

Derleme

Gelişimsel Farmakoloji: Çocuklar Küçük Erişkinler Değildir

Cüneyt TAYMAN ¹, Karel ALLEGAERT ²

¹ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı, ANKARA

² Leuven Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Leuven-BELÇİKA

ÖZET

Çocuklar erişkinlerden çok farklıdır. Büyüme ve gelişme hayatın ilk birkaç yılı boyunca çok hızlıdır ve matürasyon orta ve geç çocukluk çağı boyunca yavaş bir hızla devam eder. Vücut kompozisyonunda, vücut oranında, karaciğer ve böbreklerin kitlesinde gelişimsel değişimler farklı yaşlarda ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Bu nedenle çocukluk çağında yer alan değişikliklerin ilişkisini anlamak önemlidir. Çocuk popülasyonunda ilaçların kullanımı için ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik davranışını anlamak optimal ve rasyonel ilaç tedavisi için gereklidir. Genel farmakokinetik prensiplerin uygulanması uygun çocuk dozuna karar verilmesinde esastır. Çocuk hastalarda ilaçların uygun kullanımı çocuklar için güvenli ve etkili dozajın belirlenmesini gerektirmektedir. Gelişimsel, genetik ve diğer klinik özelliklerle çocuklar ve erişkinler arasındaki belirleyici faktörlerin belirlenmesi çocuk hastaların tedavisinin en uygun hale gelmesine izin verecektir.

Anahtar Kelimeler : Gelişimsel farmakoloji, çocuklar, farmakokinetik, farmakodinamik

ABSTRACT

Developmental Pharmacology: children are not small adults

Children are quite different from adults. Growth and development are most rapid during the first several years of life and maturation continuous at a slower pace throughout middle and later childhood. Developmental changes in body composition, body proportions, mass of the liver and kidneys affect pharmacokinetic characteristics of drugs at different ages. It is therefore important to understand the relative changes that take place in childhood. Understanding the pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of a drug in the pediatric population for its use is needed for optimal and rational drug therapy. Application of general pharmacokinetic principles is essential to determine appropriate pediatric dosage. Appropriate use of drugs in pediatric patients requires determining the safe and effective dosage for children. Defining the determinants between children and adults variability by developmental, genetic and other clinic characteristics allows optimization of treatment for pediatric patient.

Key Words : Developmental pharmacology, children, pharmacokinetics, pharmacodynamics

GİRİŞ

Erişkinler gibi çocuklar da hastalıkların tedavisi ve iyileşmesi için ilaç tedavisine ihtiyaç gösterirler. Klinik pratikte ilaçların erişkin dozları çocukların vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanı kullanılarak ayarlanmaktadır. Yaşa özel farmakolojik bilgilerin yetersiz olması nedeniyle genellikle erişkinlerde mevcut olan güvenilirlik, etkinlik ve farmakokinetik bilgiler temel alınarak doz rejimleri oluşturulmaktadır. Oysa çocuklarda ilaç tedavisi erişkinlerden çok farklıdır. İlaç tedavisinde pediatrik farmakolojinin prensiplerini göz ardı etmek ciddi sonuçlara neden olabilmektedir.

İlaç tedavisinin tarihi yenidoğanlarda, infantlarda, çocuklarda görülmüş ciddi ilaç yan etkileri ile doludur. Örneğin sulfonamid kullanımı sonrası yenidoğanlarda kernikterus¹ ve kloramfenikol kullanımı sonrası gri bebek sendromu oluşması² gibi ciddi yan etkiler en iyi bilinenleridir. Kloramfenikol, erişkinlere önerilen doz rejimleri esas alınarak yenidoğan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılı-

dığında, kusma, abdominal distansiyon, kül rengi cilt, hipotermi, kardiovasküler kollaps ve ölümle sonuçlanan gri bebek sendromu olduğu görülmüştür. Gri bebek sendromu olan yenidoğanların sistemik dolaşımında kloramfenikol ve metabolitlerinin konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur³. Bunun sebebi ise glukronidasyonla metabolize olan kloramfenikolün yenidoğanda metabolizma olma kapasitesinin azalmış olmasından kaynaklanmaktadır. Kloramfenikolle ilgili yapılan çalışmalarda metabolizmasının yaşa bağlı olduğu bulunmuştur³. Böylece vücut ağırlığının önemli olmadığı ve çocuklarda ilaç dozunun ontogeni göz önüne alınarak ayarlanması gerektiği düşünülmüştür. Bu nedenle çocuklarda ilaç tedavisini uygun yapmak için gelişimsel süreçlerin etkisini tanımak ve anlamak gereklidir.

Amerika'da ve Avrupa'da çocuklar için etiketi olmayan birçok ilaç reçete edilmektedir. Avrupa'da >%50, Avustralya'da >%40 çocuk etiketsiz ilaç

kullanılmaktadır^{4,5}. Erişkinlerde etketi olan birçok ilacın çocuklarda farmakokinetik, etkinlik ve güvenirliliği değerlendirilememiştir. Çocuklarda etiketsiz ilaç kullanımı ciddi yan etkilere ve etkinliğin kısıtlı olmasına neden olabilmektedir. Şimdilerde dünyanın her tarafında çocukların da güvenirliliği ve etkinliği kanıtlanmış ilaçları kullanması gerekliliği kabul edilmiştir⁶.

Çocuklar ve erişkinler arasındaki fizyolojik farklılıklar, vücut kompozisyonundaki değişiklikler, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki farklılıklar bu iki grup arasındaki farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) farklılıkların ana kaynağı olarak düşünülmektedir. Bu nedenlerle çocuklarda FK ve FD'in makul bir şekilde tahmini ve uygun doz rejiminin ayarlanması çok zor olmakla birlikte gereklidir⁷.

Ontogeni

Bir bireyin fertilize yumurtadan matür olana kadar gelişimsel tarihini anlatmaktadır⁸. İnsanın büyümesi doğrusal bir süreç değildir. Vücut kompozisyonunda ve organ fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler dinamiktir ve hayatın ilk on yılında hızla oluşmakta ve bu değişimler doğrusal bir süreç izlememektedir⁹. Bu nedenle çocuklarda dozun ayarlanmasında gelişimsel değişime bakılmadan vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanına dayanılarak doz ayarlanması uygun değildir. Çünkü vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı gerçekte tüm organ fonksiyonlarını doğru olarak temsil etmemektedir. Uzun süreli ilaç tedavisi FK ve/veya FD'deki gelişimsel farklılıklara dayanılarak kişiselleştirilmelidir. Bu nedenle çocuk hastalarda etkin ve güvenilir dozun ayarlanmasında ontogeninin rolünü anlamak ve birleştirmek önem arz etmektedir¹⁰.

Farmakokinetik

İlaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımının zamanla değişim karakterlerinin araştırılmasıdır. FK yaşayan sistemin ksenobiotikleri nasıl ele aldığı, onlara nasıl davrandığının niceliksel analizidir¹¹.

Emilim

Çocuklara ilaç uygulanmasında birçok yol kullanılmaktadır. Damar içine doğrudan verilmeden kullanılan ilaçlar emilebilmek için birçok kimyasal, fiziksel, mekanik ve biyolojik bariyerlerle mücadele etmek zorundadır. Çocuklarda gastrointestinal sistem (GİS), cilt, kas ve akciğerler gibi emilim yüzeylerindeki gelişimsel değişiklikler ilaçların biyoyararlanımlarını önemli derecede etkileyebilmektedir¹².

Ağız yoluyla kullanılan ilaçların genellikle yenidoğanlarda, infantlarda emilimi daha büyük çocuklara ve erişkinlere oranla daha yavaş olmakta ve ilaçların maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşmaları daha uzun zaman almaktadır. Gastroin-

testinal sistemin değişik segmentlerinde intralüminal Ph değişiklikleri ilaç emilimini etkileyebilmektedir. Gastrik Ph doğumda nötral olmasına rağmen hayatın üçüncü ayı ile birlikte erişkin seviyelerine ulaşmaktadır. Yenidoğan ve infantlarda gastrik asit sekresyonunun daha düşük düzeyde olması nedeniyle penisilin gibi asit labil ilaçların emilimleri ve dolayısıyla biyoyararlanımları artmaktadır¹². Ayrıca yenidoğan ve infantlarda sık aralıklarla anne sütü almaları nedeniyle mide asidinin azaldığı izlenmektedir. Mide asidi arttığı zaman zayıf asidik ilaçlar zayıf bazik ilaçlardan daha yavaş bir şekilde emilirler. Zayıf bazik ilaç olan ampisilin biyoyararlanımının yenidoğanlarda arttığı¹³, asetaminofen gibi zayıf asidik ilaçların biyoyararlanımının daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında azalmış olduğu bulunmuştur¹⁴.

Gastrik boşalma ve intestinal motilite yenidoğanlarda düzensizdir. Doğumda antral kontraksiyonların koordinasyonu düzelir ve böylece hayatın ilk haftası boyunca gastrik boşalmada artış meydana gelmektedir^{15,16}. Benzer şekilde intestinal motor aktivite erken infant dönemi boyunca olgunlaşmaktadır¹⁷. Ayrıca infantlarda ince barsakların yüzey alanı azalmış olması nedeniyle emilim de azalmıştır¹⁸. Daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında iki yaş altındaki infantlarda intestinal floranın kapasitesi daha az olması nedeniyle digoksin gibi flora bakterileri tarafından inaktive edilen ilaçların emilim ve biyoyararlanımının arttığı görülmektedir¹⁹.

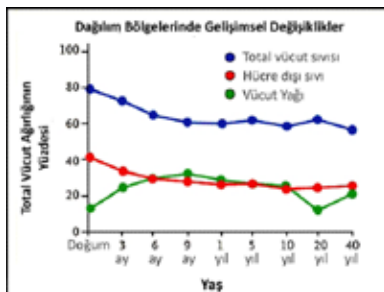
Johnson ve ark. çocuk hasta grubunda intestinal sitokrom (CYP) 3A4 aktivitesinin yaşla birlikte arttığını ve fetal duodenumda CYP3A4 aktivitesinin olmadığını göstermişlerdir²⁰. Stahlberg ve ark. epoksid hidrolaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin yaşa bağlı olmadığını ancak CYP-450 1A1'in intestinal aktivitesinin yaşla arttığını bildirmişlerdir¹. Diğer taraftan glutatyon-s-transferaz aktivitesi infanttan erken adolosan dönemine doğru giderek azalmaktadır²². İnfant döneminde ise β -glukuronidazın ince barsaktaki aktivitesinin erişkinden 7 kat fazla olduğu görülmektedir²³. Bu da infantlarda kloramfenikol ve indometazin gibi enterohepatik sirkülasyona giren ilaçların biyoyararlanımının artmasına neden olabilmektedir²⁴. Bu bulguların klinik önemi emilimi bu enzimlere bağlı olan ilaçların biyoyararlanımlarının değişik yaşta çocuklar arasında farklı olduğu gerçeğidir. Bazı ilaçların emilimi pankreas ekzokrin ve safra fonksiyonu gerektirmektedir. Doğumda pankreatik ve safra fonksiyonları immatürdür²⁵. Pankreatik enzim aktivitesi, safra formasyonu, safra asit sentezi, safra asit havuzu büyüklüğü ve safra asit barsak emilimi doğumda erişkin ve büyük çocuklarla karşılaştırıldığında çok düşük düzeydedir. Bunun net sonucu

olarak çözülmeye ve intralüminal hidrolize ihtiyaç gösteren ilaçların biyoyararlanımları azalmıştır. Ancak yaşın ilerlemesiyle birlikte pankreas ve safra fonksiyonları hızla gelişmektedir²⁴.

Oral kullanım yanında birçok ilaç intramusküler (İM) veya subkutan (SK) yolla da verilebilmektedir. Çocukluk süresince oluşan gelişimsel değişimler uygulanan bu yollardan ilaçların emilimini değiştirebilmektedir. Erişkinlerle karşılaştırılınca cilt perfüzyonunun artmış olması, stratum korneum tabakasının ince²⁶ ve epiderminin hidrasyonunun daha iyi olması nedeniyle yenidoğan ve infantlarda ciltten emilim artmıştır^{27,28}. İnfantlar ve genç çocuklarda total vücut yüzey alanı/vücut kitlesi oranı erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenlerle infant ve çocuklarda topikal uygulamaya ek olarak SK uygulanan ilaçların emilerek sistemik dolaşıma geçmesi erişkinlere göre daha fazladır^{29,30}. Yenidoğanlarda iskelet kası kan akımı azalmış olması ve kas kasılmasının etkin olmaması nedeniyle İM uygulanan ilaçların emilim hızı azalabilmektedir³¹. Ancak yenidoğan ve infantlarda bazı ilaçların (amikasin, sefalotin) İM absorpsiyonunun arttığına dair kanıtlarda mevcuttur^{32,33}. Akciğerin yapısında ve ventilasyon kapasitesindeki gelişimsel değişiklikler inhalasyon yoluyla kullanılan ilaçların intrapulmoner ve sistemik dağılımlarını etkilemektedir³⁴.

Dağılım

İlacın kandan karaciğer, kalp, böbrek, beyin, yağ ve kas gibi dokulara dağılımını ifade etmektedir. Vücut kompozisyonundaki yaşa bağlı değişiklikler ilacın dağıldığı fizyolojik boşluğu değiştirmektedir³⁵. Yenidoğanlarda, daha büyük çocuk ve erişkinlerle karşılaştırıldığında intraselüller ve ekstraselüller sıvı volümleri, total vücut sıvısının vücut ağırlığına oranı daha fazladır. Doğumda vücut ağırlığının %80'i olan total vücut sıvısı 1 yaşla birlikte %60'a inmektedir. Total vücut sıvısı yaşla giderek azalarak 12 yaşla birlikte erişkin düzeylerine ulaşmaktadır³⁵. Yenidoğanlarda total vücut yağ oranı total vücut ağırlığının en az %1'i kadarı iken yaşla artarak erişkinlerde %20-25 değerine ulaşmaktadır³⁶ (Şekil 1). Bu nedenle yenidoğan ve infantlarda vücut ağırlığının her kilosu esas alındığında suda çözünen ilaçların dağılım volümü erişkinlerden daha fazla olacaktır³⁷.



Şekil 1. Vücut kompozisyonundaki yaşa bağlı değişiklikler⁷

İlaçların fizikokimyasal özellikleri, kan akımı, proteine ve dokuya bağlanma gibi birçok faktör vücutta ilaç dağılımını etkilemektedir. Albumin ve α -1 asit glikoprotein konsantrasyonu yenidoğan ve infantlarda daha büyük çocuklardan daha azdır, bu nedenle bu popülasyonda proteine fazla miktarda bağlanan ilaçların plazmadaki serbest ilaç miktarları artmaktadır^{38,39}. Bir ilacın serbest miktarının artması dokulara ilaç dağılımını da arttırabilir ve böylece yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. İlaçların dağılımını çözüme (suda ve yağda) özellikleri de etkilemektedir. Membranları geçme yeteneklerine bağlı olarak ilaçlar değişik dokulara değişik hızlarla penetre olurlar. Genel olarak yağda çözünen ilaçlar suda çözünen ilaçlara göre hücre membranlarını daha hızlı geçerler. Örneğin yağda çözünlüğü fazla olan thiopental beyne hızla girerken suda çözünen bir ilaç olan penisilin giremez. Bazı ilaçlar için dokularda bulunan transport mekanizması (P-glikoprotein gibi) ilacın içeri ve dışarı hareketini sağlar⁴⁰.

Yenidoğan ve infantlarda kan-beyin bariyeri, immatür olması ve membran geçirgenliğinin fazla olması nedeniyle ilaçlara daha geçirengindir. Myelinizasyon doğumdan sonra da devam etmektedir⁴¹. Bu nedenle çok küçük çocuklarda santral sinir sisteminde ilaç düzeylerine yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir⁴².

Plazma proteinine bağlanma ilaçların dağılımını, metabolizmasını, yarı ömrünü ve atılımını etkileyebilmektedir. İlaçların proteine bağlanmasını ilacın fizikokimyasal özellikleri, ilacın konsantrasyonu, vücutta bulunan protein miktarı, ilaç ve protein arasındaki afinite, karaciğer veya böbrek bozukluğu gibi birçok faktör etkilenmektedir⁴³. Yenidoğan ve infantlarda, albumin ve α -1 asit glikoprotein konsantrasyonu daha büyük çocuklardan az bulunmaktadır. Doğumda serum albumin konsantrasyonu erişkin değerlerine (%75-80) yakinken, α -1 asit glikoprotein konsantrasyonu erişkin değerlerinin yarısı kadardır⁴⁴. Çocuk yaş grubunda özellikle yüksek miktarda proteine bağlanan ilaçların serbest fraksiyonları artmıştır. İlaçların serbest fraksiyonlarının artması dokulara dağılımda artışa ve yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Yenidoğanlarda serum albuminine yüksek afinitesi olan serbest yağ asitleri ve unkonjuge bilirubin konsantrasyonu daha büyük çocuk ve erişkinlere göre daha yüksektir. Bu nedenle bu maddeler albuminin bağlanma bölgeleri için ilaçlarla yarışabilmektedirler. Bunun sonucu olarak yenidoğan vücudunda ilaç konsantrasyonu artarak istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir¹⁴. Hiperbilirubinemide ampisilin, penisilin, fenobarbital ve fenitoinin proteine bağlanmasını azaltabilmektedir. Ancak

bunun tersi olarak sulfonamid de bilirubini albumin bağlanma bölgesinden ayırarak hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir³⁶.

Eritrositler tarafında ilaç alımı plazma proteinlerine bağlanmanın bir parçasıdır⁴³. Eritrositlere bağlanan ilaçlar plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak eritrositlere girerler. Karbonikanhidraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda son dozdan 1 yıldan fazla süre sonra eritrositler içinde ilaca rastlanmıştır. Dokuya bağlanma ilaç dağılımında önemli bir role sahip olmasına ve ilaç yarı ömrünü etkilemesine rağmen ilaç klirensinde herhangi bir etkiye sahip değildir⁴³. Gorodischer ve ark. kalp kasında, iskelet kasında, eritrositlerde, plazma veya serumda digoksin dağılımını incelediklerinde, infantlarda herhangi bir serum konsantrasyonunda digoksinin kalp kasına alımının erişkine göre 2 kat fazla olduğunu, eritrosit/plazma konsantrasyonu oranının erişkinlerden 3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur⁴⁵. Ayrıca digoksinin dağılım hacminin daha geniş olması nedeniyle infantlar, erişkinlerden daha yüksek digoksin dozuna ihtiyaç gösterebilmektedirler⁴⁶.

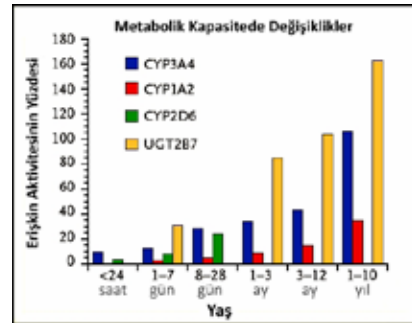
Metabolizma

Küçük çocuklarda ilaçları metabolize eden enzim aktivitelerinin matürasyonlarının gecikmesi ciddi ilaç toksisitelerine neden olabilmektedir⁴⁷. İlaçların metabolizması GİS, böbrek, akciğer ve plasentada da olmasına rağmen karaciğer ilaç metabolizmasını asıl yeridir. Karaciğerde ilaç metabolizması faz I ve faz II olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Faz I reaksiyonları (oksidasyon) sitokrom (CYP) enzimleri aracılığıyla yapılırken faz II reaksiyonları konjugasyon (glukronidasyon, sulfasyon, glutatyon) yollarını içermektedir. Yaşa bağımlı en önemli biyotransformasyon infantlar, yenidoğanlar ve erişkinler arasında olmaktadır^{48,49}. Genel olarak infantlarda ve yenidoğanlarda biyotransformasyonla olan ilaç eliminasyon hızı erişkinlerden daha yavaştır. Erişkin karaciğerindeki metabolik yollar iyi tanımlanmasına rağmen çocuklarda bu konuyla ilgili bilgiler çok azdır. Bu nedenle yeterince bilgiler elde edilerek çocuklarda sıklıkla kullanılan ilaçların yaşa bağlı doz rejimleri geliştirilmesi gerekmektedir.

Faz I

CYP P-450 enzimleri erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda mRNA, protein ve enzim aktivitelerinde önemli derecede farklılıklar vardır. Bu farklılıklar nedeniyle erişkinler ve çocuklar arasında farklı metabolik profiller ve metabolik klirensler oluşmaktadır. Cresteil ve ark. enzim aktivitelerine dayanarak CYP enzim matürasyonunu üç gruba ayırmışlardır⁵⁰: 1) Fetal CYP enzimleri: (CYP3A7 ve CYP4A1) fetal karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır ve endojen substratlara karşı

yüksek derecede aktiftirler. 2) Erken neonatal CYP enzimleri: (CYP2D6 ve CYP2E1) doğumdan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkarlar. 3) Neonatal CYP enzimleri: (CYP3A4, CYP2C, CYP2B ve CYP1A2) doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde aktiviteleri gelişmeye başlamaktadır. İntravenöz kullanılan midazolamın plazmadan klirensi karaciğerde CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri ile olmakta ve hayatın ilk 3 ayı boyunca aktiviteleri giderek artmaktadır^{51,52}. Karbamazepinin plazmadan temizlenmesi CYP3A4 enzimi ile olmaktadır ve çocuklarda erişkinlere oranla yüksek olması nedeniyle terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşmak için dozun artırılması gerekmektedir⁵³⁻⁵⁵. CYP2C9 ve CYP2C19 fenitoin biyotransformasyonundan sorumludur ve fenitoinin preterm infantlarda yarı ömrü 75 saat iken termelerde ilk hafta boyunca yarı ömrü 20 saat, ikinci haftadan sonra 8 saate düşmektedir^{56,57}. Kafein ve teofilinin plazmadan temizlenmesi CYP1A2 enziminin demetilasyon aktivitesi ile olmaktadır ve 4. ayla birlikte erişkin seviyesine ulaşmakta, hatta 6. ayla birlikte erişkin seviyelerini geçebilmektedir⁵⁸⁻⁶⁰. Şekil 2'de enzim aktivitelerindeki yaşa bağlı değişiklikler görülmektedir.



Şekil 2. Enzim aktivitelerindeki yaşa bağlı değişiklikler⁷

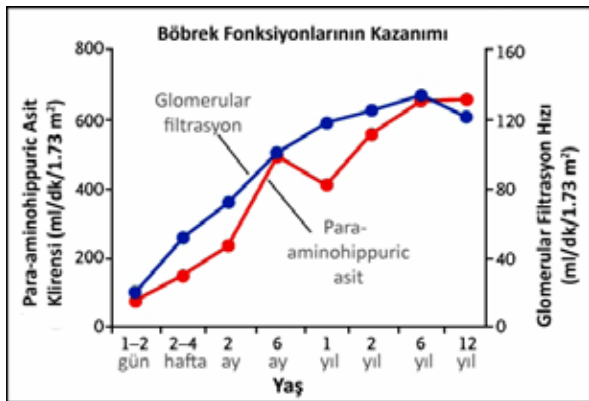
Faz II

Enzimlerine ontogeninin etkisi ile ilgili elde edilebilen bilgiler faz I enzimlerine göre çok daha azdır. Ancak faz II enzimlerinin aktiviteleri yaşa bağlı gibi görünmektedir⁶¹. Faz II enzimleri değişik endojen bileşimleri metabolize etmektedirler. Bu enzimler, büyüme ve hücre fonksiyonuyla ilgili fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesinde ve homeostazisinde önemlidirler. Asetaminofenin glukuronidasyonu glukroniltransferaz (UGT) 1A6 ve UGT1A9 ile olmaktadır ve erişkinlerle karşılaştırıldığında yenidoğan ve küçük çocuklarda azalmıştır⁶². Morfinin glukuronidasyonu UGT2B7 ile olmaktadır ve en az 24 haftalık prematür infantlarda tespit edilebilmiştir⁶³. Morfinin plazmadan klirensi postkonsepsiyonel yaşla pozitif koreledir ve 27-40 hafta arasında 4 katına çıkmaktadır. Bu nedenle uygun analjezi sağlanması için dozu artırılmalıdır⁶⁴.

Eliminasyon

Karaciğer metabolizmasının yanında ilaçlar böbrek yolu ile atılmaktadır. Böbrekten atılım, birçok ilaç için ana atılım yoludur. Uçucu olmayan, suda çözünen ve düşük molekül ağırlığına sahip ilaçlar genellikle böbrek yolu ile atılırlar. Bir ilacın renal klirensi: her bir ünite zamanda ilaçtan temizlenen plazma volümünü ifade etmektedir⁶⁵. Renal klirens glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon, aktif veya pasif tübüler reabsorbsiyon olmak üzere üç sürecin toplamıdır. Bir ilacın renal klirensi filtrasyon, sekresyon ve reabsorbsiyon süreçlerinin birlikte görev alması muhtemeldir.

Doğumda böbrekler anatomik ve fonksiyonel olarak immatür olması nedeniyle yenidoğanda renal fonksiyonlar sınırlıdır. Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) gelişimsel artış normal nefrogenезin varlığına bağlıdır. Nefrogenез 9. gestasyon haftasında başlayarak 36. gestasyon haftasında tamamlanmaktadır⁶⁶. GFH term yenidoğanda yaklaşık 2-4 ml/dak/1,73 m², pretermelerde ise 0,6-0,8 ml/dak/1,73 m²'dir³⁶. Genel olarak yenidoğanda GFH erişkin değerlerinin %30-40'ı kadardır¹⁴. Üçüncü haftanın sonunda GFH erişkin değerlerinin %50-60'ına ulaşmaktadır¹⁴. Glomerüler filtrasyon hızı, postnatal renal vasküler rezistansın azalması ve böbrek kan akımının artması nedeniyle hayatın ilk 2 ayı boyunca hızla artar. 8-12 aylık olana kadar sabit bir şekilde artmaya devam ederek erişkin seviyelerine ulaşmaktadır^{14,67}. (Şekil 3). Yaşla birlikte GFH'da artmaya digoksinin renal klirensi örnek verilebilir. Yenidoğanlarda digoksin renal klirensi 33 ml/dak/1,73 m² iken bu değer hayatın 3. ayında 98 ml/dak/1,73 m², 18. ayında 144 ml/dak/1,73 m² olarak ölçülmüştür¹⁴.



Şekil 3. Böbrek fonksiyonlarının yaşa bağlı gelişimi⁷

Tübüler sekresyon, plazma proteinine bağlanmadan bağımsız ancak renal kan akımına bağımlı olarak gerçekleşen aktif bir transport sürecidir. İlaç sekresyonu proksimal tübülde taşıyıcı proteinlerin afinitesine, sekresyon alanına, ilaç dağılımına ve tübüler membran içinden transport hızına da

bağımlıdır⁶⁵. Doğumda tübüler sekresyon immatürdür ve 7. ayla birlikte erişkin düzeylerine ulaşmaktadır^{67,68}. Yenidoğanlarda p-aminohippurik asit sekresyonu erişkin düzeylerinin %20-30'u kadardır⁶⁹. Renal tübüler sekresyon penisilin ve sefalosporinler gibi böbrekten sekresyon yapılan ilaçların eliminasyonları için önemlidir. İmipenem-silastatin 3-12 yaştaki çocuklara verildiğinde imipenem klirensinin tahmin edilen kreatinin klirensinden 1,95 kat fazla olduğu bulunmuştur ve bu da çocuklarda imipenemin tübüler sekresyonunun önemini göstermektedir⁷⁰.

Tübüler reabsorbsiyon, pasif bir süreçtir. Lipidde çözünen ilaçlar kolaylıkla tübüler membranı geçebilmesine rağmen suda çözünen ilaçlar veya iyonize olan ilaçların reabsorbsiyonu olamamaktadır. Zayıf asidik ya da zayıf bazik ilaçların reabsorbsiyonu tübüler sıvıların PH değerine bağımlıdır. Proksimal tübüldeki sıvıların PH'sı yaklaşık olarak plazmanınikine (Ph=7,4) eşittir. Oysa distal tübüldeki sıvıların Ph'sı 4,5-8 arasında değişmektedir⁷¹. Tübüler reabsorbsiyon özellikle pretermelerde olmak üzere doğumda nispeten immatürdür⁷². Hau ve ark. doğum 60 yaş arası sağlıklı bireylerin idrarlarında retinol bağlayan protein ve mikroalbumin düzeyine baktıklarında, glomerüler geçirgenlik ve tübüler reabsorbsiyon fonksiyonunun gelişmesi ve matürasyonunun doğumdan adolosan çağa doğru artarak devam ettiği ve en yüksek seviyesinin 1-3 yaş arası olduğu sonucuna varmışlardır⁷³.

Yenidoğan ve genç infantlarda renal fonksiyonlar yeterince matür olmadığından renal klirens gecikmiş olabileceğinden, bu popülasyonda birincil olarak böbrekten atılan ilaçların dozunun azaltılması gerekebilmektedir. Birinci yaşla birlikte böbrek fonksiyonları daha büyük çocuklar ve erişkin değerlerine ulaşabilmekte ve hatta geçebilmektedir. Çocuk ve infantlarda aminoglikozitlerin terapötik konsantrasyonuna ulaşabilmek için erişkin dozunun 1,5-2 katı olması gerekebilmektedir⁷⁴. Diğer taraftan yenidoğan ve genç infantlarda toksisiteyi engellemek için doz azaltılması gerekebilmektedir⁷⁵. Klinik olarak bu fark göz önüne alındığında böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarda doz ayarlanmasının ve ilaç düzeyi takibinin titizlik ve dikkatle yapılması gerekliliği ortadadır.

Farmakodinami

Farmakolojik cevapla etki edilecek bölgedeki (reseptör düzeyinde) ilaç konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır⁷⁶. İlaç reseptörü, farmakolojik cevabın başlamasında ilaç molekülü ile spesifik olarak etkileşime giren biyolojik komponenttir. İlacın reseptörleri işgal ederek doldurması teorisi ile ilaç tarafından tüm reseptörler doldurulduğunda maksimum etki oluştuğu düşünülmektedir⁷⁷. İlacın etkisinin ortaya çıkması dozuna bağlı

olabilmektedir. O nedenle ilacın etkisinin ortaya çıkması için dozu arttırmak gerekebilir ancak dozun belirli miktar üzerinde artırılması istenmeyen etkileri oluşturabilir, hatta yeterince büyük dozlar yaşayan organizmayı öldürebilir. Hem insan hem de hayvanlarda yapılan çalışmalarda ilacın cevabının uygulanan dozdan çok ilacın kan veya plazmadaki konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve bunun da FK ve FD değişikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür⁷⁸. İnsan ontogenisinin ilaçların FD üzerine etkisi çok iyi bilinmemektedir. Teorik olarak ilaçların reseptör sayılarının ve reseptör afinitelerindeki yaşa bağlı değişikliklerin ilaçların cevabını etkileyebileceği düşünülmektedir. Farmakodinamik etkileri çocuklarda değerlendirmek çok zordur. Örneğin: anti-astmatik bir ilaç pik ekspiratuvar akım hızında %10'luk iyileşme sağlayarak faydalı olurken <5 yaş çocukta bu ilacın objektif ölçümünün yapılarak bu yüzdelerdeki farkı görmek mümkün olmayacaktır. Çocuklarda görülmesine rağmen erişkinlerde görülmeyen bazı ilaç yan etkileri mevcuttur. Örneğin: küçük çocuklarda tetrasiklinler displaziye neden olmaktadır. Steroidler çocuklarda büyüme geriliğine neden olmaktadır^{79,80}. Erişkinlerde iv midazolam kullanımını takiben sedasyon başlaması 2-2,5 dakikada olurken, çocuklarda ise sedasyonun başlaması iv kullanımı takiben 1-2 dakikadır⁸¹. Endoskopi yapılan çocuklarda plazma konsantrasyonu ve sedasyon derecesi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir⁸². Bütün bunlar göz önüne alındığında çocuklar midazolamı erişkinlerden daha hızlı atmaktadırlar. Bu örneklerde de görüldüğü gibi çocuklar ve erişkinler arasında farmakodinamik açıdan farklar mevcuttur. Fakat bu farkları değerlendirecek çalışmalar yetersiz ve oldukça

zordur. Ancak çocuklar ve erişkinler arasındaki ilaç cevabının her zaman farklı olacağı düşüncesini genellemek de doğru değildir. Çocuklarda ve erişkinlerde aynı hastalığın etiolojisi ve gidişatının farklı olacağı göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. Bu nedenle sadece yaş değil hastalığın doğası da uygun doz oluşturulmasında göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur. Sonuç olarak, çocuklar erişkinlerden çok farklıdır. Büyüme ve gelişme hayatın ilk birkaç yılı boyunca çok hızlıdır ve olgunlaşma geç çocukluk çağı boyunca yavaş bir hızla devam etmektedir. Vücut kompozisyonunda, vücut oranında, karaciğer ve böbreklerin kitlesinde gelişimsel değişimler farklı yaşlarda ilaçların farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Bu nedenle çocukluk çağına yer alan değişikliklerin ilişkisini anlamak önemlidir. Ayrıca çocuklarda hastalıkların etioloji, mekanizma, klinik, biyolojik özellikleri ve hastalığın gidişatı erişkinlerden farklıdır. Çocuk popülasyonunda ilaçların kullanımı için ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik davranışını anlamak optimal ve rasyonel ilaç tedavisi için gereklidir. Birçok örneklerde de görüldüğü gibi ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği çocuklarda erişkinlerden farklıdır. Bu nedenlerle pediatrik farmakolojinin prensiplerinin uygulanması uygun çocuk dozuna karar verilmesinde esastır. Çocuk hastalarda ilaçların uygun kullanımı, çocuklar için güvenli ve etkili dozajın belirlenmesini gerektirmektedir. Gelişimsel, genetik ve diğer klinik özelliklerle çocuklar ve erişkinler arasındaki belirleyici faktörlerin belirlenmesi çocuk hastaların tedavisinin en uygun hale gelmesine izin verecektir. Çocuklar da erişkinler gibi güvenli ve etkili ilaç tedavisini hak etmektedir.

REFERANSLAR

1. DH Andersen, WA Blanc, DN Crozier, WA Silverman. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens, *Pediatrics* 1956;18: 614-24.
2. JM Sutherland. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amount of chloramphenicol. *Am J Dis Child* 1959;97: 761-7.
3. Weiss CF, Glazko A, Weston JK. Chloramphenicol in the newborn infant. *N Engl J Med* 1960;262: 787-94.
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for drug Investigation in Children. *BMJ* 2000;320: 79-82.
5. Efron D, Hiscock H, Sewell JR, Cranswick NE, Vance AL, TYL Y. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian paediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003;111: 372-5.
6. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58: 4-14.
7. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349: 1157-67.
8. The Bantam Medical Dictionary (2nd edition), New York: Bantam Books 1996; 313.
9. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 128-38.
10. Alcorn J, McNamara, PJ. Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2002;41: 959-98.
11. Atkinson AJ. Introduction to Clinical Pharmacology. In: Atkinsin AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP editors. *Principles of Clinical Pharmacology*. New York: Academic Press 2001; 1-6.
12. Huang NN, High RH. Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral proportions of penicillin to infants and children of various age groups. *J Pediatr* 1953;42: 657-68.
13. Silverio J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. *Pediatrics* 1973;51: 578-80.
14. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Ped Rev* 1998;19: 423-8.
15. Gupta M, Brans YW. Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 1978; 62: 26-9.
16. Ittmann PI, Amarnath RA, Berseth CL. Maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci* 1992;37: 14-9.
17. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr* 1989;115: 646-51.
18. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991;32: 1321-3.
19. Linday L, Dobkin JF, Wang TC, Butler VP Jr, Saha JR, Lindenbaum J. Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. *Pediatrics* 1987;79: 544-8.
20. Johnson TN, Tanner MS, Christopher J, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a pediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51: 451-60.
21. Stahlberg MR, Hiatene E, Maki M. Mucosal biotransformation rates in the small intestine of children. *Gut* 1988;29: 1058-63.

22. Gibbs JB, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up regulation of glutathione-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos* 1999;27: 1466-69.
23. Yaffe SJ, Juchau MR. Perinatal pharmacology. *Annu REV Pharmacol* 1974;14: 219-38.
24. Alcorn J, McNamara PC. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Del Rev* 2003;55: 667-86.
25. McClean P, Weaver LT. Ontogeny of human pancreatic exocrine function. *Arch Dis Child* 1993;68: 62-5.
26. Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. *Clin Perinatol* 1987;14: 911-30.
27. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96: 688-92.
28. Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol* 2000;17: 436-9.
29. Amato M, Huppi P, Isenschmid M, Schneider H. Developmental aspects of percutaneous caffeine absorption in premature infants. *Am J Perinatol* 1992;9: 431-4.
30. West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol* 1981;76: 147-50.
31. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Intramuscular injection of drugs. *N Engl J Med* 1976;295: 542-6.
32. Kafetzis DA, Sinaniotis CA, Papadatos CJ, Kosmidis J. Pharmacokinetics of amikacin in infants and pre-school children. *Acta Paediatr Scand* 1979;68: 419-22.
33. Sheng KT, Huang NN, Promadhattavadi V. Serum concentrations of cephalothin in infants and children and placental transmission of the antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1964; 200-6.
34. Schiller-Scotland CF, Hlawka R, Gebhart J. Experimental data for total deposition in the respiratory tract of children. *Toxicol Lett* 1994;72: 137-44.
35. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1983;305: 7-11.
36. Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G. Back to basics: understanding drugs in children: pharmacokinetic maturation. *Pediatr Rev* 2005;26: 321-8.
37. Siber GR, Echeverria P, Smith AL, Paisley JW, Smith DH. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis* 1975; 132: 637-51.
38. Windorfer A, Kuenzer W, Urbanek R. The influence of age on the activity of acetylsalicylic acid-esterase and protein-salicylate binding. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7: 227-31.
39. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3: 189-93.
40. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 59-98.
41. Beneditti MS, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fund Clin Pharmacol* 2003;17: 281-99.
42. Niederhauser VP. Prescribing for children: issues in pediatric pharmacology. *Nurse Pract* 1997;22: 16-8.
43. Gibaldi M. Drug disposition- distribution. In: *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 3rd edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1984; 168-180.
44. Mac Namara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. *AAPS Pharma Sci* 2002;4: 1-8.
45. Gorodischer R, Jusco WJ, Yaffe SJ. Tissue and erythrocytes distribution of digoxin in infants. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19: 256-63.
46. Kearin M, Kelly JG, O'Malley K. Digoxin 'receptors' in neonates: An explanation of less sensitivity to digoxin in adults. *Clin Pharmacol Therap* 1980;28: 346-49.
47. Young WS, Lietman PS. Chloramphenicol glucuronyl transferase: assay, ontogeny and inducibility. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;204: 203-11.
48. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300: 355-60.
49. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300: 361-6.
50. Crestil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998;15: 45-51.
51. Kinirons MT, O'Shea D, Kim RB, Groopman JD, Thummel KE, Wood AJ, et al. Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66: 224-31.
52. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999;37: 485-505.
53. Pynnönen S, Sillanpää M, Frey H, Iisalo E. Carbamazepine and its 10,11-epoxide in children and adults with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11: 129-33.
54. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, et al. Human liver carbamazepine metabolism: role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994;47: 1969-79.
55. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Proccaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults: influence of age and phenobarbitone co-medication. *Clin Pharmacokinet* 1985;10: 524-31.
56. Bajpai M, Roskos LK, Shen DD, Levy RH. Rules of cytochrome P4502C9 and cytochrome P4502C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite. *Drug Metab Dispos* 1996;24: 1401-3.
57. Loughnan PM, Greenwald A, Purton WW, Aranda JV, Watters G, Neims AH. Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant. *Arch Dis Child* 1977;52: 302-9.
58. Aranda JV, Collinge JM, Zinman R, Watters G. Maturation of caffeine elimination in infancy. *Arch Dis Child* 1979;54: 946-9.
59. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, et al. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54: 351-9.
60. Milavetz G, Vaughan LM, Weinberger MM, Hendeles L. Evaluation of a scheme for establishing and maintaining dosage of theophylline in ambulatory patients with chronic asthma. *J Pediatr* 1986;109: 351-4.
61. May DG. Genetic differences in drug disposition. *J Clin Pharmacol* 1994;34: 881-97.
62. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19: 284-94.
63. Barrett DA, Barker DP, Rutter N, Pawula M, Shaw PN. Morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide pharmacokinetics in newborn infants receiving diamorphine infusions. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41: 531-7.
64. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999;135: 423-9.
65. Shargel L, Yu ABC. Drug clearance. In: *Introduction to pharmacokinetics: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 3rd edition. Norwalk: Appleton & Lange. 1993; p: 265-92.
66. Robillard JE, Guillery EN, Petershack JA. Renal function during fetal life. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999; p: 21-37.
67. Arant BS Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978;92: 705-12.
68. Brown RD, Campoli-Richards M. Antimicrobial therapy in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1989;17: 105-15.
69. Blowey DL, Ben-David S, Koren G. Interactions of drugs with a developing kidney. *Pediatr Clin North Am* 1995;42: 1415-31.
70. Jacobs RF, Kearns GL, Brown AL, Trang HM, Kluzza RB. Renal clearance of imipenem in children. *Eur J Microbiol* 1984;3: 471-4.
71. Gibaldi M. Drug disposition-elimination. In: *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger. 1984; 181-205.
72. Jones DP, Chesney RW. Development of tubular function. *Clin Perinatol* 1992;19: 33-57.
73. Hua MJ, Kun HY, Jie JS, Yun NZ, De WQ, et al. Urinary microalbumin and retinol-binding protein assay for verifying Children's nephron development and maturation. *Clin Chim Acta* 1997;264: 127-32.
74. Drug formulary and data summary. In: *Principles of Medical Pharmacology* 4th edition. Roschlaue WHE (executive editor). Toronto: University of Toronto Press 1985; 888.
75. Szeffer SJ, Wynn RJ, Clarke DF, Buckwald S, Shen D, et al. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980;97: 312-15.
76. Shargel L, Yu ABC. Relationship between pharmacokinetics and pharmacological response. In: *Introduction to pharmacokinetics: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 3rd edition. Norwalk: Appleton & Lange 1993; 465-91.
77. Endrenyi L. Dose-response relationship. In: Kalant H, Roschlaue WHE, Sellers EM editors. *Principles of Medical Pharmacology* 4th edition. Toronto: University of Toronto Press 1985; 91-8.
78. Gibaldi M. Drug disposition-elimination. In: *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger. 1984; 156-67.
79. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59: 670-73.
80. Fox E, Balis FM. Drug therapy in neonates and pediatric patients. In: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Marley SP editors. *Principles of clinical pharmacology*. New York: Academic Press 2001; 293-305.
81. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998;35: 37-47.
82. Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991;119: 467-71.

Yazışma adresi:

Dr. Cüneyt TAYMAN
 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çankaya-Ankara
 e-mail: ctayman22@gmail.com
 Yazının geldiği tarih : 18.04.2009
 Yazına kabul tarihi : 21.07.2009