

PEDİATRİDE FARMAKOTERAPİ

Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Erdoğmuş Özgen

- Günümüzde yenidoğan bebekleri tedavi etmek için kullanılan ilaçların % 65'inin "yenidoğan bebeklerde kullanımları uygundur" şeklinde ruhsatları yoktur.
- Bu ilaçlar erişkin dozlarına göre tahminlerde bulunularak kullanılır.

- Yeni doğan, bebek ve çocuklarda birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştiren fizyolojik farklılıklarından dolayı ilaç tedavisinde özel uygulamalara ihtiyaç duyarlar.
- Pediatrik ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında belirgin farklılıklar vardır.
- Çocuklarda ilaç hataları üç kat daha fazladır (Fortescue et al, 2005).

Çocuklarda Doz Hesaplama

- Yenidoğan, bebek ve çocuklarda dozun hesaplanması yaşa göre, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanına göre yapılabilir.
- Eğer dozaj için yaş esas alınırsa, aynı yaş grubundaki çocukların ağırlıklarındaki değişikliklerden dolayı hatalar oluşabilir.
 Terapötik indeksi dar olan ilaçlar için sakıncalıdır.
- Çocuk dozunun vücut ağırlığına göre hesaplanması daha fazla tercih edilen bir yöntemdir. Vücut ağırlığına göre doz hesaplanması için Clark Formülü kullanılır.
- Erişkin Dozu X [Ağırlık (kg) / 70]

Çocuklarda Doz Hesaplama:

➤ Cowling Kuralı: Erişkin Dozu X [Yaş (yıl) / 24]

➤ Young Kuralı Erişkin Dozu X [Yaş (yıl) / 12 + Yaş (yıl)]

➤ Dilling Kuralı Erişkin Dozu X [Yaş (yıl) / 20]

- Clark Kuralı (< 1 yaş)</p>
- Erişkin Dozu X [Ağırlık (kg) / 70]

- Birçok ilaç ile ilgili klinik deneyimler, "vücut yüzey alanı"na göre yapılan doz ayarlanmasının ağırlık kuralına göre yapılandan daha uygun olduğunu göstermektedir.
- En az hataya yol açan ve en tercih edilen yöntem vücut yüzey alanının m² 'si başına hesaplanan dozdur.
- Çocuk dozu= <u>Vücut yüzey alanı (m²) x Erişkin dozu</u>
 1.8

Çocuklardaki Farmakokinetik Değişiklikler

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

Absorpsiyon

Oral Uygulama

- Oral uygulama en sık kullanılan uygulama şeklidir. Fakat yenidoğanlarda tercih edilmez.
- Yenidoğan ve bebeklerde mide asit salgısı, mide öz suyu nötrale yakındır.
- Mide-barsak hareketleri düzensizdir.
- Yenidoğan ve bebeklerde yavaşken çocuklarda yetişkinlere göre daha hızlıdır.
- Çocukluk dönemi sık görülen kusma ve ishal ilaç emilimine engel olur.
- Osmolaritesi yüksek olan ilaçlar ishale neden olur ve emilim azalır.

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, diazepam, fenobarbital ve bazı kortikosteroidler uygulanabilir.
- Suppozituar şeklinde rektuma uygulanan ilaçların absorpsiyonu düzensizdir ve tam değildir.

► Intramüsküler Uygulama (i.m.)

Yenidoğan ve bebeklerde <u>i.m. absorpsiyon ve</u>

≻ Perkütan Uygulama

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

Midede Emilim

- Doğumda mide pH'sı yüksek (6-8): alkalen amniotik sıvı nedeniyle
- Doğumdan 1-2 saat sonra pH 1-3;
- 1-2 ay asit salgısı az;
- 6-8 ayda erişkin düzeyinde

- Aside-dayanıksız oral penisilinlerin sistemik
 biyoyararlanımı (örn. Penisilin G, ampisilin, nafsilin) (bu ilaçların itrahlarıda geç olur).
- Fizyolojik değişiklikler nedeniyle yenidoğanda oral asetaminofen, fenitoin ve nalidiksik asidin absorpsiyonu geç olur; fenobarbitalin absorpsiyonu ilk iki haftalık dönemde hem geç olur hem de azalmıştır.

Bağırsakta Emilim

- Bağırsak emilim yüzeyi az
- Bağırsak geçiş zamanı: prematüre ve hastalarda yavaş; sağlıklılarda kısa
- Yağda-çözünen ilaçların emilimleri yetersizdir.
- Bakteri florası farklı (digoksin)
- Nedeni; Digoksini bağırsaklarda inaktive eden bakteriyel flora az

- Bağırsak duvarının geçirgenliği fazla
- Bağırsaklarda ilaç-metabolize eden enzimlerden bazılarının aktiviteleri az (örn. CYP1A1), bazılarının yüksek (örn. glutatyon S-transferaz)
- Birçok ilacın enteral emilimleri az (örn. sulfamid, fenobarbital, digoksin)

Intravenöz Yol

- Doz ayarlaması kolay
- Yenidoğan bebeklerde ilaçların çoğu iv verilir; absorpsiyon sorunu olmaz

- Ancak iv yol her zaman garantili değil
- <1000 gr'lık bebeklerde infüzyon hızı 2-3 ml/kg/st</p>
- Bu hızda (< 3 ml/st) ilaç infüzyonu 160 dk sonra başlar, ancak
 12 st sonra tamamlanır; Serum düzeyi izlemek zor
- Çok sayıda ilaç, değişik sıvılarda farklı infüzyon hızlarında verilir
- Kan değişimi ile plazma ilaç düzeyleri değişir
- iv setlerle ilaç kaybı: sık set değişimi ve yavaş infüzyon hızı nedeniyle verilen ilacın %40 kadarı setlerde kalır
- Filtrelerde ilaç adsorpsiyon edilir.

- Dilüsyon intoksikasyonu
- Küçük hacimli enjektörlerle ilaç sulandırmasında, enjektörün "ölü hacmi"nde kalan ilaç miktarı fazla
- Doz hesaplamalarında hatalar çok fazla

Vücutta Dağılım

- Yenidoğanda ve bebekte ilaçların dağılımı da erişkinlerdekinden farklı olabilir.
- Bunun başlıca nedenleri; total vücut sıvısının, ekstraseluler sıvının ve kan hacminin vücudun cüssesine oranla erişkinlerdekinden daha fazla olması, ciltaltı yağ dokusu ve iskelet kası gibi bazı ilaçları bağlayabilen dokuların kitlesinin düşük olması
- Kalp debisi ve kan akım hızının vücut ağırlığının kg'ı başına değerleri erişkinlerdekinden yüksektir; bu nedenle ilaçların dağılım hızı çocuklarda daha yüksektir ve dağılım dengeye daha çabuk erişir.

- İlaçların plazma proteinlerine bağlanma oranları total protein konsantrasyonunun yetişkinlere göre az olması nedeniyle
- Plazmada serbest ilaç konsantrasyonu dahaolduğundan toksik etki oluşma potansiyeli daha yüksektir.
- Yenidoğan ve bebekte salisilat, penisilinler, sulfonamidler, fenitoin, fenobarbital ve imipramin'in plazma proteinine bağlanma oranı düşüktür; bu düşüklük bebeklik dönemi sonunda ortadan kalkar.
- Kan-Beyin bariyeri yeni doğanlarda henüz gelişmemiştir.
 Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlara karşı aşırı duyarlılık söz konusudur.

Bebeklerdeki ilaç dağılımının yetişkinlerle karşılaştırılması: farmakokinetiğin potansiyel etkisi

Parametre	Yetişkine karşın 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 ↑ t ½	Gentamisin, furosemid

[↓] yenidoğanlarda yetişkinlerden daha az; ↑ yenidoğanlarda yetişkinlerden daha fazla

Proteinlere Bağlanma

	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	

Karaciğerde İlaç Metabolize Eden Enzimler

- Karaciğerin birim kitlesi başına ilaçları metabolize etme kapasitesi yenidoğanda düşüktür; bu düşüklük azalmış olarak bebeklikte de devam eder.
- kapasitedeki düşüklük ilacı metabolize eden enzim türüne göre değişir.
- Yenidoğanda henüz yeterli miktarda oluşmamış olan enzimler sitokrom P450 enzimleri ve sitokrom C redüktaz gibi mikrozomal oksidazlar, glukuronozil transferazlar ve glukuronik asid sentezini yapan enzimlerdir.
- Bundan dolayı hidroksillenme, demetilasyon ve glukuronat konjugasyonu gibi biyotransformasyon olayları yeterli hızda olmaz.

- Kloramfenikol; eğer bu ilaç yenidoğanlara ve prematürelere vücut ağırlığının kg'ı başına, erişkin dozuna oranlanarak verilirse solunum güçlüğü ve dolaşım kolapsı gibi belirtilerle kendini gösteren bir sendroma ve ölüme neden olabilir (gri bebek sendromu).
- Bu ilacın normal durumda yaklaşık %90'ı glukuronik asid konjugatı şeklinde elimine edilir.

 diazepam, digoksin, asetaminofen [parasetamol], aspirin, indometasin, nalidiksik asid ve nortriptilin) eliminasyon yarılanma ömürleri yenidoğanda, çocuklardakinden ve erişkinlerdekinden uzundur; bu tür ilaçlar yenidoğanda ve küçük bebeklerde birikebilirler ve daha kolay akut zehirlenmeye neden olurlar; bu nedenle doz araları uzatılmalıdır.

- <u>Teofilin</u>; bu ilaç apne ile doğan bebeklere solunumu stimule etmek için verilir; çocuklarda ve erişkinlerde eliminasyon yarılanma ömrü 3.5 saat kadar olduğu halde, yeni doğanlarda 20 saat dolayındadır.
- Teofilin'in kararlı durum konsantrasyonuna çabuk erişebilmesi için yenidoğanda tedavinin başlangıcında yükleme dozunda verilmesi gerekir

Böbreklerden İtrah

- Yenidoğanda GFR (%30) ve tubüler fonksiyonlar yetersizdir.
- GFR'de ilk hafta içinde belirgin düzelme görülür
- Böbrek fonksiyonu (Glomeruler filtrasyon hızı) 6-12 ay içinde neredeyse yetişkinlerdeki düzeye ulaşır.
- yenidoğanda ve bebekte penisilinler ve aminoglikozidler gibi böbreklerden değişmeden itrah edilen ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır ve dozlarının ayarlanması gerekir.
- Aspirin, indometasin ve asetaminofenin itrah hızı da azalmıştır.
- Vücut yüzeyinin m²'si başına ifade edilen digoksin klirensi yenidoğanda ve küçük bebeklerde düşüktür; fakat 6 aylıkta erişkindeki değerine yaklaşır.

Sonuç

- Yenidoğan bebeklerde karaciğerde ilaç metabolizması ve böbreklerden itrah genellikle yavaş; prematürelerde bu çok daha belirgin
- İlaç vücutta daha fazla kalır.

- Bebek ne kadar küçükse, o kadar düşük dozda ve geniş aralıklarla verilmesi gerekir
- Doğumdan hemen sonra ilaçların metabolizmasında hızlı gelişme olur; ancak bunda belirgin bireysel-kalıtsal farklılıklar görülür
- Bu nedenle plazma düzeylerinin izlenmesi uygun olur

YAN ETKİLER

- İlaçların istenmeyen etkileri özellikle yeni doğanlarda en yaygınken diğer toksik etkiler de çocukluğun birçok döneminde önemli olmaya devam etmektedir.
- Örn; antibiyotikler (vankomisin, sefalosporinler ve penisilinler), antikonvülsan ilaçlar, narkotik analjezikler ve antiemetikler istenmeyen etkilerin büyük kısmı hafif seyretmekte ve kolayca kontrol altına alınmaktadır.

- **➤ Ciddi seyreden reaksiyonlara örnek:**
- sefalosporin grubu antibiyotik uygulamasını takiben anaflaksi 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.

• Flurokinolon grubu antibiyotiklerin eklemlerdeki toksik etkileri nedeniyle çocuk ve hamilerlerde kullanılması önerilmez.

- 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.
- Haloton'a bağlı hepatotoksisite daha az
- İsoniazit'e bağlı hepatotoksisite daha az

Pediatrik Hastalarda Farmakoterapinin İlkeleri

- ➤ Hastaların, kullandığı ilaçların ve klinik/laboratuar verilerinin değerlendirilmesi
- Hastanın yaşının, vücut ağırlığının ve dozaj rejiminin doğruluğunun konfirme edilmesi.
- Bebek ve çocuklardaki ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılımlarındaki 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
- Gerektiğinde ilaç, doz veya dozaj intervallerindeki değişikliklerin uygulanması
- Tedavi boyunca hasta veya yakınları ile periyodik olarak irtibata geçilmesi

Pediatrik Hastalarda İlaç Kullanımında Karşılaşılan Başlıca Sorunlar

- Prospektüs bilgisi yetersizdir
- Pediatrik popülasyon için dozaj formları yetersizdir
- Farmakokinetik, etkinlik ve güvenirlik 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

Çocuklarda ilaç hataları yetişkinlerden daha fazladır. Çünkü:

- Dozlar <u>standart değil</u>dir. Kiloya uygun ilaç yazılması gerekir.
- Doz hesaplarken <u>matematik hatalar</u> oluşabilir.
- Süspansiyonlar sıklıkla bileşik olmak zorundadır.
- Uygun dozu ayarlayabilmek için <u>tabletleri kesmek</u> gerekebilir.
- İlaç çözeltilerini hazırlarken seyreltme yanlış yapılabilir.
- Çocuklar hataları yetişkinler kadar tolere edemezler.

- En sık görülen hatalar yanlış ilaç, doz, zamanlama ve infüzyon hızı
- Kateter bağlantısının iyi yapılmamasına bağlı ciddi kan kaybı
- Süt ya da oral ilaçların IV yolla verilmesi
- İnfüzyon pompaları ile ilgili hatalar

Emzirenin annenin kullandığı ilaçlar bebekleri

etkileyebilir



DOZ HESAPLAMA

- İlaç uygulamalarında ağırlık birimi olarak;
- 1 miligram= 1000 mikrogram (μg)
- 1 gram= 1000 miligram (mg)
- 1 kilogram= 1000 gram (gr)

volüm birimi olarak;

1 litre= 1000 mililitre kullanılır.

ilacın Sulandırılması ilacı kendi çözeltisi ile karıştırarak sıvı hale getirmek.



<u>İlacın Seyreltilmesi</u>

Dilüe edilmiş (sulandırılmış) bir ilacı <u>mayi içerisine katarak</u> daha az yoğun duruma getirmek.

- cc = ml
- 1 cc = 1ml
- 1 ml = 10 Diziem
- 1 ml = 100 Ünite
- 1 ml = 20 damla
- 1 gr = 1000 mg.
- 0.5 gr = 500 mg
- 1mg = 1000 mcgr
- 1 MU (Milyonünite) = 10 mcgr







Doz hesaplamada formül;

- Eldeki doz
- İstenen doz

Eldeki miktar

İstenen miktar şeklinde

doğru orantı kurulmalıdır.

İstenen miktar= <u>İstenen doz x Eldeki miktar</u> Eldeki doz

Doz Hesaplama

Doz hesaplamalarında doğru orantı kullanılması önerilir;

Eldeki Doz

İstenilen Doz

Eldeki Miktar

İstenilen miktar

İstenilen Miktar = <u>İstenilen Doz X Eldeki Miktar</u> Eldeki Doz

Hekim order'ı;

Morfin ampul 1x2 mg IV infüzyon

Stoktaki ilacımız

Morfin 0,01 gr (1 ml ampul) ise



Hastaya ilaç nasıl uygulanır????????......

Hekim order'ı;

Ampisina flakon 2x100mg IV

Eczaneden gelen ilaç;

Ampisina flakon 250 mg-2 ml distile su

Hastaya ilaç nasıl uygulanır ????????......



Doz Hesaplama

 Kaynaklarda doz hesaplama hataları içinde yer almayan "kuru toz hacminin dikkate alınmama durumu" doz hesaplama hatası nedenlerinden biri olarak kabul edilmelidir.

- Dr. İstemi: Duocid flakon 2 x 600 mg I.V.
- Elimizde bulunan ilaç: Duocid 1 g ve 3,2 ml sulandırıcısı



Doz Hesaplama-Örnek Hatalı Uygulama

Kuru toz hacmi dikkate alınmazsa uygulanacak doz;

```
Eldeki ilaç Duocid 1 g = 1000 mg
Sulandırıcısı 3,2 ml = 32 dizyem
```

1000 mg duocid 32 diziem varsa

600 mg duocid X diziemde vardır

$$\frac{32 \times 600}{2}$$
 = 19,2 diziem



Doğru Uygulama

Kuru toz hacmi dikkate alınırsa uygulanacak doz;

Flakon kendi sulandırıcısı olan 3,2 ml (32 dizyem) sulandırıldığında toplam miktar 4 ml (40 dizyem) olmaktadır.

Yani ilacın kuru toz hacmi; toplam miktarı 0,8 ml (8 dizyem) arttırmaktadır.

Eldeki ilaç Duocid 1 g = 1000 mg

Sulandırıcısı 3,2 ml = 32 dizyem

Sulandırıldığında toplam miktar: 4 ml= 40 dizyem

1000 mg duocid 40 diziem varsa

600 mg duocid X diziemde vardır

$$X = \frac{40 \times 600}{1000} = 24 \text{ diziem}$$



 Her iki sonuç değerlendirildiğinde; uygulanacak iki doz hesabı arasındaki fark 4,8 diziem (24 diziem – 19,2 diziem)'dir.

 Kuru toz hacmi göz önüne alınmaz ise çocuğa her doz uygulamasında 600 mg yerine 480 mg yani 120 mg eksik ilaç uygulanmış olacaktır.

Hatalı uygulama sonucunda örneğin; çocuğun 10 günlük Duocid flakon 2 x 600 mg I.V. tedavisinde 4 dozunun atlanması söz konusudur.

- Vankomisin flakon 2 x 50 mg 50 ml serum fizyolojik içinde 30 dakikada I.V. İnfüzyon (<u>ayrı setten verilecek</u>)
- Elimizde vankomisin flakon 500 mg ve 10 ml'lik sulandırıcısı bulunmaktadır. İlaç ayrı bir set içerisinde gönderilecektir. Set payını hesaba katarak 50 ml serum fizyolojik içine ne kadar ilaç koyarsınız?





- Vankomisin ayrı setten verileceğinden sette kalacak ilaç miktarının göz önüne alınması gerekir.
- Setin aldığı sıvı miktarı 10 ml'dir. DİKKAT!!!...
- Bu durumda içine vankomisin koyarak hazırladığımız 50 ml sıvının 10 ml'si set içinde (1/5'i) kalacaktır.

- Eğer set içinde kalan ilaç verilmezse çocuk eksik dozda ilaç almış olacaktır (10 ml sette kaldığından).
- Bu nedenle serum içine konacak ilaç miktarı sette kalacak olan sıvı
 (10 ml) içindeki ilaç miktarı göz önüne alınarak hesap edilmelidir.

Doz Hesaplama-Örnek Hatalı Uygulama

Sette kalan ilaç miktarı (10 ml içindeki) <u>dikkate</u> <u>alınmazsa</u> uygulanacak ilaç miktarı:

500 mg	10 ml içinde varsa
50 mg	X ml içinde vardır

$$X = \frac{50 \times 10}{500} = 1 \text{ ml}$$



Hastaya uygulamak için 50 ml serum fizyolojik içine 50 mg (1ml) vankomisin konulduğunda, ilaç bittiğinde 10 ml set içinde kalacağından hasta 10 ml = 10 mg eksik doz vankomisin alır.

Doz Hesaplama-Örnek Doğru Uygulama

Sette kalan ilaç miktarı (10 ml içindeki) dikkate alınırsa uygulanacak ilaç miktarı:

40 ml içinde (10 ml sette kalacağından) 50 mg vankomisin olması gerekli ise

50 ml içinde

X mg vankomisin olması gerekir

 $\chi = 40 = 62,5 \text{ mg} (12,5 \text{ mg sette kalacaktır})$

Doz Hesaplama-Örnek Doğru Uygulama

Bunun için sıvı içine;

500 mg vankomisin 10 ml'de varsa

62,5 mg vankomisin X ml'de vardır

62,5 x 10 500

X =

= 1,25 ml (12,5 diziem)

