

YENİDOĞAN VE ÇOCUKTA İLAÇLARIN TOKSİKOKİNETİĞİ

DAĞILIM:

İlaç etkisinin başlama zamanı, süresi ve şiddetini belirleyen en önemli kinetik parametrelerden biri ilacın kanda ve diğer vücut sıvılarında ve dokulardaki dağılımıdır. Dağılım her bir ilacın fizikokimyasal özelliklerine göre değiştiği gibi hastanın fizyopatolojik özelliklerine göre de değişir.

Fizikokimyasal özellikleri sabit olan bir ilacın dağılımı fizyolojik farklılıklar nedeniyle hastalar arasında hatta değişik zamanlarda aynı hastada çok fazla değişkenlik gösterebilir. Dağılımla ilgili fizyolojik belirleyiciler:

1. Total vücut sıvısı miktarı,
2. Total vücut sıvısı dağılımı,
3. Yağ dokusunun miktarı,
4. Serumda ilaçları bağlayan proteinlerin miktar ve özellikleri,
5. İlaç protein etkileşmesini değiştiren fizyopatolojik hal ve bileşenlerin bulunması olarak sayılabilir.

1. Total vücut sıvısı: Yeni doğanda vücut ağırlığının yüzde 78'ini oluşturur. Oysa bu oran yetişkinde yüzde 60' dır. Oran bebeğin büyümesi ile beraber giderek azalmaktadır. Gelişme sırasında total vücut sıvısındaki azalma ile beraber intraselüler ve ekstraselüler sıvının oranı da değişir. Bebekte ekstraselüler sıvının hacmi daha fazla iken yetişkinde intraselüler sıvı daha büyük bir hacim oluşturur. Bu durumda ekstraselüler sıvıda toplanan ilaçların sanal dağılım hacimlerinin bebeklerde yetişkinlere göre daha büyük olması beklenir.

2. vücut sıvılarının dağılımı: Ekstraselüler sıvı prematürelde vücut ağırlığının yüzde ellisini oluştururken yenidoğanda bu oran %35, 1 yaşındaki çocukta yüzde 25, yetişkinde ise yüzde 19 dur. Dolayısıyla bazı ilaçların dağılım oranı yenidoğanda yetişkinlerden daha yüksektir.

3. Yenidoğanda yağ dokusu miktarı da düşüktür. Dolayısıyla total vücut ağırlığının ancak yüzde 12 ila 15' ini oluşturur. Bu durumda dağılımı etkileyen diğer değişkenler aynı kalsa bile yağda çözünürlüğü fazla olan bir ilacın sanal dağılım hacminin düşük olması beklenir.

Kas kitlesi de yenidoğanda düşüktür. Total vücut ağırlığının yüzde 25' ini oluşturur. Yenidoğanda genel olarak organ büyüklükleri de farklıdır. Örneğin, beyin ve karaciğerin total vücut ağırlığına oranları yetişkinlerden fazladır. Ayrıca beyin dokusunun yapısı da farklı olup miyelin miktarı azdır. Beyin rölatif kan akımı ise yetişkinlere göre fazladır. Lipofilik ilaçların beyindeki düzeyleri kan beyin engeli gelişimi ve kan akımına bağlı olduğu için yenidoğan beyninin lipofilik ilaçlara maruz kalma olasılığı yetişkinlere göre daha fazladır. Bununla birlikte kan pH sı, asit baz dengesi, kalp atım hacmi ve bölgesel kan akımı gibi diğer faktörler de farklı olduklarından yaşamın ilk zamanlarında ilaç dağılımını etkileyebilirler.

4. İlaç dağılımını etkileyen diğer önemli bir faktör plazma proteinlerine bağlanmadır. Bilindiği gibi ilacın ancak serbest yani proteine bağlanmamış fraksiyonu diğer vücut sıvıları ve dokulara difüze olabilir ve bebeklerde proteinlere bağlanma çok daha düşük orandadır.

Bunun nedenleri şöyle sıralanabilir:

- A. Yenidoğanda total plazma protein düzeyi düşüktür ve ilaca afinitesi azdır. Fetal albüminin ilaca afinitesi düşüktür.
- B. Kısmi bir hipoksi nedeniyle kan pH sı düşüktür.
- C. Kanda serbest yağ asitleri ve bilirübin konsantrasyonu yüksektir ve bunlar proteini bağlamak için ilaçlarla yarışabilirler.
- D. Plazmada anne kaynaklı ve bağlanmak için ilaçla yarışan bazı yabancı bileşiklerin bulunması olasıdır.

Bu faktörlerin birbirinin etkisini artırma olasılığı bulunabilir.

İlaç bağlama yönünden plazmada albümin yanında globülinlerin de rolü olduğu anlaşılmıştır. Bunların düzeyi de yenidoğanda düşüktür. Ayrıca bebekler besinle fazla protein almadığı için daha da azalır.

Proteine bağlanmanın ne zaman yetişkin düzeyine eriştiği kesin olarak bilinmemektedir. Esas olarak albümine bağlanan asidik ilaçların 2 ila 3 yaşta normal oranda bağlandıkları bildirilmiştir. Globulin düzeyinin ise ancak 7 ile 12 yaş arası yetişkin düzeyine eriştiği, bu nedenle bazı bazı ilaçların 10 yaşın altındaki çocuklarda düşük düzeyde bağlandığı ileri sürülmüştür.

Yenidoğan ve bebeklerde plazma proteinlerine düşük oranda bağlanma çeşitli ilaçların sanal dağılım hacimlerinin yetişkine göre farklı olmasına neden olur. İlaçların yağ/su dağılım katsayılarına göre ekstraselüler sıvı ve yağ dokusu arasında dağılıma uğrayacaklarından bu iki bölmenin devamlı değişime uğraması ayrıca gelişme ile beraber kan akımının ve organ perfüzyonunun artması da ilaçların dağılımında önemli değişmelere neden olacaktır. Perinatal Solunum ve dolaşım yetersizliğinde dağılım zamanı çok fazla uzayabilir.

Yenidoğanda plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan ve sanal dağılım hacmi artan ilaçlar arasında barbitüratlar, fenitoin, imipramin, desmetil imipramin, lidokain, kloramfenikol, benzilpenisilin, ampisilin gibi bazı penisilinler, propanolol ve sülfonamidler sayılabilir. Bebekte ilaç dağılımının farklı olmasına örnek olarak salisilatları ele alırsak albüminin bağlanma kapasitesi düşük, ekstraselüler sıvı hacmi ise daha büyük olduğundan ilacın sanal dağılım hacmi yetişkinler ve daha büyük çocuklara göre bebeklerde daha fazladır. Ayrıca kısmi hipoksi ve kan pH sınırın düşük olması nedeniyle de salisilatların doku düzeyi artacağından toksisite riski de fazla olacaktır.

Fenilbütazon ve fenobarbitalin dağılım hacimlerinin plazmadaki proteinlere daha az bağlanma nedeniyle daha büyük olduğu bilinmektedir. Hiperbilirubinemi vakalarında fenobarbitalin serbest fraksiyonu daha da artacak, yüzde 60-64' den yüzde 72' ye çıkacaktır.

Fenitoinin de serbest fraksiyonu bilirübin ve serbest yağ asitleri düzeyinin yüksek olması halinde artabilir.

Diğer taraftan asidik ilaçlar, protein özellikle de albümün üzerindeki bağlanma noktaları için bilirubin ile yarışabilir ve yenidoğanda bilirubinün serbest fraksiyonunu artırarak kernikterusa neden olabilir. Özellikle salisilatlar 2-3 mg/dL üzerindeki konsantrasyonlarda albüminin bağlanma noktalarını azaltacak ve bilirubin konsantrasyonunu iki katına çıkarabilecektir. Trisiklik antidepresanlar gibi yağda çözünürlüğü fazla ve uzun bir yaralanma ömrüne sahip olan ilaçların ise proteine bağlanmasında azalma olması önemlidir zira bebek doğmadan önce anne tarafından alınan yüksek konsantrasyonlarda ilaç, bebeğin kalp ve beyin dokusunda çok yüksek düzeylere ulaşabilir. Örneğin doğumdan 20 saat önce aşırı doz nortriptilin alan bir kadının bebeğinde EKG düzensizlikleri görülmüştür. Ancak 5 gün sonra kan düzeyleri normale dönüp EKG düzelmiştir.

Sonuç olarak bebeklerde Total vücut sıvısının önemli kısmının ekstraselüler kompartmanda bulunması, plazma proteinlerine bağlanmanın az olması ve bunun sonucu olarak sanal dağılım hacminin büyümesi, ayrıca endojen (albümin, bilirubin) ve eksojen (ilaçlar) bileşikler arasındaki olası etkileşimler bebeklerde bazı ilaçların terapötik ve toksik etkilerini önemli derecede değiştirebilmektedir.

ELİMİNASYON

İlaçların değişmeden veya biyotransformasyonu uğradıktan sonra vücuttan kesin olarak uzaklaştırılmaları böbrekler yoluyla olmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonundaki fizyopatolojik değişiklikler ilaç ve/veya metabolitlerinin atılımını önemli derecede etkiler. Yenidoğanda böbrek ağırlığının total vücut ağırlığına oranı yetişkinlerin iki katı olmakla birlikte morfolojik ve fonksiyonel olarak gelişmesi tam değildir ve böbrek fonksiyonu her yönüyle yetersizdir. Bu durum kreatinin klirensinin düşük olması şeklinde ifade edilmektedir ve yetersizlik kronolojik yaşla ilişkilidir. Bebek ne kadar küçükse fonksiyon da o kadar yetersizdir.

Glomerüler fonksiyon tübüler fonksiyonuna göre daha iyi gelişmiştir ve glomerüler tübüler dengesizlik altıncı aya kadar sürer. Böbrek fonksiyonunun gelişmesi dolaşımdaki değişimler tarafından da belirlenmektedir. Zira yenidoğanda vasküler rezistans yüksek olup kan akımı ileri derecede azdır.

Vaktinde doğan bebeklerde glomerüler filtrasyon hızı 2 - 4 mL/dakika iken bu değer prematürelde 0,6 - 0,8 mL/dakika gibi çok küçük bir değer olabilir. Vaktinde doğan bebeklerde adaptasyon çok daha hızlı olup glomerüler filtrasyon hızı 2 - 3 günde 8 ila 20 mL/dakika ya ulaşabilirken prematürelde aynı sürede ancak 2 - 3 mL/dakika ya ulaşabilir. Yaşamın ilk 14 gününde glomerüler filtrasyonun iki katına çıktığı bildirilmiştir.

Doğumda tübüler fonksiyon daha da düşüktür. Glikoz, fosfat, bikarbonat ve para amino hippürat (PAH) transportu için tübüler kapasitenin düşük olduğu ve bazı bulgulara göre para amino PAH transportunun ancak 35 ila 40 haftada yetişkin düzeyine ulaştığı bildirilmiştir. Peritübüler bölgeden kan akımının azalması enerji sağlayan süreçlerin kapasitesinin düşük olması tübül boyunun kısalığı ve tübüllerin hepsinin çalışmaması transport kapasitenin düşük olmasında rol oynar.

Yenidoğanda ve bebeklerde pasif reabsorpsiyonun da belirgin şekilde düşük olduğuna ait bulgular vardır. Bu nedenle glomerüler filtrasyona uğrayan ilaçların klerensi yüksek olabilir. Bebeklerde ilaç itrahında rol oynayan böbreklerle ilgili diğer değişkenler arasında renal klerenste gün içi ritim gözlenmemesi, idrarı konsantre etme yeteneğinin düşük olması nedeniyle idrar pH'sının düşük olması sayılabilir. pH düşük olunca bazı ilaçların klerensinin yüksek olması beklenir ancak glomerüler filtrasyon düşük olduğu için bu her zaman gözlenmez.

Yeni doğan böbreği oksijen yetersizliğine de çok duyarlıdır ve ilaç itrahi açısından oluşan bir hipoksi süreci özellikle tübüler fonksiyonu etkiler.

Yenidoğanda böbrek fonksiyonunun yetersiz olması nedeniyle eliminasyonu yavaşlayan ve ekstrasellüler sıvı hacminin de büyük olması sonucu dağılım hacmi dolayısı ile toksisite riski artan ilaçlara aminoglikozid antibiyotikler (gentamisin, kanamisin vs.), digoksin, indometazin, lityum, penisilin, sülfonamidler ve salisilatlar örnek verilebilir.

İlaçların kinetiği sadece yetişkin ve çocuk arasında değil değişik yaşlardaki bebekler ve çocuklar arasında da önemli farklılıklar göstermektedir.

Sıralanan çok çeşitli faktörler ve fizyolojik değişkenlerin en iyi olarak vücut yüzey alanı tarafından yansıtıldığı kabul edilmektedir. Zira vücut yüzey alanı, vücut ağırlığının artması yanında organ gelişimine ve vücut sıvı dağılımına da oldukça oranlı bir şekilde artmaktadır. Kural olarak büyüme ile vücut ağırlığı arttıkça ağırlığın yüzey alanına oranı da artmaktadır. Bu nedenle ilacın çocuk dozu hesaplanırken yaş veya ağırlığı yerine vücut yüzey alanı üzerinden hesaplanması uygundur. Vücut yüzey alanı çocuğun yaş, boy ve kilosuna göre yüzey alanını veren cetvellerden bulunabilir. İlacın dozunun bu yöntemle hesaplanması halinde toksisite riski de azaltılmış olur.