

Yenidoğanlarda Antibiyotik Kullanımı

Asuman Çoban

Giriş

Antimikrobiyal ajanlar yenidoğan yoğun bakım birikimlerinde en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Genel olarak, hekim, ilaç tedavisi düzenlerken hiçbir çocukluk döneminde, yenidoğan döneminde olduğu kadar zorlanmaz. Bunun birçok nedeni vardır. Postkonsepsiyonel 26. hafta ile miyadın sonraki dördüncü hafta arası dönemde büyük olgunlaşma farklılıkları görülür; bunlar da bir drogun metabolizmasında anlamlı farklılıklara yol açar. Ayrıca yenidoğanda görülen, ancak daha büyük çocuk ve erişkinde görülmeyen birçok hastalık ve sorun ilaç tedavisini güçleştiren faktörlerdir (1).

Yeterli veri olmaması nedeniyle 1970'li yıllardan önce çocuklarda ilaç kullanımıyla ilgili spesifik öneriler ilaç kutularının içindeki bilgilerden edinilirdi (2). Çocuklarda farmakolojik çalışmaların az olmasının nedenleri arasında, araştırmacıların bu alana yeterli ilgi duymamaları, yeni ilaçların çocuklarda deneme güçlüğü ve temel farmakokinetik çalışmaları tamamlamak için erişkin oranla daha fazla zaman gereksinimi sayılabilir. Böylece küçük çocuklar birer "terapötik yetim" oldukları gerekçesiyle uzun süre karşılaştırılmalı çalışmalardan ve antibiyotiklerin yararlarından yoksun kalmışlardır (1).

Son 10-15 senede neonatologlar tarafından bakılan bu "terapötik yetim" popülasyonu gittikçe büyümüşür. Günümüzde daha küçük, daha az matür bebekler sık olarak yaşamlarının ilk haftalarında multipl antimikrobiyal ajan almaktadır. Çocuk hekimleri, yenidoğanların minyatür bir erişkin olmadığını bilir. Erişkinde elde edilen deneyimlerin yenidoğana uyarlanması yeterli olmaz, ayrıca tehlikeli de olabilir. Benzer şekilde miyadında doğan yenidoğanla düşük doğum tartılı preterm yenidoğan birbirinden o kadar farklıdır ki, miyadında doğan yenidoğandan elde edilen deneyimleri pretermelere uyarlamak da çok hatalıdır.

Kloramfenikol kullanımına bağlı "gri bebek sendromu", tetrasiklin kullanımına bağlı diş boyanması, kanamisin ototoksitesi gibi felaketler bu tür hatalardan kaynaklanmıştır.

Neonatal Klinik Farmakoloji

Yenidoğan döneminin karakteristiği olan fizyolojik süreçlerdeki süratli değişimler antimikrobiyal ajanların farmakokinetiklerini etkiler. Gestasyon yaşı ve kronolojik yaş ile de ilgili olan matürite, ilaçların doz ve verilme aralıklarında dikkate alınmalıdır. Bir drogun farmakolojisini etkileyen çok sayıda fizyolojik ve metabolik süreçlerden bazılarının üzerinde özellikle durulmalıdır. Bunlar, emilim (absorbsiyon), biyotransformasyon, ekstraselüler sıvı hacmi, proteine bağlanma ve renal ekskresyon olarak sıralanabilir (1).

Absorbsiyon

Ekstravasküler yerden uygulanan ilaçlar biyolojik membranlardan pasif difüzyon ile kan dolaşımına geçer. Bu süreç dro-

gun kimyasal özellikleri, örneğin moleküler ağırlığı, iyonizasyon derecesi ve yağda eriyebilirliği ile lokal pH ve kan akımı gibi ekstresek faktörlerden de etkilenebilir. İlaçın uygulandığı yerden absorbe edilme hız ve yaygınlığını anlamlı olarak etkileyen bazı ekstresek faktörler gelişim sırasında değişikliğe uğrar.

Antimikrobiyal ajanların oral absorpsiyonunu yenidoğanın gastrointestinal traktusunun birçok özelliği modifiye edebilir. Bunlar alkalen gastrik pH (ilk günlerde), yavaş gastrik boşalma, gastrointestinal alanın tüm vücut alanına oranının büyük çocuklarınkine oranla daha büyük olması, barsak mukozasının artmış permeabilitesi, irregüler peristaltizm, intestinal geçiş zamanında uzama, ilaçları bilyer ekskresyondan sonra dekonjuge ederek reabsorbe edilmesini sağlayan intestinal enzim beta glukuronidazın işlevidir (3). Bu değişkenlerin tek tek antibiyotiklerin oral absorpsiyonundaki etkilerini tahmin etmek güçtür.

Yenidoğana potasyum penisilin G'nin kilogram başına identik miktarı, oral olarak verildiğinde serum konsantrasyonu süt çocuğu ve diğer çocuklara göre daha yüksek serum konsantrasyonlarına neden olur (4). Kloramfenikol palmitat yenidoğana oral olarak verildiğinde ise serum konsantrasyonu daha büyük çocuklara oranla daha düşük ve gecikmiş bulunur (5).

Yenidoğan döneminde besin-drog interaksyonunun olup olmadığı bilinmemektedir. Yenidoğanda sık görülebilen hipoksik epizodlar ve kötü perfüzyonun absorbe olan drogun miktar ve hızını azaltacağı beklenir. Gastrointestinal mikrofloranın yenidoğanda drog absorpsiyonundaki etkisi de bilinmemektedir. Nekrotizan enterokolite neden olan intestinal hasar, herhangi bir maddenin hatta besinlerin enteral alımıyla olabilir; bu nedenle nekrotizan enterokolit enteral yolun kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir (1).

İntramusküler uygulama sonrasında antibiyotiklerin absorpsiyonunun hız ve miktarını primer olarak bölgesel kan akımı belirler. Hipoksik çocuklarda deri ve kas gibi organlara kan akımı azalır. Bu da drogun absorpsiyonunu azaltır. Ayrıca vazomotor instabilite, müküller kontraksiyonların rölatif yetersizliği, matürasyon sırasında farklı kaslardaki kan akımının rölatif değişimlerinin yenidoğan döneminde drog absorpsiyonunu etkilemesi beklenir (1).

Serum konsantrasyonları, genel olarak İV veya İM uygulama sonrası karşılaştırılabilir düzeylerde. Ancak bazı antibiyotiklerde tepe serum düzeyi, yarılma zamanı veya plazma klirensi gibi farmakolojik parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılıklar olabilir.

Hekim, drogu uygulayacağı yol seçiminde, bazı pratik yönleri de düşünmelidir. Preterm yenidoğanda iskelet kas kitlesi ve derialtı yağı azdır; bu nedenle bu yenidoğanlarda İM uygulama güç ve sorunlu olabilir.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon, lipide eriyen drog moleküllerinin daha polar ve suda eriyebilen ürünlere parçalanmasıdır. Bu ürünler ancak bu şekilde vücuttan böbrekler ve diğer yollarla etkin

olarak atılabilir. Metabolik biyotransformasyonda birçok organların katkısı vardır; ancak karaciğer bu işlevin esas yeridir.

Biyotransformasyon süreçleri iki fazda incelenir. Birinci faz veya nonsentetik biyotransformasyon reaksiyonları oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve hidrosilasyondur. Bunlar bileşikler daha polar, daha az yağda eriyebilen moleküllere parçalar ve bunlar da idrar veya safra ile hızla elimine edilir.

Yenidoğanda oksidatif enzim sistemleri belirgin bir şekilde azdır. Bunlar doğumdan sonra hızla olgunlaşır; aylar içinde de erişkin düzeyine erişir; ancak bu matürasyonun pretermlerdeki seyri bilinmemektedir.

Hidrosilasyon hızı da hem preterm, hem de term yenidoğanlarda düşüktür. Drogların hidrolizinden sorumlu esteraz aktivitesi pretermelerde, term yenidoğanlardan daha düşüktür. Prokain ve kloramfenikol süksinatın kloramfenikole hidrolizini sağlayan serum esterazın yenidoğanlarda düşük olduğu gösterilmiştir (1).

İkinci faz reaksiyonlar, başlıca hepatik mikrozomlarda olur. Sülfat ve glisine konjugasyon reaksiyonları yenidoğanda erişkindekine benzer orandadır, oysa glukuronidasyon düşüktür. Glukuronidasyon en sık konjugasyon yoludur.

Glukuronidasyon kapasitesindeki yavaş matürasyondan etkilenen bir antibiyotik farmakokinetiğine en önemli örnek, kloramfenikoldür. Özellikle pretermelerde, bu drogun inaktif asid glukuronid formuna dönüşümü azalmıştır. Bu yetersiz glomerüller ve tübüller fonksiyonlarla birleştiğinde, hem serbest hem de konjuge kloramfenikolün serum konsantrasyonları yükselir (6). Yenidoğanların serumda konjuge drog oranı, diğer çocuklar ve erişkinlere oranla daha fazladır; çünkü glukuronidin tübüler sekresyonu ineffektiftir. Kloramfenikolün serumda birikimi muhtemelen fazla dozla tedavi edilen bazı çocuklarda görülebilen kardiyovasküler kollaps ve ölüm nedenidir.

Fenobarbital ise hepatik enzim sistemlerinin gelişimini stimüle eder, kloramfenikolün klirensini artırır. Bu nedenle bu antibiyotikğin subterapötik serum düzeyleri aynı anda iki drogun birlikte verilmesinin sonucu olabilir (4). Başka bir ters etki de, G6PD eksikliği olanlarda sülfonamid veya nitrofurantoin verilmesiyle görülür.

Droglar enzimlere direkt etki ederek işlevlerini inhibe edebilirler. Bunun sonucu da toksik maddelerin birikimi olur. Bu fenomen için iyi bir örnek novobiosin verilen yenidoğanlarda hiperbilirübinemi görülmesidir. Bu ilaçlar hepatik glukuronil transferaz enzimini inhibe eder (7).

Gelişim farklılıkları nedeniyle, pretermelerde drog metabolizması birçok yönden diğer çocuklardan farklıdır. Drog metabolizmasındaki yollar, enzimlerin ve/veya substratların kısıtlı olması nedeniyle değişkenlik gösterir; ayrıca buna bağlı olarak metabolitlerin oranı da değişir. Pratik olarak hepatik biyotransformasyonla elimine edilen drogun klirensinde azalma, bu ajanların doz aralıklarını uzatmayı gerektirir (8).

Yenidoğanda drogların hepatik biyotransformasyonla eliminasyon mekanizmasında çok fazla bilgi açığı vardır. Ancak özete olarak, özellikle pretermelerde daha belirgin olmak üzere, biyotransformasyon ilk haftalarda yavaştır, sonraki haftalarda da değişkenleri hızla artar. Bu etkileri önceden tahmin etmek güçtür, bu nedenle yakın izleme önemlidir.

Distribüsyon

Bir drogun sistemik dolaşıma girdikten sonra vücuda yayıl-

masını belirtir. Drogun bazı doku ve organları arasındaki hareketleri, geri dönüşümlüdür.

Preterm, term ve küçük çocuklar arasında su ve yağ bileşimi açısından büyük farklar vardır. Total vücut sıvısı pretermelerde vücut ağırlığının % 87, term yenidoğanlarda da % 80'i olmak üzere daha büyük çocuklardakinden yüksektir (1).

Miadında bir yenidoğanda ekstraselüler sıvı volümü de vücut ağırlığının % 45'i kadardır ve bu oran pretermelerde daha fazladır. Vücut yüzeyinin bir fraksiyonu olarak belirtildiğinde ekstraselüler sıvı volümü, ilk üç ayda 7.3'den 5.8 lt/m²'ye düşer ve sonra da çocukluk çağında sabit kalır (4).

Birçok araştırmacı drog dozlarının vücut ağırlığına değil de, vücut yüzey alanına göre olmasını önermişlerdir, ancak bu yenidoğanda pratik değildir. Çok sayıda ilaç primer olarak ekstraselüler alanda dağılır, bu durum büyük volüm dağılımı nedeniyle ilaçların farmakokinetik dağılımını etkileyebilir. Örneğin pretermelerde amnioglikozidlerin tepe serum konsantrasyonu, miadında yenidoğana göre daha düşüktür. Ayrıca geniş ekstraselüler volümde dağılan ilaçların ekskrete edilmeleri, küçük volümde dağılanlara oranla daha uzun sürer. Kreatinin klirensi aynı olsa bile, serum gentamisininin yarılanma süresi, sütçocuklarında yenidoğanlara oranla daha kısadır (9).

Yağ, vücut ağırlığının ancak 1/5'ini oluşturur ve yenidoğan döneminde oldukça azdır. İskelet kası kitlesi de yenidoğanda vücut ağırlığının % 25'ini oluşturur (1). Doku kompartmanlarının volüm ve kompozisyonu, drog afinitesine göre distribüsyonu etkiler. Böylece drog dozajının primer belirleyicisidir. Vasküler perfüzyon, drogların difüzyonu, plazma proteinlerine bağlanma, drog dağılımının yaygınlığı ve hızını etkiler.

Droglar, vasküler alanda plazma proteinlerine ve eritrositlere bağlanır. Birçok drog, özellikle asid droglar albümine, baz droglar albümine ve daha sık olarak lipoprotein ve α_1 -asid glikoproteine bağlanır (10). Albumin ve α_1 -asid glikoprotein düzeyleri, term yenidoğanda daha büyük çocuklar ve erişkinlere göre düşüktür ve artan prematürelilik ile düzey daha da düşer (11).

Antibiyotik-protein bağlanmasının klinik önemi tam anlaşılamamıştır. Bu reversibl süreç, birçok değişkenden etkilenebilir: protein ve antibiyotik konsantrasyonu, protein bağlanma yerlerine drogun afinitesi, bu bağlanma yerleri için kompetisyona giren maddelerin varlığı ve plazma pH'sı gibi. Antibiyotikğin serbest ve proteine bağlı formları arasında genellikle denge durumu vardır. Genel kural olarak proteine bağlı ilacın antibakteriyel aktivitesi yoktur veya çok azdır. İntravasküler alanda kalma eğilimindedir ve primer olarak glomerüller filtrasyondan çok renal tübüler sekresyonla ekskrete edilir. Plazma proteinleri az miktarda veya bağlama kapasitesi düşükse, serbest drog fraksiyonu artar. Bu nedenle yenidoğanda düşük total plazma drog konsantrasyonları, genellikle büyük çocuklardaki daha yüksek total drog konsantrasyonları ile benzer klinik etki gösterir, bu da serbest drog fraksiyonun yenidoğanda daha yüksek olmasından kaynaklanır.

Kloramfenikol, nafsilin, seftriakson gibi bazı antibiyotiklerin plazma proteinlerine bağlanması erişkinlere oranla daha düşüktür (12). Proteine bağlanma yeteneği düşük olan bir antibiyotikğin, bu yeteneği fazla olan bir antibiyotiğe oranla daha etkili olacağı beklenirse de, yenidoğanda bu varsayımı doğrulayacak veri yoktur.

Bazı antibiyotikler bilirübin albümine bağlandığı yerlerden ayrılabilirler. Bu ilaçları alan sarılıklı yenidoğanlarda kernikte-

rus riskinin yüksek olabileceği düşünülmektedir, ancak bu durum sadece sülfonamidler için bildirilmiştir (13). Birçok antimikrobiyal ajanın albümine bağlanma afinitesi bilirübininkinden daha düşüktür, sonuç olarak bilirübin proteine bağlı ise onu yerinden ayıramaz. Bu ilaçlar, albümin üzerindeki mevcut bağlanma yerleri için bilirübin ile yarışa girer veya bilirübinin bu proteine afinitesini azaltabilir. Bilirübini albümine bağlanma yerlerinden ayıran ilaçlar, sülfonamidler, moksalaktam ve seftriaksondur (14). Ampisilin bu etkisi daha zayıftır ve hiperbilirübinemik yenidoğanlarda yavaş infüzyonla bu etki minimale indirilebilir. Sefoperazon, ancak terapötik düzeyin çok üzerindeki konsantrasyonlarda bağlı olmayan bilirübinde artışa neden olur. Fizyolojik şartlarda bilirübini anlamlı bir şekilde yerinden ayırma etkisi olmayan antimikrobiyal ajanlar, metisilin, dikloksasilin, sefazolin, sefalotin, sefamandol, sefoksitin, sefuroksim, seftizoksim, sefotaksim, seftazidim, gentamisin, amikasin, kanamisin, tobramisin, streptomisin, aztreonam, imipenem, azlosilin, siprofloksasin, nalidiksik asid, kloramfenikol, trimetoprim ve vankomisin (14-16). Bir antibiyotiğin proteine bağlanmasının bilirübini ayırma yeteneğiyle korelasyon göstermesi gerekmez.

Renal Ekskresyon

Renal ekskresyon, drog ve metabolitlerinin vücuttan eliminasyonu edilmesinde ana yoldur. Glomerüller filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyona bağlı olarak gelişir.

Glomerüller filtrasyon hızı (GFR), yenidoğanlarda ilk 2-3 günde erişkin değerinin 1/3'ü kadardır (40 ml/dakika/1.73 m² (1). Bazı çalışmalarda daha düşük değerler de bildirilmiştir (8-20 ml/dakika/1.73 m²). Pretermelerde ise 28-30 gestasyon haftasında 10-13 ml/dakika/1.73 m² olduğu bulunmuştur (17).

Miadında yenidoğanlarda ilk 6 saatte 2-3. gün arasında belirgin bir artış olur, ancak bu durumun çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda nasıl olduğu bilinmemektedir. GFR postnatal yaş ne olursa olsun konseptiyonel yaş ile lineer ilişkilidir. Bu da glomerüller matürasyonun çevresel faktörlerden bağımsız olduğunu göstermektedir (18). Preterm doğum, glomerüller matürasyonu hızlandırmadığından çok düşük doğum tartılı çocuklarda GFR'de postnatal artış gözlenmez, bu nedenle glomerüller filtrasyon ile ekskrete edilen droglar için doz aralıkları, örneğin aminoglikozidler ve vankomisin için, term yenidoğandan farklı olarak uzun süre uzun tutulmalıdır. Term yenidoğanda ise ilk haftadan sonra doz aralıklarının azaltılması önerilir (19). Çünkü GFR bu arada iki katına çıkar, bu durum çok düşük doğum tartılı çocuklar için uygun değildir, çünkü bunlarda benzer değişiklikler oldukça düşük düzeyde gerçekleşir.

Hasta yenidoğanda renal kan akımı ve bu nedenle GFR'yi azaltan bir komplikasyon varlığında drog eliminasyonu azalır. Örneğin uzamış aminoglikozid yarılanma zamanı, hipoksemi yenidoğanlarda görülür. Renal fonksiyon ilk ayda sürekli değiştiğinden, bu dönemde uygun doz ve sıklığı belirlemek için farmakokinetik veriler alınmalıdır.

Tübüler sekresyon veya reabsorpsiyon ile drogların metabolizması konusunda çok az bilgi vardır. Tübüler sekresyon fonksiyonları, çok düşük doğum tartılı çocuklarda term yenidoğanlarınkine göre düşüktür. Bu kapasite ilk 6 ayda GFR'den daha yavaş gelişir, drogların klirensi erişkinine göre azalmıştır. Tübüler reabsorpsiyon kapasitesi de düşük olduğundan çelişkili olarak bazı droglar daha süratli elimine edilir. Benzer şekilde yenido-

ğanda idrarı asitleştirme kapasitesi sınırlı olduğundan hafif bazik ajanların ekskresyonu hızlanır. Bu fonksiyon sınırlılığı pretermde daha belirgin ve persistandır.

Ağır solunum güçlüğü ile birlikte hipoksemi gibi klinik durumlar renal perfüzyon, GFR ve tübüler fonksiyonları bozabilir (18,19), bu durum çok düşük doğum tartılı çocuklarda daha da belirgindir. Mekanik ventilasyon da renal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Anneye verilen ilaçlar da plasentayı geçerek fetal renal fonksiyonları etkileyebilir (tokolitik etkili beta adrenerjik droglar gibi). Kaptopril ile tedavi edilen annelerin çocuklarında anüri görülebilir (20). Yenidoğana verilen ilaçlar da renal fonksiyonu etkileyebilir, örneğin dopamin gibi (kardiyak debi ve sistemik kan basıncına etkisi veya renal perfüzyona direkt etkisi ile). Vazodilatörler, örneğin tolazolin, sistemik hipotansiyon ve renal perfüzyonun azalmasına neden olabilir. İndometasin renal kan akımını, GFR'yi, idrar akımını ve serbest su klirensini azaltır. Bu etkiler pretermelerde çok daha fazla belirgindir (8).

Bozuk glomerüller ve renal tübüler fonksiyonların saptanmaması, aşırı antibiyotik dozlarının verilmesine olanak hazırlar ve toksik düzeylerde drog birikebilir.

Yenidoğanlar Toksik Drog Etkisine Neden Eğilimlidir?

Yenidoğanlar farklı farmakokinetik özelliklerinin yanı sıra droglara bağlı hasarlara eğilimlidir. Bu durum preterm yenidoğanlarda daha da belirgindir. Proteine bağlanmada azalma erişkinde emniyetli olan total vücut konsantrasyonlarında bağlı olmayan-toksik drog düzeylerine neden olur. Bozuk drog eliminasyonu drogların toksik konsantrasyonlarda birikmesine yol açar. Kloramfenikol kullanımı ile gelişen "gri bebek sendromu" buna bir örnek oluşturur. Fizyolojik hiperbilirübinemi ve kanbeyin bariyerinin immatüritesi droga bağlı kernikterus oluşma riski olan çocuklarda önemlidir (13). Kernikterus oluşmasında çok düşük doğum tartılı yenidoğanlarda birçok faktör rol oynamaktadır, ancak bilirübinin albümine bağlandığı yerlerden ayrılması da önemli bir faktör olarak ele alınmaktadır (21).

Aminoglikozidler gibi katyonik droglar, kompetisyonla bilirübinin bağlanma yerlerine bağlanmaz. Diğer taraftan sülfonamidlerin değişken etkisi vardır, sülfadiazin zayıf, sülfafürozol güçlü kompetisyon yapar. Moksalaktam ve seftriakson gibi birçok yeni antimikrobiyal ajanlar bilirübini albüminden ayırır (16). Aztreonam, azlosilin, siprofloksasin, imipenem ve sefopeazon gibi diğer yeni antibiyotiklerin klinik olarak önemli bir etkisi yoktur, çünkü bunlar da kötü birer ayırıcıdır, ya da in vitro bilirübini yerinden ayırma ihtimali olmayan konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.

K vitaminin etkisini antagonize eden moksalaktam gibi ajanlar veya bakteriyel florayı değiştirerek üretimini bozan ajanlar (tam kolonize olmayan yenidoğanda herhangi bir antimikrobiyal ajan), yaşamına K vitamini eksikliği ile başlayan yenidoğana, özellikle pretermelere zarar verebilir. Germinal matriksteki vasküler yapının immatüritesi ve hemodinamik dengesizlik bu yenidoğanlarda intrakraniyal hemorajiye predispozisyon hazırlar.

Antibakteriyel Ajanların Klinik Kullanımı

Sistemik bakteriyel infeksiyonlar 1000 canlı doğumda 1-10 vakada görülür. Yenidoğanda klinik bulgular ve anamnez infeksiyon olasılığını düşündürüyorsa, tanıya yönelik gerekli araştırmaların yapılmasını izleyerek hemen tedaviye başlanmalıdır.

Ciddi infeksiyonlarda erken tanı ve tedavi esastır. Yenidoğanlar, özellikle pretermier infeksiyonlara yeterince karşı koyamazlar. Pnömoni, üriner sistem infeksiyonu gibi lokal infeksiyonlar kolayca yayılabilir, sepsis ve menenjit gelişebilir. Bakteriyel infeksiyonlarda klinik gidiş çok hızlı olabilir; mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle bakteriyel infeksiyon şüphesi olan her yenidoğan, hastaneye yatırılıp parenteral yolla tedavi edilmelidir (22).

Erken başlangıçlı infeksiyonlarda (B grubu streptokoklar, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*) başlangıç tedavisi, ampicilin ve bir aminoglikozid içermelidir. Geç başlangıçlı nozokomiyal infeksiyonlar sık olarak stafilokoklar, *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türleri ile oluşur. Böylece tedavide antistafilokoksik bir ilaç ile bir aminoglikozid kullanılmalıdır.

Sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerin, dokümanite edilmiş sepsis veya menenjit tedavisine eklenmesi yararlı olabilir. Çünkü bu antibiyotiklerin hem Gram-negatif enterik basiller için MIC değeri aminoglikozidlerinden daha düşüktür, hem meninkslerde inflamasyon varlığında beyin-omurilik sıvısı (BOS)'na geçişi çok iyidir, hem de toksisitesi sınırlı olduğundan daha yüksek dozlarda verilebilir.

Böylece serum ve BOS'ta ampicilin/aminoglikozid kombinasyonundan daha yüksek bakterisid titrelere erişilir. Bu antibiyotikler, ciddi infeksiyonların tedavisinde, dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkabileceği için tek başına kullanılmamaktadır. Seftriakson, hiperbilirubinemiye arttırabileceğinden neonatal dönemdeki kullanımı sınırlıdır (23).

Tıpta klinik kullanımı olan antimikrobiyal ajan sayısı hızla artmaktadır. Yenidoğan infeksiyonlarında da mevcut antibiyotiklere alternatif ajanlar denenmektedir.

Monosiklik beta laktam antibiotiklerden aztreonam, birçok Gram-negatif basile etkilidir, BOS'a geçişi iyi, nefrotoksisite ve ototoksisitesi az olması nedeniyle neonatal bakteriyel infeksiyonların başlangıç tedavisinde aminoglikozidlerin yerine kullanılabilir (24).

İmipenem-silastatin de karbapenem sınıfı beta-laktam antibiotiklerin ilkidir. Birçok aerop ve anaerop Gram-pozitif ve negatif bakterilere etkilidir. Klinik uygulamaya sunulur sunulmaz yenidoğanın bakteriyel infeksiyonlarındaki kullanımı araştırılmaya başlanmıştır (4,25).

Yeni bir glikopeptid antibiotik olan teikoplanin, hem metisiline duyarlı ve hem de metisiline dirençli stafilokoklara etkilidir. Yarılanma süresi uzundur, günde bir kez kullanılabilir; yenidoğanın stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde de başarılı olduğuna ilişkin çalışmalar vardır (26).

Antibakteriyel tedavinin başarısında uygulama işlemlerinin önemli yeri vardır. Damar içi drog tedavisinde bazı mekanik işlemlere katı özen gösterilmelidir. Bu, özellikle çok küçük pretermelerde daha da önem kazanır.

Yenidoğanda etkin drog verilmesini bozan faktörler, uygunsuz drog dilüsyonu, hassas olmayan infüzyon pompası, aşırı uzun intravenöz hortumlar, ölü alanı olan injektörler, yavaş infüzyon hızı olarak sıralanabilir.

Antibiyotik dilüsyonunun, birim doz için uygun olması, belki de en önemli faktördür. Erişkin veya büyük çocuklar için uygun olan antibiyotik konsantrasyonları, çoğu kez yenidoğanlar için uygun değildir. Örneğin amikasinin en dilüe formu 1 ml'de 50 mg ilaç içermektedir. 7.5 kg ağırlığında bir çocuğa 7.5

mg/kg'lık doz yaklaşık 1 ml gerektirir. Ancak 750 g'lık bir yenidoğana sadece 0.1 ml volümün verilmesi gerekir. Bunda da doğruluk derecesi çok düşüktür. Böylece küçük hacimdeki drogların IV uygulanması ciddi hataların potansiyel kaynağıdır. Bu nedenle küçük yenidoğanlarda standard amikasin preparatının 10 kat dilüsyonu uygun olacaktır. Bazı antibiyotiklerin dilüsyonu da çok küçük yenidoğanlara fazla gelebilir, bu ajanların da daha konsantrasyonlarda hazırlanması gerekmektedir. Küçük volümleri kontrolü zaman süresinde veren pompalar gereklidir. Küçük olmaları nedeniyle kuvöz içine de konabilir. Böylece mümkün olduğunca az intravenöz hortum hasta ile şırınga arasında kullanılmış olur. Stok solüsyondan pompa şırıngasına drog koymada kullanılan şırıngalara da dikkat edilmelidir. Küçük volümlerde düşük ölü alanı olan injektörler idealdir. Sadece drogun kat ettiği mesafeyi sınırlamak değil, aynı zamanda devrede herhangi diğer bir araç kullanılmasını sınırlamak da önemlidir. Örneğin hasta ile infüzyon şırıngası arasına filtre veya injeksiyon ağızlıkları gibi rezervuarlardan kaçınılmalıdır. Bu araçlar major infüzyon sıvısı akımından drogun ayrışmasını neden olarak drogun hastaya gitmesini engelleyebilir.

Drog kullanımında bu dikkatli yaklaşım hastanede bakım şartlarını düzeltir, potansiyel toksik drogların serum konsantrasyonları ve drog kullanımı ile ilgili sorunlar daha süratle belirginleşir (8).

Neonatal yoğun bakım birimlerinde gittikçe artan bir şekilde antibiyotik kullanılmaktadır. Başarılı bir sonuç elde etmek için bu uygulama sırasında yenidoğana ve ajanlara ilişkin birçok özellik göz önünde bulundurulmalı ve işlemler özenle yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Rylanca GW. Neonatal pharmacology. In: Robertson NRC, ed. *Textbook of Neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 1193-211
2. Shirkey HC. The package insert dilemma. *J Pediatr* 1971; 79: 691-3
3. Roberts RJ. *Drug Therapy in Infants: Pharmacologic Principles and Clinical Experience*. Philadelphia: WB Saunders, 1984: 3-12
4. McCracken GH, Freij BJ. Clinical pharmacology of antimicrobial agents. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 1020-79
5. Shankaran S, Kauffman RE. Use of chloramphenicol palmitate in neonates. *J Pediatr* 1984; 105: 113-6
6. McCracken GH Jr. Pharmacologic basis for antimicrobial therapy in newborn infants. *Clin Perinatol* 1973; 2: 139-6
7. Lokietz H, Dowben RM, Hsia DYY. Studies on the effect of novobiocin on glucuronyl transferase. *Pediatrics* 1963; 32: 47-51
8. Prober CG, Stevenson DK, Benitz WE. The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 111-21
9. McCracken GH Jr. Clinical pharmacology of gentamicin in infants 2 to 4 months of age. *Am J Dis Child* 1972; 124: 884-87
10. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biotransformation in the neonate: a critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part 1). *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 189-216
11. Piafsky KM, Mpmungo L. Dependence of neonatal drug binding of drugs on alpha₁ acid glycoprotein concentration. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 272-91
12. Schaad UB, Hayton WL, Stoecckel K. Single-dose ceftriaxone kinetics in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 522-8
13. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA. et al. A difference in

- mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* 1956; 18:614
14. Stutman HR, Parker KM, Marks MI. Potential of moxalactam and other new antimicrobial agents for bilirubin-albumin displacement in neonates. *Pediatrics* 1985; 75: 294-8
 15. Sakamoto H, Murukawa T, Hirose T, et al. Effect of ceftizoxime, a new cephalosporin antibiotic, on binding of bilirubin to human serum albumin. *Chemotherapy* 1983; 29: 244-8
 16. Robertson A, Fink S, Karp W. Effect of cephalosporins on bilirubin albumin binding. *J Pediatr* 1988; 112: 291-4
 17. Guignard JP, John EG. Renal function in tiny, premature infant. *Clin Perinatol* 1986; 13: 377-401
 18. Oh W. Renal functions and clinical disorders in the neonate. *Clin Perinatol* 1981; 8: 215-23
 19. Guignard JP. Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 777-90
 20. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 371-4
 21. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *J Pediatr* 1980; 96:349-58
 22. Klein JO, Marcy MM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 601-56
 23. Gotoff SP. Sepsis in the newborn. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM eds. *Infectious Diseases of Children*. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 402-18
 24. Umana MA, Odio MC, Castro E, et al. Evaluation of aztreonam and ampicillin vs. amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 175-80
 25. Ahonkhai VI, Cyhan GM, Wilson SE, Brown KR. Imipenem-cilastatin in pediatric patients an overview of safety and efficacy in studies conducted in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 740-4
 26. Kacet N, Dubos J-P, Roussel-Delvallez M, et al. Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 510-3