دکتر محمدحسین پورغلامی*

علمی

کینتیک داروها در نوزادان و اطفال

بدون شك هدف از دارو درمانی دستیابی به یك اثر فارماکولوژیك خاص با حداقل عوارض جانبی ممکنه می‌باشد. مؤثرترین راه جهت دستیابی به این هدف بعد از انتخاب داروی صحیح، انتخاب دوزاژ مناسب جهت درمان بیمار مورد نظر می‌باشد. در این زمینه وجود تغییرات گسترده کینتیکی دارو در بین افراد، در بسیاری از موارد ممکن است انتخاب دوزاژ مورد نیاز را دچار اشکال نماید، زیرا در این راستا عوامل متعددی می‌توانند باعث بروز تغییرات شوند. یکی از مهمترین این عوامل سن بیمار می‌باشد. اطلاعات موجود درمورد کینتیك داروها تماماً در مراحل ارزیابی بالینی دارو در افراد جوان یا میان‌سال بدست آمده است. این درحالی است که درصد بالایی از مصرف کنندگان داروها را سالمندان و اطفال تشکیل می‌دهند و به‌دلایل متعدد از جمله

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مشکلات قانونی و عملی، مطالعه کینتیك داروها در این دو گروه سنی میسر نمی‌باشد و اطلاعات موجود درمورد اختلافات کینتیکی عمدتاً از طریق تجارب بالینی در حین دارو درمانی حاصل و جمع آوری شده‌اند.

○ ترشح اسید معده در نوزادان و اطفال پائین بوده و حدودا تا سه سالگی، آکلرهیدری نسبی وجود دارد.

این دو گروه از نظر فیزیولوژیك در دو قطب مخالف قرار دارند، بدین معنا که در نوزادان و اطفال بعضی از ارگانهای عمده مثل کبد و کلیه‌ها در حال رشد و تکامل هستند،

درحالی که در سالمندان این ارگانها رو به ضعف، دژنره و نارسا شدن می‌روند. در نتیجه تعیین دوزاژ داروها باید با علم به این اختلافات تعیین و تجویز گردد. در نوشتار حاضر این اختلافات و تأثیر آنها بر کینتیك داروها در اطفال مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

یکی از راههای تعیین دوزاژ دارو در اطفال محاسبهٔ آن براساس وزن بدن (mg/kg) می‌باشد که سالهاست مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما مسئله قابل توجه در این‌جاست که از نظر فیزیولوژیك نمی‌توان نوزاد یا طفل را یك شخص بالغ با جثه‌ای کوچکتر پنداشت بلکه در این گروه سنی اختلافاتی از نظر بیوشیمیایی و فیزیولوژیك وجود دارد و این امر باعث می‌شود که کینتیك و در نتیجه شدت و مدت اثر بعضی از داروها نیز تغییر یابد. درحالیکه محاسبهٔ دوزاژ مناسب براساس وزن درمورد بسیاری از داروها (آنهایی که دارای اندیکس درمانی بزرگی می‌باشند) اشکالی را در درمان ایجاد نمی‌نماید، اما بروز مرگ و میر پس از مصرف بعضی از داروها همچون سولفونامیدها و کلرامفنیکل براین اساس مشخص کنندهٔ این امر است که در دارودرمانی این بیماران باید وجود اختلافات

○ بطور کلی نوزادان داروهای مصرفی خوراکی را کندتر از معمول جذب می‌نمایند که در این جا کاهش سرعت تخلیه معده نیز می‌تواند از عوامل مؤثر در این زمینه باشد.

بیوشیمیایی و فیزیولوژیك را که منجر به بروز اختلافاتی در هر سه زمینه جذب، توزیع و دفع دارو می‌شوند را نیز در نظر گرفت.

جذب: از نقطه نظر جذب معدی ـ روده‌ای داروها باید متذکر شد که در بدو تولد بدلیل وجود اختلافات عمده‌ای که در pH معده، زمان

تـخلیه مـعده، مـوتیلیتی روده‌ای و همینطور جریان خون روده‌ای وجود دارد طبیعتاً جذب داروها نیز دچار تغییرات عمده‌ای خواهد شد که البته با گذشت زمان و تکامل مکانیزمهای

بـیوشیمیایی و پـروسه‌های فـیزیولوژیك، این اختلافات نیز رفع خواهند گردید. در بدو تولد PH معده در نوزادان خنثی می‌باشد و معمولاً طی ۲۴ ساعت اول، PH کاهش یافته و به حدود ۳ـ۱ میرسد. ترشح اسید معده در نوزادان و اطـفال پـائین بـوده و حـدوداً تـا سـه سالگی، آکـلرهیدری (achlorhydria) نسبی وجود دارد. به‌همین دلیل جذب خوراکی بعضی از داروهـا از جـملهٔ پـنی‌سیلین‌هایی چون آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، فلوکلوکساسیلین (flucloxacillin) و نفسیلین (nafcillin) افـزایش مـی‌یابد. از طرف

دیگر حداقل از نظر تئوریك جذب داروهای اسیدی از معده نیز باید کاهش یابد که در این زمینه شاید کوچك بودن سطح موجود برای جذب هم علت دیگری است که باعث کاهش جذب اینگونه داروها از معده می‌شود. البته قابل

○ داروهایی وجود دارند که جذبشان در نوزادان کاهش می‌یابد که از جمله مهمترین آنها بعضی داروهای ضدتشنجی مثل فنوباربیتال و فنی‌توئین را می‌توان نام برد.

ذکر است که این داروها بعداً در روده مجال جذب پیدا خواهند کرد. به‌طور کلی نوزادان داروهای مصرفی خوراکی را کندتر از معمول جذب می‌نمایند که در اینجا کاهش سرعت تخلیه معده نیز می‌تواند از عوامل مؤثر دراین زمینه باشد. ازطرف دیگر در نوزادان، موتیلیتی روده نیز متغیر و بعضاً آهسته‌تر از معمول می‌باشد. به‌دلیل وجود اختلافات فوق‌الذکر، جذب خوراکی داروها در نوزادان بسیار متغیر و غیرقابل اعتماد می‌باشد، و شاید به‌دلیل وجود همین اختلافات است که در صورت نیاز به مصرف دارو در طی هفته‌های اول بعداز تولد، ترجیحاً از روش تزریقی (I.M) استفاده می‌کنند. در حالیکه جذب خوراکی بعضی از داروها مثل پنی‌سیلین‌ها در نوزادان افزایش می‌یابد، جذب داروهای دیگری چون دیگوکسین، دیازپام و سولفونامیدها تغییری نمی‌کند. داروهایی نیز وجود دارند که جذبشان در نوزادان کاهش می‌یابد که از جمله مهمترین آنها بعضی داروهای ضد تشنجی مثل فنوباربیتال و فنی‌توئین را می‌توان نام برد. لذا در صورتی که نوزاد مبتلا به صرع باشد یا به‌دلایلی دچار تشنج گرددمخصوصاً در طی هفته‌های اول بعد از تولد، لازم است که دارو به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گیرد.

جذب داروها از طریق پوست در اطفال افزایش می‌یابد. این مسئله مخصوصاً در مورد مصرف موضعی کورتیکواستروئیدها در درمان اگزما و حساسیت ناشی از کهنه یا پوشك بچه بخوبی دیده شده است. از دیگر ترکیباتی که ممکن است در اطفال مورد استفاده قرار گرفته و افزایش جذب آنها موجب بروز عوارض سیستمیك گردد می‌توان از فرآوردهای حاوی اسید بوریك، رنگهای آنیلین و سولفونامیدهای موضعی نام برد. علاوه براین مصرف بی‌رویه پلی‌میکسین ممکن است به علت افزایش جذب سیستمیك باعث ایجاد کری دائم گردد. مصرف هگزاکلروفن به‌عنوان یك آنتی‌سپتیك در محیط مهد کودك مرتبط با بروز نروتوکسیسیته

○ مصرف بی‌رویه پلی‌میکسین در نوزادان ممکن است به‌علت افزایش جذب سیستمیک باعث ایجاد کری دائم گردد.

گردیده است، همچنین آغشته شدن لباس اطفال به نفتالین، ممکن است در اثر جذب پوستی دربیماران مبتلا به کمبود (G6PD) باعث بروز آنمی‌همولیتیك گردد.

توزیع: عوامل متعددی از جمله تغییر حجم ظاهری توزیع و اتصال پروتئنی ممکن است باعث تغییراتی در روند توزیع داروها در اطفال گردد. حجم نسبی کل مایعات بدن و همینطور حجم نسبی مایعات خارج سلولی در نوزادان و

○ آغشته شدن لباس اطفال به نفتالین ممکن است در اثر جذب پوستی در بیماران مبتلا به G6PD باعث بروز آنمی همولیتیک و یرقان گردد.

مخصوصاً نوزادان نارس بیشتر از بالغین است. حجم کل مایعات در شخص بالغ حدوداً ۶۰ درصد وزن کل بدن را تشکیل می‌دهد، در حالیکه این رقم در نوزادان ۷۵ درصد و در نوزادان نارس ۸۵ درصد می‌باشد. حجم مایعات خارج سلولی در نوزادان طبیعی (term full) ۴۵ درصد است در حالیکه در بالغین ۲۵ـ۲۰ درصد می‌باشد. از طرف دیگر درصد بافت چربی بدن نوزادان و مخصوصاً نوزادان نارس نیز پائینتر از اشخاص بالغ است. وجود این اختلافات باعث بروز تغییرات عمده‌ای بر توزیع داروها در اطفال میگردد. لذا براین اساس به‌نظر میرسد که در مصرف داروهای محلول در آب جهت دستیابی به غلظت‌های پلاسمایی قابل قیاس با بالغین باید میزان (mg/kg) داروی دریافتی در نوزادان بیشتر باشد. البته در اینجا چون با کاهش فونکسیون کلیوی و کبدی نیز مواجه هستیم، در محاسبهٔ دوز مورد نیاز این پارامترها نیز باید در نظر گرفته شوند. ازطرف دیگر در مقایسه با بالغین، میزان اتصال پروتئینی در نوزادان (مخصوصاً نوزادان نارس) پائینتر از حد طبیعی می‌باشد. بنابراین می‌توان انتظار داشت که درصد آزاد دارو بالاتر و احتمالاً اثرات فارماکودینامی آن شدیدتر باشد. این مسئله تا حدودی مربوط به پائینتر بودن غلظت پلاسمایی پروتئینها (آلبومین و α- اسیدگلیکوپروتئین)، و از طرف دیگر رقابت برای اشغال پروتئینهای موجود توسط مواد آندوژن مثل اسیدهای چرب و بیلیروبین نیز می باشد. بنابراین توصیه می‌نمایند که داروهایی با اتصال پروتئینی بالا مثل فنی توئین و دیازپام، در صورت نیاز با احتیاط کامل مصرف شوند. البته در اینجا قابل ذکر است که این کاهش اتصال پروتئینی موجب می‌شود که داروی آزاد بیشتری جهت نفوذ در بافتها وجود داشته باشد که این امر باعث افت

غلظت پلاسمایی دارو شده و در نتیجه غلظت پلاسمایی/بافتی در نوزادان را نمی‌توان با غلظت پلاسمایی/بافتی دارو در بالغین مقایسه نمود. در اطفال نیز بعضی از بیماریها می‌توانند باعث تغییر

میزان اتصال پروتئینی گردند که دراین زمینه می‌توان از بیماریهای کبدی، سندرم نفروتیك، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی قلبی و سوء تغذیه نام برد. در حین ابتلاء به این بیماریها بستگی به غلظت پلاسمایی دارو دارد مثل والپروئیك اسید، سالیسیلاتها و غیره باعث می‌شود که نسبت آزاد دارو در پلاسما و نتیجتاً در بافتها و ارگانهای مختلف بدن افزایش یابد.

مصرف داروهایی که از درجهٔ اتصال پروتئینی بالایی برخوردارند و با غلظت‌های درمانی، میزان قابل توجهی از مراکز اتصالی را اشغال می‌نمایند و یا اینکه درجهٔ اتصال پروتئینی آنها افزایش غلظت پلاسمایی بعضی از این داروها باعث افزایش غلظت آنان در مایع مغزی نخاعی (CSF) و مغز نیز می‌شود. در مورد قدرت نفوذپذیری داروها در مغز، شایان ذکر است که

در نوزادان سد خونی مغزی تکامل نیافته و لذا مولکولهای غیر یونیزه داروهای محلول در چربی راحتتر از این سد عبور نموده و وارد مغز می‌شوند. در این راستا وجود اختلالاتی چون اسیدوز، هیپوکسی و هیپوترمی نیز بر پروسهٔ

○ هرچه دوران بارداری کوتاه‌تر باشد، توانایی کلیوی نیز در هنگام تولد پائین‌تر خواهد بود.

ورود داروها به CSF و مغز تأثیر می گذارند. در این زمینه، یعنی تأثیر اختلالات متابولیکی و بیماریها بر نفوذپذیری داروها در CSF و مغز اشاره‌ای به مننژیت که در اطفال بیماری نسبتاً شایع و خطرناکی است لازم می‌باشد. ابتلاء به این بیماری باعث التهاب مننژ و در نتیجه سهولت ورود داروها به CSF می گردد. این مسئله باعث می‌شود که داروهایی که در حالت طبیعی نفوذپذیری نسبتاً کمی دارند در اینجا راحت‌تر وارد CSF شوند و در نتیجه غلظت آنها در این مایع به حد مورد نیاز درمانی برسد. در اینجا به‌عنوان مثال می‌توان از پنی‌سیلین‌هایی چون پنی‌سیلین G ، آمپی‌سیلین و پیپراسیلین (piperacillin) و از سفالوسپورینهایی چون سفوتاکیسم (cefotaxime) ، سفتازیدیم (ceftazidime) ، سفوراکسیم (cefuroxime) و غیره نام برد.

در حالت طبیعی بعضی از آنتی‌بیوتیکها مثل کلرامفنیکل و کوتریماکسازول براحتی وارد CSF می‌شوند، در حالیکه بعضی دیگر مثل آمینو گلیکوزیدها، تتراسیکلین و اریتروماسین دارای نفوذپذیری کمی بوده و لذا در درمان بیماریهای عفونی سیستم اعصاب مرکزی کارآیی خوبی ندارند. هرچند که آمینو گلیکوزیدها هنوز جهت درمان مننژیت‌های باکتریال گرم منفی مورد استفاده قرار می گیرند.

دفع: تفاوت قابل توجهی در سرعت دفع داروها بین نوزادان و اطفال در مقایسه با بالغین وجود دارد که این امر مربوط به رشد و تکامل تدریجی ارگانهای دفعی در نوزادان و اطفال می‌باشد. در نوزادان کبد هنوز تکامل کامل را پیدا نکرده و لذا توانایی آن جهت متابولیزم بسیاری از داروها پائین می‌باشد. درنتیجه بعضی از داروهایی که عمدتاً از طریق متابولیزم دفع می‌شوند دارای نیمه عمر و مدت اثر طولانی‌تری خواهند بود و در صورتی که دارو به صورت مزمن مصرف گردد ممکن است غلظت آن در بدن بحد سمی برسد. در این راستا داروهایی که

○ بعلت اختلافات موجود در جذب، توزیع و دفع داروها در نوزادان و اطفال، مصرف دارو در این گروه سنی باید با دقت و مراقبت خاصی صورت پذیرد.

متابولیزم آنها از طریق واکنشهای اکسیداسیون و گلوکورونیداسیون صورت می گیرد از سرعت متابولیکی و در نتیجه دفع پائینتری برخوردارند، در حالیکه داروهای وابسته به واکنشهای متیلاسیون و یا کونژوگاسیون با

سولفات دارای سرعت متابولیزم و دفع نسبتاً طبیعی هستند. در مواردی که دارو مشترکاً از دو طریق گلوکورونیداسیون و کونژوگاسیون با سولفات متابولیزه می‌شود (مثل استامینوفن) در اطفال جهت جبران کمبود گلوکورونیل ترانسفراز و گلوکورونیداسیون درصد بالاتری فنوباربیتال یا بتامتازون استفاده نموده‌اند دارای فعالیت متابولیکی بیشتری مخصوصاً در زمینه اکسیداسیون و گلوکورونیداسیون می‌باشند. ازاین خاصیت فنوباربیتال جهت درمان نوزادانی که مبتلا به یرقان مادرزادی غیرهمولیتیك هستند استفاده می‌کنند. بدین صورت که مصرف

Drug	Newborns (< 7 days)	Infants (> 1 month)	Children (1 to 15 years)	Adults
Drugs mainly eliminated by hepatic metabolism				
Amylobarbitone	17-60			12-27
Carbamazepine	8-28		14; 19	16-36
Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
	38-120 (prematures)			
Ethosuximide			24-41	40-60
Indomethacin	≈ 15			4-11
	13-24 (prematures)			
Lignocaine[d] (lidocaine)	≈ 3			1-2
Mepivacaine	≈ 9			≈ 2
Nalidixic acid	≈ 4	≈ 3	≈ 2	1.5-2.5
Nortriptyline	≈ 56			18-28
Paracetamol (acetaminophen)	2-5			≈ 2
	≈ 5		≈ 4.5[c]	≈ 4
Pethidine (meperidine)	≈ 23			≈ 6
Phenobarbitone	70-500	20-70	20-80	60-180
Phenylbutazone[d]	≈ 27	≈ 18	≈ 18; 23	≈ 70
Phenytoin	30-60	2-7	2-20	20-30
Salicylate	4.5-11		2-3[c]	2-4
Theophylline	14-58 (prematures)	≈ 5.6	1.4-8	3.5-8
Tolbutamide	10-40			4-10
Drugs mainly eliminated as unchanged drug by renal excretion				
Benzylpenicillin	3.2	1.4	0.8	0.5
Digoxin	26-170	11-37	19-50	30-60
	90 (prematures)			
Gentamicin	4-5	2-5	≈ 2-4	2-3

جدول شماره (۱)

از دارو از طریق کونژوگاسیون با سولفات متابولیزه می‌شود. از طرف دیگر پدیدهٔ القاء آنزیمی در نوزادان و اطفال نیز صادق می‌باشد. نوزادان متولد شده از مادرانی که در حین بارداری مخصوصاً در اواخر بارداری از فنوباربیتال موجب افزایش گلوکورونیداسیون بیلیروبین و در نتیجه کاهش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد.

یکی دیگر از مسائل مطرح در کینتیك داروها در اینجاست که فعالیت نسبی کبد در

کودکان (۸ـ۱ ساله) بیشتر از حد نرمال بوده و لذا در این گروه سنی کلیرانس بعضی از داروها در مقایسه با کلیرانس آن در بالغین افزایش می‌یابد (جدول شماره ۱)، لذا تجویز بعضی از داروها مثل تئوفیلین، فنی‌توئین و... براساس وزن بدن (mg/kg) ممکن است منجر به حفظ غلظت درمانی برای مدت قابل انتظار نگردد. بعبارتی دیگر غلظت پلاسمایی دارو با سرعت بیشتری سقوط می‌نماید که در نتیجه مدت اثر دارو در این بیماران کاهش خواهد یافت و از طرف دیگر چون داروهای فوق‌الذکر دارای اندیکس درمانی باریکی هستند، لذا افزایش دوز ممکن است مسئله‌زا بوده و به‌نظر می‌رسد که کاهش مختصری در فاصله تجویز، معقول‌ترین راه‌حل این مسئله باشد.

با نگاهی به جدول شماره ۲ می‌بینیم که دفع داروهایی که کلیرانس کلیوی دارند نیز ممکن است در نوزادان کندتر صورت پذیرد. این امر بدلیل پائین بودن توانایی کلیه‌ها در نوزادان می‌باشد. ظرفیت دفعی کلیه‌ها در هنگام تولد ناقص بوده و بتدریج کامل می‌شود. مثلاً سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) ۳ تا ۶ ماه‌بعد از تولد به حد GFR در بالغین می‌رسد. فونکسیون کلیوی در دفع داروها در دوران نوزادی از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا آنتی‌بیوتیکهای محلول در آب شاید عمده‌ترین داروهایی باشند که در این گروه سنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در نتیجه پائین بودن فونکسیون کلیوی، کلیرانس این داروها کاهش و نیمه عمر آنها افزایش خواهد یافت. مثلاً نیمه عمر آمپی‌سیلین که در بالغین حدوداً ۱/۵ـ۱ ساعت می‌باشد در نوزادان به حدود ۴ ساعت می‌رسد. این مسئله مخصوصاً در هفتهٔ اول تولد بسیار مشهود می‌باشد و در این راستا هرچه دوران بارداری کوتاه‌تر باشد، توانایی کلیوی نیز در هنگام تولد پائینتر خواهد بود.

به‌طور کلی به‌دلیل تغییرات فارماکوکینتیکی موجود، شاید صرفاً کاهش

Drug	Prematures (< 7 days)	Newborns (< 7 days)	Infants (7-14 days)	Infants (> 14 days)	Adults
Ampicillin	≈ 4-6	4	2.8	1.7	1-1.5
Benzylpenicillin		3.2	1.7	1.4	0.7
Carbenicillin	≈ 5-6	≈ 5; ≈ 3	≈ 2	≈ 1.5	1-1.5
Chloramphenicol	15-22 24-28	≈ 6			1.5-4
Gentamicin	≈ 5-6	4-5.5	≈ 3-3.5		2-3
Kanamycin[b]	≈ 9	5-5.7[c]	3.8		2-3
Methicillin	2.4	3.3; 1.3	0.9	0.8	0.5
Tobramycin	8.0-8.7	4.6	3.9		1-2

جدول شماره (۲)

دوز بالغین به صورت خطی و مصرف آن در اطفال صحیح نباشد. در این زمینه قابل اعتمادترین دوز مصرفی همان است که از طرف کارخانه‌های سازنده دارو در بروشورها توصیه می‌گردد. اگر چنین اطلاعاتی در دسترس نباشد می‌توان دوز مورد نیاز بیمار را به‌صورت تقریبی براساس معیارهایی چون سن، وزن یا سطح بدن به‌صورت زیر محاسبه نمود:

براساس سن (رابطه یانگ):

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{سن (برحسب سال)}}{\text{سن (برحسب سال)} + ۱۲}$$

براساس وزن (رابطه کلارك):

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{وزن (برحسب کیلوگرم)}}{۷۰}$$

دوز محاسبه شده براساس رابطه یانگ و کلارك معمولاً قدری کمتر از دوز واقعی مورد نیاز بیمار می‌باشد. هرچند که بین این دو، رابطه کلارك از دقت بیشتری برخوردار بوده ولی محاسبهٔ دوز براساس سطح بدن به‌طور نسبی دقیق‌تر از دو رابطهٔ فوق می‌باشد.

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{سطح بدن (برحسب متر مربع)}}{۱/۸}$$

جهت محاسبهٔ دوز دارو براساس سطح بدن نیاز به دانستن وزن و قد بیمار و اندازه‌گیری سطح بدن بوسیله نوموگرام‌های مخصوص داریم.

رابطه‌های فوق‌الذکر اصل را بر کاهش میزان تجویز دارو در هر زمان نهاده‌اند، درحالیکه درصورت نیاز به مصرف مزمن دارو، پارامتر دیگر قابل تغییر، فاصله بین مصرف می‌باشد. از جائی که داروهای محلول در آب و مخصوصاً آنتی‌بیوتیکها عمده‌ترین داروهایی هستند که در این گروه سنی بکار گرفته می‌شوند و این داروها جهت دفع از بدن متکی به کلیرانس کلیوی می‌باشند، لذا پیشنهاد می‌نمایند که در اینجا ترجیحاً فاصله بین تجویز افزایش یابد.

در خاتمه می‌توانیم اینچنین نتیجه‌گیری نمائیم که بعلت اختلافات موجود در جذب، توزیع و دفع داروها در نوزادان و اطفال، مصرف دارو در این گروه سنی باید با دقت و مراقبت خاصی صورت پذیرد.

مآخذ

1. Benet, L.Z., Masoud, N., and Gambertoglio, J.G.: Pharmacokinetic basis for drug treatment. Raven press, 269-282, 1985.

2. Buchanan. N.: Paediatric clinical pharmacology and therapeutics in: Speight, T.M.Avery's drug treatment. 3rd. ed. Williams & Wilkins, 118-159, 1987.

3. Cohen, M.S.: Special aspects of perinatal & Pediatric pharmacology. in: Katzung, B.G. Basic and clinical pharmacology. 4th. ed. Appleton & Lange, 763-769, 1989.

4. Levine, R.R.: Pharmacology: Drug actions and reactions. 4th. ed. Little, Brown, 260-265, 1990.

5. Rane, A.: Drug metabolism and disposition in neonates and infancy. in: Wilkinson, G.R., and Rawlins, D.M. Drug metabolism and disposition. MTP press Limited, 1-19, 1985.