

# YENİDOĞANDA ANTİBİYOTİK FARMAKOKİNETİĞİ

Nihal OYGÜR

Yapılan araştırmalar yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde kalan yenidoğanların % 30'unda ilaç yan etkilerinin ortaya çıktığını ve bunların % 14.7'sinin hayatı tehdit eder tarzda olduğunu, hatta ölüme neden olduğunu göstermiştir. Ancak ilaç farmakolojik etkilerinin çalışılabilmesi açısından en zor yaş grubu yenidoğanlardır. Ayrıca son yıllardaki teknolojik ilerlemelere paralel olarak yaşatılabilen çok küçük gestasyon yaşındaki pretermelerde kullanılacak ilaçlar için en uygun dozun ne olması gerektiği ve etkinliği konusunda yeterli bilgimiz de yoktur.

Yenidoğanlara ilaç uygulamalarındaki farmakolojik prensipler erişkinlerde olduğu gibi 4 temel basamak oluşturur.

1- Emilim, 2- Vücutta dağılım, 3- Metabolizma, 4- Atılım.

## 1- EMİLİM

Bir ilacın emilimi, o ilacın uygulama yerinden dolaşıma geçmesidir. Emilim yüzdesini a) Uygulama şekli, b) İlacın moleküler ağırlığı, c) Lipidde çözünürlük derecesi, d) Aktif transportu, e) İyonizasyon derecesi etkiler.

### *Uygulama şekli:*

1) **İntravenöz (iv) yol:** Bu yaş grubunda en etkili ilaç uygulama yoludur, ancak yine de yenidoğanlara has bazı sorunlar görülebilir.

1) Yenidoğanlarda, özellikle de preterm bebeklerde **infüzyon hızı çok yavaştır** (Çünkü verilen sıvının total volümü çok azdır). Uygulanan ilaçlar ise, genellikle, sürekli sıvı infüze edilen yoldan ve sıvının genel infüzyon hızı ile verilirler. Bu nedenle ilaçların infüzyon hızı da verilmesi gerekenden daha yavaş olur, hatta dolaşıma verilmeleri 1 saati bulur. İnfüzyon sıvısına eklenen bir ilacın dolaşımda konsantrasyonunun yükselmesi saatler alabilir.

2) Ayrıca iv. yola konan solüsyon filtreleri de özellikle bazı ilaçların filtre içinde çökmesine ve infüzyon solüsyonuna beklenenden daha ağır geçmesine neden olur.

### 2) **İntramüsküler (im) yol:**

1) İm yolla uygulanan ilacın emilimi, o ilacın kasta işgal ettiği alan ve buradaki kan akımı (perfüzyon) ile direkt ilişkilidir. İm yol, enteral yoldan daha iyi olmakla birlikte, hipotermi veya şoka bağlı **perfüzyonu bozuk** hasta yenidoğanlarda ya da kas kitlesi az yenidoğanlarda **emilim yetersiz** kalır.

2) Ayrıca **kas kitlesinin az** olması nedeniyle yapılan im enjeksiyonların bir kısmı subkutan bölgeye gidebilir. Subkutan bölge ise **emilim açısından zayıf** bölgedir.

3) Bazı ilaçlar im uygulandıkları zaman kimyasal bir form oluşturup yapıldıkları yerde presipite olurlar. Hem dokuya zarar verir, hem de çok yavaş emilerek depolanmış etkisi gösterirler ve yeterli kan düzeyine erişemezler.

4) Çok küçük ve kas kitlesi az yenidoğanlarda kas içine yapılan ilaçlar bazen cerrahi müdahale gerektirecek kadar önemli **steril apseler veya skleroz** oluşturabilir.

### 3) **Enteral yol:**

1) Yenidoğanlara oral yolla verilen ilaçlar **yeterli kan düzeyi oluşturamayabilirler.**

Çünkü, intestinal villiler ve mikrovilliler gastrointestinal yoldaki yüzeyin geniş olmasına neden olurlar; bu nedenle ilaçların barsaklardan emilimi mideden daha fazladır. Ancak yenidoğanların özellikle preterm bebeklerin birçoğunda **gastroösefageal reflü ve mide boşalım zamanında gecikme** mevcuttur. **Mide boşalım zamanının gecikmesi, ilaçların barsağa geçiş ve barsaktan emilme süresini uzatır.** Sonuç olarak ilacın serumda pik değerlere çıkması gecikir. Ayrıca bu sırada atılım aynı hızda devam ettiği için emilim yavaş, atılım emilime kıyasla relatif olarak hızlı olacağından ilaç kan konsantrasyonu daha da düşük olabilir.

2) BPD veya konjestif kalp yetmezlikli yenidoğanlarda sağ atrial basıncın yüksek olması, karaciğer ve mezenterik dolaşımında pasif konjesyona neden olarak enteral ilaç emilimini azaltır (örn; Furosemid uygulanan bir BPD'li hastada terapötik ilaç dozuna ulaşabilme için enteral yolla, iv yolla verilen dozun 2-3 misli doz vermek gerekebilir).

3) Özellikle pretermelerde yağ emilimi iyi değildir; bu da enteral olarak alınan ilaçların bazılarının emilimini olumsuz etkiler.

Yenidoğanlara oral uygulanan ilaçların, sürekli beslenme yöntemi ile beslenen pretermelerde formüllerin ya da anne sütünün içine konarak verilmesinin ilaç emilimini etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir.

## 2- DAĞILIM

Dağılım, emilen ilacın çeşitli vücut sıvıları, organlar ve dokulara dağılımını ifade eder. İlacın vücuttaki dağılımı:

- Organ ve dokulardaki kan akımına
- pH'a
- Vücut sıvı ve dokularının kompozisyonuna
- İlaçların lipidlerde çözünürlük derecesine ve molekül ağırlıklarına
- İlaçların plazma proteinlerine ve diğer makromoleküllere bağlanma özelliklerine bağlıdır.

Yenidoğanlarda:

1) Özellikle pretermelerde (Pretermde % 85, termde % 75, erişkinde % 65) total vücut sıvısı erişkinlerden fazladır. Suda eririliği daha fazla olan ilaçlar (örn; aminoglikozidler) pretermde daha fazla dağılırlar.

2) Pretermelerde yağ kontenti daha düşüktür; bu nedenle lipidlerde iyi çözünen ilaçların dağılımı pretermelerde daha azdır.

3) İlaçların plazmadaki proteine bağlanmamış serbest kısmı aktiftir, membranları geçer ve farmakolojik etkiler gösterir. Yenidoğanlarda ilaçların serbest fraksiyonu fazladır. Çünkü,

- Yenidoğanlarda plazma albumin konsantrasyonu düşüktür.
- Endo bazı substratlar da, ilaçlarla yarışa girerek proteinlere bağlanırlar.
- Bilirubin de albumine bağlanmada bazı ilaçlarla yarışır.

Bu nedenlerle yenidoğanlarda ilaç etki düzeyi erişkinlere göre daha fazladır. Ancak laboratuvarlarda ilaç kan düzeyleri, bağlı ve serbest kısımları ayrılmadan total olarak ölçülür. Ayrıca normal kan konsantrasyon düzeyleri de erişkinlere göre hazırlanmıştır. Oysa yenidoğanlarda ölçülen değerler, erişkin standart değerlerine göre normal sınırlarda bile bulursa, serbest fraksiyonu yüksektir. Bu nedenle ilaçların kan konsantrasyonları kontrol edilirken erişkinler için hesaplanan konsantrasyon değerlerine bakarak karar vermek yanlış olur.

## 3- METABOLİZMA

İlaçların çoğu vücuttan atılmadan önce metabolik değişime uğrarlar. İlacın biotransfor-

masyona uğramış şekli daha polar ve lipidlerde daha az eriyen formudur. Biotransformasyon reaksiyonları:

Faz-1: Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz,

Faz-2: Glukoronidasyon, sulfasyon ve asetilasyondur. Bu işlemlerin çoğu karaciğerde olur yani, ilaç biyotransformasyonunda rol oynayan esas organ karaciğerdir. Yenidoğanlarda bu biyotransformasyon reaksiyonları için gerekli enzimler yeterli olmadığı için metabolik reaksiyonlar ve ilaç atılımı da yavaştır. Bu nedenle çoğu ilacın yarılanma ömrü yenidoğanlarda uzundur. Ayrıca hipokside hepatik biyotransformasyon daha da yavaş olur.

#### 4- ATILIM

İlaçlar akciğerler, safra yolları, böbrekler yoluyla atılırlar. İlacın atılımı hiç değişmeden ya da metabolize olduktan sonra gerçekleşebilir. İlaç atılımında en etkili organ böbreklerdir. İlaçların bazıları glomerüler filtrasyonla (örn; aminoglikozidler, vankomisin), bazıları ise tübüler ekskresyonla atılmaktadır. Yenidoğanlarda GFR, tübüler fonksiyonlar, renal kan akımı erişkinlere kıyasla düşüktür. Bu nedenle yenidoğanlarda, ilaç atılımı daha yavaş, ilaç yarı ömrü daha uzun olmaktadır.

İlaçların doz ve intervallerinin ayarlanmasında yenidoğanın böbreğindeki bu matürasyon değişiklikleri gözönüne alınmıştır. Buna göre yenidoğanlara ait ilaç dozu tablolarında hem gestasyon yaşı, hem de postnatal yaş gözönüne alınarak her ilacın doz ve intervalleri ayrı ayrı verilmiş, hayatın ilk haftasındaki intervaller daha uzun tutulmuştur.

İlaçların plazma yarı ömürleri doğumdan sonra giderek kısalmakta ve yaklaşık 1. ayda erişkin düzeyine ulaşmaktadır.

Sonuç olarak:

1) Yenidoğanda ilaçların emilimi, vücut sıvılarında dağılımı, metabolizması ve atılımı büyük çocuklar ve erişkinlerden farklılıklar gösterir.

2) Yenidoğanlarda oral alımda emilim hem yavaş, hem de azdır, im uygulamada da emilim yetersizdir. iv uygulama, ilacı sıvı infüzyonundan ayrı yapmak koşulu ile tercih edilmelidir.

3) Karaciğerde biotransformasyon da yetersizdir.

4) İlaçların serbest fraksiyonu yenidoğanlarda daha yüksek olduğu için toksik doza ulaşma daha kolaydır.

5) Renal ekskresyon yetersizdir.

6) Gestasyon yaşı veya postnatal yaş ne kadar küçükse günlük total ilaç dozu o kadar düşük, ayrıca interval o kadar uzun tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aranda J V, Hales B F, Rieder M: Developmental pharmacology, "Fanaroff A A, Martin R J (eds): *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*, 6. baskı" kitabında s. 131, Mosby-Year Book Inc, St. Louis (1997).
- 2- Chemtob S, Aranda J V: Pharmacology in the fetus and newborn, "Spitzer A R (ed): *Intensive Care of the Fetus and Neonate*" kitabında s. 178, Mosby-Year Book Inc, St. Louis (1996).
- 3- Ward R M: Pharmacologic principles and practicalities, "Taeusch H W, Ballard R A, Avery M E (eds): *Diseases of the Newborn*, 6. baskı" kitabında s. 285, W B Saunders Co, Philadelphia (1991).
- 4- Ward R M: The use of therapeutic drugs, "Avery G B, Fletcher M A, Macdonald M G (eds): *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 4. baskı" kitabında s. 1271, J B Lippincott Co, Philadelphia (1994).