

YENİDOĞAN VE ÇOCUKTA İLAÇLARIN TOKSİKODİNAMİĞİ

Yenidoğan mortalitesi 19 yüzyılda 1000 doğumun ikisinde görülürken 1925 yılında 1000 doğumda 75'e 2004 yılında ise 1000 doğumda 6.79' a düşmüştür. Bu başarı ilaçların yeni doğan döneminde dikkatli kullanılması ve bu dönemdeki hastalıkların tanımlanması önlenmesi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi sayesinde olmuştur. Yetişkinlerden sağlanan klinik bilgileri bebek ve çocuklara adapte etmek ve bebeği küçük yetişkin olarak ele almak tedavide hatalı sonuçlar verir. Yetişkinler ve bebekler arasındaki önemli farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların bilinmemesi Pediatrik tedavilerde çok sayıda felakete neden olmuştur.

Örneğin kloramfenikol ile görülen gri bebek sendromu, talidomit ile görülen fokomeli, sülfonamid tedavisi ile görülen kernikterus. Gri bebek sendromu ilk defa fazla doz kloramfenikol (100-300mg/kg/gün) nedeniyle iki yeni doğan bebeğin ölmesi sonucu rapor edilmiştir. Bebekler ölmeden hemen önce serum kloramfenikol konsantrasyonları 75 ve 100 mikrogram/mL olarak ölçülmüştür. Gri bebek sendromunun belirtileri karında gerginlik, kusma, diyare, karakteristik gri , solunum zorluğu, hipotansiyon ve ardından gelişen şoktur.

Talidomit teratojenik etkilerinden dolayı çok iyi bilinen bir ilaçtır. Özellikle çoklu konjenital fatal anomalilere sebep olduğu bilinir. Aynı zamanda talidomit polinörit, sinir hasarı ve mental geriliğe de neden olmaktadır. Isotretionin (Accutane) bir diğer teratojen maddedir. Ciddi akne tedavisinde kullanılan Bu ilaç özellikle gençlerde cinsel olarak aktif olanların bunu doktora söylemek istememeleri nedeniyle 1980'lerde piyasaya çıktığından beri hasta eğitiminde ciddi bir problem olmuştur.

Sülfonamid verilen yenidoğanlarda görülen kernikterus sülfonamidin kanda bilirubini protein bağlanma bölgelerinden ayırması sonucu hiperbilürubinemiye neden olur.

İlaçların gastrointestinal sistemden absorpsiyonları, intramüsküler enjeksiyon bölgeleri ve ciltten absorpsiyonun pediatrik hastalarda farklı oluşu özellikle yeni doğan ve prematürelde önemlidir. Organ fonksiyonlarının gelişimi ile ilaçların dağılımı metabolizma ve eliminasyonu yetişkin ile pediatrik hastalarda farklılık gösterir. Yetişkin hastalar ile Pediatrik hastalar arasında kimi ilaçların etkililiği ve güvenliği ilaçtan ilaca farklı olabilmektedir.

Yeni doğan ve bebeklerin ağrı hissetmediğine dair yanlış inanç pediatrik popülasyonda ağrı yönetiminin yetersizliğine neden olmuştur.

Bebekler ve küçük çocuklarda ilaçların farmasötik şekilleri ile uygulama yöntemleri yetişkinlerden farklıdır. Örneğin bebeklerde tablet veya kapsüller boğulmaya neden olmaktadır. Pediatrik popülasyon için gereken birçok ilaç uygun dozaj formlarında bulunmamaktadır. Bebek ve çocuklar için uygun dozaj formlarının piyasada bulunması ilaç kullanımının etkinliği ve güvenliği açısından mutlak bir gerekliliktir.

İlaç toksisitesine etkileyen önemli faktörlerden birisi de yaş olduğundan ilaçların pediatrik popülasyondaki farmakodinamiğinin ve farmakokinetiğinin iyi bilinmesi gerekir. İlacın vücuda girişinden atılmasına kadar geçirdiği evrelerin yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonun matematiksel olarak tanımlanması farmakokinetik biliminin temelini oluşturur. Etki yerindeki ilaç miktarının başlıca belirleyicisi olan bu evreler çeşitli fizyolojik ve patolojik

olaylar tarafından etkilenir yani farmakodinamiği değişiklik gösterebilir. Sonuçta ilacın terapötik ve toksik etkileri değişebilir.

ilaç toksisitesini etkileyen önemli faktörlerden birisi yaştır ve ilaçların yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda görülen toksik etkileri çocukların gelişimi sırasında kullanılacak olan ilaçların farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin bilinmesini gerektirir. Pediatrik tedavide iki önemli özellik görülür; birincisi biyolojik gelişme sırasında absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu belirleyen fizyolojik süreçler yetişkinlerden çok farklıdır, ikincisi bu hasta grubunda birçok ilacın dispozisyonunda bireyler arası önemli farklılıklar gözlenir.

Bu nedenle yetişkinden sağlanan klinik bilgiler bebek ve çocuklara adapte edilemez ve bebeği ufak bir yetişkin olarak ele almak hatalı sonuçlar verir. Yeni doğanda fizyolojik parametrelerin diğer yaş gruplarına göre çok daha hızlı değişime uğradığı da hatırdan çıkarılmamalıdır.

ABSORPSİYON

Oral yoldan verilmeleri halinde ilacın ve dozaj şeklinin fizikokimyasal özellikleri yanında mide-bağırsak kanalının fizyolojik özellikleri absorpsiyonda önemlidir .

Absorpsiyonun en fazla olduğu yer ince bağırsaktır ve pH' ya bağımlı basit difüzyon en sık görülen transport şeklidir. Bu nedenle mide bağırsak ortamının pH' sı ve mide boşalma zamanı absorpsiyonun hız ve oranını belirlemede önemli rol oynar. Bu iki değişken doğumdan itibaren devamlı bir değişime ve gelişime uğramaktadır. Bu değişimin yaşamın ilk haftalarında en belirgin düzeyde olduğu bilinmektedir.

Bebek doğduğunda mide pH sı 6 ile 8 arasındadır. İlk 24 saatte pH 1 ila 3 değerine düşer. Prematürelere pH daha da yüksektir ve ilk 24 saatte düşme gözlenmez. Çünkü mide asit salgısı gelişme ile yakından ilgilidir. 8-10 günlükten itibaren bebeklerde asit salgısı yavaş yavaş başlayarak ancak 2-3 yaşında yetişkin düzeyine ulaşır.

Mide boşalma hızı:

İnce bağırsaktan absorbe edilen ilaçların etkilerinin başlama süresi midenin boşalma süresine göre azalır çoğalabilmektedir. Yenidoğanda mide boşalma süresi yetişkine göre çok daha yavaştır. Yemekten sonra midenin boşalması eksponansiyel bir biçimde gelişmekte ve normal olarak mide boşalmasının yarılanma süresi (mide içeriğinin hacminin yarıya inmesi için geçen süre) 20-60 dakika arasında değişmekte olup yenidoğanda bu süre yaklaşık 90 dakika olarak saptanmıştır. Bir araştırma sonucuna göre de 6 ile 8 saat kadar uzayabilmektedir. Yenidoğanda mide boşalma hızı yavaş olmakla kalmayıp aynı zamanda düzensizdir. Ancak 6-8 ayda normal hıza ulaşır.

Bağırsağın motilitesi (hareketliliği):

Yenidoğanda bağırsak peristaltik hareketleri de düzensizdir. Bağırsak mukozası da tam gelişmemiştir. Bölgesel kan akımının yavaş olması da absorpsiyonu etkiler. Özellikle ishal halinde bağırsaktan geçişin hızlanması absorpsiyonu ciddi oranda azaltır. Malabsorpsiyon halinde ise (besin öğelerinin ince bağırsaktan absorpsiyonun bozulmasına bağlı bir semptom) absorpsiyon negatif etkilenir.

Safra fonksiyonu:

Yenidoğanda safra fonksiyonu da kısmen gelişmiştir. Dolayısıyla normal absorpsiyonun yanında enterohepatik dolaşıma giren ilaçların dispozisyonu da etkilenir. Yenidoğanda bağırsak beta glukuronidaz aktivitesinin yetişkinlerden daha yüksek (7 kat) olduğu bildirilmektedir.

İntramüsküler uygulamalarda ise absorpsiyonu etkileyen faktörler çözeltinin yayıldığı alanın genişliği ve bölgesel kan akımı hızlıdır. Yenidoğanda periferde belirgin bir vazomotor düzensizlik vardır. Kas kontraksiyonlarının yetersizliği de dolaşımı etkiler. Ayrıca çizgili kas kitlesi ve cilt altı yağ dokusunun daha az olduğu ve daha fazla su içerdiği bilinmektedir.

Bütün bu nedenlerden dolayı Yenidoğanda ve bebeklerde oral ve intramüsküler yoldan alınan ilaçların absorpsiyonu yetişkinlerden farklı olmaktadır.

Ciltten adsorpsiyon ise yenidoğanda epidermal bariyer olan stratum corneum tabakasının henüz gelişmemiş olması ve cilt nem oranının yüksek olmasından ötürü yenidoğanda fazladır.

Yenidoğan'da absorpsiyon farklılıklarına dair örnekler:

Asiditenin azlığı nedeniyle aside dayanıksız ilaçlardan yararlanım fazla olabilir. Penisilin G, ampisilin ve nafsilin' in yenidoğanda, daha büyük çocuklar ve yetişkinlere göre daha yüksek plazma konsantrasyonlarını ulaştığı görülmüştür. Bu duruma yenidoğanda penisilinlerin eliminasyonunun yavaş olması da zemin hazırlar. Yüksek plazma düzeyleri pediatrik hastalarda eozinofili, nötropeni, granülopeni gibi hematolojik bozukluklar ve karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi istenmeyen fakat geri dönüşlü toksik etkilere yol açabilir.

Fenobarbital, hiperbilirubinemi tedavisinde veya antikonvülzan olarak yenidoğanda sıklıkla kullanılır. pH değeri 7,23 olan bu ilacın 15 güne kadar olan bebeklerde oral yoldan geç ve az oranda absorplandığı bilinmektedir. Fenobarbital enzim indüksiyonu yapan bir ilaçtır. Bilirubin UDP-glukuronil transferaz enzimi vasıtasıyla biyotransformasyona uğratılmaktadır. Gilbert sendromunda hastalar 2 hafta boyunca fenobarbital veya glutetimid verilerek plazma bilirubin seviyesi azaltılır. Diğer bir yaklaşımla anneye gebeliğin son birkaç haftasında ufak doz fenobarbital verilerek neonatal hiperbilirubinemi insidansı azalmaktadır.

Diğer bir araştırma sonucunda mide boşalma süresinin uzun, peristaltik hareketleri yavaş ve düzensiz olması nedeniyle bağırsak mukozası ile daha uzun süre temasta kalan bazı ilaçların yenidoğanda ileri derecede absorplandığı gözlenmiştir. Örneğin digoksin bebekte oral yoldan iyi absorplanmakta ancak intramüsküler yolla absorpsiyonu yavaş ve düzensiz olup doku nekrozu meydana getirmektedir. Diazepam da oral yoldan iyi absorplanır ancak intramüsküler yolla verildiğinde enjeksiyon yerinde çökebilir ve absorpsiyon yavaş ve düzensiz olur.

Perkutan adsorpsiyon stratum korneum kalınlığı ile ters, cildin hidrasyon derecesi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle de yeni doğan ve bebeklerde ciltten absorpsiyon fazla olduğu için zehirlenmeler yönünden önemlidir. Dolayısıyla dermal uygulamalarda dikkatli olunması gerekir. Çocuklarda borik asitli pudralar heksaklorofen içeren sabun ve pudralar salisilik asit içeren pomatlar ve alkol içeren cilt losyonlarının yol açtığı toksik etkiler ciltten absorpsiyonun bebek ve yenidoğanlarda fazla olmasından kaynaklanmaktadır.