

PEDİATRİK HASTALARDA İLAÇ TEDAVİSİ

Gregory L. Kearns, Kim G. Adcock ve John T. Wilson

- Giriş • Gelişim ve İlaç Dispozisyonu
- Farmakogenetiğin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Üzerindeki Etkisi
- Farmakodinamik-Farmakokinetik Ara Yüzü • Pediatrik Farmakoterapiyi Başlatmak İçin On Kural
- Sonuçlar

I. GİRİŞ

Yetişkinlerin tam aksine bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde ilaç kullanımı, ilaç güvenliğini ve yararlığını temin etmek için dikkate alınması gereken benzersiz bir unsuru gündeme getirir. Bu unsur gelişimin ilacın dispozisyonu ve aksiyonu üzerindeki etkisidir.

Gelişim, adaptasyona, somatik büyümeye, nörodavranışsal olgunlaşmaya ve sonunda çoğalmaya imkan veren biyolojik olayların kesintisiz bütünüdür. Gelişimin verilen ilacın dispozisyonu üzerindeki etkileri vücut kompozisyonunda yaşa bağlı gerçekleşen değişiklikler (örn. vücuttaki su boşlukları, dolaşımdaki plazmanın protein konsantrasyonları) ve ilacın metabolizmasını (örn. karaciğer) ve atılımını (örn. böbrekler) belirlemede rol oynayan organların ve organ sistemlerinin işlevsellik kazanmasına göre belirlenir. Genelde pediatrik hastaları ilaç tedavisinin provizyonu konusunda doğum sonrası dönem ilkelerine göre sınıflandırmak uygun olmakla birlikte (ör. yenidoğan ≤ 1 ay; bebek = 1-24 ay; çocuk = 1-12 yıl ve ergen = 12-18 yıl), gelişimi karakterize eden fizyolojik değişiklik dönemlerini tanımlayan "dönüm noktalarına" uygun olmayabileceğini kabul etmek gerekir. Aslında ilaç dispozisyonundaki en önemli değişiklikler, organların en hızlı şekilde işlevsellik kazandığı yaşamın ilk 18 ayında

gerçekleşir. Buna ek olarak, pediatrik hastalarda bir ilacın farmakokinetik özellikleri yaşamın ilk 20 yılında ortaya çıkan intrensek (örn. cinsiyet, genotip, ırk, kalıtsal hastalıklar) ve/ya ekstrinsek (örn. sonradan edinilen hastalıklar, zenobiotiklere maruz kalma, beslenme) faktörler sonucunda değişebileceğini unutmamak gerekir.

Yaşamın ilk yirmi yılında belirgin olan fizyolojik ve psikolojik gelişime ek olarak, ilaç etkinliği üzerinde ontogenezin de önemli bir etkisi olabileceği açıkça ortadadır. Güncel bilgi farmakokinetiğin tersine yaş ile farmakodinamik arasında tahmin edilebilir bir ilişki profili çıkarmamıza pek olanak tanımazken, doz-konsantrasyon-etki ilişkisindeki yaşa bağlı farklılıklar pek çok terapötik ilaçta açıkça görülür. Bunun yanında, bu farklılıkların ilaç reseptör etkileşimine bağlı münferit ve tanımlanabilir 'olayları' mı (örn. reseptör sayısı/yoğunluğu, birleşme/ayırma kinetiği) yoksa reseptörden sonra gerçekleşen biyokimyasal olayların karmaşık ortamındaki yaşa bağlı farklılıkları mı (örn. ikincil habercilerin yararlanımı ve yerleşmesi, G-proteinlerinin sayısı ve tipleri, kanal bağlayıcı reseptörlerin etkinliklerini değiştirebilen trans-membran iyon akışındaki değişiklikler, vs.) temsil ettiği bilinmez.

Bir doktorun pediatrik bir hastaya rasyonel ve ciddi bir farmakoterapötik yaklaşım geliştirmesinde

esas unsur, bebekleri, çocukları ve ergenleri yetişkinlerden ayıran gelişimsel (fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik) 'faktörleri' dikkate almasıdır. Bu bölümün amacı pediatrik klinik farmakolojiye dair ilaç özelinde genel bir açıklama yapmak değil, ontogenezin ilaç dispoziyonu ve etkinliği üzerindeki potansiyel (hem terapötik hem de toksikolojik) etkisini vurgulamaktır.

II. GELİŞİM VE İLAÇ DİSPOZİSYONU

Gelişim ilaç dispoziyonunun her bir 'fazı' (örn. emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) üzerinde etkili olmaktadır. İlaçların vücuttaki kaderini düzenleyen ve belirleyen farklı değişkenlerin daha iyi anlaşılması, yeni doğanlarda, bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde ilaç tedavisinin hem güvenliğini hem de yararlığını arttırmıştır. Bu anlayış pediatrik ilaç tedavisi konusunda yirmi yılda edinilen güdümlü klinik deneyimlerden (örn. terapötik ilaç izleme uygulaması ve klinik farmakokinetik) ve ayrıca hem eski hem yeni ilaçların dispoziyonlarını karakterize etmek üzere titizlikle yürütülen klinik deneylerden elde edilmiştir. Dolayısıyla, en iyisi pediatrik farmakokinetiği ilaç emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını yöneten fizyolojik değişkenler üzerinde gelişimden kaynaklanan etkileri inceleyerek kavramlaştırmaktır.

II.a. İlaç Emilimi

Gastrointestinal (GI) emilimin hızı ve büyüklüğü öncelikle pH değerine bağlı pasif difüzyona ve geçiş süresini kontrol eden midenin ve ince bağırsağın motilitesine bağlıdır. Buna dayanarak (tam olarak olgun) yeni doğanlarda gastrik pH doğumda 6-8 arasında değişir ve ilk birkaç saat içinde 2-3'e düşer. Rahmin dışında geçen ilk 24 saatin ardından, paryetal hücrelerin olgunlaşmamasına bağlı olarak gastrik pH yaklaşık 6-7'ye yükselir. Bu duruma bağlı

aklorhidri, bebek 20-30 aylık olup, yetişkinlerin pH değerlerine ulaşana kadar aynı kalır. Yenidoğanlarda GI geçiş süresi motilitenin ve peristaltizmin yetersiz olmasına bağlı olarak uzar. Gastrik boşaltım, kısmen beslenmeye bağlı olarak, hem düzensiz hem de istikrarsızdır. Gastrik boşaltma hızı 6-8 aylıkken yetişkin değerlerine yaklaşır. Bebeklikte yükselen intestinal motiliteye bağlı olarak yetişkinlerle kıyaslandığında intestinal geçiş süresi kısaldır. Yenidoğanlarda ve bebeklerde intestinal ilaç emiliminde rol oynayan başka faktörler de vardır. Bu faktörler, intestinal mukozanın yüksek geçirgenliğe yol açan hamlığı, olgunlaşmamış biliyer fonksiyon, β -glukuronidaz aktivitesinin yüksek düzeylerde olması ve çeşitli mikrobiyal kolonizasyonları içerir.

GI fonksiyonunda ya da yapısında yenidoğan döneminde ve ilk bebeklikte ortaya çıkan gelişimsel değişiklikler tahmin edilebilir olan ilaç emiliminde başkalaşmalara yol açar. Genel olarak asit-değişken bileşiklerin (örn. β -laktam antibiyotikler) biyoyararlanımında artış görülürken, zayıf organik asitlerin (örn. fenobarbital, fenitoin) biyoyararlanımı azalır. Suda çözünürlüğü sınırlı olan oral ilaçların (örn. fenitoin, karbamazepin) emilim oranı (yani, t_{max}) GI motilitesindeki değişiklikler sonucunda büyük ölçüde değişebilir. Daha hızlı intestinal ilaç geçişine sahip daha büyük bebeklerde bazı ilaçların (örn. fenitoin) ve/ya ilaç formülasyonlarının (örn. sürekli salımlı teofilin) yerleşme süresindeki azalmalar emilim derecesini azaltabilir (yani biyoyararlanım azalır). Sonuçta antiviral ajan plekonaril (Kearns *vd.*, 1999a) araştırmalarının da gösterdiği gibi, intraluminal enzim (örn. lipaz) içeriğindeki ve aktivitesindeki azalmalara bağlı olarak yenidoğanlarda aşırı derecede lipofilik ilaçların ve bazen belli ön ilaçların (örn. kloramfenikol palmitat) biyoyararlanım derecesi azalabilir. Ayrıca, diğer intestinal enzimlerin ve/veya belli ilaç substratlarının presistemik klirensinin

hızını sınırlama etkinliğine sahip nakil proteinlerinin gelişiminin tamamlanmaması yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde başka türlü bir ilaç biyoyararlanımına dönüşebilir.

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde uygun şekilde formüle edilmiş ilaçların rektal ve perkütan emilimi çok verimlidir. Rektal yoldan verilen pek çok ilacın (örn. diazepam, asetaminofen) biyoyararlanımı sadece rektal mukozadaki etkili yer değiştirmeye değil aynı zamanda karaciğerde ilaç metabolize eden pek çok enzimin olgunlaşmamış olmasının yarattığı yetersiz pre-sistemik ilaç klirensine bağlı olarak yükselir. Perkütan ilaç emiliminin hızı ve derecesi küçük bebeklerin daha ince ve daha iyi hidratlanmış stratum korneumuna bağlıdır. Bunlara bağlı olarak bazı ilaçların (örn. difenhidramin, lidosain, kortikosteroidler, heksaklorofen) cildin küçük bölgele-

rine yapılan deri altı uygulamalarında ilk 8-12 ayda sistemik toksisite görülebilir.

Daha büyük bebeklerin ve çocukların tersine, yenidoğanlarda kas içine verilen ilaçların biyoyararlanımı bozulabilir (gecikmiş tmax). Bu gelişimsel farmakokinetik bozulma, yaşamın ilk günlerinde göreceli olarak düşük olan masküler kan akımınının, (intra-masküler (i.m.) ilaç dozunu dağıtmada yararlı olan) masküler kasılmaların bağlı yetersizliğinin ve kas kütlelerinde her birime düşen su oranının yüksek olmasının sonucudur. Genel olarak, yenidoğanlarda i.m. ilaç emilim hızı ilacın fizikokimyasal özelliklerine ve yenidoğan bebeğin olgunlaşma aşamasına bağlı olarak yavaş ve istikrarsızdır.

Yenidoğanlar, bebekler ve daha büyük çocuklar arasındaki ilaç emilimine ilişkin farklılıklar Tablo

Tablo 12.1 Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda ilaç emiliminin özeti

	Yenidoğanlar	Bebekler	Çocuklar
<i>Fizyolojik değişiklikler</i>			
Gastrik boşaltma süresi	Düzensiz	Yüksek	Hafif yüksek
Gastrik pH	>5	4-2	Normal (2-3)
İntestinal motilite	Düşük	Yüksek	Hafif yüksek
İntestinal yüzey alanı	Düşük	Yetişkine yakın	Yetişkin model
Mikrobiyal kolonizasyon	düşük	Yetişkine yakın	Yetişkin model
Biliyer fonksiyon	Olgunlaşmamış	Yetişkine yakın	Yetişkin model
Masküler kan akımı	Düşük	Yüksek	Yetişkin model
Deri geçirgenliği	Yüksek	Yüksek	Yetişkin modele yakın
<i>Olası farmakokinetik sonuçlar</i>			
Oral emilim	İstikrarsız-düşük	↑ Hız	Yetişkin modele yakın
i.m. emilim	Değişken	Yüksek	Yetişkin model
Perkütan emilim	Yüksek	Yüksek	Yetişkin modele yakın
Rektal emilim	Çok yeterli	Yeterli	Yetişkin modele yakın
Pre-sistemik klirens	<Yetişkin	>Yetişkin	>Yetişkin (↑ hız)

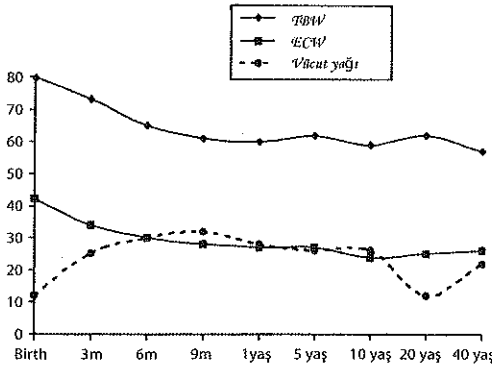
Değişikliklerin yönü normal yetişkin modelden beklenene göre belirlenir.

Morselli'den (1983) ilaç kinetiği için önemli fizyolojik değişkenlerin gelişimi. *Antiepileptic drug Therapy in Pediatrics*, Morselli PL, Pippenger CE, Penry Jk(der). Raven Press, New York, izin alınarak kullanıldı.

12.1'de özetlenmiştir. Oradaki verilerin sağlıklı pediatrik hastalardan beklenebilecek gelişimsel farklılıkları yansıttığını belirtmek gerekir. Emici yüzey alan (lar) ın işlevini ve/ya yapısını, GI motiliteyi ve/ya sistemik kan akışını değiştirebilecek belirli sağlık sorunları ve hastalık durumları pediatrik hastalara ekstraselüler yoldan verilen ilaçların emilim hızlarında ya da derecelerinde ayrıca etkili olabilir.

II.b. İlaç Dağılımı ve Plazmada Protein Bağlanımı

Gelişim döneminde vücut kompozisyonunda belirgin değişiklikler meydana gelir. Total vücut suyunda (TBW), ekstraselüler su (ECW) ve vücuttaki yağ 'havuzlarındaki' değişiklikler Şekil 12.1'de gösterilmiştir. 10-20 yaşları arasında erkeklerde yaklaşık %50 azalan vücut yağı dışında en hızlı değişiklikler yaşamın ilk yılında gerçekleşir. Kadınlardaki azalma bu kadar çarpıcı değildir, yağ oranı aynı periyotta yaklaşık olarak %28'den %25'e düşer. Yenidoğanlarda yağ dokunun %57 su ve %35 yağ içerdiğini vurgulamak gerekir, oysa yetişkinlerde değerler %26.3 ve %71.7'yi bulur. Son olarak yaşamın ilk üç ayında vücuttaki yağ içeriği diğer gelişim periyotlarıyla



Şekil 12.1 Vücut suyu ve yağ içeriğindeki gelişimsel değişiklikler. (Ritschel WA and Kearns GL, 1999, *Handbook of Basical Pharmacokinetics*, 5. baskı. © 1999, Amerikan Eczacılar Birliği)

karşılaştırıldığında düşük olmasına rağmen, gelişen merkezi sinir sisteminin lipid içeriği oldukça yüksektir; dolayısıyla beyin gelişimi açısından kritik dönemler olan yaşamın ilk zamanlarında verilen lipofilik bileşiklerin (örn. propranolol) lokalizasyonunda ters sonuçların ortaya çıkma potansiyeli vardır.

Yenidoğan dönemi, vücut kompozisyonundaki yaşa bağlı değişikliklere ek olarak, ilaçların plazmada protein bağlanımlarını azaltabilen belli fizyolojik değişikliklerle karakterize olmuştur (Tablo 12.2). Yenidoğanlarda, ilaç bağlayıcı proteinlerin düşük konsantrasyonları (daha az sayıda bağlanma yeri) ve yetersiz bağlayıcı afinite (örn. zayıf asitleri fetal albümine bağlayıcı afinite, plazmada asitik pH ve bilirubin gibi endojenlerle rekabet eden substratların bulunması) nedeniyle dolaşımdaki plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlı olan ilaçların serbest fraksiyonları belirgin şekilde yükselir. Bunu yetişkinlerde %94-98 (serbest fraksiyon = %2-4), yenidoğanlardaysa sadece %80-85 (serbest fraksiyon = %15-20) oranında albümine bağlı zayıf bir asit olan fenitoinle açıklayalım. Fenitoinin biotransformasyonundan sorumlu hepatik mikrozomal enzimlerin aktivitesinin olgunlaşmamış olması sonucunda yük-

selen serbest fraksiyonun denkleştirici klirensi gerçekleşmez ve böylece plazmada ve merkezi sinir sisteminde yüksek miktarda serbest fenitoin ortaya çıkar. Bunların sonucunda, fenitoinin protein bağlanımının yetişkinlerde gözlenenle aynı olduğu büyük bebeklerle ve çocuklarla karşılaştırıldığında ilaç bağlanımında yaşa bağlı oluşan değişiklikler yenidoğanlarda plazmadaki total fenitoin düzeyinin hem yararlığını hem toksitesini azaltır. Çeşitli vücut kompartmanlarının (örn. total vücut suyu, ekstraselüler sıvı, vücut dokularının kompozisyonu) büyüklükle-

Tablo 12.2 Plazmada protein bağlanımı ve ilaç dağılımı

	Yenidoğanlar	Bebekler	Çocuklar
<i>Fizyolojik değişiklikler</i>			
Plazma albümini	Az	Normale yakın	Yetişkin modele yakın
Fetal albümin	Var	Yok	Yok
Total proteinler	Az	Düşük	Yetişkin modele yakın
Total globulinler	Az	Düşük	Yetişkin modele yakın
Serum bilirubin	Yüksek	Normal	Normal yetişkin modeli
Serum serbest yağ asitleri	Yüksek	Normal	Normal yetişkin modeli
Kandaki pH	7.1-7.3	7.4 (normal)	7.4 (normal)
Yağ doku	Seyrek (↑ MSS)	Az	Genel olarak az
Total vücut suyu	Yüksek	Yüksek	Yetişkin modele yakın
Ekstraselüler su	Yüksek	Yüksek	Yetişkin modele yakın
Endojen maternal maddeler (ligandlar)	Var	Yok	Yok
<i>Olası farmakokinetik sonuçlar</i>			
Serbest fraksiyon	Yüksek	Yüksek	Hafif yüksek
Sanal dağılım hacmi			
Hidrofilik ilaçlar	Yüksek	Yüksek	Hafif yüksek
Hidrofobik ilaçlar	Az	Az	Hafif düşük
Doku/ plazma oranı	Yüksek	Yüksek	Hafif yüksek

Değişikliklerin yönü normal yetişkin modelden beklenene göre belirlendi.

Morselli (1983) ilaç kinetiği için önemli fizyolojik değişkenlerin gelişimi. *Antiepileptic drug Therapy in Pediatrics*, Morselli PL, Pippenger CE, Penry Jlc(der). Raven Press, New York, izin alınarak kullanıldı.

Tablo 12.3 Farmakokinetikte görülen yaşa bağlı farklılıklara örnekler

İlaç	Vd ss (l/kg)			Eliminasyon t1/2 (sa)		
	ED	GD	Bebek	ED	GD	Bebek
Ampisilin	0.7	0.65	0.6	4-6	2-3	0.8-1.5
Sefotaksim	0.7	0.6	0.5	5-6	2-3	1.1-1.5
Vankomisin	0.9	0.7	0.6	6.10	4-6	2.5-3
Gentamisin	0.5	0.45	0.35	4-12	3-4	2-3
Kloramfenikol	1.2	0.8	0.5-0.7	20-24	10-12	1.5-3.5
Digoxin	5-7	8-10	10-15	60-170	34-45	18-25

ED, erken doğan yenidoğan; GD, gününde doğan yenidoğan; Vd ss, sanal sabit durum dağılım hacmi; t1/2, yarılanma ömrü.

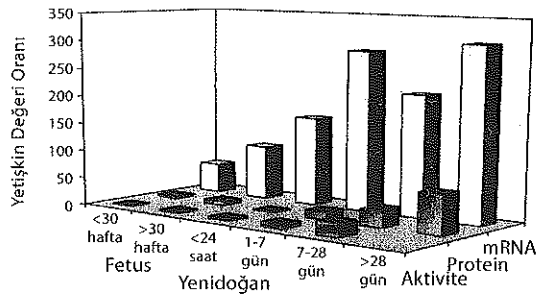
Ritschel WA and Kearns GL, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 5. baskı © 1999 Amerikan Eczacılar Birliği.

rindeki mutlak ve bağıl farklılıklarla ilişkilendirilen plazmada fenitoin bağlamının az olması durumu pek çok ilacın sanal dağılım hacmini ve onların dokulardaki lokalizasyonunu (kabul edilmesini ve yerleşmesini) etkiler. Tablo 12.3'de verilen örneklerde gösterildiği gibi, plazma proteinlerine büyük ölçüde bağılı olmayan, moleküler ağırlığı küçük bileşiklerin (örn. ampisilin, sefotaksim, gentamisin) sanal dağılım hacimleri total vücut suyu boşluğu ve ekstraselüler sıvı havuzundaki yaşa bağılı değişiklikleri karşılar. Bunun aksine büyük ölçüde kas dokularına bağlanan bir ilaç olan digoxinin sanal dağılım hacmi yaşamın ilk yılında azalmaktan ziyade yetişkinlerde (örn. 5-7 l/kg) aşırı değerler olarak bildirilen değerlere (bebeklerde 10-15 l/kg) ulaşır; hem vücut kompozisyonundaki yaşa bağılı değişiklikleri hem de digoxinin bağlanma yerlerine afinitesini yansıtan değişiklikleri gösterir.

II.c. İlaç Metabolizması

Yenidoğanlarda genel olarak ilaçların metabolik degradasyonundan sorumlu enzimatik aktivitelerin çoğu yetersizdir. Belli faz I biyotransformasyon reaksiyonları (örn. hidroksilasyonlar) diğerlerine (örn. dealkilasyon reaksiyonlarına) göre daha uzlaşmacı görünür. Bu yaşamın ilk ayında fenitoin, fenobarbital, diazepam, lidosain, meperidin ve indometasin gibi bileşiklerin uzun süreli klirenşinden anlaşılır. Yenidoğanlarda kloramfenikolün uzun süreli eliminasyonundan (Tablo 12.3) anlaşıldığı gibi azalan glukuronidasyonun (spesifik UDP glukuronoziltransferaz izoformlarının aktivitesi) aksine yaşamın ilk ayındaki yetişkin düzeylerine yakın olarak bulunan sülfat ve glisin birleştirici aktivitelerle birlikte faz II reaksiyonları da düzensiz bir şekilde azdır.

İlacın hepatik metabolizmasındaki gelişimsel farklılıkların ilaç metabolize edici spesifik enzimlerin aktivitelerinin ve onların ayrı izoformlarının azalması sonucunda ortaya çıktığını kabul etmek gerekir. Çoğu enzimin aktivitesinin prematüre bebeklerde en düşük düzeyde olduğu görülür ki tam olgunlaşmamış enzim işlevi organ gelişiminin henüz tamamlanmamış olduğunu gösterir. Sitokrom P450 (CYP) 2D6 ontogenezi üzerine inceleme verileri bunu gösterir; karaciğerde ilaç metabolize edici CYPlerin sadece %2-3'ünü kapsayan ama tedavide kullanılan 40'ın üzerinde ilacın (örn. kaptopril, amitripiril, kodein, fluoksetin, dekstrometorfan, paroksetin, flesanit, haloperidol, propranolol, timolol, tiroidazin, imipramin) biyotransformasyonunu düzenleyen polimorfik bir enzimdir. Şekil 12.2'de gösterildiği üzere, CYP2D6 protein konsantrasyonu yetişkinlerde görülen değerlerin sadece bir fraksiyonuyken, CYP2D6 mRNA doğumdan sonraki bir ve dört hafta içinde yetişkinlerde görülen normal değerleri fazlasıyla aşar. Ayrıca yaşamın ilk haftasında enzim aktivitesi ve protein miktarında belirgin bir turatsızlık görülür. Sonuçta doğum sonrası gelişim oluşurken CYP2D6'nın aktivite 'yası' protein miktarına oranla 4-6 içinde zamanla artar, CYP2D6 fenotipi ve genotipi birbirine uygundur.



Şekil 12.2 Fetusta ve yenidoğanda CYP2D6'nın ontogenezi (Treluyer vd.)

Tablo 12.4 İnsanda ilaç metabolize edici önemli enzimlerin gelişimsel yapıları

Enzim(ler)	Bilinen gelişim yapısı
Faz I enzimleri	
CYP2D6	Fetal karaciğerde neredeyse bulunmaz ama doğumdan sonraki ilk haftada ortaya çıkar. 1. aya kadar zayıf aktivite (yetişkinlerdekini %20'si). 2 yaşa kadar yetişkin yeterliğine ulaşır.
CYP2C19, CYP2C9	Fetal karaciğerde yoktur. Yaklaşık 6 ayda yetişkin aktivitesine ulaşmakla birlikte yaşamın ilk 2-4 haftasında aktivitesi düşüktür. Çocukluk döneminde aktivitesi yetişkin düzeylerini aşabilir ve ergenliğin sona ermesiyle düşer.
CYP1A2	İnsan fetal karaciğerinde fark edilecek kadar bulunmaz. Yaklaşık 4 aylıkken yetişkin düzeylerine erişilir ve 1-2 yaşlarındaki çocuklarda aşırı miktarda bulunur. Ergenlikten sonra yetişkin aktivitesine ulaşır.
CYP3A7	Gebelik süresince işlevsel açıdan aktif (indüklenebilir) olan CYP3A'nun fetal formu. Doğumdan sonra 1 ila 4 hafta sonra CYP3A4'ün üstün duruma gelmesinin ardından kaybolur fakat insanların yaklaşık %5'inde bulunur.
CYP3A4	Doğumda aktivitesi son derece düşüktür. 1 ayda yetişkin aktivitesinin yaklaşık %30-40'ına ve 6 ayda da tamamına ulaşır. 1-4 yaşları arasında yetişkin aktivitesini aşabilir, ama ergenlikten sonra yetişkin düzeylerine düşer.
Faz II enzimleri	
NAT2	Gebelikte 16 hafta kadar biraz fetal aktivitesi vardır. Doğumdan sonraki iki ay aktivitesi düşüktür. 4-6 aylarda yetişkinlerin fenotip dağılımına ve 1-3 yaşlarında da yetişkinlerdeki aktiviteye ulaşılır.
TPMT	Fetal düzey yetişkin değerlerinin yaklaşık %30'udur. Yenidoğanlarda yetişkinlere yakın düzeyde fenotip dağılımıyla birlikte aktivitesi yetişkinlerden yaklaşık %50 daha fazladır. Yetişkinlerdeki aktivitenin 7-9 yaşlarında görüldüğü Koreli çocuklar dışında.
UGT	Ontogenez izoforma özgüdür. Genelde 6-24 aylar arasında yetişkin düzeyde aktiviteye ulaşır.
ST	Ontogenez izoforma özgüdür ve UGT'den daha çabuk ortaya çıkar. Bazı izoformların aktivitesi bebeklikte ve ilk çocuklukta yetişkinlerdeki düzeyleri aşabilir.

CYP, sitokrom P450; NAT2, N-asetiltransferaz-2; TPMT, tiopurin metiltransferaz; UGT, glukuronosiltransferaz; ST, sulfotransferaz.

Leeder & Kearns (1997), Pharmacogenetics in Pediatrics: Implications for Practice. *Pediatr Clin N Am* 44, 55-77.

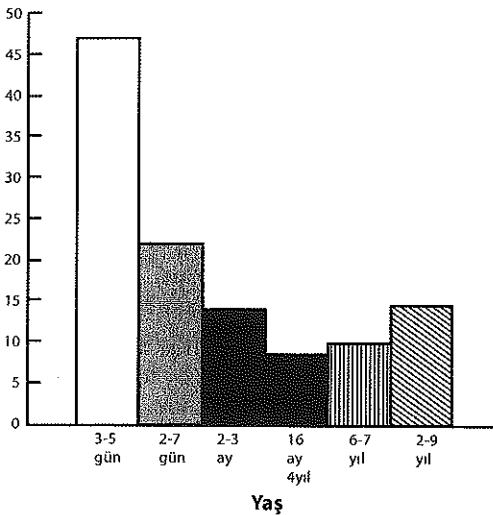
Tablo 12.4'te özetlenen ilaç metabolize eden önemli enzimlerin ontogenezinin incelemelerine göre, aktivitenin olgunlaşması enzime ve bazı durumlarda izoformlara özgüdür. Polimorfik enzimlerin (aktivite için birden fazla fenotip) gelişiminin fenotip ve genotip arasında uyumsuzluk yaratabileceğini vurgulamak gerekir. Buna N-asetil-transferaz-2 (NAT2) örnek verilebilir: yetersiz enzim aktivitesi ilk iki ay içinde bebeklerin %80'inin zayıf metabolizör fenotip olarak sınıflandırılmasına neden olur.

Tablo 12.4'te belirtildiği gibi seçilen faz I ve faz II enzimlerinin aktiviteleri yetişkin düzeylerini aşabilir. İlaç metabolizmasındaki bu özel gelişimsel değişikliğin potansiyel farmakolojik belirtileri, sabit durumdaki (üstün bir CYP1A2 ve ksantin oksidaz substrat olan) teofilinin belli dozundan ileri gelen plazma konsantrasyonları üzerinde yaşın etkileri incelenerek açıklanır. Yaşamın ilk iki haftasında teofilinin biyotransformasyonundan sorumlu P450 sitokromlarının tümünün ve diğer enzimlerin (örn. ksantin oksidaz) aktiviteleri belirgin şekilde azdır; bu durum renal boşaltımda görülen değişikliğe uğramamış ilaç

ve teofilinin kafeine trans-metilasyonundan anlaşılır. Doğumdan sonra 3-6. aylarda yetişkin düzeylerini aşabilen enzimin aktivitesinde CYP1A2 ontogenezi doğar ve böylece Şekil 12.3'te gösterilen sabit durumda teofilin konsantrasyonlarından anlaşıldığı üzere 16-48. aylarda teofilinin plazma klirensi maksimum değerlere yükselir. İlaç metabolize edici birkaç önemli enzimin aktivitesindeki izoforma özgü gelişimsel farklılıklar hakkındaki güncel bilgilere rağmen, hücresel ve moleküler düzeyde bu farklılıkları yaratan düzenleyici olayları açıkça tanımlayan neredeyse hiç kanıt yoktur. Çocukluk döneminde pek çok ilaç metabolize edici enzimin aktivitesinde açıkça görülen yükselmeden kısmen çocukların hepatik boyutlarındaki yaşa bağlı farklılıkların sorumlu olduğu düşünülmüştü, fakat Murry *vd.* (1995) lorazepam, antipirin ya da "indocyanine green" in normal plazma klirensindeki değişikliklerin çocukların karaciğer hacmiyle ilişkili olmadığını kanıtladı. Böylece bebeklerde seçilen faz I ve II ilaç metabolize edici enzimlerin farmakolojik substratlarının yüksek klirensi gözlemlendi ve çocuklarda niceliğe karşı

olarak enzim aktivitesinde gelişimsel açıdan bağlı yükselmeler olduğu ortaya çıktı.

Büyüme ve olgunlaşmanın nöroendokrin belirleyicilerinin belli ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesinde görülen gelişimsel farklılıklardan sorumlu olması mümkündür. Son zamanlarda iddia edildiği gibi (Leeder & Kearns 1997) insan büyüme hormonlarının gelişim süresince açığa çıkan biyolojik etkileri de belirli ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitelerinde görülen farklılıkları açıklayabilir. Büyüme hormonlarının genel transkripsiyon faktörlerinin pek çoğunun etkisini değiştirebileceğinin kanıtlanması, fare deneylerinde CYP2A2 ve CYP3A2 dışavurumunda büyüme hormonlarının düzenleyici rolünün bulunduğu kanıtlanması, seçilmiş P450 sitokromlarının farmakolojik substratlarının farmakokinetikindeki değişiklikler üzerinde büyüme hormonu tedavisinin belgelenmiş etkileri ve ayrıca ergenlik döneminde ani boy uzamasıyla ilişkili olarak CYP1A2'de değişikliklerin ortaya çıktığının kanıtlanması da bu iddiayı destekledi. Tahmin edeceğimiz gibi ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesindeki yaşa bağlı farklılıkların doz ve doz aralıklarının seçimi açısından çarpıcı klinik sonuçları olabilir. Verilen ilacın temel klinik farmakolojisine dair bir anlayış (büyük çocuklar ve yetişkinlerle yürütülen araştırmalardan elde edilebilir), ilaç metabolize eden enzimlerin ve gelişim sırasında ortaya çıkan hepatik ilaç metabolizmasını etkileme potansiyeline sahip diğer fizyolojik değişikliklerin ontogenezi, olası farmakokinetik sonuçları Tablo 12.5'te özetlendiği gibi öngörebilmemize olanak verir. İlaç metabolize edici enzimlerin aktiviteleri açısından gelişimsel 'dönüm noktalarının' belirlenmesi, ilaç dozlamı konusunda etkili bir rehber ve/ya yaş



Şekil 12.3 Gelişimin teofilinin plazma konsantrasyonu üzerindeki etkisi. (Ritschel WA and Kearns GI, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 5. baskı © 1999 Amerikan Eczacılar Birliği)

olarak enzim aktivitesinde gelişimsel açıdan bağlı yükselmeler olduğu ortaya çıktı.

Tablo 12.5 Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda ilaç metabolizması

	Yenidoğanlar	Bebekler	Çocuklar
<i>Fizyolojik değişimler</i>			
Karaciğer/ vücut ağırlığı oranı	Yüksek	Yüksek	Hafif yüksek
Sitokrom P450 aktivitesi	Düşük	Yüksek	Hafif yüksek
Kandaki esteraz aktivitesi	Düşük	Normal (12. aya kadar)	Yetişkin modeli
Hepatik kan akışı	Düşük	Yüksek	Yetişkin modeline yakın
Faz II enzim aktivitesi	Düşük	Yüksek	Yetişkin modeline yakın
<i>Olası farmakokinetik sonuçlar</i>			
Metabolik hızlar	Düşük	Yüksek	Yetişkin modeline yakın*
Pre-sistemik klirens	Düşük	Yüksek	Yetişkin modeline yakın
Total vücut klirensi	Düşük	Yüksek	Yetişkin modeline yakın*

Değişikliklerin yönü normal yetişkin modelden beklenene göre belirlendi.

*Ergenlik dönemi sonrasında aktivitenin yetişkin modelinin tahmini. Genel olarak tüm ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesi ergenlik öncesinde, ergenlik sonrasında tersine daha yüksektir.

Morselli (1983) Development of physiological variables important for drug kinetics. *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*, Morselli PL, Pippenger Ce, Penry JK (der). Raven Press, New York.

Tablo 12.6 Yenidoğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda renal fonksiyon

	Yenidoğanlar	Bebekler	Çocuklar
<i>Fizyolojik değişimler</i>			
Glomerüler filtrasyon hızı	Düşük	Normal (12. aya kadar)	Normal yetişkin değerleri
Aktif tübüler salgılama	Düşük	Normale yakın	Normal yetişkin* değerleri
Aktif tübüler geri emilim	Düşük	Normale yakın	Normal yetişkin değerleri
İdrarda bulunan proteinler	Vardır (%30)	Yok denecek kadar az	Normal olarak yok
Üriner asitleştirme kapasitesi	Düşük	Normal (1. aya kadar)	Normal yetişkin aktivitesi
İdrar çıkışı (ml/hr/kg)	3-6	2-4	1-3
İdrar konsantrasyon kapasitesi	Düşük	Normale yakın	Normal yetişkin değerleri
<i>Olası farmakokinetik sonuçlar</i>			
Aktif ilaç atılımı	Düşük	Normale yakın	Normal yetişkin modeli
Pasif ilaç atılımı	Düşüştür ama yüksektir	Yüksek	Normal yetişkin modeli
Temel ilaçların atılımı	Yüksek	Yüksek	Normale yakın

Değişikliklerin yönü normal yetişkin modelden beklenene göre belirlendi.

*Temel bileşiklerin atılım oranı hafif yüksek.

Morselli (1983) Development of physiological variables important for drug kinetics. *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*, Morselli PL, Pippenger Ce, Penry JK (der). Raven Press, New York.

Tablo 12.7

Hasta Grubu	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (l/saat/kg)	Cl _{renal} (l/saat/kg)
Çocuklar (n = 12, 1.1-12.9 yaş)	3.2	0.70	0.45
Yenidoğanlar (n = 10, 936-3495 g)	10.9	0.13	0.09

$t_{1/2}$: eliminasyon yarı ömrü; Cl, total plazma kleransı; Cl_{renal}: renal klerans

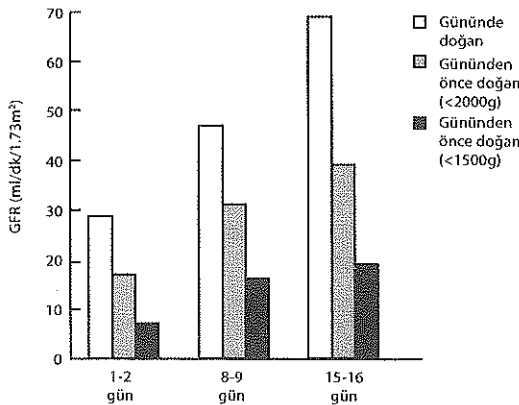
Ortalama değerler olarak ifade edilen verilerin alındığı yer: James *u.d.* (1998)

J Clin Pharmacol 38,1089-1095, iznle kullanılmıştır.

tabanlı değişken kategorileri dışında bırakarak yeni ilaç çalışmalarına olanak tanır.

II.d. Renal İlaç Atılımı

Doğumda böbrekler anatomik ve işlevsel açıdan henüz olgunlaşmamıştır. Renal fonksiyonun kazanılması, gebelik yaşına ve doğum sonrası adaptasyona bağlıdır. Erken doğan bebeklerde, büyük ölçüde nefron birimlerinin gelişiminin tamamlanmamış (nefrojeniz) olmasına bağlı olarak renal fonksiyon çok düşüktür. Gününde doğan bebeklerin renal fonksiyonlarını kazanmış olmaları ise büyük ölçüde



Şekil 12.4 Yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon ontojenizi. (Ritschel WA ve Kearns GL (1999), Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5th edn. 1999. Amerikan Eczacılık Birliği'nin izniyle alınmıştır)

nefren birimlerinin tam olarak gelişmiş olduğunu gösterir. Gününde ya da erken doğan ama doğum kilosu >1500 g olan bebeklerin glomerüler filtrasyon oranları doğumdan sonraki ilk iki hafta boyunca etkileyici şekilde artar (Şekil 12.4). Fonksiyondaki bu hızlı değişiklik işlevsellik kazanmış nefron birimlerinin bulunması so-

nucunda renal kan akışı dağılımında doğum sonrası gerçekleşen adaptasyonun doğrudan sonucudur. Buna ek olarak, glomerüler fonksiyonun tübüler fonksiyona göre daha fazla olgunlaşmasından kaynaklanan glomerüler-tübüler dengesizlik durumu vardır. Bu dengesizlik hem tübüler hem de glomerüler fonksiyonun yetişkin değerlerine ulaştığı 6-10. aylara kadar sürebilir. Renal fonksiyonun ontogenezi ve gelişim süresince ortaya çıkması olası farmakokinetik sonuçlar Tablo 12.6'da özetlenmiştir.

Renal fonksiyonun ontogenezinin, ilaç eliminasyonundan sorumlu herhangi bir organdan çok daha iyi karakterize olmuş olması, ağırlıklı olarak böbrekler tarafından atılan ilaçların eliminasyon özellikleri üzerinde gelişimin potansiyel etkisinin kesin olarak öngörülebilmesini olanaklı kılar. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde idrarla %80 oranında değişmeden atılan H2 reseptör antagonistisi olan famotidin üzerine James *vd.* (1998) tarafından yapılan güncel bir araştırma bu durumu net olarak açıklar. Verilerden de anlaşıldığı üzere (Tablo 12.7), famotidin renal klirensi çocuklarda yenidoğanlara göre yakla-

Fried Kuralı:

$$\frac{\text{Yaş (ay)}}{150} \times \text{yetişkin dozu} = \text{yaklaşık bebek dozu}$$

Clark Kuralı:

$$\frac{\text{Ağırlık (lbs)}}{150} \times \text{yetişkin dozu} = \text{yaklaşık çocuk dozu}$$

$$\frac{\text{Young kuralı}}{\text{Yaş (yıl)} + 12} \times \text{yetişkin dozu} = \text{yaklaşık çocuk dozu}$$

şık beş kat daha yüksektir; iki ortalama glomerüler filtrasyon oranı çocuklarda 100, yenidoğanlarda ise 20 ml/dk/1.73 m²'dir. Ayrıca doğum sonrası yaş, renal fonksiyon durumu (glomerüler filtrasyon oranı ve tübüler salgı kapasitesi) ve ilaç klirensi arasındaki korelasyon aminoglikosid antibiyotikler, vankomisin, β-laktam antibiyotikler ve ranitidin için gösterilmiştir (ki bunların hepsi ağırlıklı olarak renal mekanizmalar aracılığıyla atılır).

III. FARMAKOGENETİĞİN

FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK

ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Pediyatrik hastalarda gelişimin ilaç dispozisyonunu ve/ya etkisini belirleyiciliğinin vurgulanmasının nedeni farmakogenetikdir (Leeder & Kearns 1997). Bir dereceye kadar aktivitelerinin gelişime bağlı olduğu kanıtlanan birkaç önemli enzim insanda polimorfik olarak dışa vurulur. Genetik polimorfizmin terapötik sonuçları aşağıdaki örneklerle açıklanmıştır.

CYP2C9 üç allelik varyant doğuran nokta mutasyonlarla polimorfik olarak dışa vurulur (CYP2C9*1, 2 ve 3). CYP2C9*2 ve/veya CYP2C9*3 allelinin kalıtımı,

bir CYP2C9 substratı olan S-varfarine giden katalitik aktivite açısından (sırasıyla, 5,5 kat ve 27 katlık azalmanın da yansıttığı gibi) düşük enzim aktivitesi nakleder (Leeder vd. 1999a). CYP2C9 substratı ibuprofen, klirens ve yaş arasında doğrusal bir ilişki sergiler ve kısmen CYP2C9 polimorfizmi tarafından etkilenebilir (Kearns vd. 1999b). Buna ek olarak bir diğer CYP2C9 substratının (fenitoinin) dispozisyonunun büyük ölçüde özel CYP2C9 genotipine dayanarak çeşitlendiği gösterilmiştir. Bu durum doz-plazma konsantrasyonu ilişkisinde ve bu ilacın terapötik indeksinde açıkça görülen çarpıcı etkiye sahip (fenitoinin plazma klirensinde, olası toksik plazma konsantrasyonlarının birleşmesiyle ilişkilendirilen çarpıcı bir düşüş olur) belli allellerin (örn. CYP2C9*3) varlığıyla birlikte ortaya çıkar (Mamiya v.d. 1998).

IV. FARMAKODİNAMİK-

FARMAKOKİNETİK ARA YÜZÜ

Gelişimin, ilacın farmakokinetiği üzerinde sahip olabileceği büyük etki ilacın farmakodinamiği ile de ilişkilendirilebilir. Örneğin, yenidoğanlarda tek bir doz famotidin gastrik asidin 24 saat boyunca aralıksız yükselmesini sağlamıştır (James vd. 1998); büyük bebeklerde ve çocuklarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır ve gastrik pH intravenöz dozdan yaklaşık 8-12 saat sonra referans (dozdan önceki) düzeye inmiştir. Yenidoğanlarda famotidine gösterilen aralıksız tepki doğrudan, glomerüler filtrasyonunun gelişiminin olgunlaşmaması sonucunda ilacın klirensinin bozulmuş olmasına bağlıdır. Dolayısıyla famotadinin farmakodinamiğindeki yaşa bağlı olduğu açıkça anlaşılan bir farklılığın farmakokinetik temellerle dayandığı ortaya çıkmıştır. Bunun aksine Scott ve diğerlerinden (1999) gelen son veriler yenidoğanlarda plazmada düşük morfin klirensi ve

Yenidoğan Yüz Kodlama Sistemi (Neonatal Facial Coding System) kullanılarak açıklanan analjezik etki arasında bir ilişki olduğunu kanıtlanamamıştır.

Sonuçta farmakodinamikteki gelişimsel farklılıklar, doz-plazma konsantrasyonu ilişkisinde yaşa bağlı değişikliklerden bağımsız olarak da görülebilir. Marshall ve Kearns (1999) kilosporinin farmakodinamiğinde yaşa bağlı farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada <12 aylık bebeklerden alınan periferik kan monositlerindeki interlökin-2 (IL-2) dışavurumunda görülen ve tüpte siklosporine maruz bırakılan IC50, büyük çocuklarda görülen değerler yaklaşık %50'siydi. Bu örnekte farmakodinamik farklılıklar farmakokinetikten ziyade gerçek ilaç-reseptör etkileşiminin gelişime olan bağımlılığının sonuçlarından doğar.

V. PEDIATRİK FARMAKOTERAPİYİ

BASLATMAK İÇİN ON KURAL

Kişiyi en uygun ilaç tedavisi için, reçete hazırlayıcıların kullandıkları ilaçların farmakolojik profillerinin bilincinde olmaları gerekir. Genel olarak doktor en uygun ilacın kullanımına, doğru dozaj formuna ve yoluna karar vermelidir ve ayrıca ilacın toksitesinin, kontrendikasyonlarının, ilaç etkileşimlerinin ve yan etkilerinin bilincinde olmalıdır. Çocuklar ilaç disposizyonunu değiştirebilen yaşa bağlı farmakokinetik özellikler sergileyebildikleri için pediatrik hastalarda görülen medikasyonlar için reçete hazırlamak, yetişkinler ve çocuklar arasındaki farmakokinetik farklılıkları bilmenin yanında ilacın profiline dair daha geniş bir bilgi gerektirir. Dolayısıyla pediatrik bir reçete hazırlarken doktorun temel ilaç bilgisi konusundaki sorumluluğu daha büyüktür.

Yasalar reçetelerin açık ve hatasız olmasının tamamen doktorun sorumluluğunda olduğunu açıkladığı için, reçete yazmak gibi basit bir işlemin derin bir etkisi olabilir. İki çocuk hastanesindeki medikasyon hatalarını inceleyen bir çalışma 1000 tedavi reçetesinden yaklaşık 5 tanesinin hatalı olduğunu kanıtlamıştır (Folli vd. 1987). Bununla birlikte bu hataların çoğu ya yüksek doz ya da düşük doz medikasyonlarına bağlıydı. İlaçla ilgili olaylara dayanan yasal faaliyetlerde en sık suçlama getirilen ikinci tıbbi uzmanlık pediatriktir ve yanlış ilaç ve yanlış doz en yaygın iddialardır (Mill 1977).

Uygun ve doğru tıbbi reçeteler on temel öğenin dikkatlice ele alınmasıyla oluşur. Bu bölüm ilaç tedavisine başlamak için gerekli 'on emri' tanımlar ki bunlar doktora özellikle pediatrik hastalara ilaç tedavisi için reçete hazırlarken rasyonel bir yaklaşım sağlar.

V.b. On Kural

V.b.1. Tedaviye Başlama Kriteri

Tedaviye başlamadan önce ilk olarak birkaç soru sorulmalıdır. Örneğin, ilaç seçimini kaçınılmaz olarak yönlendiren tanı nedir? İlaç tanı koymaya engel olur mu? Deneysel olarak bir medikasyona başlamadan önce, bunun kullanım sebebi bilinmelidir ve tedavi kartına yazılmalıdır. Seçilen ilaç tedavisinin en uygun tanıya özgün olmasına olanak tanıyacak farklılıkları ortaya koyan bir tanı geliştirilmelidir. Buna ek olarak, uygun tanı koyulana kadar, tanıyı etkileyebilecek bir medikasyondan kaçınmak gerekir. Örneğin bir hasta ajitasyon şikayetiyle kabul edilmişse, ona bir yatıştırıcı yazmak pek uygun bir seçenek olmayabilir. Hastanın geçmişinde kafa travması ya da belli ilaçların maskeleyebileceği başka MSS sorunları açığa çıkabilir. Bir antipiretik, enfeksiyon belirtlerini maskeleyebilir ve ağrı için asetaminofen değil

de bir antiinflamatuar ilacın kullanılması romatoid artrit tanısında esas olan inflamatuvar belirtileri maskeleyebilir. Dolayısıyla ilaç tedavisinden önce geçici tanı yöntemimini kullanmak tanıyı etkileyecek ilacı eleyebilir.

Ayrıca, 'tercih edilen ilacı' seçmek ilacın özellikleri kadar hastanın özelliklerini de dikkate almayı gerektirir. Bir hastalık durumu için spesifik bir ilaç öneriliyor olsa da bu ilaç her zaman her hastaya uygun olmayabilir. Örneğin, idrar yolu enfeksiyonu için kullanılan aminoglikosid tedavisi eğer yanı sıra bir renal yetersizlik varsa en iyi ilaç olmayabilir. Ürün yararlanımı da 'tercih edilen ilaç' seçimini etkileyebilir. Hastanede yatan pediatrik bir hastanın sadece hastanede yararlanabileceği bir süspansiyona ya da likit formülasyona gereksinimi olabilir. Pazarlanan tüm ilaçlar likit preparat şeklinde olmadığı için hastane, hastanın taburcu olduktan sonra yararlanamayacağı özel bir formülasyon sağlıyor olabilir. Hangi ilaç ya da formülasyon seçilirse seçilsin hastanın ilaç alerjisi 'tercih edilen ilacı' kullanım dışı bırakır ve başka bir ajan seçilmesini gerektirir.

İlaç fiyatları yükselmeye devam ediyorsa bir tedavi reçetesi hazırlanmadan önce bu da dikkate alınmalıdır. Hastaya düşük fiyatla aynı terapötik yararları sağlayan pek çok medikasyon satış ürünü olarak ulaşılabilir olsa da, alternatifleri olmayan daha yeni ve daha etkili ilaçlar pazarda var olmaya devam ederler. Eğer medikasyon karşılanabilir değilse, o zaman hasta ilacı almayacak ve doktorun bilgisi dışında ilaç kullanılmayacak ve hastalık iyileşmeyecektir.

Rasyonel bir ilaç tedavisi için on emirden ilkinde, seçilen ilaca başlanma kriterleri tanının, tanı koyulmasında ilacın etkisinin, eşlik eden sağlık sorunlarının, uygun formülasyonun, hastanın ilaç alerjilerinin ve ücretin bilinmesini gerektirir.

V.b.2. Doz

Doğru dozu belirlemek uygun ilacı seçmek kadar önemlidir. Doğru dozu kullanmakta başarısız olmak suboptimal tedaviden toksisiteye kadar uzanan ciddi sonuçlar doğurabilir. En iyi sonuçları elde etmek için, sonraki emirlerde belirtilen farmakokinetik parametreler dikkate alınarak, doz her hastaya özgü şekilde ayarlanır. Önceden pediatrik dozu tahmin etmek için yetişkinlere uygun olan doz kullanılırdı. Bu temelde, tahminlerde ya yaş (Fried kuralı ve Young kuralı) ya da çocukların (yetişkinlere göre) vücut ağırlığı (Clark kuralı) kullanılırdı.

Bu kurallar yaklaşık dozları verir, çünkü bunlar yanlış bir şekilde çocukların büyüklükleri farklı küçük yetişkinler olduklarını varsayarlar. Bu gibi yetişkin temelli kurallar, bu bölümde değinilen, çocukların ilaç klirensinde yaşa bağlı farklılıklar olduğunu kabul eden görüşte artık pek kullanılmazlar.

Çocuklarda doğru dozu belirlerken birkaç faktör dikkate alınmalıdır. Bu faktörler tedavi edilen hastalığın yanında ona eşlik eden sağlık sorunlarını, alınan diğer ilaçları, yaşı, çocuğun büyüklüğünü ve ilaç eliminasyonundan sorumlu organların gelişimini de içerir. Dolayısıyla doz ayarlamaları vücut ağırlığı, yaş, renal ya da hepatik fonksiyonu da içerebilir. Örneğin, bugün pediatrik hastalarda kullanılan ilaçların çoğunluğu hastanın vücut ağırlığına göre dozlanır. Diğer yandan yenidoğanlar gebelik yaşı ya da postnatal yaşın yanı sıra ilaç eliminasyon yollarının olgunluğunu gözetmek amacıyla vücut ağırlığına göre dozlanır. Yenidoğanlarda kloramfenikol tarafından indüklenen klasik 'gri bebek sendromu' yenidoğanın karaciğerinin kloramfenikolü ile etkili bir şekilde glukuronidasyon gerçekleştirmediğine dair başlıca örnektir. Bu durum yüksek ilaç konsantrasyonu ve toksisite ile sonuçlanır. Sonuçta standart doz her uygulamada her hastaya uymayabilir. Elbet-

te, dozu hesaplamak için hastanın ağırlığı kullanıldığında pediatrik doz seyrek olarak normal yetişkin dozunu aşabilir. Obez bir çocukta doğru dozu hesaplamak için yağsız kas kütlesi hesaplanabilir. Uygun dozu seçerken değerlendirilmesi gereken bir başka faktör yüklenme dozunun kullanımıdır. Bazı ilaçlar terapötik konsantrasyona daha hızlı ulaşmak için yüklenme dozu gerektirebilir. İlacın yarılanma ömrünün uzun olduğu ya da hastanın durumunun ağır olduğu ve acil tedaviye ihtiyaç duyduğu bu tür durumlarda yüklenme dozu kullanmanın hastanın iyileştirilmesinde yaşamsal rolü olabilir. Örneğin, yenidoğanlarda fenobarbitolün yarılanma ömrü yaklaşık 120 saattir. Sabit durum konsantrasyonları sağlamak için iki ila üç hafta gereklidir. Yenidoğana yüklenme dozu yerine idame dozu verilerek, durumu kontrol altına almak için gerekli konsantrasyon hemen sağlanamayabilir. Bu nedenle, yaklaşık 20-30 mg/l'lik serum konsantrasyon sağlamak için yavaşça zerk edilen 15-20 mg/kg'lık bir yüklenme dozu kullanılabilir.

V.b.3. Doz Aralığı

Dozlama aralığını belirleyen ilacın yarılanma ömrüdür. Yarılanma ömrü plazmada ilaç konsantrasyonunun yarıya düşmesi için geçmesi gereken zamandır. Bu ilacın plazmadan ne kadar çabuk atıldığını ve ne sıklıkta doz verilmesi gerektiğini gösterir. Örneğin, nifedipinin yarılanma ömrü tipik olarak, 6-8 saat aralıklarla dozlandırıldığında yaklaşık 3-5 saat arasındadır. Yarılanma ömrü kısa (20 dk-8 saat) olan bir ilacın terapötik indeksi ve doz uygunluğu gözden geçirilmelidir. Terapötik indeksi yüksek olan bir ilaç her 1-3 yarılanma ömründe bir kez verilebilirken, terapötik indeksi düşük olan bir ilaç ise toksisiteye neden olan doruk seviyelerden kaçınmak için her yarılanma ömründe ya da daha sık verilmelidir. Yarılanma ömrü uzun (8-24 saat) olan bir ilaç uygun, kontrol edilebilir ve arzulanmış bir rejime ulaşmak için her yarılanma ömründe verilebilir. Aynı düzen, yarılan-

ma ömrü çok uzun (1 günden uzun) olan ilaçlar için de geçerlidir. Uygunluk için ve hastanın kabulünü arttırmak için ilaç günde bir kez verilebilir. Hastanın kabulünü arttırmak için hasta dostu bir doz aralığı seçmek çok önemlidir. Alışıldık doz aralıkları her 6, 8, 12 ya da 24 saatten oluşur. 18 ya da 36 saat gibi alışılmadık doz aralıkları hastalar ve ebeveynler açısından sorunludur. Bu uyku saatlerinde ya da çocuklar için okul saatlerinde dozlamayı gerektirir ki sonuçta hastanın ya da ailenin tedaviyi kabulü azalır.

Bir ilacın doz aralığı yenidoğan, çocuk ve yetişkin için her zaman aynı olmaz. Örneğin teofilin bir yetişkine günde üç kez verilebilir, oysa bir çocuk için tipik doz aralığı günde dört kezdir. Diğer yandan teofilin bir yenidoğana her 8-12 saatte bir verilebilir. Bu ajanın doz aralığındaki farklılıklar yetişkinlerde görülen daha yavaş klirens ve yenidoğanlarda daha da yavaş klirensine bağlıdır. Teofilinin ortalama yarılanma ömrü çocuklarda 4-5 saat, sigara kullanmayan yetişkinlerde 8 saat ve yenidoğanlarda 10 saatten daha uzundur. Tüm bunların sonucunda bir tedavi reçetesi hazırlanırken ilacın farmakokinetik parametrelerinin (yani $t_{1/2}$) yanında alışıldık ve hasta dostu doz aralıkları da düşünülmalıdır.

V.b.4. Rota

En uygun ilaç verme rotası her hasta için her zaman aynı değildir. Öncelikle şu soruların yanıtlanması gerekir: Hasta oral medikasyonu tolere ediyor mu? İlaç bu hasta tarafından oral yoldan absorbe edilebiliyor mu? Diğer yandan hastanın intravenöz erişimi var mı? Medikasyon intravenöz ya da intramasküler yoldan verilebiliyor mu? Çoğu durumda rota eldeki formülasyon tarafından belirlenir. Formülasyonun rotayı belirlediği ilaçlar sınıfında ilk akla gelen örnek antibiyotiklerdir. Örneğin, setriakson hem i.v./i.m. yoldan kullanılabilirken amoksisilin sadece oral yoldan verilir. Durumu daha da karmaşık hale getirir

ama oral olarak kullanılabilen bir ilaç (enalapril, nifedipin ve başkalarını da kapsayan antihipertansif medikasyonların çoğu gibi) sadece tablet ya da kapsül olarak pazarlanabilir ki bu çocuklar için uygun değildir.

Bir medikasyon olası tüm dozaj formlarında bulunabilse de reçete hazırlayıcısı mümkün olan farklı rotalarda pediatrik ve yetişkin hastalar arasındaki emilim ve dağılım farklılıklarını göz önünde tutmalıdır. Pediatrik bir hastaya i.m ya da deri altı enjeksiyon yapıldıktan sonra pek çok faktör ilacın emilimini etkileyebilir. Kan miktarı ve enjeksiyon bölgesine ve bölgesinden kan akışı ilk derecede önemlidir çünkü olgunlaşmayla birlikte her birim kas kütleline düşen kan miktarının yavaş yavaş azaldığı görülmür. Buna ek olarak yetişkinlerle karşılaştırıldığında bebeklerin iskelet kas kütleline vücut kütleline göre daha küçüktür. İlaç emilimini etkileyebilecek diğer faktörler kas aktivitesini ve vazomotor dengesizliği içerir.

Pediatrik bir hastaya hızla verilen i.v. bolus akut toksisiteye yol açabilir, oysa yenidoğanlarda yavaş infüzyon gereksinimi artarın düzenli ve güvenilir olmasına yol açabilir. Aşırı infüzyon hızları çocuklarda tolere edilmez, ilacın içinde bulunduğu sıvının hacmi ne kadar büyükse dozu aktarmak için o kadar uzun zaman gerekir. Verdiğimiz birkaç örnek, reçete hazırlayıcısının sadece yetişkinler ve pediatrik hastalar arasındaki dozlama farklılıklarını değil aynı zamanda yenidoğanlar, bebekler, çocuklar ve ergenler arasındaki farklılıkları da anlaması gerektiğini açıkça ortaya koyar.

V.b.5. Terapötik İlaç İzlemenin

Kullanımı

Terapötik ilaç izlemede pek çok uygulama vardır: hastalık etkileri ve reddetme ya da ilaç toksisitesi etkilerini ayırt edebilmek için; klirensin uzun sür-

mesi durumunda ilaç akümülyasyonundan kaçınmak için; ve çeşitli ya da hızla değişen ilaç dispoziyosuna sahip hasta alt gruplarının dozaj rejimlerini düzenlemek için terapötik yararlık ve advers etkilerin korelasyonu açısından vücut sıvılarında ilaç konsantrasyonunu incelenir. Hastanın klinik düzleme ve toksisite arasındaki tepkilerini değerlendirmek açısından terapötik ilaç izleme hayati önem taşıyabilir. Terapötik penceresi dar olan ilaçlar izlenmesi gereken başlıca üyelerdir. Terapötik ilaç izlemeyi gerektiren birkaç medikasyon aminoglikositleri, vankomisini, antiepileptik ajanları, teofilini ve digoksinini kapsar.

Pek çok önemli faktörün göz önünde tutulması gerekir. Tipik olarak yaygın şekilde izlenen ilaçlar için 'normal' bir terapötik aralık bildirilmiştir ve hastaların yaklaşık %80'inin bu aralıkta olması umulur. Sonuçta bu aralık sadece bir kılavuzdur. Sağlanan ilaç konsantrasyonları hastaya özel olarak değerlendirilmeli ve yorumlanmalıdır. Bir dizi sayıyı değil hastayı tedavi etmelisiniz (yani doz ya da ilaç seçimi değişikliği hakkında karar vermeden önce hastanın klinik durumu plazmadaki ilaç verilerine uygun mu dikkat etmelisiniz). Vücut sistemleri, terapötik yanıt ve ilaç konsantrasyonu arasındaki etkileşimlerin yorumlanması çocuklarda yetişkinlere göre daha zordur.

Kandaki ilaç konsantrasyonlarına etki edebilecek diğer özellikler kan örneği elde etme zamanı, ilaç verme rotası ve borunun hacmi ve infüzyon oranı gibi ilaç verme tekniklerini içerir. Kan örneği zamanlaması ilaç konsantrasyonunun yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Genelde medikasyonun başlangıcından kan örneği alana kadar yeterince zaman geçmesi gerekir. Bu çoğu medikasyonda, ilaç sabit duruma ulaşana kadar geçen zamandır ki bu tipik

olarak beş yılın ömründen sonra başarılabilir. İlaç konsantrasyonunu yorumlamak, kan örneği alma zamanına göre son verilen dozun zamanına da bağlıdır. Normalde, emilim oranı etkilerini minimuma indirmek ve asgari konsantrasyonu tahmin etmek için örnekler bir sonraki dozdan hemen önce alınır.

Pediyatrik hastalarda terapötik ilaç izleme gerektiren bir ilaç reçetelenirken özel dikkat göstermek gerekir. Damara girme sayısının sınırlı olması ve damara girmenin kendisinin zor olması nedeniyle kan almak zorunluluğu başlıca engel olabilir. İlaç eliminasyon sistemlerinin olgunlaşmasının yanında tedaviyi verme teknikleri de serum ilaç konsantrasyonunun yorumlanmasına etki edebilir. Sonuçta ilacın verilmesinde, emiliminde, metabolik yapılarında ve değişen ilaç dozajındaki olası problemlerin farkında olmak terapötik ilaç izlemenin kullanımını yönlendirecektir.

V.b.6. Yararlık Kriterleri

Daha önce de bahsedildiği gibi tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek çok sayıda faktöre bağlıdır. Yine de ilaç tedavisine başlamadan önce tedavinin yararlık kriterleri gözden geçirilmelidir. Hastanın tedaviye verdiği klinik tepkiyi belirlemek için neyin incelenmesi gerekir? Tedavinin amacı nedir –klinik bakım mı, yaşam kalitesinin yükseltilmesi mi, hastalığın hafifletilmesi mi? Kriterler genelde tanıyla ilişkilendirilen işaretlere ve belirtilere özeldir. Sonuçta kriterleri belirlemek ilk olarak doğrudan hastanın bakımına ve spontane ani kararları elemeye yardımcı olacaktır. Diğer kurallarda önceden anlatıldığı üzere çocuklarda yararlığı değerlendirmek yetişkinlere göre daha zordur. Pediyatrik hasta spesifik şikayetleri aktarmayı beceremeyebilir ve bu nedenle doktorun yararlığı değerlendirmek konusunda hastanın nasıl hissettiği gibi subjektif bulgulardan

çok objektif kriterlere bağlı kalması gerekir. Doktor ayrıca pediyatrik hastanın hareketlerine uygun davranmalıdır. Örneğin, yatakta yatmaktan ziyade oyun odasına gitmesini ve televizyon izlemek yerine diğer çocuklarla interaktif oyunlar izlemesini istemek hastanın durumunu iyileştirebilir. Buna ek olarak büyük çocukların ağrı gibi belirtilerini ifade edebilmeleri için araçlar tasarlanmıştır. Pediyatrik popülasyonda doktorun analjezik ilacın yararlığını tahmin etmesini sağlamaya yardımcı olacak ağrı skalası kullanılabilir.

V.b.7. İzlenecek Yaygın Advers Etkiler

Adverse etkiler her hastada her zaman görülebilir ve hastanın yaşına ve hastalığın durumuna göre farklılık gösterebilir. Örneğin, fenobarbitolün advers ilaç etkisi yaşlı bir hastada sakinliğe yol açarken pediyatrik bir hastada hiperaktiviteye neden olabilir. Yaygın advers etkileri, rastlanma sıklıklarını, ciddiyetlerini ve yönetimlerini bilmek uygun değerlendirmeyi garantiler. Advers etkilerin yetersiz değerlendirilmesinden ileri gelen en yaygın problem polifarmasidir (çoklu ilaç kullanımı). Hastanın yakınmasına gösterilen doğal tepki onu tedavi edecek bir medikasyon reçetelemektir. Ne yazık ki, yakınma, dozu düşürmekle, tedaviyi durdurmakla veya duruma rağmen tedaviyi sürdürmekle çözümlenebilecek görmezden gelinen bir advers etkinin sonucu olabilir. Genel olarak bir doktor ilaç kullanımında en sık görülen ve en ciddi üç advers etkiyi bilmelidir. Bu ampirik ama pratik 'üç kural' en önemli etkileri yakalamaya yardımcı eder.

V.b.8. İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri klinik olarak önemsiz olanlarla ölümcül olanlar arasında değişir. Pediyatrik hasta yetişkinler gibi birbirinden bağımsız çok sayıda medikasyon alıyor olmasa da, genelde sadece iki

ilaç öldürücü reaksiyon doğurabilir. Muayene ya da pediatrik hastanın alıyor olabileceği olası tüm medikasyonlar hakkında araştırma yapılmaksızın, basit bir gözden kaçırma çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Örneğin bir çocuk doktoru bir pediatrik gastroenterolojistin sisaprit yazdığı bir hastaya antibiyotik yazabilir. Diğer medikasyondan haberi olmaksızın tek bir antibiyotik reçetelediği için çocuk doktorunun içi rahattır; oysa bu iki medikasyon arasındaki ciddi ilaç etkileşimi yaşamı tehdit edici kalp komplikasyonlarına yol açabilir. Sonuçta yeni bir medikasyon reçetelenirken, doktorun sadece reçetelenen ilacın etkileşimlerinin sıklığını ve ciddiyetini bilmesi değil (advers durumlarla ilgili 'üç kuralı'), ayrıca bitkisel ilaçlar, reçetesiz ürünler, diyet ve rekreasyonel ilaçlar (nikotin) da dahil olmak üzere hastanın alıyor olabileceği diğer medikasyonların farkında olması zorunludur. Bir başka örnek eritromisin, teofilinin yanlanma ömrünü toksisiteye yol açabilecek şekilde uzatmasıdır.

V.b.9. Kabulün Değerlendirilmesi

Hastanın tedaviyi kabul etmesi bugünün toplumunda süregelen bir problemdir, fakat pediatrik hastalarda kabulü değerlendirmek hem ebeveynlerin hem de çocuğun kabulünün dikkate alınması gerektiği için daha zor hale gelmektedir (Wilson 1973). Kabul, pek çok faktör tarafından etkilenebilir: alınan ilaç sayısı, doz aralığı, advers etkiler, fiyat, hastanın ya da ebeveynlerin eğitim düzeyi ve doktorun ve/veya eczacının etkililiği. Çocuklar genelde medikasyonun neden gerekli olduğunu anlamadıkları için, çocuğun tadı kötü olan bir medikasyonu alma isteği azalır ve böylece reddetme ortaya çıkabilir. Ailenin medikasyonu reddetmesine yol açan diğer faktörler unutmama, semptomlar ortadan kalktığı için tedaviye devam etmeme, talimatları yanlış anlama, çocuğun direnc göstermesi, medikasyonun açıkça görülen

yararsızlığı ve yan etkileri ve ayrıca çocuğun hastalığının yadsınması olabilir. Oysa ilaç konsantrasyonları izlenerek, eczacıyla iletişim kurularak, muayenehane ziyaretleri sırasında ilaç kutuları kontrol edilerek ya da sadece hastaya veya aileye reçete direktiflerine uyulup uyulmadığı sorularak kabulü değerlendirmek mümkündür. Özellikle okula ya da kreşe giden çocuklar için günde bir ya da iki kez alınacak ilaçlar reçetelemek, daha ucuz medikasyonlar vermek, olası advers olayları izlemek ve etkililik kriterlerinin yerine getirilmesindeki eksiklikleri kaydetmek kabulü arttırmanın yollarındandır.

V.b.10 Medikasyonu Kesme Kriterleri

İlaç tedavisine başlarken medikasyonu kesmek için bir nokta belirlemek gereklidir. Yararlığın başlangıç kriterleri önemli bir ilk adımdır. Tedavi sürecinin sonunda hastanın durumu tekrar değerlendirilir ve ilaç tedavisi hakkındaki kararlar tekrar gözden geçirilir. Bazı ilaçlarda (nöbetler için kullanılan fenobarbitol ve antidepresanlar) hastalığın alevlenmesini önlemek için yavaş yavaş bırakmak için bir plan yapılması gerekir.

V.c Örnekler

Bu on emrin uygulanması iki ilaç reçeteleme örneğiyle gösterilmektedir.

V.c.1. Fenobarbitol

Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki iki günlük Afro-Amerikan erkek bir bebek, nöbet benzeri belirtiler göstermekteydi. Nörolojik konsültasyonun ardından yenidoğana fokal klonik nöbetler içeren bir tanı koyuldu. Bir anti-nöbet medikasyonu başlamadan önce ilk tanıyı koymak için nöroloji konsültasyonu düzenlendi. Nöbetleri gözleyen pediatrik nörologistler tarafından tanı koyulduktan ve medikal karta kaydedildikten sonra bir medikasyon

belirlendi. Bu bir yenidoğan olduğu için sıvı ya da i.v. formülasyon şeklinde bulunan bir ilaç seçilmesi gerekti; bununla birlikte bu yaş grubundaki ilaçlar sınırlı olduğundan ilaç alerjileri çok az dikkate alındı. Bu grup için seçilen ilaç genelde, pazarda likit formülasyon şeklinde bulunan fenobarbitoldür.

Fenobarbitol oral olarak verilince tamamen emilir ve kısmen bu yaş grubunda görülen düşük protein bağlanımından ötürü yenidoğanlardaki sanal dağılım hacmi yaklaşık 0.5-1 l/kg'dir. Bu dağılım hacmi bir yükleme dozu verilmesinin ardından gerçekleşecek plazma düzeyini haber verebilir. Böylece, nöbet geçiren yenidoğanda terapötik ilaç konsantrasyonu sağlamak için sonraki gün verilecek 3-4 mg/kg sabit dozun takip edeceği 15-20 mg/kg intravenöz yükleme dozu verilmeliydi. Fenobarbitolün yarılanma ömrü yenidoğanlardaki yetersiz ilaç metabolizmasına bağlı olarak yaşamın ilk haftasında yaklaşık 120 saat olduğu için sabit doz günde bir kez verilir. Toksikiteyi ve terapötik konsantrasyonu izlemek için her bir dozdan önce fenobarbitolün plazma konsantrasyonunun yeni dozdan önce kontrol edilmesi bildirilir. Nöbetlerin kontrol altına alınması için kabul edilen terapötik aralık 15-40 µg/ml'dir. Tedavinin 2-4 haftasından sonra tekrar bir ilaç konsantrasyonuna bakılmalıdır çünkü yarılanma ömrü yaklaşık 45-65 saate düşer. Sabit dozun bu noktada 5mg/kg/güne yükseltilmesi gerekir. Hasta, nöbetlerin kontrol edilmesi ve ilaçtan kaynaklanabilecek advers etkiler için sürekli olarak değerlendirilmelidir. Özellikle yenidoğanlarda izlenecek olası advers etkiler bradikardi, apne ve hipotansiyondur; bunlar özellikle fenobarbitol intravenöz yoldan verildiğinde ortaya çıkar. Bu hastanın o sırada aldığı tek medikasyon olduğu için düşünülmesi gereken ilaç etkileşimleri yoktur (pek çok etkileşim oluşması mümkündür oysa). Yenidoğan yoğun bakım hemşiresi günde bir kez fenobarbitol verir ve rapor edilen ilaç kon-

santrasyonlarına ve nöbet aktivitesinin azalmasına dayanarak hastanın medikasyonu kabulü garanti lenir. Yenidoğan kilo almaya ve büyümeye devam ederken ilk doğum travmasını atlattığı için nöbet aktivitesi düşer. Takip eden nöroloji konsültasyonu ile birlikte fenobarbitolün yavaş yavaş kesilmesi ve nöbet aktivitesinin izlenmesi tavsiye edilir. Bu durumda nöbetler ilacın seçilmesini ve kesilmesini gerektiren başlıca olaydır. Nöbet sıklığının doğru olarak kaydedilmesi terapötik kararlara esas oluşturur.

V.c.2. Augmentin

9 aylık Kafkas bir kız bebek sağ kulağını çekiştirme ve giderek artan hırçnılık şikayetiyle pediatrik kliniğe gelmiştir. Hasta tekrar eden orta kulak enfeksiyonuyla tutarlı bir medikal geçmiş sergilemektedir. Otoskopik inceleme sonucunda azalan hareketlilik ile birlikte kızamık ve şiş kulak zarı tespit edilir.

Hastanın geçmişine ve şu anki işaretlere ve semptomlara dayanarak orta kulak iltihabı tanısı koyulur. Geçmişte tekrar eden orta kulak iltihabı epizotları nedeniyle bu hasta için tek başına amoksisilin değil augmentin seçilir. Anneye hastanın medikasyon geçmişi ve alejileri sorulur ve her ikisinden elde edilen bulguların terapötik plan üzerinde bir etkisi yoktur. Hastanın ve ebeveynlerin kabulünü arttırmak için her 8 saatte verilecek 40 mg/kg/günden ziyade her 12 saatte verilecek 45 mg/kg/gün formülasyonu seçilir. Hasta sadece 9 aylık olduğu için asıltı formülasyon reçetelenir. Terapötik indeksi yüksek olduğu için Augmentin terapötik ilaç izlemesi gerektirmez; ama hastanın yaklaşık 2 hafta sonra otoskopik değerlendirme için tekrar gelmesi gerekir. Ayrıca hastanın iyileşmesini değerlendirmek için annenin artan hırçnılığı, azalan iştahı, kulağı çekiştirmeyi ya da kulak akıntısını izlemesi öğütlenir. Bununla birlikte annenin çocuğunun artık enfeksiyon taşımadığını

hissetse bile medikasyonu bırakmaması konusunda uyarılması gerekir. Annenin gözlemlemesi gereken yaygın advers etkiler ishal ve döküntüdür. Gastrointestinal yan etkileri dengelemek için medikasyon yemekle birlikte verilmelidir. Bu hastanın şu anda aldığı tek medikasyon olduğu için ilaç etkileşimleri söz konusu değildir. Ateşin kesilmesi ve normal otoskopik muayene ilaç tedavisini kesmenin kriterleridir. Tedavinin başında bu sonuçları düzenlemek terapötik kararları yönlendirecek objektif olaylara olanak tanır.

VI. SONUÇLAR

Açıkça anlaşıldığı gibi doğumdan yetişkinliğe geçiş ilaç dozajını ve etkinliğini yöneten tüm süreçlerde çarpıcı gelişimsel değişikliklere sahne olur. Doz-konsantrasyon-yanıt ilişkisindeki değişiklikler ayrı pediatrik alt gruplar (örn. yenidoğanlar, bebekler, çocuklar ve ergenler) karşılaştırıldığında çok çarpıcı olabilir. Bu yaşa bağlı farklılıkları anlamak ve bunların olası terapötik müdahalelerini değerlendirmenin anahtarı gelişimsel fizyoloji, patofizyoloji ve klinik farmakoloji bilgilerini birleştirmektir. Böylece pediatrik gruplara sağlanan farmakoterapi ışığında çocuklar basitçe küçük yetişkinler olarak ele alınmazlar. İlaç tedavisinin güvenliği ve yararlığı ancak doktorlar uygulamalarında pediatrik klinik farmakoloji prensiplerini kullandıklarında garantilenebilir.

Yukarıda belirtilen on kural her hangi bir hasta grubunda medikasyon vermek için rasyonel bir düşünce süreci sağlar ve özellikle pediatrik hastalarda önemli bir güvenlik kalkanıdır. Bu basit adımları verilen her reçeteye uygulamakta başarısız olmanın sağlık hizmeti sağlayıcılarının sorumluluğunu arttırmakla kalmayıp hastanın medikal sağlığını da riske atacağı açıktır. Her rutin uygulamada bu adımları izlemek hastaya, sağlık hizmetleri topluluğuna ve topluma yarar getirecektir.

TESEKKÜRLER

Pediatric Farmakoloji Araştırmaları Ağı için #31315-07 başıyla NICHD (Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü) tarafından desteklendi.

KAYNAKÇA

Aranda JV (1984) Maturational changes in theophylline and caffeine metabolism and disposition: clinical implications. In *Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Bethesda, MD, pp. 868-77.

De Wildt SN, Keams GL, Leeder JS, van den Anker JN (1999) Glucuronidation in humans: pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet* 36,439-55.

Friis-Hansen B (1983) Water distribution in the foetus and newborn infant. *Ada Paediatr Scand* 305,7-11.

Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC (1987) Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 79 (5), 718-22.

James LP, Marotti T, Stowe C v.d. (1998) Famotidine pharmacokinetics and pharmacodynamics in infants. *Clin. Pharmacol. Ther* 38,1089-95.

Kearns GL, Reed MD (1989) Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 17 (Suppl. 1), 29-67.

Kearns GL, Bradley JS, Abdel-Rahman S, Jacobs RF and the PPRU Network (1999a) Pharmacokinetics

- of pleconaril in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 65,140.
- Kearns GL, Murry DJ, Oermann C v.d. (1999b) Ibuprofen pharmacokinetics in cystic fibrosis: association with CYP2C9 genotype. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 19,208.
- Leeder JS, Kearns, GL (1997) Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 44, 55-77.
- Leeder JS, Gaedigk A, Gupta G v.d. (1999a) Determinants of warfarin S:R ratio in orthopedic surgery patients. *Clin Pharmacol Ther* 65,194.
- Leeder JS, Gaedigk A v.d. (1999b) Acquisition of functional CYP2D6 activity in the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 65,176.
- Marshall JD, Kearns GL (1999) Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 66,66-75.
- Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J v.d. (1998) The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 29,1317-23.
- Mill DH (1977) *Report on the Medical Insurance Feasibility Study*. San Francisco, Sutter Publications.
- Morselli PL (1983) Development of physiological variables important for drug kinetics. In *Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics*, Morselli PL, Phippen CE, Penry JK, editors, pp. 1-12. Raven Press, New York, NY.
- Morselli PL (1989) Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinetics* 17 (Suppl. 1), 13-28.
- Murry DJ, Crom WR, Reddick WE v.d. (1995) Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. *Drug Metab Dispos* 23,1110-16.
- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Sindrup SH (1996) The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 60, 636-44.
- Ritschel WA, Kearns GL (der) *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 5th edition, American Pharmaceutical Association, Washington, DC.
- Scott CS, Riggs KW, Ling EW v.d. (1999) Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 135,432-29.
- Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T (1991) Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 202,593-88.
- Wilson JT (1973) Compliance with instructions in the evaluation of therapeutic efficacy; a common but frequently unrecognized major variable. *Clin Pediatr* 12, 333-40.