYP'ler genelde 3 şekilde gelişme göstermektedirler:
- CYP3A7 ve CYP4A1 fötüs karaciğeride bulunmaktalar; endojen madelerin metabolizmasında görev alıyorlar. (terotojenik etkili retinoic asit türevleri dahil). CYP3A7 doğum sonrası hafif pik yapar ve sonra zamanla (yaklaşık 7. günden sonra) azalır.

- CYP2D6 ve CYP2E1 fötüs karaciğerinde minimum düzeyde. Doğum sonrasında saatler içinde hızlı bir şekilde ifade ediliyorlar (Enzim aktiviteleri kazanılıyor, reaksiyonları kataliz etmeye başlıyorlar). CYP2E1 önce onu CYP2D6 takip etmekte.
- CYP3A4 ve CYP2C gecikmeli olarak doğum sonrası 1 hafta sonra ifade edilmeye başlıyorlar. Bu gruptan CYP1A2 en son ifade edilmeye başlıyor. (doğumdan 1-4 ay sonra).

- Bu yönde genellikle 0-2 yaş grubunda çalışmaların yapıldığı gözlenmektedir.
- İlaçların kinetiklerini bu yaş grubunda yoğunlaştığını görmekteyiz. Daha sonraki yaş gruplarındaki çalışmalar oldukça kısıtlı.
-
- CYP'lerin karaciğerdeki dağılımlarını hatırlayalım. En çok CYP3A ailesi insan karaciğerinde ifade edilmekte. Ayrıca indüklenebilmekte ve inhibe olabilmekte.

- CYP2D6
- - İlk bir haftada %5'i ve ilk 1 ayda 20-30'ları bulur. Dekstrametrofan (öksürük giderici) bu CYP ile metabolize olur. Bu ilaçla küçük yaştaki (10 yaş altı) çocukların katalitik aktivitesinin yetişkinlerin düzeyinde olduğu da gösterilmiştir. Hatta paroksetinin metabolizmasının 6-17 yaş çocuklarında 20-30 yaş grubundan daha hızlıdır.

- CYP3A4,5
- Antikonvülzan Karbamazepin (CBZ) 10,11 epoksidasyona uğramaktadır. İlginç olan 1-15 yaş arasındaki çocuklarda bu ilacın metabolizmasının büyüklerden daha hızlı olduğudur. Bu durumda tedavi için bu yaş grubuna daha yüksek dozda ilaç verilmesi gerekmektedir.
- Midazolam (Sedatif) 3 aylıktan küçük çocuklarda metabolizması düşük (3 aydan büyüklerin 1/5'i kadar).

- CYP2C9
- Fenitoinin (S) -5- (4-hidroksifenil)-5- fenilhidantoine hidroksilasyonu (büyük oranda CYP2C9 ile gerçekleşir. (daha az oranda CYP2C19 katkıda bulunur)..
- Prematüre bebeklerde $t_{1/2} = 75$ saat
- 1 haftalık yeni doğanda $t_{1/2} = 20$ saat
- 2 haftalık yeni doğanda $t_{1/2} = 8$ saat
- Yaklaşık 10-15 günde önemli bir düzeye eriştiği gözlenmektedir.
- Ancak 4-16 yaş arasında azaldığı ve dolayısıyla bu dönemde tedavide yetişkinlere oranla daha yüksek dozda ilacın verilmesi gerekliliği doğmaktadır.

- CYP1A2
- - Kafein (3 –demetilasyonu) ve astım gibi akciğer hastalıklarında kullanılan teofilinin 8-hidroksilasyonu doğum sonrasında 4-6 aya kadar görülmemektedir. Kafein yeni doğanda apne tedavisinde kullanılmaktadır. Bu urumda dikkatli olunması gerekir.
- 2 yaşın üzerindeki bebeklerde ve çocuklarda teofilin metabolizma hızı büyükleri geçmektedir. Dolayısıyla daha yüksek dozlara gereksinim gösterirler.
-
- Özellikle bu CYP'lerle metabolize olunan ilaçların çocuklara verilmesinde özellikle 2 yaşa kadar dozun çok dikkatli ayarlanması gereklidir.

- FLAVİN İÇEREN MONOOKSİJENAZLAR (FMO)
-
- Bu konuda fazla çalışma yapılmamıştır. Ancak doğum sonrası ilk yılda özellikle başlıca FMO ile metabolize olan ilaçların tedavi dozlarının belirlenmesinde çok dikkatli olunmalıdır. Sınırlı sayıdaki veriler düşük düzeyde ifade edildiklerini göstermektedir.
-
- ESTERAZLAR genelde fötüste ve doğum sonrasında da yüksek (erişkin) düzeyde ifade edilmektedirler.

- II. FAZ REAKSİYONLARI

I. faz reaksiyonlarından daha az çalışılmış durumda.

- GLUKURONİD KONJUGASYONU

- SÜLFAT KONJUGASYONU

- ASETİLASYON

- Asetilasyon yenidoğanda yavaş olmakla birlikte 4-6 hafta gibi kısa bir sürede normal düzeyine ulaşır. Glisin, glutatyon ve sistein gibi amino asitler ve konjugasyon en geç olgunlaşan metabolik reaksiyonlar arasındadır. Sülfat konjugasyonu ise hemen hemen yetişkin düzeyini yakındır.

-

- Genel olarak değişik substratlara göre değişik metabolik yolaklardan etkilenme hızı değişebilir ve yetersiz bir konjugasyon reaksiyonu diğeri tarafından telafi edilebilir. Buna en güzel örnek glukuronik asit konjugasyon yolağının yenidoğanda gelişmemiş olmasına rağmen sülfat konjugasyon yolağının yetişkin düzeyinde olmasıdır.

- Asetaminofenin glukuronik asitle konjugasyonu düşük olmasına karşın bu ilacın metabolizması yenidoğanda yetişkin düzeyinde yakın olan sülfat konjugasyon yolu tarafından kompanse edilmektedir.

- Yenidođanlarda görülen ve kloramfenikol ile indüklenen gri bebek sendromu kloramfenikolün inaktif glukuronid metabolitine dönüşmesindeki yavaşlık nedeniyle oluşmaktadır. Bunun sebebi yenidoğanda glukuronil transferaz enziminin yetişkindeki kadar aktivite düzeyine sahip olmamasıdır.