

“Primum Non Nocere” Yenidoğan Döneminde Önlenebilir İki Entoksikasyon Olgusu

“Primum Non Nocere” Two Preventable Cases with Drug Intoxication during Newborn Period”

Rüya Çolak ©
Ezgi Yangın Ergon ©
Senem Alkan Özdemir ©
Ferit Kulalı ©
Meral Yıldız ©
Oğuz Han Kalkanlı ©
Tülin Gökmen Yıldırım ©
Şebnem Çalkavur ©

Öz

Yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmeleri ender rastlansa da meydana geldiğinde morbidite ve mortalite yüksektir. Hastanemiz Acil Servisine iki ay ara ile digoksin ve fenobarbital zehirlenmesi nedeniyle başvurmuş iki ayrı olgu, yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmelerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Miadında, 3,335 g doğan kız olgu, postnatal 6. gününde, ventriküler septal defekt tanısıyla başlanan digoksin tedavisinden 72 saat sonra aile tarafından 1 çay kaşığı Digoksin verilmesi nedeniyle atrioventriküler blok ve hiperpotasemi nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Hastaya bir kez digoksin immün Fab uygulanarak yakın monitorize edildi. Postnatal 13. gününde şifayla taburcu edildi.

Miadında, 3,170 g doğan kız olgu, postnatal 12. gününde uzamış sarılık tanısıyla dış merkezde başlanan 5 mg/kg/gün fenobarbital tedavisinin eczane tarafından yanlış preparat verilmesine bağlı, 29 mg/kg/gün dozunda uygulanması sonrası Acil Servise solunum depresyonu ve letarji nedeniyle başvurmuş olup, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Hastanın fenobarbital kan düzeyi 94,5 µg/ml (N: 10-40 µg/ml) saptandı. Fenobarbital tedavisi kesilerek 3 gün nazal ventilasyon desteği ile izleme alınan hasta izleminin 9. gününde şifa ile taburcu edildi.

Yenidoğanlara gereksiz ilaç başlanmasından kaçınılmalı, terapötik aralığı çok dar olan Digoksin gibi ilaçların, konjestif kalp hastalığı dışında kullanımı sınırlandırılmalıdır. Müphem yakınmalarla başvuran her yenidoğan olgusunda, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ve alternatif tedaviler ayrıntılı sorgulanmalıdır. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanması gereken bebeklerin, anne ve babasına birlikte ilaç kullanma eğitimi verilmeli, yazılı bir şekilde ilacın hazırlanma şekli ebeveynlere verilecek, aile tarafından doğru bir şekilde hazırlanıp hazırlanmadığı kontrol edilmelidir. Ayaktan tedaviye devam edilmesi gereken yenidoğanların reçeteleri eczacılar tarafından dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Digoksin zehirlenmesi, fenobarbital zehirlenmesi, yenidoğan

ABSTRACT

Although drug poisoning is rarely encountered during neonatal period, it has higher morbidity and mortality rates when it occurs. Two cases that were admitted to the Emergency Department of our hospital due to digoxin and phenobarbital poisoning with a two-month interval were presented to draw attention to drug poisoning during neonatal period.

A baby girl with a birth weight of 3.335 gr was admitted to the Newborn Intensive Care Unit on the postnatal day 6 due to atrioventricular block and hyperpotasemia because of the administration of 1 teaspoon of digoxin by the family 72 hours after the diagnosis of ventricular septal defect. The patient was closely monitored by administering a single dose of digoxin immün fab. On the 13th postnatal day, she was discharged with full recovery.

A term baby boy with a birth weight of 3170 gr was admitted to the emergency department due to respiratory depression and lethargy after phenobarbital treatment (5 mg/kg/day) was started at the external center with the diagnosis of prolonged jaundice on postnatal day 12 following an administration of a wrong preparation at a dose 29 mg/kg/day by a pharmacist. She was admitted to the Newborn Intensive Care Unit. The patient's blood phenobarbital level was 94.5 µg/ml (N:10-40 µg/ml). Phenobarbital treatment was discontinued and the patient was monitored with nasal ventilation support for 3 days and discharged with full recovery on the 9th day of the follow-up.

Unnecessary initiation of drug therapy should be avoided in newborns, and the use of drugs whose therapeutic range is very narrow such as digoxin should be limited, except for congestive heart disease. Alternative treatments and drugs used by the mother and the baby should be questioned comprehensively in every newborn case that applies with ambiguous complaints.

Parents of the infants who need to use a medication due to a chronic illness should be educated about its usage. The directives on the preparation of the drug should be given to the parents in a written form, and its correct administration by the parents should be controlled. Prescriptions of newborns who require outpatient treatment should be carefully prepared by pharmacists.

Keywords: Digoxin intoxication, phenobarbital intoxication, newborn

Alındığı tarih: 16.08.2018
Kabul tarihi: 18.10.2018
Online Yayın tarihi: 06.12.2019

Rüya Çolak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık
Uygulama Araştırma Merkezi,
Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,
İzmir, Türkiye
✉ ruyacolak@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-8732-7932

E. Yangın Ergon 0000-0003-0836-7379
S. Alkan Özdemir 0000-0003-0474-7120
F. Kulalı 0000-0003-0310-1184
M. Yıldız 0000-0001-8906-9327
O.H. Kalkanlı 0000-0003-1965-1420
T. Gökmen Yıldırım 0000-0001-5951-2631
Ş. Çalkavur 0000-0002-3820-2690

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık
Uygulama Araştırma Merkezi,
Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,
İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmeleri ender rastlansa da, meydana geldiğinde morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu dönemde ilaç zehirlenmeleri sıklıkla yanlış ilaç veya yanlış doz kullanımı ve uygulayıcı hataları ile ilişkilidir. Hastanemiz Acil Servisine 2 ay ara ile Digoksin ve fenobarbital zehirlenmesi nedeniyle başvurmuş 2 ayrı olgu, yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmelerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGULAR

OLGU 1: Yirmi sekiz yaşında G2P1Y1 sağlıklı anneden miadında, 3,335 g sezaryen ile doğan kız olgu, postnatal 6. gününde fizik bakısında kardiyak üfürüm saptanması nedeniyle yapılan ekokardiyografide perimebranöz, subaortik 4 mm ventrikuler septal defekt (VSD) saptanmış olup, 2x1 Digoksin damla başlanmıştır. İlk iki gün normal dozda tedavisi verilen olgunun 3. gün sabah digoksin tedavisi annesi tarafından 1 damla yerine 1 çay kaşığı olarak uygulanmış olup aynı gün, huzursuzluk, beslenmede azalma, kusma yakınmasıyla Çocuk Acil Servisine başvuran olgunun anamnezinde digoksin kullanımı olması üzerine rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak Digoksin kan düzeyi de çalışıldı. Plazma potasyumu 6.9 mg/dl, kan Digoksin düzeyi 8.83 ng/ml (N:1-2 ng/ml) saptanması ve elektrokardiyografi (EKG)'sinde 1. derece atriyoventriküler (AV) blok bulunması üzerine, olgu hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'ne yatırıldı. Fizik bakısında ajite, kan basıncı: 71/37 (55) mmHg, kalp tepe atımı (KTA): 135/dk., vücut sıcaklığı: 36.7°C, solunum sayısı (SS):58/dk., preduktal ve postduktal oksijen saturasyonu:%95, mezokardiyak odakta 4/6 şiddetinde pansistolik üfürüm mevcuttu. Olguya antipotasyum tedavi ve digifab 10 mg/kg uygulandı. Tedavi sonrası EKG izleminde, AV blok gözlenmeyen olgunun, digifab tedavisinin 4. saatinde alınan kan digoksin düzeyi 6.61 ng/ml olarak ölçüldü. Çocuk kardiyolojisi tarafından değerlendirilen hastanın ekokardiyografisinde (EKO), VSD (4 mm, perimembranöz), sekundum atriyoventriküler defekt (ASD) (7 mm) belirlendi ve yetmezlik açısından spira-

nolaktan 2 mg/kg/g, furosemid 1 mg/kg/ haftada 3 (üç) gün olarak şekilde tedavi başlandı. Olgunun ölçülen günlük kan Digoksin düzeyleri 4,79 ng/ml, 3,6 ng/ml, 2,34 ng/ml ve 1,96 ng/ml saptanarak izleminin 7. gününde şifa ile taburcu edildi.

OLGU 2: Otuz üç yaşında G2P1Y1 sağlıklı anneden miadında sezaryen ile 3,170 g doğan kız olgu, postnatal 5. gününde sarılık yakınmasıyla dış merkeze başvurmuş ve yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla 2 (iki) gün fototerapi almış. Postnatal 12. gününde yine aynı merkeze sarılık yakınmasıyla başvurusunda, uzamış sarılık tanısıyla fenobarbital tedavisi başlanılmış. Olgu postnatal 19. gününde uyanmama ve beslenememe yakınmalarıyla hastanemiz Acil Servisine başvurdu. Olgunun fizik bakısında tonusunun ve spontan hareketlerinin azaldığı, moro, emme ve yakalama reflekslerinin alınamadığı, derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu görüldü. Sepsis ve metabolik hastalık ön tanıları ile alınan rutin laboratuvar tetkikleri yanı sıra, kan gazı, amonyak ve laktat değerlerinin de normal olduğu görülmesi üzerine, hipotonisiteye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmak üzere annenin ve bebeğin kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandığında, olgunun uzamış sarılık nedeniyle fenobarbital tedavisi kullandığı öğrenildi. Olgunun almakta olduğu fenobarbital tedavisinin 2x1/2 "Luminaletten 15 mg tablet" yerine "Luminal 100 mg tablet" olarak eczacı tarafından yanlış verildiği ve 1 hafta süreyle olgunun 5 mg/kg/g yerine, 29 mg/kg/g fenobarbital aldığı belirlendi. YYBÜ'ne yatırıldı, monitorize edildi ve rutin tetkikleri normal iken, fenobarbital kan düzeyi: 94,5 µg/ml (terapötik aralık: 10-40 µg/ml) saptandı. İzleminde hipopneik olan olgu noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. İlacın hipotermi, bradikardi, miyokard kontraktilite bozukluğu, rabdomiyoliz, renal yetmezlik gibi yan etkileri açısından izleme alındı. Bazal beyin ritmi izlemi açısından amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG)'ye bağlandı, patolojik aktivite saptanmadı. EKG sinde QTc:0.42 sn (<0.44: Normal) saptandı. Günlük nörolojik muayenesinde hipotonisitesi, izleminin 6. gününe kadar aynı şekilde devam eden olgunun fenobarbital kan düzeyi kontrolü 53.9 µg/ml saptandı. İzleminin 7. gününde yenido-

ğan refleksleri normoaktif olarak alınmaya başlayan olgunun spontan hareketlerinde olağan artış gözleendi. Konvansiyonel EEG'si çekildi ve normal saptandı. İzleminin 9. gününde tam oral beslenen, kreatinin kinaz ve böbrek fonksiyon testleri dahil tüm rutin tetkikleri normal saptanan ve fenobarbital kan düzeyi 39 µg/ml'ye düşen olgu şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Günümüzde, çocuğun, erişkinin küçük bir modeli olarak alındığı dönem kapanmış ve pediatrik farmakolojinin genel özellikleri belirlenerek farklı yaş gruplarına göre tedavi kuralları geliştirilmiştir. Fakat çocuk hastalarda ilaç araştırmalarının azlığı, endikasyon dışı ve ruhsatsız ilaç kullanımının bu yaş grubunda yaygın olmasına yol açmakta, çocuklarda kullanılan ilaçların etkinlik ve güvenlilikleri iyi bilinmemektedir ⁽¹⁾. Aynı zamanda ilaçların değişik gebelik ve kronolojik yaşlardaki farmakolojisi ile ilgili bilgiler de yetersizdir. Kısa ve uzun dönem potansiyel yan etkileri büyük oranda bilinmemekle beraber yararları da sıklıkla kanıtlanmamıştır ⁽²⁾. Bu nedenle yenidoğan döneminde ilaç kullanımı, yarar-zarar etkisi göz önünde bulundurularak, hekim tarafından titizlikle planlanmalıdır.

Yenidoğan döneminde beslenme bozukluğu, emmeme, kusma, apne, letarji, tonüs azalması gibi klinik belirtiler sepsis, metabolik hastalık, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi pek çok hastalık yanında ilaç intoksikasyonun da bulgusu olabilir. Bu şekilde non-spesifik yakınmalar ve klinik bulgular varlığında, iyi bir anamnez, hastalığın tanısını belirlemek adına, çok önemli olan, ilk basamak tanı yöntemidir. Annenin geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, bebeğin beslenme durumu, geçirdiği hastalıklar ve kullandığı ilaçlar dikkatle sorgulanmalıdır.

Digoksin tedavisi, 1785 yılından beri, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılsa da, geniş solsağ şantlı konjenital hastalıklarda normal sistolik fonksiyonlar olması nedeniyle kullanılması tartışmalıdır ⁽³⁾. VSD tanılı hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, yaşamın 4. haftasından önce nadir olmakla birlikte, prematüre bebeklerde daha erken gelişebilir ⁽⁴⁾. Böyle durumlarda pediatrik kardiyojolojla birlikte değerlendirilen olguda, gerekirse, diüretik ve vazodi-

latatör gibi ilaçlar da kullanılabilir ⁽⁵⁾. Digoksinin terapötik aralığı çok dar (0,5-2 ng/ml) olması nedeniyle, prematüre ve <3 ay bebeklerde kullanımı oldukça sınırlıdır. Kervancıoğlu ve ark.'nın ⁽⁶⁾ bir olgu sunumunda, olgumuzla benzer bir şekilde VSD tanısıyla başlayan digoksin tedavisi ardından digoksin intoksikasyonu bildirilmiştir.

Digoksin zehirlenmesi, yenidoğan döneminde, beslenme intoleransı, ishal, kusma ve letarji kliniği ile bulgu vermektedir. EKG'de PR uzaması, sinus bradikardisi veya AV blok, atriyal veya nodal ektojik atımlar ve ventriküler aritmi görülebilmektedir ⁽⁷⁾. Tedavisinde, Digoksin hemen kesilir, intravenöz hidrasyon sağlanır. Hiperpotasemi varlığı, Digoksin düzeyinin >10 ng/ml olması, hızla kötüleşen toksisite bulguları varlığında digoksin immün Fab (digibind) endikasyonu vardır. Her bir vial digibind 0.6 mg digoksin bağlar ve vial kilo x serum digoksin düzeyi/100 olarak hesaplanır ⁽⁸⁾. Olgumuzun tedavisinde, Digoksin hemen kesilmesi ardından hidrasyon sağlandı ve hiperpotasemi olması üzerine, digibind 10 mg/kg ve antipotasemik tedavi verildi. VSD tedavisi için, pediatrik kardiyojoloji önerisiyle Furosemid 1 mg/kg haftada üç gün ve Spiranolakton 2 mg/kg/g tedavileri başlandı.

Digoksinin terapötik aralığının çok dar olması ve çok ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle, yenidoğan döneminde kalp yetmezliği tedavisi başlanacak hastalara Digoksin tedavisi yerine olabiliyorsa pediatrik kardiyojolojla birlikte değerlendirilerek diüretik ve/veya vazodilatatör bir tedavinin alternatif ve daha uygun bir tedavi yaklaşımı olacağı kanısındayız.

Term bebekte iki hafta, preterm bebekte üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanmaktadır ⁽⁹⁾. Uzamış sarılığı olan ve tedavi gerektiren bebeklere, öykü ve fizik muayeneden sonra başlangıç testleri olarak direkt, indirekt bilirubin tayini, anne, bebek kan grubu, direkt Coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi, tiroid fonksiyon testleri (TFT), tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve idrarda redükten madde tetkikleri yapılmalı, tüm tetkikler normal olması halinde anne sütü ile beslenen bebeklerde geç anne sütü sarılığı düşünülmemelidir ⁽¹⁰⁾. Aileye uzamış sarılığa en sık yol açan nedenin anne sütüyle

beslenme olduğu, ancak emzirmeye ara verilmemesi gerektiği, sorunun uzun sürede düzeleceği belirtilmelidir. Olgumuzda uzamış sarılık demek için postnatal 14. gün beklenmemiş ve uzamış sarılık tedavisinde artık yeri olmayan, fenobarbital tedavisi başlanmıştır. Fenobarbital tedavisi başlamak yerine, hasta yakın bilirubin izlemine alınmalı, beslenme açısından, yeterli geliyorsa anne sütü, yeterli gelmiyorsa formula süt ile beslenme ve kilo alımı izlemi yapılmalıydı.

Fenobarbital tedavisi yenidoğan nöbetlerinde ilk sırada tercih edilen antiepileptik olmakla birlikte, uzamış sarılık tedavisinde, bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını arttırması, mikrozomal enzimlerin güçlü bir uyarıcısı olması nedeniyle eskiden kullanılsa da, günümüzde Crigler Najjar hastalığı tanı ve tedavisi dışında önerilmemektedir^(10,11).

Fenobarbital kan düzeyi 40 mcg/ml düzeyinde sedasyona neden olurken, 60 mcg/ml üzerindeki düzeylerde solunum depresyonuna neden olmaktadır⁽⁷⁾. Miadında doğan, postnatal 12 günlükken uzamış sarılık tanısı konularak, fenobarbital "5 mg/kg/gün iki dozda oral" tedavisi başlanan, ancak eczacı tarafından fenobarbital 15 mg tablet yerine 100 mg tablet verilen olgumuzda intoksikasyon gelişmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, hastalara uygun şekilde tedavi vermenin ve verilen ilacın kontrol edilerek uygulamasının gösterilmesi gerektiğinin önemini görmekteyiz.

Sonuç olarak, yenidoğan bebeklere gereksiz ilaç başlanmasından kaçınılmalı, terapötik aralığı çok dar olan Digoksin gibi ilaçların, konjestif kalp hastalığı dışında kullanımı sınırlandırılmalıdır. Nonspesifik yakınmalarla başvuran her yenidoğan, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ve alternatif tedaviler açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanması gereken bebeklerin, anne ve babasına birlikte ilaç kullanma eğitimi verilmeli, yazılı bir şekilde ilacın hazırlanma şekli ebeveynlere verilerek aile tarafından doğru bir şekilde hazırlanıp hazırlanmadığı kontrol edilmelidir. Ayaktan tedaviye

devam edilmesi gereken yenidoğanların reçeteleri eczacılar tarafından dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Bu ayrıntılar, bazen yaşam kurtarıcı olabilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Hasta Onamı: Ailelerden bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: None.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the families.

KAYNAKLAR

1. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2018. p. 1343.
2. Elsbury DL, Ursprung R. A Quality improvement approach to optimizing medication use in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012;39:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.001>
3. Jain S, Balu V. Digoxin in management of heart failure in children: Should it be continued or relegated to the history books? *Annals of Pediatric Cardiology.* 2009;2:149. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.58317>
4. Gomella TL. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2013. 89: p.609.
5. Artman M. Pharmacologic Therapy. Heart diseases in infants, children, and adolescents, Including the fetus and Young Adult, 6th edn. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 335-336.
6. Kervancıoğlu M, Özbek MN, Devocioğlu C, Sucaklı I. Ondört günlük bir yenidoğanda digoksin intoksikasyonu: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006;33:45-7.
7. Young TE, Mangum B. Neofax A Manual of Drugs used in neonatal care. 23th edition, Thomson Reuters, Montvale, 2010. p. 42-4.
8. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Rumack BH, Dart RC. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(10):911-1164. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.746424>
9. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol.* 2008;28:389-97. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.20>
10. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2014. p.18.
11. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol.* 2002;7:111-9. <https://doi.org/10.1053/siny.2002.0098>