

Emzirme döneminde ilaç kullanımı

Medication use during breastfeeding

Yusuf Cem Kaplan¹, Nusret Uysal², Elif Keskin Arslan³, Selin Acar³, Cemre Harvey⁴

Özet

Emzirme dönemi sadece sağlıklı kadınları ilgilendiren bir durum değildir. Annenin emzirme dönemi öncesinde var olan ve yeni ortaya çıkan hastalıklarının tedavisi için ilaç kullanımı gerekebilir. Hem anne hem bebek için sayısız faydası olan emzirmenin devamlılığını korumak ise kritik öneme sahiptir. Emzirme döneminde ilaç kullanımının bebek üzerinde olası advers etkileri ile ilgili endişeler nedeniyle annenin tedavisiz kalması, anne ve bebek açısından istenmeyen kalıcı olumsuzluklara neden olabilir. Emzirme döneminde annenin ilaç tedavisi alması gereken durumlarda annenin emzirmeye devam edip edemeyeceği kanıta dayalı risk-fayda analizi ile değerlendirilmeli, bulunan kanıtlar akılcı ve şeffaf bir şekilde yorumlanmalıdır. Çoğu ilaç anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili asıl soru ilacın anne sütüne geçip geçmediği değildir. Asıl soru ilacın anne sütüne geçen miktarının bebekte ciddi ya da şiddetli bir advers etkiye yol açma ihtimalinin olup olmadığıdır. Emziren annede ilaç seçimi her bireyde ayrı değerlendirilmesi gereken ve içinde birçok faktörü barındıran bir süreçtir. Göreceli bebek dozu %10'un altında olan, kısa yarılanma ömürlü, proteine yüksek oranda bağlanan, oral emilimi ve yağda çözünürlüğü düşük ilaçlar tercih edilmelidir. En az bunlar kadar önemli bir diğer seçim kistası ise seçilecek ilaca dair emzirme döneminde yapılmış olan gözlemsel çalışmalardır. Bu tür çalışmalarda hakkında olumsuz veri olmayan ilaçlar öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu derlemede emzirme döneminde ilaç kullanımına dair genel yaklaşımların gözden geçirilmesi ve kanıta dayalı risk-fayda analizinin nasıl yapılması gerektiği klinik pratiğe uygun şekilde sunulmuş, bu konudaki bilgi ve farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Emzirme, ilaç, laktasyon, anne sütü

Summary

Breastfeeding period is not only a concern of healthy women. Pharmacotherapy for the treatment of mother's newly diagnosed and/or current diseases may be required. Ensuring the continuation of breastfeeding, which has tremendous benefits for both mother and baby, is critical. Withholding the appropriate treatment due to the concerns regarding possible adverse effects of medications on the infant may lead to other detrimental consequences for both. If medication use cannot be avoided, an evidence-based assessment should be done in order to evaluate whether the mother can breastfeed during pharmacotherapy. The available evidence should be interpreted in a rational and clear manner. Because the majority of the medications are transferred into breast milk, the principal question should not be whether the medication is transferred into breast milk but whether the present amount in the milk would cause severe or serious side effects. The choice of a medication for the breastfeeding mother is a process which is influenced by several factors and should be conducted in an individualized manner. In general, medications with a relative infant dose less than 10%, higher protein-binding, lower oral bioavailability and liposolubility, and shorter half-lives should be preferred. Another important selection criteria is the presence of safety data in observational studies conducted during the breastfeeding period. In this review we aimed to examine the general approach to medication use during breastfeeding by particularly focusing on how to conduct the evidence-based risk-assessment in clinical practice, in order to increase the knowledge and awareness of clinicians' in this regard.

Key words: Breastfeeding, medicine, lactation, human milk

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

² Terafar İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir.

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir.

⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.

Giriş

Bir bebeği beslemek için en sağlıklı, basit ve ucuz yol olan emzirmenin anne ve bebek için çok sayıda faydası bulunmaktadır. Emzirme bebeklerde mortalite, diyare ve akut solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede etkilidir. Emzirilen bebekleri yaşlarda astım, tip 2 diyabet, obezite ve lösemi gibi rahatsızlıklarla daha az karşılaşmaktadırlar. Ayrıca, halen net bir konsensus olmasa da, emzirmenin bebeklerin IQ skorlarında artışlarla ilişkili olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar anne için, emzirmenin, meme ve over kanseri açısından koruyucu olduğunu ve emziren annelerde tip II diyabete yakalanma riskinin de daha düşük olduğunu göstermiştir.^[1] Emzirme anne ve bebek arasındaki bağın oluşumu açısından da çok önemlidir.

Günümüzde ilk gebelik yaşı giderek artmaktadır. Bu artış annenin gebelik ve dolayısıyla emzirme esnasında kronik bir hastalığa sahip olma ihtimalini de arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her beş gebeden ikisinin, Almanya'da ise her beş gebeden birinin bir kronik rahatsızlığı bulunmaktadır.^[2,3] Örneğin gebelikte depresyon %8-11^[4], kronik hipertansiyon %5, astım %8 ve diyabet %2 oranında görülmektedir.^[5] Bu oranların emzirme dönemine de yansıtacağı ve ülkemizde her yıl ortalama 1.300.000 canlı doğum

olduğu düşünülürse bu yüzdelerin ne kadar büyük bir anne adayını ve anneyi ilgilendirdiği daha iyi anlaşılabilir.^[6]

Söz konusu rahatsızlıkların, gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili endişeler nedeniyle tedavisiz kalması, anne ve bebek sağlığında istenmeyen ve kalıcı hasarlara neden olabilir. Örneğin, doğum sonrası ilk yıl içindeki annelerin %10-20'sini etkileyen post-partum depresyon gibi bir ciddi bir rahatsızlığın tedavisiz kalması, anne ve bebekte fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan ciddi olumsuzluklara neden olabilmektedir.^[7]

Emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili risk-fayda analizi

Emzirme döneminde ilaç tedavisinin gerekli olduğu durumlarda annenin ilaç kullanırken emzirmeye devam edip edemeyeceği sorusu, kanıta dayalı ve bireye özgü risk-fayda analizinin yapılmasını ve bulunan kanıtların akılcı ve şeffaf bir şekilde uygulanmasını gerektiren, çok önemli bir sorudur.

Bu konuda başvurulabilecek çeşitli basılı ve elektronik kaynaklar mevcuttur (**Tablo 1**). Bu kaynaklardan elde edilen bilgiler, hastaya özgü şekilde değerlendirilip yorumlandıktan sonra, ilgili hastaya ve ilgili hekimine iletilmelidir. İlaçların çoğu lipofilik olduğu ve anne sütüne geçtiği için sorulması gereken soru "X ilacı anne sütüne geçer

Tablo 1. Emzirme döneminde ilaç kullanımıyla ilgili risk değerlendirmesinde başvurulabilecek elektronik ve basılı kaynaklar

Elektronik Veritabanı	Kitap
LactMed (Ücretsiz) http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm	Medications & Mothers' Milk, 16 th Ed., 2014 Thomas W Hale Ed. Hilary E Rowe
Reprotox (Yıllık ücretli abonelik) https://reprotox.org/	Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 10 th Ed., 2014. Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman
Micromedex (Yıllık ücretli abonelik) http://micromedex.com/	Drugs During Pregnancy and Lactation, Third Edition: Treatment Options and Risk Assessment 3 rd Ed., 2014. Christof Schaefer, Paul W.J. Peters, Richard K Miller
TERIS (Yıllık ücretli abonelik) http://depts.washington.edu/terisdb/index.html	

mi? “den ziyade “X ilacı öngörülen süre boyunca kullanıldığında bebekte akut ya da kronik, şiddetli ya da ciddi bir advers etki ortaya çıkarabilir mi?” olmalıdır. Bebeğin maruz kalacağı ilaç miktarı ve olası advers etkiler, anne ve bebeğin bireysel özelliklerine bağlı olarak değişebilen farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin sonucu olsalar da, bu konuda karar vermemize yardımcı olacak genel standartlar ve kabuller mevcuttur.

Bu klinik değerlendirmeyi yapabilmek için, hekime ilk başvuru sırasında hastalardan, bebeğin yaşı, doğumdaki gestasyonel hafta, doğum kilosu, başvuru anındaki kilosu, aldığı anne sütü miktarı ve sıklığı, varsa aldığı mama miktarı ve annenin kullandığı diğer ilaçlar öğrenilmelidir. Ayrıca eğer anne emzirme döneminde ilaç kullanımına danışmanlık almadan başladıysa, bu süreçte bebekte herhangi bir değişiklik ya da advers etki saptanıp saptanmadığı sorgulanmalıdır.

İlacın süte geçişini etkileyen faktörler

Birçok ilaç anne sütüne geçer. İlaçların anne sütüne geçişi genellikle pasif difüzyon yoluyla gerçekleşir ve geçişin hızı ve derecesi birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler emzirme dönemi, ilacın fizikokimyasal özellikleri (protein bağlanma, lipid çözünürlüğü, bio iyonizasyon [pKa] ve moleküler ağırlık), annenin karakteristikleri (plazmadaki ilaç düzeyi, protein bağlanma oranı) ve sütün yapısı (su, lipid ve protein içeriği ve pH) olarak sıralanabilir.^[8]

Proteine bağlanma

Plazma proteinlerine bağlanma ilaçların süte geçişini sınırlayan bir faktördür. Örnek olarak varfarin plazma proteinlerine yüksek oranda (>%99) bağlanması nedeni ile anne sütüne çok düşük oranda geçmektedir. Nitekim, 13 emziren annede yapılan bir çalışmada, varfarin annelere 2-12mg/gün dozlarında uygulanmış ve 4. saatte anne sütünde yapılan ölçümlerde anne sütlerinde varfarin, ölçüm limitinin altında (<25 mcg/L) olarak saptanmıştır.^[9] Yapılan bir diğer çalışmada ise varfarin

kullanan 2 annenin sütünde yine varfarin saptanamamıştır.^[10] Bu bulgular varfarinin emzirme döneminde kullanılabilceğini göstermiştir.

İlaçların iyonizasyonu

İyonizasyon, ilaçların membranları geçişini etkileyen faktörlerden biridir. İlaçlar membranları non-iyonize formda geçerler. Birçok ilaç zayıf asit veya zayıf bazdır. Zayıf asit ve bazlar içlerinde buldukları ortamın pH'ına göre iyonize ya da non-iyonize formda bulunurlar. İlacın dissosiasyon sabitinin negatif logaritması olan pKa değeri ilacın belirli bir pH'ta iyonize mi yoksa non-iyonize durumda mı bulunacağına dair fikir verir.

Bir zayıf asit ya da bazın içinde bulunduğu ortamın pH'ı nedeni ile iyonize hale geçerek o ortamda hapsolmasına “iyon tuzağı” mekanizması denir. Anne sütü (pH 7.2) plazmaya (pH 7.4) göre hafif asidik özellik taşımaktadır.^[11] Bu nedenle örneğin kodein ya da oksikodon gibi bazik ilaçlar anne sütünde iyonize hale geçip anne sütünde daha fazla miktarda kalabilir.

Molekül ağırlığı

Molekül ağırlığı yüksek olan ilaçlar (özellikle >800 dalton) membranları daha zor geçerler.^[12] Örneğin heparin (5.000-30.000 dalton arası), düşük molekül ağırlıklı heparinler (ortalama 5000 dalton) ve insülinin (6.000 dalton) molekül ağırlığı büyük olduğu için anne sütüne geçmesi beklenmemektedir ve bu ilaçlar emzirme dönemiyle uyumludur.^[13] Fakat birçok ilacın molekül ağırlığı anne sütüne geçmesini mümkün kılacak ölçüde düşüktür.

Yağda çözünürlük

Yağda çözünürlük arttıkça ilaçların membranları ve anne sütüne geçişi kolaylaşır. Yağda çözünen ilaçlar anne sütüne pasif difüzyonun yanında sütün içindeki yağ damlacıklarının içinde de salgılanarak geçebilirler. Bu nedenle bir emzirme seansında bebeğin aldığı anne sütündeki ilaç konsantrasyonu emzirmenin başlangıcında ve sonunda (sonunda

daha yüksek olacak şekilde) değişebilir.^[8,14]

İlacın süte geçişi ile ilgili hesaplamalar

Yukarıda verdiğimiz teorik bilgilerin yanında, ilacın süte geçişi ile ilgili bazı hesaplamalar da bulunmaktadır.

Süt/plazma oranı (Milk Plasma Ratio, M/P)

Bu oran anne sütüne geçen ilaç miktarının annenin plazmasında ölçülen ilaç düzeyi miktarına oranıdır. Emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili birçok kaynakta ilaçların S/P oranlarına dair bilgi olsa da klinik karar verme sürecinde pek bir anlam ifade etmeyen ve kullanılmayan bir orandır.^[15]

Göreceli bebek dozu (Relative Infant Dose, RID)

Göreceli bebek dozu (GBD) emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili karar vermede kullandığımız anahtar parametredir. Bebeğin emzirilmesi esnasında sütle birlikte vücuduna giren ilaç miktarının (mg/kg/gün) annenin aldığı ilaç miktarına oranı (mg/kg/gün) olarak tanımlanır. İlacın hesaplanan GBD %2'nin altında ise bebeğin anne sütündeki ilaca minimal, %2 ila %5 arasında ise düşük, %5 ila %10 arasında ise orta ve %10'un üzerinde ise yüksek düzeyde maruz kalacağı kabul edilmektedir.

İlacın GBD'sinin %10'un altında olduğu halde, eğer başka bir kontrendikasyon bulunmuyor ise, genellikle ilaç emzirme ile uyumlu olarak kabul edilir.^[13] Ancak ilacın GBD'sinin %10'un altında olup emziren bebekte advers etkileri bildirilen, aripiprazol gibi ilaçlar da vardır.^[16] Öte yandan GBD %10'un üzerine olan ancak emzirme açısından kontrendikasyon teşkil etmeyen flukonazol gibi ilaçlar da bulunmaktadır.^[17]

Anne ile ilgili olarak göz önüne alınması gereken durumlar

Postpartum ilk 2 haftada meme alveoler hücreleri arasındaki gapler daha geniş olduğundan birçok ilacın daha kolay geçişine izin verir.^[18] Ancak ilk günlerde infantın aldığı süt miktarı az olduğu için maruz kaldığı ilaç miktarı daha az olacaktır.^[12]

Özellikle ilk iki ayda infantlar ilaç advers etkilerine daha duyarlıdır ve yakından takip edilmelidir.

Süt üretimini arttıran ilaçlar (Galaktogoglar)

Süt üretiminde görev yapan prolaktin hormonunun sentez ve sekresyonunda ön hipofiz bezindeki dopaminerjik reseptörler rol oynamaktadır. Dopamin prolaktin sentez ve sekresyonunu baskılamaktadır. Dopaminerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar prolaktin sentez ve sekresyonunu artırarak süt üretimini arttırabilir.

Metoklopramid ve domperidon gibi dopamin blokerleri bu endikasyon için onaylanmamış olmalarına rağmen, yetersiz anne sütü üretimi olan annelerde anne sütü üretiminin artırılması için kullanılan ilaçlardır.^[8] Ancak metoklopramidin distonik reaksiyonlara göreceli olarak sık neden olması bu endikasyonda kullanımını sınırlamıştır. Amerikan Pediatri Akademisi metoklopramidi galaktogog olarak önermemektedir. Domperidon anne sütü üretimini arttırmakta kullanılan diğer bir ajandır. Domperidonun kardiyak aritmi potansiyeli nedeniyle kardiyak hastalık öyküsü bulunan annelerde kullanımından kaçınılması gerekmektedir.^[14] Anneleri emzirme döneminde domperidon alan sınırlı sayıda bebekte herhangi bir advers etkiye rastlanmamıştır.^[19]

Bunların dışında bazı dopamin blokaj etkileri olması nedeniyle konvansiyonel ve bazı ikinci jenerasyon antipsikotiklerin (amisulpirid, risperidon gibi) kullanımında galaktore görülebilmektedir.^[20] Essitalopram ve paroksetin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) türevi antidepressanların kullanımı ile de galaktore bildirilen olgular vardır.^[22]

Süt üretimini baskılayan ilaçlar

İlaçlar; prolaktin sentez ve sekresyonunu ya da bölgesel kan akımını da etkileyerek süt üretimini baskılayabilirler. Bromokriptin süt üretimini baskılama amacı ile kullanılan ilaçlardan biri olmasına rağmen önemli advers etkileri nedeniyle bu endikasyonda daha çok kabergolin tercih edilmektedir.^[8] Bunların dışında ergotamin, östrojenler ve

psödoefedrin de süt üretimini baskırlarlar. Psödoefedrin üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisi için kullanılan kombine preparatların içinde bulunan bir ajandır. Ara sıra olan kullanımda beklenmemekle birlikte, günler ya da haftalar boyu tekrarlanan kullanımı süt üretimini ciddi şekilde baskılayabilir.^[8]

Bebek ile ilgili göz önüne alınması gereken durumlar

Bebeğin yaşı

Emzirme döneminde ilaç güvenilirliği bebeğin yaşı ile yakından ilgilidir. Özellikle preterm ve unstable bebekler için anne sütündeki düşük miktardaki ilaçlar bile ciddi etkiler ortaya çıkarabilir (Örn: sedatifler).^[18] Bununla birlikte ilaçla ilgili daha önceden emzirilen bebeklerde yapılmış çalışmalardan elde edilmiş tecrübeler önemlidir.

Ayrıca 2 aylıktan küçük bebeklerin emzirme esnasında olası ilaç advers etkilerine daha hassas olduğu bilinmektedir. Emzirilen bebeklerde anne sütü ile maruz kalınan ilaçlarla ilgili advers etkileri değerlendiren güncel bir sistematik derlemede advers etkilerin yaklaşık %80'inin 2 aydan küçük bebeklerde ortaya çıktığı tespit edilmiştir.^[20] Bu nedenle özellikle bu yaş grubu bebekler, annelerinin emzirme döneminde ilaç kullanımı durumunda, olası advers etkiler açısından yakından gözlenmelidir.

Emzirilen bebeklerde yapılmış çalışmalar

Annenin ilaç kullanırken bebeğini emzirip emziremeyeceğine dair karar verme sürecinde, emzirilen bebeklerde yapılmış olan çalışmaların sonuçlarının eleştirel şekilde değerlendirilmesi de önemli rol oynar. Genellikle emzirilen bebeklerde yapılmış büyük ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar genellikle küçük seriler ya da olgu raporları şeklindedir.

Annesi ilaç kullanırken emzirilen bebeklerde yapılan çalışmalardaki advers etkilerin sayısı, niteliği ve advers etki görülen bebeklerin advers etki görülmeyen emzirilen bebeklere oranı önemlidir. Bu tür

çalışmalarda tespit edilmiş olan advers etkilerin bazıları anne sütü ile bebeğe transfer olan ilaçtan ziyade başka bir klinik duruma da bağlı olabilir.

Bu tür çalışmalar incelenirken, çalışmada izlenmiş bebeklerde tespit edilmiş ve anne sütüne geçen ilaç ilişkili olabilecek advers etkiler not edilmesi ve anneye emzirmeye devam etmesinin tavsiye edilmesi durumunda bebeğinde gözleyebileceği olası advers etkilerin neler olabileceği ve hangi durumda hekimine başvurması gerektiği anlatılmalıdır. Var olan bilgi kaynaklarının kanıta dayalı analizine göre, GBD ve olası advers etkileri içerecek şekilde, emzirme döneminde tercih edilebilecek bazı ilaç örnekleri **Tablo 2**'de verilmiştir. Ayrıca emzirme ile uyumlu olmayan (kontrendike) bazı ilaç örnekleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Söz konusu ilacın bebek ve çocuklarda kullanılması durumu

Emzirme döneminde ilaç kullanımı değerlendirilirken, söz konusu ilacın çocukluk çağında da kullanımının olup olmadığı değerlendirilmelidir. İlaç çocuklarda kullanılıyor ise ilacın göreceli bebek dozu hesaplanarak, çocuklarda kullanılan dozu ile karşılaştırılabilir. Aynı zamanda emziren anneye de çocuklarda kullanımında görülen advers etkiler açısından bebeğini takip etmesi önerilebilir.

Örneğin ibuprofen çocukluk çağında kullanılabilen bir ilaçtır. İnfantlarda analjezik olarak maksimum 40 mg/kg/gün miktarında kullanılabilir iken infantın emzirme ile aldığı ibuprofen miktarı ise yaklaşık 68 mcg/kg/gündür (GBD % 0.38). İnfantın emzirme ile aldığı miktar maksimum çocukluk çağı dozunun çok altında olduğundan ibuprofen emzirme döneminde non-steroidal anti inflamatuvar ajanlar arasında ilk tercihtir.^[13] Antiinflamatuvar etkinin gerekemediği durumlarda parasetamol ilk tercih olarak seçilebilir.^[21]

Anne ve bebeğin farmakogenetiği

Emzirme döneminde ilaç kullanımında anne ve bebeğin ilaçları metabolize etme yeteneği göz ö-

Tablo 2. Emzirme döneminde çeşitli rahatsızlıklarda kullanılacak ilaç örnekleri*. [13,18,23,24]

Farmakolojik grup	İlaç	Göreceli Bebek Dozu	Olası/gözlenmesi gereken advers etkiler
Analjezikler	İbuprofen	%0.1-0.7	Advers etki bildirilmemiştir.
	Parasetamol	%1.1-24	Makulopapüler döküntüsü olan bir olgu dışında diğer olgularda advers etki bildirilmemiştir. Ancak prenatal ya da hayatın ilk yılında parasetamole maruz kalmak ileriki hayatta astım gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ailesinde astım öyküsü olanlar ya da astımı olanlarda kullanımından kaçınılması önerilmiştir.
Antihistaminikler	Loratadin	%0.3-1.2	Sadece iki infantta minor sedasyon bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda advers etki bildirilmemiştir ancak emen infant sedasyon, kuru ağız, taşikardi açısından gözlenmelidir. Bir annede ise sütünün azaldığını belirtmiştir.
	Setirizin	-	Setirizin ile ilgili veri bulunmamaktadır. Emzirilen bebek sedasyon açısından gözlenmelidir. Genel olarak antihistaminiklerin iritabilite, kolik belirtileri ve uyusukluk gibi yan etkileri olabilir. Annenin sütünde azalma meydana gelebilir.
Kortikosteroidler (İnhalasyon)	Budesonid	%0.3 (inhaler)	Advers etki bildirilmemiştir ve beklenmemektedir.
	Beklometazon	-	İnhalasyon ya da intranasal kullanım ile süte geçtiği bildirilmemiştir. İnhale ya da oral kortikosteroidler emzirme ile uyumludur. Yüksek dozların ayrıca değerlendirilmesi önerilmektedir.
	Flutikazon	-	Emzirilen infantlarda herhangi bir advers etki bildirilmemiştir.
Antiülser	Famotidin	<%2	Advers etki bildirilmemiştir ve beklenmemektedir. Pediatrik grupta kullanım endikasyonu mevcuttur.
	Omeprazol	%1.1	Kısıtlı bilgilerle 20 mg/gün doz olan kullanımlarda herhangi bir advers etki beklenmemektedir. Maruz kalan bir vakada advers etki gözlenmemiştir.
Antiemetik	Meklizin	-	Emzirme sırasında nadir kullanımı muhtemelen güvenlidir ancak infantın sedasyon açısından takip edilmesi önerilmektedir. Uzun süreli ve yüksek dozda kullanımlarında infantta etkiler oluşabilir ve süt miktarı düşebilir. Pediatrik grupta kullanım endikasyonu yoktur.
	Metoklopramid	%4.4-14.3	Advers etki bildirilmemiştir. Pediatrik yaş grubunda kullanılmaktadır. Birkaç vakada intestinal rahatsızlık ve gaz görülmüştür. Annede süt miktarında artış yapabilir.
	Domperidon	%0.01-0.04	Advers etki bildirilmemiştir. Bebeklerde direkt olarak kullanımı durumunda birkaç vakada QT uzamasına neden olduğu bildirilmiştir.
Antibiyotikler	Amoksisilin	%1	Nadiren döküntü ve gastrointestinal floranın bozulmasına bağlı diyare ve pamukçuk (kandidiazis) bildirilmiştir. Emzirilen bebeğin diyare, pamukçuk gibi gastrointestinal semptomlar ve döküntü açısından gözlenmesi önerilir.
	Ampisilin	%0.2-%0.5	

devamı sayfa 182'de

SAYFA 181'den devam Tablo 2. Emzirme döneminde çeşitli rahatsızlıklarda kullanılacak ilaç örnekleri*

Farmakolojik grup	İlaç	Göreceli Bebek Dozu	Olası/gözlenmesi gereken advers etkiler
	Sefuroksim aksetil	%0.6-2	Advers etki bildirilmemiştir. Emzirilen bebeğin diyare, pamukçuk gibi gastrointestinal semptomlar ve döküntü açısından gözlenmesi önerilir.
	Seftriakson	%4.1-4.2	
	Klaritromisin	%2.1	Advers etki bildirilmemiştir. İnfantı diyare ve kandidiazis (pamukçuk, diaper dermatit) açısından takip et. Doğrulanmamış bazı epidemiyolojik çalışmalarda infantlarda hipertrofik pilor stenozu açısından riski olabileceği belirtilmiştir.
	Eritromisin	%1.4-1.7	Az sayıda vakada diyare, döküntü, irritabilite, kusma, emmede ve kiloda azalma, sedasyon. Erken postpartum dönemde eritromisin kullanımı pilor stenoz ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir.
Aşılar			Tüm aşılar genel olarak güvenli kabul edilmektedir. Ancak anneye canlı aşı yapılması düşünülüyor ise bu uygulama, bebek aynı aşının cansız formu ile aşılanmadan yapılmamalıdır.
Antihipertansif	Propranolol	<%1	Emzirilen bebeğin hipoglisemi ve bradikardi açısından gözlenmesi önerilir.
	Metoprolol	%1.4-3.2	Emzirilen bebeğin hipoglisemi ve bradikardi açısından gözlenmesi önerilir.
	Nifedipin	%0.1-3.4	Emzirilen bebeklerde herhangi bir advers etki bildirilmemiştir.
	Verapamil	≤%1	Emzirilen bebeklerde herhangi bir advers etki bildirilmemiştir
	Metildopa	%0.1-%0.4	Advers etki bildirilmemiştir. Prolaktin seviyelerini artırıp anne sütü üretimini artırabilir
Antikoagülan	Heparin	-	Heparin anne sütüne geçmemekte ve emzirilen bebeğin gastrointestinal sisteminden emilimi beklenmemektedir. Gözlem açısından özel bir öneri bulunmamaktadır.
	Enoksaparin	-	Heparinle benzerdir.
Antidepresan	Sertralin	% 0.5-3	Emzirilen bebeklerin çok büyük bir kısmında advers etki bildirilmemiştir. Emzirilen bebeğin uykuya meyil, bulantı-kusma, uyanıklık, konstipasyon ve irritabilite açısından takip edilmesi önerilir.
	Paroksetin	% 0.5-3	Emzirilen bebeklerin çok büyük bir kısmında advers etki bildirilmemiştir. Emzirilen bebeğin uykuya meyil, bulantı-kusma, uyanıklık, konstipasyon ve irritabilite açısından takip edilmesi önerilir.
Antipsikotik	Olanzapin	%1-%4	Emzirilen bebeğin uykuya meyil ve irritabilite açısından gözlenmesi önerilir.
	Ketiapin	%0.1-%0.4	Emzirilen bebeğin uykuya meyil ve irritabilite açısından gözlenmesi önerilir.

devamı sayfa 183'te

nünde bulundurulmalıdır. İlaç metabolizması bireysel özellikler, çevresel faktörler, genler ve hastalıklar gibi birçok faktöre bağlıdır. Fetus ve

yenidoğan da ilaçları büyüme ve gelişmeyle birlikte değişken miktarlarda olmak üzere metabolize edebilir. Ayrıca annenin ilacı metabolize eden enzimleri

SAYFA 182'den devam Tablo 2. Emzirme döneminde çeşitli rahatsızlıklarda kullanılabilecek ilaç örnekleri*

Farmakolojik grup	İlaç	Göreceli Bebek Dozu	Olası/gözlenmesi gereken advers etkiler
Antiepileptik	Karbamazepin	%3.8-%5.9 Bir vakada %15 tespit edilmiştir	Kolestatik hepatit ve geçici hepatik disfonksiyon bildirilen iki olgu bulunmaktadır. Annesi fluoksetin, buspironla birlikte karbamazepin kullanan bir başka olguda siyanotik atak ve nöbet bildirilmiştir. Bu açılardan gözlem önerilir.
	Valproik asit	%1.2-7	Nedensellik kesin olmamakla birlikte bir vakada trombositopenik purpura, anemi ve retikülositoz bildirilmiştir. Emziren bebeğin bu açılardan laboratuvar takibi yapılması önerilir.
Kontraseptifler	Medroksiprogesteron	-	İnfanlarda advers etki bildirilmemiştir ve beklenmemektedir. Fakat postpartum 6 haftadan önce kullanımında süt miktarında azalmaya yol açabilir.
	Desogestrel	%1.2-1.7	Geçici meme büyümesi bildirilen iki vaka, terleme ve skrotal kıllanma bildiren birer vaka raporu bulunmaktadır.
	Levonorgestrel	%1.3-%2.6 (maks. %9)	İnfanlarda advers etki bildirilmemiştir ve beklenmemektedir. Süt miktarı üzerine olumsuz bir etkisi tanımlanmamıştır.

*Bu tablo örnek teşkil etmesi amacı ile hazırlanmıştır. Bu liste, belirtilen farmakolojik gruplarda ya da endikasyonlardaki diğer ilaçların kullanılmayacağı şeklinde anlaşılmalıdır. Kullanılması düşünülen her ilaç, kanıtlar, hastanın klinik durumu ve öncelikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Emzirme döneminde kontrendike olan çeşitli ilaç örnekleri^[18,23,24]

İlaç	Yorumlar
Amiodaron	Yapılan çalışmalarda göreceli bebek dozunun iyi bir şekilde öngörülemediği (%3 – 45, ortalama %11) tespit edilmiştir. Yarılanma ömrünün uzun ve iyot içeriğinin bebekte tiroid disfonksiyonu ortaya çıkarma potansiyeli olması nedeniyle de kullanımı önerilmemektedir. Ancak tek doz ya da kısa dönem kullanılabileceğini öneren bir rapor mevcuttur.
Antineoplastik ilaçlar	Kemik iliği supresyonu, intestinal epitel hücre zedelemesi vb. yan etkiler.
Ergot alkaloidleri	Terapötik dozlarda kısa süreli kullanımı;yenidoğan süt alımı ve kilo kazancını önemli düzeyde azaltmadıysa da,ergotizm semptomları (kusma ve diyare) rapor edilmiştir.
Altın tuzları	Döküntü, nefrit, hematolojik anormallikler vb. yan etkiler.
İodinler	Sütte konsantre olup yenidoğan tiroid fonksiyonlarını bozar.
Fenindion	Kanama hemisi rapor edilmiştir. Vitamin K antagonistlerinden Warfarin veya Heparin gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir.
Radyofarmasötikler	Radyoaktif olarak işaretlenmiş bileşiklerin yarı ömrü boyunca emzirmenin durdurulmalıdır.
Retinoid	İsotretionin ve Vitamin A gibi ilaçlar genelde yağda yüksek oranda çözündüğünden yüksek yan etki potansiyeline sahiptir.
Östrojen, Bromokriptin	Bu ilaçlar süt üretimini baskılar. Zorunlu hallerde düşük doz progesteron içeren ilaçlar tercih edilmelidir.

*Bu tablo örnek teşkil etmesi amacı ile hazırlanmıştır. Bu liste, bu listede olmayan diğer ilaçların kullanılabileceği anlamına gelmemektedir.

ile ilgili genetik farklılıkları da bebeğin ilaca maruz kaldığı miktarı etkileyebilir. Örnek olarak anedeki CYP2D6 aktivitesi genetik polimorfizmle artış gösterebilir ve eğer anne kodein kullanıyorsa, artan kodein-morfin dönüşümü bebekte toksisiteye de neden olabilir.^[22]

Literatürde epizyotomi ilişkili ağrı nedeniyle doğum sonrasında kodein kullanan bir annenin ultra-hızlı metabolize edici olması ve bu nedenle kodein-morfin dönüşümünü yüksek seviyelerde gerçekleştirmesi nedeniyle, maalesef emzirdiği bebeğin ölümüyle sonuçlanan bir vaka raporu bulunmaktadır.^[20] Ancak emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili bu tür vakaların çok nadir olduğu bilinmelidir.

Sonuç

Hem anne hem bebek için kritik öneme sahip olan emzirme döneminde ilaç kullanımı, kanıta dayalı risk-fayda analizinin hastaya özgü şekilde yapılmasını gerektiren önemli bir durumdur. Bir-

çok anne emzirme döneminde güvenli şekilde ilaç kullanmaktadır.

Emzirme döneminde ilaç kullanımı sorusu ile karşılaşan bir hekim **Tablo 3**'de önerilen bilgi kaynaklarından hızlı ve güvenilir bilgi elde edebilir. Bu kaynaklar arasında LactMed ücretsiz olması ve göreceli olarak daha hızlı güncellenmesi nedeniyle diğer kaynaklara nazaran daha fazla avantaj sunmaktadır.^[23] İhtiyaç duyulduğunda, bu konuda deneyimli bir farmakoloğa danışılması da çok faydalı olacaktır.

Emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili farkındalık gittikçe artmaktadır ve bu konuda gelecekte yapılacak kapsamlı farmakokinetik ve klinik çalışmalar emzirmenin devamlılığını korurken anneye en uygun farmakoterapi seçeneklerini sunma konusunda bize daha kapsamlı bilgiler sağlayacaktır.

Teşekkür: Derlememizin hazırlanması sırasında verdiği katkılardan dolayı Asist. Dr. Hilal Erol'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017): 475-90.
2. Kersten I, Lange AE, Haas JP et al. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 75.
3. Dunlop AL, Jack BW, Bottalico JN et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6 Suppl 2): 310-27.
4. Pearlstein T. Depression during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(5): 754-64.
5. Werder E, Mendola P, Männistö T, O'Loughlin J et al. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a U.S. cohort. *Fertil Steril* 2014; 100(1): 142-9.
6. Türkiye İstatistik Kurumu. Temel istatistikler, nüfus ve demografi, hayati göstergeler. http://www.turkstat.gov.tr/PreIstatistikTablo.do?istab_id=1592 adresinden 14/02/2019 tarihinde erişilmiştir.
7. Sriraman NK, Melvin K, Meltzer-Brody S. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in breastfeeding mothers. *Breastfeed Med* 2015; 10(6): 290-9.
8. Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(4): 745-68.
9. Orme ML, Lewis PJ, De Swiet M et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977; 1: 1564-5.
10. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983; 103: 325-7.
11. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP et al. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. *J Hum Lact* 2002; 18(4): 323-32.
12. Kelsey JJ. Women's and Men's Health. PSAP 2016 Book 3. ACCP, 2016; 7-31.
13. Hale TW, Rowe HE. Medications and Mothers Milk. On yedinci baskı. New York, NY: Springer Publishing Company, 2017.
14. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr* 2015; 38(5): 156-9.
15. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment. Üçüncü baskı. Oxford, Elsevier-Academic Press, 2015.
16. Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev* 2011; 7(1): 28-34.
17. Kaplan YC, Koren G, Ito S et al. Fluconazole use during breastfeeding. *Can Fam Physician* 2015; 61(10): 875-6.
18. Hale TW. Medications and Mothers' Milk. Sekizinci baskı. Amarillo, Tex.: Pharmasoft Medical, 1999.
19. Da Silva OP, Knoppert DC. Domperidone for lactating women. *CMAJ* 2004; 171: 725-6.
20. Madadi P, Koren G, Cairns J, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007; 53(1): 33-5.
21. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. Extent of medication use in breastfeeding women. *Breastfeed Med* 2007; 2(3): 145-51.
22. Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician* 2001; 64(1): 119-26.
23. Drugs and Lactation Database (LactMed). <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed> adresinden 14/05/2019 tarihinde erişilmiştir.
24. Reprotox.org.(2019).<https://reprotox.org/adresinden14/05/2019> tarihinde erişilmiştir.

Geliş tarihi: 21/04/2018

Kabul tarihi: 24/08/2019

Yayın tarihi: 25/12/2019

Çıkar çakışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi:

Yusuf Cem Kaplan,

e-posta: seawise@gmail.com