

Prof.Dr.Gül BAKTİR/Araş.Gör.Zeliha PALA

**Prof.Dr.Gül BAKTİR,**

1979 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 1984 yılında İsviçre Bern Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Enstitüsü'nde doktora ünvanını aldıktan sonra, 1987 yılında İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına yardımcı doçent olarak atandı. Aynı bölümde 1994 yılında doçent, 1995 yılında profesörlük ünvanını aldı. 1993-1994 yılları arasında Frankfurt (Almanya) J. W. von Goethe Üniversitesi'nde Misafir Öğretim Üyeliği yaptı. 2000 yılında I.U. Biyoyararlanım-Biyoesdeğerlik Komitesi, 2004 yılında ise I.U. Farmasötik Bakım Eğitim Programı Komitesinde görev aldı. 1997 yılında İ.Ü. Eczacılık Fakültesi'nde kısmi statüye geçerek, aynı zamanda Embil İlaç Sanayi Ltd. Şti., Medikal Departman Müdürü olarak görev yapmaktadır.

**Araş.Gör.Zeliha PALA,**

1980 yılında İzmir'de doğdu. Orta öğrenimini İzmir Kız Lisesi'nde tamamladı. 2001 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde lisans, 2004 yılında ise İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2004 yılında doktora eğitimine başladı. 2002 yılından bu yana İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

ÇOCUKLARDA İLAÇ KULLANIMI

60

Çocuklar birer minyatür yetişkin değillerdir. Yeni doğan, bebek ve çocuklar, birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştiren fizyolojik farklılıklarından dolayı ilaç tedavisinde özel uygulamalara ihtiyaç duyarlar. Ancak piyasada bulunan birçok ilaç çocuklarda kullanılmasına rağmen, bu ilaçların sadece dördte biri FDA (Food and Drug Administration) tarafından pediatrik popülasyonda görülen hastalıklarda kullanılması için onaylanmıştır. Pediatrik ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında belirgin farklılıklar vardır.

Pedriatrik yaş grupları

Yenidoğan	0-27 gün
Bebek	28 gün – 24 ay
Çocuk	2-11 yaş
Adolesan	12-16/18 yaş

Çocuklardaki Farmakokinetik Değişiklikler

Çocuklardaki farmakokinetik farklılıklar absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde görülür.

Absorpsiyon

Oral Uygulama

➤ En sık kullanılan uygulama şeklidir. Fakat yeni doğanlarda tercih edilmez.



- Yeni doğan ve bebeklerde mide asit salgısı azdır, mide öz suyu nötrale yakındır.

Bazik ilaçların biyoyararlanımı azalır, asidik ilaçların (ampisilin) ise biyoyararlanımı artar

- Mide-barsak hareketleri düzensizdir. Yeni doğan ve bebeklerde yavaşken çocuklarda yetişkinlere göre daha hızlıdır.

Rektal Uygulama

- Rektal uygulama mide bulantısı, kusma veya başka nedenlerden dolayı oral olarak ilaç uygulanmadığı durumlarda oral uygulamaya alternatif bir yoldur. Bu şekilde bazı analjezik-antipiretik ilaçlar, valproik asit, diazepam, fenobarbital ve bazı kortikosteroidler uygulanabilir.

Bebeklik ve çocukluk döneminde ilaç-protein bağlanmasını etkileyen fizyolojik değerler

Yetişkin değerlerine göre

Parametre	Yenidoğan	Bebek	Çocuk
Total protein	Azalmış	Azalmış	Eşit
Plazma albumin	Azalmış	Eşit	Eşit
Fetal albumin	Var	Yok	Yok
Plazma globulin	Azalmış	Azalmış	Eşit
Konjuge olmayan bilirubin	Artmış	Eşit	Eşit
Kan pH'sı	Düşük	Eşit	Eşit
Serbest yağ asitleri	Artmış	Eşit	Eşit

Bebeklerdeki ilaç dağılımının yetişkinlerle karşılaştırılması: farmakokinetiğin potansiyel etkisi

Parametre	Yetişkinlere karşı yenidoğanda	Olası farmakokinetik sonuç	Örnek ilaç
Absorpsiyon	↓	↓ AUC	Penisilinler, sulfonamidler
Dağılım hacmi	↑	↓ Pik	Gentamisin, digoksin
Proteine bağlanma yüzdesi	↓	↑ Serbest fraksiyon	Klindamisin, teofilin
Metabolizma	↓	↓ Klirens	Kloramfenikol, teofilin
Atılım	↓	↑ AUC	Gentamisin, furosemid
		↑ t _{1/2}	

↓ yenidoğanlarda yetişkinlerden daha az; ↑ yenidoğanlarda yetişkinlerden daha fazla

- Suppozituar şeklinde rektuma uygulanan ilaçların absorpsiyonu düzensizdir ve tam değildir.

Intramüsküler Uygulama (i.m.)

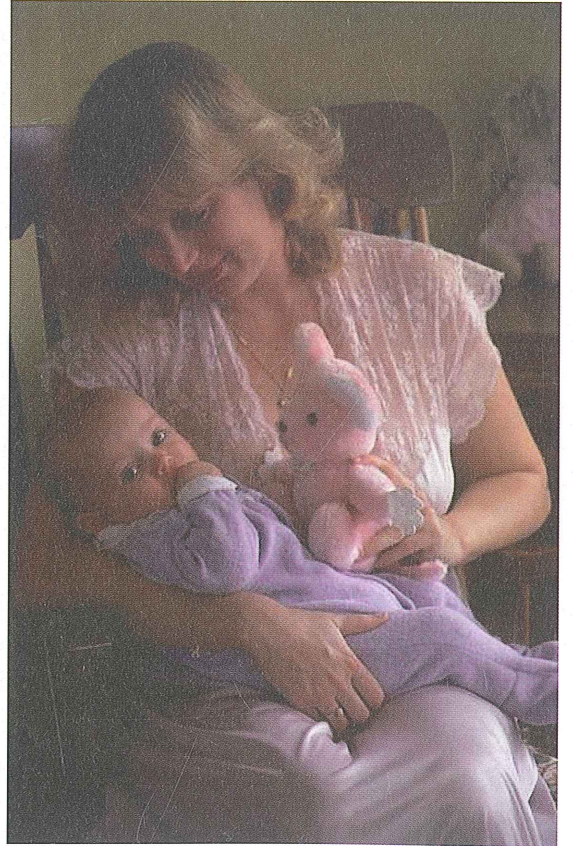
- Yenidoğan ve bebeklerde i.m. absorpsiyon zayıf ve düzensizdir. Bu durum, kan akışı ve vazomotor fonksiyondaki düzensizliklerden kaynaklanır.

Perkütan Uygulama

- Yeni doğanlarda cilt hidrasyonu fazladır ve stratum korneum tabakası çok incedir.
- Cilde lokal olarak uygulanan ilaçlar yetişkinlere göre daha fazla absorbe edilir ve istenmeyen toksik etkiler görülebilir. Özellikle kortikosteroid içeren topikal preparatlar uygulanırken dikkat edilmelidir.

Dağılım

- Vücut sıvılarının hacimleri yetişkinlere göre farklılık gösterir. Çocuklarda total vücut sıvısı, vücut ağırlığına göre erişkinlerden daha fazladır.



- Yağ dokusu ve iskelet kasi dokusunun relatif kitlesi yetişkinlere göre düşüktür. Özellikle yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçların dağılım hacimleri daha fazladır, daha düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Yaşa bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömründeki değişimler

Yarılanma ömrü (t_{1/2}) (saat)

İlaç	Yenidoğan	Bebek	Çocuk	Yetişkin
Asetaminofen	4.9		4.5	3.6
Ampisilin	4.0	1.7		1.0-1.5
Sefazolin			1.7	2.0
Klindamisin	3.6	3.0	2.4	4.5
Klonazepam			22-33	20-60
Siklosporin			4.8	5.5
Diazepam	30	10	25	30
Digoksin		18-33	37	30-50
Gentamisin	4.0	2.6	1.2	2-3
İbuprofen			1.0-2.0	2.0-3.0
Naproksen			11-13	10-17
Fenobarbital	67-99		36-72	48-120
Rifampin			2.9	3.3-3.9
Teofilin	30	6.9	3.4	8.1
Tikarsilin	5-6		0.9	1.3
Valproat			7.0	6-12
Zidovudin			1.0-1.5	1.6

Yenidoğanlar	Bebekler	Çocuklar
<ul style="list-style-type: none"> • Vücut sıvıları ve yağ dokusu hacmindeki farklılıklar nedeniyle ilaçların dağılım hacimleri farklıdır • Vücut yüzeyi/VA oranı yüksektir • Kan-beyin engeli olgunlaşmamıştır • Oral absorpsiyon öngörülemez • Hepatik ve renal eliminasyon olgunlaşmamıştır; hızla değişir. 	<ul style="list-style-type: none"> • SSS ve immün sistem olgunlaşır • Oral absorpsiyon yenidoğanlara kıyasla daha rahat öngörülebilir • 1 - 2 yaş arasında ilaçların klirensi erişkinlere kıyasla yüksektir • Hepatik ve renal eliminasyon mekanizmaları olgunlaşmaya devam eder, fakat bireylerarası değişkenlik görülür 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatik ve renal eliminasyon çoğunlukla erişkinlerle kıyaslanabilir düzeyde olgunlaşmıştır; özel metabolik reaksiyonlardaki farklılıklar klirensi değiştirebilir • Kas-iskelet sistemi olgunlaşmaya devam eder (advers reaksiyonlar); • Kilo artışı (bireysel dozaj çeşitliliği) • Puberte; bazı enzimlerin aktivitesini etkiler (teofilin)

- İlaçların plazma proteinlerine bağlanma oranları total protein konsantrasyonunun yetişkinlere göre az olması nedeniyle düşüktür. Plazmada serbest ilaç konsantrasyonu daha fazla olduğundan toksik etki oluşma potansiyeli daha yüksektir.
- Kan-Beyin bariyeri yeni doğanlarda henüz gelişmemiştir. Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlara karşı aşırı duyarlılık söz konusudur.
- Yeni doğanlarda birçok ilacın metabolizma kapasitesi tam gelişmemiştir. Fakat ilk 1 yıl boyunca çeşitli metabolizma yollarının geliştiği görülür.
- Bazı durumlarda çocuk ve bebeklerdeki bas- kın metabolik yol yetişkinlerden farklıdır. Örneğin, teofilinin metilasyonu sonucu kafein oluşumu yenidoğanlarda iyi gelişmiştir.
- Glukuronidasyon yenidoğanlarda yetersizdir.
- Sülfat konjugasyonu yenidoğanlarda gelişmiştir. Parasetamol yetişkinlerdekine benzer hızda elimine olur.

Biyotransformasyon

- Yeni doğan ve diğer yaş grupları arasında biyotransformasyon bakımından kalitatif ve kantitatif farklılıklar vardır.

Vücut yüzey alanı esas alınarak erişkin dozundan çocuk dozunun bulunması

Yaş	Ağırlık (kg)	Vücut Yüzey Alanı (m ²)	Erişkin Dozunun Fraksiyonu
Prematüre	2	0.15	0.09
Doğumda	3.4	0.21	0.12
3 haftalık	4.0	0.25	0.14
3 aylık	5.7	0.29	0.17
6 aylık	7.4	0.36	0.21
9 aylık	9.1	0.44	0.25
1 yıl	10	0.46	0.27
1.5 yıl	11	0.50	0.29
2 yıl	12	0.54	0.31
3 yıl	14	0.60	0.35
4 yıl	16	0.68	0.39
5 yıl	19	0.73	0.42
6 yıl	21	0.82	0.47
7 yıl	24	0.90	0.52
8 yıl	27	0.97	0.56
9 yıl	29	1.05	0.61
10 yıl	32	1.12	0.65
11 yıl	36	1.20	0.70
12 yıl	39	1.28	0.74

Erişkin dozu fraksiyonu ile erişkin dozu çarpılır.

Atılım

- Böbrek fonksiyonu (Glomeruler filtrasyon hızı) 6-12 ay içinde neredeyse yetişkinlerdeki düzeye ulaşır.
- İlaçların yarılanma ömürleri de değişiklik göstermektedir.

Çocuklardaki Farmakodinamik Değişiklikler

Klinik çalışmalardan ve hayvan deneylerinden elde edilen veriler yaşla birlikte reseptör gelişiminin ilaç cevabında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Serotonin davranışsal ve psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Beyindeki serotonin reseptör yoğunluğu yaş ilerledikçe azalmaktadır. Diğer bir önemli nörotransmitter olan dopaminin farmakodinamik cevabında yeni doğan ve erişkin deney hayvanları arasında önemli farklılıklar vardır. Birçok nörolojik, psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar SSS'deki dopamin ile ilişkilidir. Bu tip hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların farmakodinamik cevapları arasında bebeklik ve çocukluk dönemi boyunca farklılıklar olması olasıdır.

Dozaj Formları

Yetişkinler için yeni ilaçlar kullanıma girdiğinde ilaç üreticileri genel olarak çocuk ve bebeklerde kullanılmak üzere sıvı formların geliştirilmesine daha az ilgi gösterirler. Bunun nedenleri arasında olası yükümlülükler, kısıtlı kaynaklar ve

pediatrik ilaç pazar payının düşük olması sayılabilir. Piyasada kullanılan birçok ilaç bebek ve çocuklar için onay almamasına rağmen sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat yetişkinler için kullanılan bu ilaçların formülasyonları pediatrik hastalar için uygun olmayabilir.

Bebek ve çocuklar için oral uygulamada sıvı formülasyonlar tercih edilir. Özellikle bebekler kapsül ve tabletleri yutmada zorlanırlar. Tablet ve kapsüllerin boyutlarının büyük olmasının yanında içerdiği etken madde miktarı da çocuklar için fazladır. Gereken dozun bölünerek verilmesi zordur. Birçok ilaç suda tam olarak çözünmez. Bebeklere oral olarak uygulayabilmek için bazı ilaçları süspansiyon şeklinde hazırlamak gerekir. Bunun için sıklıkla karboksimetilselüloz ve metilselüloz kullanılır.

Yetişkin hastalarda kullanılan ve intravenöz olarak uygulanan ilaçlar çok konsantredir. Yeni doğan ve bebeklere gereken dozda uygulanması çok zordur. Doze etmedeki güçlükler sonucu, bebeklerde konsantre digoksin ve morfin kullanılmasına ilişkin toksik reaksiyonlar rapor edilmektedir. Bebek ve çocuklara uygulanacak olan fakat yetişkinlerde kullanılan parenteral ilaçlar steril enjeksiyonluk su veya %0.9 enjeksiyonluk NaCl'de dilüe edilir. Fakat hazırlanan bu ilaçların stabilitesi, etken madde içeriği ve sterilitelerini gösteren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

İlaç hazırlanması esnasında kullanılan ekscipyan maddeler genellikle inert maddelerdir. Fakat

Çocuklara yetişkinlerden -ağırlık bazında- daha yüksek dozda verilen ilaçlara örnekler

Fenitoin	Diazepam	Imipramin
Fenobarbital	Teofilin	Klomipramin
Karbamazepin	Enprofilin	Haloperidol
Etosüksimid	Digoksin	Klorpromazin
Klonazepam	Bazı antikanserijen ilaçlar	

Pediyatrik popülasyonda ilaç düzeylerinin izlenmesindeki problemler

Örnek toplama
Müdahale
Metabolik olaylardaki değişimler
Beslenmedeki farklılıklar-mide boşalması, gastrointestinal geçiş süresi
Pozisyon değişiklikleri
Günden güne varyasyon-ağırlık, farmakokinetik
Analitik sorunlar

bunlardan bazıları istenmeyen etkilere neden olabilir. Koruyucu olarak kullanılan benzil alkol bebeklerde ciddi toksik etkilere neden olurken ekspiyan olarak yüksek oranda kullanılan sorbitol diyareye yol açabilir. Fenitoin, fenobarbital, digoksin, diazepam, vitamin D ve hidrazalin gibi bir çok enjeksiyonluk preparatta kullanılan propilen glolikol bebeklerde hiperosmolariteye neden olabilir.

ilaçlar için (digoksin, fenitoin) sakıncalıdır. Çocuk dozunun vücut ağırlığına göre hesaplanması daha fazla tercih edilen bir yöntemdir. Vücut ağırlığına göre doz hesaplanması için Clark Formülü kullanılır.

Clark Formülü:

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{\text{Çocuğun ağırlığı (kg)} \times \text{erişkin dozu}}{72}$$

Birçok ilaç ile ilgili klinik deneyimler, "vücut yüzey alanı" na göre yapılan doz ayarlanmasının ağırlık kuralına göre yapılandırılan daha uygun olduğunu göstermektedir. Çocuk dozunun hesabında en az hataya yol açan ve en tercih edilen yöntem vücut yüzey alanının m²'si başına yaklaşımıyla hesaplanan dozdur. Solunum metabolizması, kan hacmi, ekstraselüler sıvı miktarı, glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı gibi birçok fizyolojik parametre vücut yüzey alanı ile yakından korelasyon gösterir. Bu fonksiyonların bir çoğu ilaç eliminasyonunda direkt öneme sahiptir.

$$\text{Çocuk dozu} = \frac{\text{Vücut yüzey alanı (m}^2\text{)} \times \text{Erişkin dozu}}{1.8}$$

Çocuklarda doz hesabında kullanılan bir cetvel aşağıda gösterilmektedir. Fakat bu yaklaşım prematüre ve yenidoğan için uygun değildir.

Küçük çocuklarda metabolizma hızı daha yüksek olduğundan, kilogram başına verilen doz bazı ilaçlar için erişkinlerde olduğundan daha yüksek olabilir.

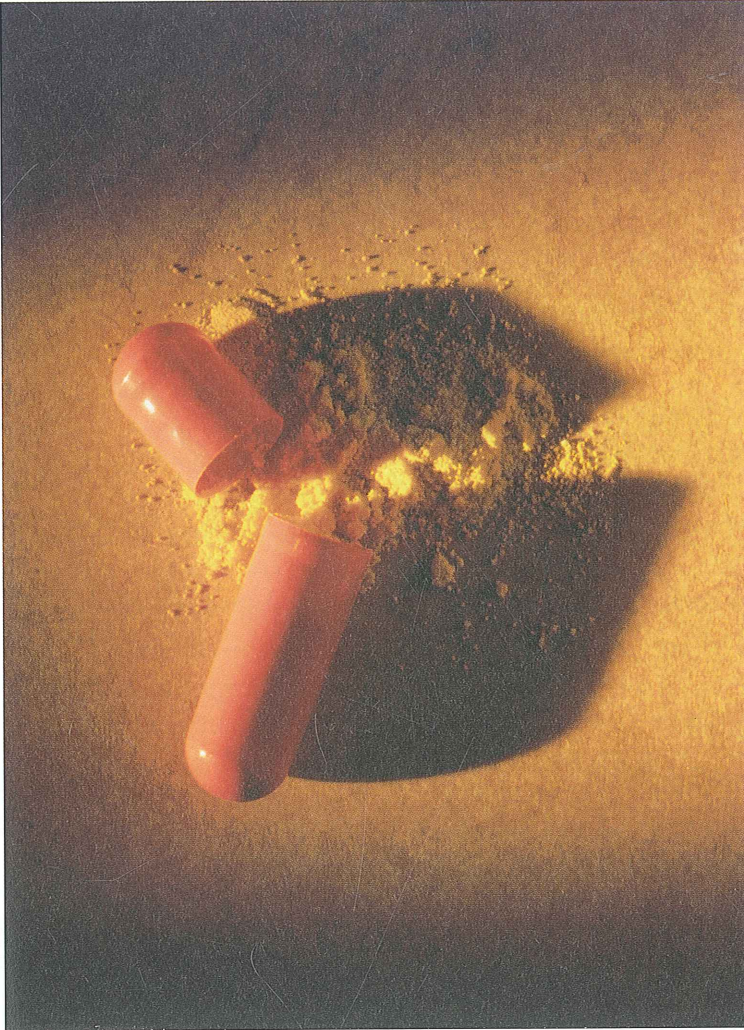


Çocuklarda Doz Ayarlanması

Yenidoğan, bebek ve çocuklarda dozun hesaplanması yaşa göre, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanına göre yapılabilir. Eğer dozaj için yaş esas almırsa, aynı yaş grubundaki çocukların ağırlıklarındaki değişikliklerden dolayı hatalar oluşabilir. Özellikle terapötik indeksi dar olan

Pediyatrik hastalarda farmakoterapinin ilkeleri

- Hastaların, kullandığı ilaçların ve klinik/laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi
- Hastanın yaşının, vücut ağırlığının ve dozaj rejiminin doğruluğunun konfirme edilmesi.
Bebek ve çocuklardaki ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atımlarındaki farklılıkların ayırt edilmesi
- En uygun dozaj formunun ve rejiminin seçilmesi
- Eğer ticari olarak uygun dozaj formu yoksa stabil uygun dozaj formunun hazırlanması
- Karşılaştırmalı veriler baz alınarak, en etkili, güvenli, tadı uygun ve ekonomik ilaçların kullanılması
- Advers etkilerin ve ilaç etkileşmelerinin izlenmesi, çocuklarda görülebilen ilaçların istenmeyen etkilerinin ayırt edilmesi
- Gerekğinde ilaç, doz veya dozaj intervallerindeki değişikliklerin uygulanması
- Tedavi boyunca hasta veya yakınları ile periyodik olarak irtibata geçilmesi



Renal ve hepatik fonksiyonların az olmasından dolayı yeni doğanlar genel olarak çocuklar ve yetişkinlere göre daha uzun dozaj intervallerine ihtiyaç duyarlar.

Çocuklara ilaçların doğru dozda uygulanması için etraflı klinik çalışmalara ve kan ilaç düzeylerinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

İstenmeyen İlaç Etkileri

İlaçların istenmeyen etkileri özellikle yeni doğanlarda en yaygınken diğer toksik etkiler de çocukluğun birçok döneminde önemli olmaya devam etmektedir.

Çocuklarda görülen istenmeyen etkilere neden olan ilaçlar arasında antibiyotikler (vankomisin, sefalosporinler ve penisilinler), antikonvülsan ilaçlar,

narkotik analjezikler ve antiemetikler örnek olarak verilebilir. İstenmeyen etkilerin büyük kısmı hafif seyretmekte ve kolayca kontrol altına alınmaktadır. Buna rağmen her 10 reaksiyondan 3'ü uzun sürmekte veya hastanede tedavi gerektirmekte iken 10 reaksiyondan 1'i ciddi seyretmektedir. Ciddi seyreden reaksiyonlara örnek olarak, sefalosporin grubu antibiyotik uygulamasını takiben anafaksi veya benzodiazepin ve narkotik analjezik kombinasyonunun i.v. uygulanması sonucu görülen solunum durması verilebilir.

Kloramfenikol toksisitesi (Gri bebek sendromu) yenidoğanlarda glukronidasyonun yetersiz olması sonucu biyoyararlanımının artmasına bağlı olarak görülür. Tetrasiklinler, dişlerde lekelenme ve kemik gelişiminin azalmasına neden olduğu için gebelerde, emziren annelerde ve 8 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir. Flu-rokinolon grubu antibiyotiklerin (örneğin sip-rofloksasin) eklemlerdeki toksik etkileri nedeniyle çocuk ve hamilerde kullanılması önerilmez. Fakat bazı enfeksiyonların tedavisi için pediatrik popülasyonda kullanılmaktadır. Rutin olarak reçete edilmeden önce güvenilirlik verilerine ihtiyaç vardır.

Bazı ilaçlar ise çocuklarda yetişkinlerden daha az toksiktir. Aminoglikozid antibiyotiklerden kaynaklanan ototoksisite ve nefrotoksisite yetişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha az görülür. Çocuklarda asetaminofenin akut doz aşımı sonucu oluşan karaciğer toksisitesi yetişkinlere göre daha hafiftir.

Çocuklarda Klinik Araştırmalar

Çocuklarda daha etkin ve güvenilir ilaç kullanılması için klinik çalışmalara ve ilaç düzeylerinin izlenmesine ihtiyaç vardır. Fakat özellikle klinik çalışmaların çocuklarda yürütülmesi bazı nedenlerden ötürü zordur. Bu araştırmalarda etik kaygılar önemli rol oynarken, araştırmacılar açısından örnek alma, alınan örneklerin miktarının çok

küçük olması nedeniyle tayin yöntemlerinin yetersizliği, çocuklara özel deneysel ekipmanların yetersizliği, uzun süreli çalışmalarda zamanla değişen parametreler gibi olumsuzluklar araştırmaları zorlaştırmaktadır.

Pediatric Hastalarda İlaç Kullanımında Başlıca Sorunlar

- ⇒ Prospektüs bilgisi yetersizdir
- ⇒ Pediatric popülasyon için dozaj formları yetersizdir
- ⇒ Farmakokinetik, etkinlik ve güvenilirlik verileri (klinik çalışmalardan elde edilen) yetersizdir veya hiç yoktur
- ⇒ Primer etkinlik parametreleri yaş grupları için belirlenmelidir
- ⇒ Hastalığın süresi, yaş grupları ve olgunlaşma süreci dikkate alınmalıdır
- ⇒ Oral süspansiyonlar geliştirilmelidir
- ⇒ Tablet ve kapsül boyutları pediatrik hastalar için uygun boyutlara getirilmelidir
- ⇒ Bireysel dozaj için uygun dozaj şekilleri geliştirilmelidir

Kaynaklar

- Sumner J. Yaffe, Jacob V. Aranda; Neonatal and Pediatric Pharmacology Therapeutic Principles in Practice, Lippincott Williams & Wilkins.
- Prof.Dr. Oğuz Kayaalp; Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş.
- Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley; Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management, Lippincott Williams & Wilkins.
- Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey; Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, Appleton & Lange.
- Türkiye İlaç Klavuzu, 2003 Formülleri.