

Yenidoğan Döneminde Emziren Annelerde İlaç Kullanımı Ve Yenidoğan Bebeğe Etkileri

Drug Use In Breastfeeding Mothers In The Neonatal Period And The Effects To Neonates

Öz

Anne sütü, hem bebek hem de anneye çok sayıda yararı olan eşsiz bir besindir. Bu kadar önemli bir besin kaynağı, bazen annenin çeşitli nedenlerle kullandığı ilaçların anne sütüne geçip bebeği olumsuz etkileyebileceği endişesi ile aileler tarafından, bazen de bu konuda bilinçli olmayan sağlık çalışanları tarafından gereksiz yere kesilebilmektedir. Oysa, ilaçların anne sütüne geçişini belirleyen birçok faktör bulunmaktadır ve çoğu ilacın da yenidoğan döneminde herhangi bir olumsuz etkisi rapor edilmemiştir. Bu yazıda emziren annelerde ilaç kullanımı ve bu ilaçların yenidoğan bebeklere etkileri gözden geçirilerek, sağlık çalışanlarının anne sütünün gereksiz yere kesilmemesi konusunda bilinçlendirilmesi amaçlanmıştır.

Abstract

Breast milk is a unique food that has many benefits for both baby and mother. Such an important food source can discontinued unnecessarily sometimes by unconscious health care workers in this regard, sometimes by families with the concern that the drugs were used by the mother for various reasons may transition to the breast milk and adversely affect the baby. However, there are many factors that determine the transition of drugs to the breast milk and most of the drugs have not been reported to have any adverse effects in the neonatal period. In this article, it is aimed to raise awareness of health care workers about the unnecessary discontinuation of breast milk by reviewing the use of the drugs in breastfeeding mothers and their effects on newborns.

Anne sütü ile beslenme, yenidoğan bebeğin sağlıklı büyüme ve gelişmesinin sağlanması, bağışıklık sisteminin korunması ve geliştirilmesi, sosyal ve psikolojik gelişimi ve ailenin ekonomik yararı açısından son derece önemlidir. Anne sütü; bebek için gerekli sıvı, enerji ve besin öğelerini barındırması, biyoyararlanımının yüksekliği, sindiriminin kolaylığı, içerdiği büyüme faktörleri ve anti-enfektif proteinler (α -laktalbumin, laktoferrin, lizozim, immünoglobulinler) ve anti-alerjik özelliği (β -laktoglobulin içermeme-

Uzm. Dr. Filiz AKTÜRK ACAR
Prof. Dr. Mehmet MUTLU
Prof. Dr. Yakup ASLAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Prof. Dr. Mehmet MUTLU
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı,
Trabzon

Tel/phone: +90 462 377 50 00

E-mail:
drmehmetmutlu38@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Anne sütü, ilaç, emzirme

Keywords:

Human milk, drug,
breastfeeding

Geliş Tarihi - Received
09/06/2018

Kabul Tarihi - Accepted
17/07/2018

si) ile eşi benzeri olmayan doğal bir besindir. Her canlının sütünün bebeğine özel olduğu ve aynı emzirme periyodu içinde sütün kompozisyonunun değiştiği düşünüldüğünde anne sütü yenidoğan için adeta bir hayat iksiridir. Anne sütü bir yandan yenidoğan bebeği enfeksiyonlar ve çeşitli hastalıklardan koruyarak mortalite ve morbiditesinde azalma sağlarken, öte yandan anneyi de kanser, osteoporoz ve postpartum depresyon gibi çeşitli hastalıklardan koruma altına almaktadır.

Bu kadar önemli bir besin kaynağı bazen annenin çeşitli nedenlerle kullandığı ilaçların anne sütüne geçip bebeği olumsuz etkileyebileceği endişesi, hem ailede hem de sağlık çalışanlarında görülebilmektedir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, aile hekimleri ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları hangi ilaçların emziren anneler için uygun olduğunu belirlemede zorluk yaşayabilmektedir. Kontrendike olan bir ilaç kullanılırken emzirmeye devam edilmesi ne kadar yanlış ise, kontrendike olmadığı halde emzirmenin kesilmesi de son derece yanlış bir tutumdur. Bu yazıda emziren annelerde ilaç kullanımı ve yenidoğan bebeklere etkileri gözden geçirilerek anne sütünün gereksiz yere kesilmesinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

Anneler, doğum sonrasında çeşitli nedenlerle ilaç kullanmak zorunda kalabilmektedirler. Emziren annelerin sıklıkla kullanmak zorunda kaldığı ilaçlar; ağrı kesiciler, anestezipler, oral kontraseptifler, soğuk algınlığı ilaçları, dispeptik şikayetlere ve hemoroide yönelik ilaçlar, antibiyotikler (özellikle mastit nedeni ile kullanılanlar) ve astım ilaçları olarak rapor edilmiştir (1).

İlaçların anne sütüne geçişini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlar ilaca, bebeğe, süte ve anneye ait faktörler olarak sınıflandırılabilir. İlaçların anne sütüne geçiş mekanizmalarını ve süte geçişini etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi ve annenin doğru bilgilendirilmesi emzirme devamının sağlanması için önemlidir.

1- İlaç ile İlgili Faktörler

İlacın alım şekli: İlacın oral, intramusküler, intravenöz, transdermal, inhaler, vajinal veya rektal uygulanmasına bağlı olarak annenin kan dolaşımındaki ilaç konsantrasyonu değişebilmekte, dolayısı ile bu durum süte geçen ilaç miktarını da etkilemektedir (1). Oral biyoyararlanımlarının kötü olması nedeni ile (örneğin insülin, heparin, vankomisin) pa-

renteral verilen ilaçların oral alımlarında anne sütü geçişi de az olmaktadır (1,2).

İlacın molekül ağırlığı veya büyüklüğü: Molekül ağırlığı 200 daltonun altında olan ilaçlar, su ile dolu membran porlarından süte geçebilmektedir (2). Alkol, nikotin ve kafein gibi düşük molekül ağırlıklı ilaçlar süte geçebilirken, heparin ve insülin gibi yüksek molekül ağırlıklı ilaçlar süte geçemezler (2).

İlacın iyonizasyon ve pH derecesi: Non-iyonize formda bulunan ilaçlar membranlardan daha kolay geçtikleri için anne sütüne daha fazla geçebilirler (1-3). İlaçların iyonizasyonunu ise çözüldükleri sıvıların pH düzeyleri etkilemektedir. Çözücünün pH'sına ve ilaç ayrışma sabitine (pKa) bağlı olarak birçok zayıf elektrolit, çözelti içerisinde az ya da çok iyonize olurlar (1). Kan plazması ve interstisyel sıvı pH'sı ortalama 7.4 iken süt daha asidiktir (pH 6.8-7.3, ortalama 7.0). Zayıf asitler alkali pH'da iyonize hale gelirler, dolayısı ile süte geçme oranları azdır (1,2). Zayıf asidik yapıdaki ilaçlar plazmada süttten daha yüksek konsantrasyonda bulunurken, zayıf alkali ilaçlar ise sütte plazmadakine eşit veya daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar (1).

İlacın proteinlere bağlanma kapasitesi: İlacın süt içindeki konsantrasyonu, proteinlere bağlanma kapasitesi ile ters orantılıdır (1,2). İbuprofen veya warfarin (her ikisi de %99 protein bağlı) gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar anne sütüne geçemezler. İlk beş ile yedi hafta gibi erken postpartum dönemde salisilat, fenitoin ve diazepam gibi bazı ilaçların serbest fraksiyonları artmakta ve anne sütüne daha kolay geçebilmektedirler (1).

İlacın çözünürlüğü: Bir maddenin, suda ve lipit içerisindeki çözünürlüğü o maddenin transferinde belirleyici bir faktördür (1). Memenin alveolar epitelyal hücreleri; lipoprotein, glikolipit, fosfolipit ve serbest yağ asitlerinden oluşan lipit bariyer içerir (1). Bu nedenle lipofilik ilaçlar membrandan kolayca geçebilirken, suda çözünür olanların meme alveolar epitelyal hücrelerinden geçişi ise engellenir (1,2). Suda çözünen ilaçlar, ancak bazal membran ve hücreler arası boşluklardan geçişleri uygun ise geçebilirler (1). Non-iyonize ilaçlar da lipit içerisinde çözünebilir, dolayısıyla meme alveol epitelyal hücrelerinden geçebilirler. Düşük lipit çözünürlüğe sahip bir ilacın süte geçişi zayıf olduğu gibi, süttten eliminasyon hızı da yavaş olacak ve süt içerisinde daha uzun süre kalabilecektir (1).

Tablo 1. Emzirme döneminde kullanılması kontrendike olan ilaçlar (8)

İlaç	Etkileri
Doksorubisin*	Bağışıklık baskılayıcı etki olasılığı var, büyüme ve karsinogenez üzerindeki etkileri bilinmiyor.
Metotreksat	Bağışıklık baskılayıcı etki olasılığı var, büyüme ve karsinogenez üzerindeki etkileri bilinmiyor.
Siklofosamid	Bağışıklık baskılayıcı etki olasılığı var, nötropeni yapar, büyüme ve karsinogenez üzerindeki etkileri bilinmiyor.
Siklosporin	Bağışıklık baskılayıcı etki olasılığı var, büyüme ve karsinogenez üzerindeki etkileri bilinmiyor.

*Anne sütünde konsantre olur

Tablo 2. Emzirme döneminde kullanıldığında anne sütü ile beslemeye geçici olarak ara verilmesi gereken radyoaktif bileşikler*(8)

Bileşik	Anne sütü ile beslemeye ara verilme süresi
Bakır-64 (64Cu)	50. saatte sütte radyoaktivite vardır
Galyum-67 (67Ga)	İki hafta süreyle sütte radyoaktivite vardır
İndiyum 111 (111In)	20. saatte çok az bulunur
İyot 123 (123I)	36. saate kadar sütte radyoaktivite vardır
İyot 125 (125I)	12. saate kadar sütte radyoaktivite vardır
İyot 131 (131I)	Çalışmanın türüne göre 2-14 gün kadar sütte radyoaktivite vardır. Tiroid kanser tedavisi için kullanılıyorsa yüksek radyoaktivite nedeni ile bu süre daha uzundur.
Radyoaktif Na	96. saate kadar sütte radyoaktivite vardır
Teknesyum 99 (99m Tc)	

Teknesyum 99 makroagregatları (99m Tc 04) 15 saat ile 3 gün arası değişen sürelerde sütte radyoaktivite vardır

*Nükleer tıp bölümü ile konsülte edilerek, laktasyon dönemindeki annelerde yarı ömrü en kısa olan radyoaktif madde kullanılmalıdır.

2. Bebek ile İlgili Faktörler

Annenin almış olduğu ilacın anne sütü ile bebeğe geçişi; bebeğin matüritesi, postnatal yaşı, tükettiği süt miktarı ve ilacı metabolize edebilme yeteneği gibi birçok faktöre bağlıdır. Prematüre bebeklerin matür bebeklere göre, ilaçları metabolize etme ve vücuttan atma kapasiteleri daha düşüktür. Bu durum, organlarının yetersiz gelişimi ve enzim eksikliklerinin yanısıra vücut sıvı kompartmanlarının farklı olması ile de ilgilidir (1). Prematüre bir bebekte vücudun su yüzdesi ve ekstraselüler su oranı daha fazla iken vücut yağ oranı daha azdır (1). Matür ve postnatal yaşı büyük bir yenidoğan ile prematüre ve postnatal yaşı küçük bir bebek karşılaştırıldığında, plazma proteinlerinin bağlanma alanlarının kısmi olarak az olmasından dolayı, dolaşım sistemindeki ilaçların serbest aktif formları prematürelerde daha fazla bulunmaktadır (1). Ayrıca asidoz ve hipoksi gibi prematüre bebeklerde daha sık görülen problemler, ilaçların albümine bağlanmasını azaltarak plazmada daha fazla serbest formda ilaç bulunmasına katkıda bulunur (1). Prematürelerde termlere göre ilaç yarılanma ömrü de daha uzundur ve ilaçların tekrarlayan dozlarda kullanımı ile birikimleri daha fazla olmaktadır. Ayrıca matür doğmuş olsa da bir yenidoğan bebeğin doğum sonrası bir ilacı metabolize etme ve vücuttan atma kapasitesi, yedi-sekiz aylık bir bebeğin sadece üçte biri kadardır (4).

Postnatal ilk iki ayda salisilat, fenitoin ve diazepam gibi bazı ilaçların serbest formlarının yüksekliği nedeni ile süte kolayca geçtiği ve ilk iki ayda daha fazla olmak üzere altı aydan küçük yenidoğanlardaki yan etkilerinin diğer dönemlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Mekanik ventilatör gerektiren solunum sıkıntısı, hipoksi, sepsis, sarılık, hipoalbuminemi, karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi özel bir durumu olan yenidoğanın annesi bir ilaç kullanacak ise mutlaka uzman onayı alınması ve anneye verilecek ilacı belirlerken bebekte var olan hastalığın göz önünde bulundurularak karar verilmesi gerekmektedir (1).

Ayrıca, bebeğin yaşı ile tükettiği süt miktarı değişmekte ve buna bağlı olarak da maruz kaldığı ilaç içerikli süt miktarı da değişmektedir (1).

3- Anne Sütü ile İlgili Faktörler

Doğum sonrası süt içeriği; kolostrumdan matür süte, hatta bir beslenme periyodu boyunca ön süt ve son süt arasında değişim göstermektedir. Günlük total miktar sabit kalmakla birlikte gün içerisinde sütteki lipit miktarı sabah ve akşam vakitlerinde daha az öğle vakitlerinde ise daha fazladır. Yine son sütte ön süte göre yağ miktarı 4-5 kat daha fazladır (1). Dolayısı ile yağda çözünen ilaçlar lipit içeriğinin yüksek olduğu dönemlere yakın alınırsa süte ve bebeğe daha fazla geçer.

Kolostrum döneminde birçok ilaç, süt volümünün az olmasına rağmen hücrelerin geçirgenliğinin fazla olması nedeni ile süte geçebilmektedir. Ancak, kolostrumun volümü az olduğu için geçen ilaç miktarı da az olacaktır (3). Kolostrum ile karşılaştırıldığında olgun sütün volümü daha fazladır, ancak sıkı hücre bağlantıları nedeni ile ilacın süte geçişi daha azdır (3). Bütün bunlar, zaman ve faz bağımlı faktörler olarak ilacın süte geçişini etkilemektedir.

4- Anne ile İlgili Faktörler

Annenin kullandığı bir ilaç anne serumunda düşük düzeylerde bulunabilir. Ancak süt üretimi esnasında meme kan akımının 500 ml/dk ve saatte üretilen süt miktarının da 60 ile 300 ml arasında olduğu ve bir bebek tarafından günde 1000 mL süt tüketilebileceği düşünüldüğünde önemli bir problem oluşturabilir (1).

Spesifik İlaç Gruplarının Anne Sütüne Geçişleri Ve Yenidoğana Etkileri

1. Antibiyotikler

Penisilin ve sefalosporin gibi antibiyotikler anne sütüne az geçmeleri nedeni ile emziren annelerde sorun teşkil

Tablo 3. Emzirme döneminde kullanıldığında bebekte yan etki oluşturan ilaçlar (4,8)

İlaç	Yan etkisi
Alprozolam	Emzirmenin kesilmesinden sonra artmış irritabilite
5-Aminosalisilik asit	İshal
Amiodaron ve metoprolol	Geçici hipotiroidizm
Asebutolol	Hipotansiyon, bradikardi, geçici takipne
Asetominofen	Üst gövde ve yüzde makulopapüler döküntü
Aspirin	Solukluk, huzursuzluk, rahatsızlık, metabolik asidoz, Trombositopenik purpura
Aspirin ve fenasetin	G6PDH eksikliği olan yenidoğanda hemolitik anemi
Atenolol	Siyanoz, bradikardi, hipotermi
Bromazepam	SIDS ölüm
Bromid	Papülopüstüler erüpsiyon, Uyuşukluk
Bromokriptin	Laktasyonu baskılar, anne için zararlı olabilir
Dantron	Bağırsak hareketlerinde artma
Dapson	Hemolitik anemi
d-isoefedrinli deksbrom feniramin	Ağlama, düzensiz uyku, irritabilite
Diazepam	İlaç alımından 1 saat sonra emzirilirse sedasyon yapabilir. Kilo kaybı, letarji
Doksepin	Solunum baskılanması, zayıf emme ve yutma, hipotoni, kusma, kilo kaybı
Ergotamin	Kusma, ishal, konvülsiyon (migren tedavisinde kullanılan dozlarda)
Eritromisin	Pilor stenozu, kusma, sedasyon, zayıf emme, zayıf kilo alımı
Etosuksimid	Sedasyon, zayıf kilo alımı
Fenobarbital	Sedasyon, fenobarbital içeren süttten sonra infantil spazmlar
Fenitoin	Methemoglobinemi
Fluoksetin	Kolik, irritabilite, beslenme ve uyku bozuklukları, zayıf kilo alımı
Gentamisin ve klindamisin	Kanlı dışkı
İndometazin	Nöbet
İyodürler	Tiroit fonksiyonlarını etkiler
İyot	Guatr
Kafein	İrritabilite, düzensiz uyku, yavaş olarak atılır; kafeinli içeceklerin orta derece tüketilmesinde bir etki görülmez (günde 2-3 bardak)
Karbamazepin	Hepatik disfonksiyon, kolestaz, zayıf emme, kusma, kilo kaybı
Karbimazol	Guatr
Klofazimin	Deri pigmentasyonunda artma
Klonazepam	Aşırı periyodik solunum
Kloralhidrat	Uyuklama
Kloramfenikol	İdiosenkrazik kemik iliği supresyonu olasılığı
Klorpromazin	Uyku hali, letarji
Klozapin	Agranülositoz
Kodein	Apne, bradikardi
Lamotrijin	Bebekte terapötik serum konsantrasyonuna erişme olasılığı
Lityum	Siyanoz, letarji, EKG'de T dalgasında ters dönme
Mesalamin	Sulu ishal
Metadon	Malnütrisyon, ölüm, otopside beyinde, karaciğer ve diğer organlarda anormallik
Metamizol	Siyanoz, apne
Metiprilon	Uyuklama
Metronidazol	İshal, laktoz intoleransı
Nalidiksik asit	Kiöl alımında azlık, solukluk, sarılık, G6PDH eksikliğinde hemoliz
Neostigmin	Her beslenme sonrasında abdominal kramp
Nitrofurantoin	G6PDH eksikliğinde hemoliz
Paroksetin	Ajitasyon, beslenme güçlüğü

Penisilin	Herxheimer reaksiyonu
Primidon ve fenitoin	Uyuşukluk, solukluk, beslenme güçlüğü
Sertralin	Benign neonatal uyku miyoklonusu, ajitasyon, somnolans, azalmış kas tonusu, işitme problemi
Sulfa (unspecified)	Solukluk, hematüri, kilo kaybı, ciddi diyare, somnolans, sıcaklık pikleri, anemi, konjunktival diskolorasyon, hızlı ve yüzeysel soluma, karaciğer boyutunda artış
Sulfametoksipirazidin	G6PDH eksikliğinde hemoliz
Sulfasalazin	Kanlı ishal
Sulfatiazol	Küçük ekzantem
Teofilin	İrritabilite, zayıf uyku döngüleri
Tolbutamid	Sarılık
Östradiol	Yoksunluk, vajinal kanama
Valproik asit	Peteşi, trombositopeni, anemi, orta derece hematüri

etmezler, ancak yüksek doz metronidazol, tetrasiklin ve florokilononların kullanımı ile ilgili çeşitli endişeler mevcuttur. Metronidazolun vajinal ve topikal formları sistemik dolaşıma çok az geçtiklerinden emziren annelerde kullanılabilir. Metronidazolun 1200 mg alınması halinde anne sütüne %9-13 oranında geçebileceği, ancak metalik tat dışında bir olumsuz yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir. Yine de tek seferde 2 gr gibi yüksek doz kullanılacak ise emzirmeye 12-24 saat ara verilmesi önerilmektedir (5). Florokinolonlar ile ilgili hayvanlarda yapılan çalışmalarda artropati gibi yan etkiler bildirilmiş olmasına rağmen, bu etkinin geri dönüşlü (reversible) olması ve infantlarda çok az veri bulunması nedeni ile emziren annelerde genellikle kontrendike olarak kabul edilmemektedir. Tetrasiklinler, dişlerde kalıcı boyanma ve epifiz plaklarına olası olumsuz etkileri nedeni ile endişe uyandıran diğer bir antibiyotik grubudur. Tetrasiklinin anne sütündeki kalsiyuma bağlanması nedeni ile emilimi oldukça azdır. Yine de bu grup antibiyotiklerin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

2. Analjezikler

Ağrı kesiciler doğum sonrası emzirme döneminde en sık kullanılan ilaçlardır (3). Asetaminofen, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve opioidler emziren annelerde en sık tercih edilen ağrı kesicilerdir (3). NSAİİ'lerin yağda çözünürlüklerinin az ve proteinlere bağlanma kapasitelerinin yüksek olması nedeni ile süte geçişleri oldukça azdır (2). İbuprofen, naproxen ve asetaminofen en sık kullanılan analjezikler olup sırası ile süte geçiş oranları %0.65, %3.3 ve %8.81 olarak bildirilmiştir (3). Asetaminofenin süte geçişi diğer analjeziklere göre fazla olmasına rağmen yenidoğan döneminde analjezi ve ateş düşürücü olarak da kullanılması ve olumsuz bir etkisinin bildirilmemesi nedeni ile laktasyon döneminde kullanılabilir (2).

Aspirin süte geçen, günde tek doz ve düşük doz alınması durumunda emziren anne tarafından kullanılmasında sakınca bulunmayan bir ağrı kesicidir (1). Ancak, artrit tedavisine yönelik 4 saatte bir 650 mg aspirin kullanan bir annenin bebeğinde metabolik asidoz geliştiği, anne sütü ke-

silmesine rağmen üçüncü günde halen serum salisilat düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

Opioidler, travma veya cerrahi sonrası meydana gelen ciddi ağrılarda tercih edilmelidir. Emzirme döneminde annenin kullandığı opioidlerin bebekte letarji veya sedasyona neden olması gibi endişeler söz konusudur. Emziren annelerde opioidler tercih edilecek ise, bebekteki zayıf oral biyoyararlanımı (%26) nedeni ile morfin tercih edilmelidir (3). Alternatif olarak süte geçiş oranı ortalama %2.4 olan ve aktif metaboliti hidromorfon olan hidrokodon kullanılabilir. Ancak sedasyon yapıcı yan etkisi bildirilmiştir (3). Opioidlerin kombine edilmesi bebekte entübasyon gerektiren solunum depresyonuna yol açabilir. Tüm bunlardan hareketle; opioidler kullanılacak ise düşük dozda, kısa süreli kullanılması ve kombine edilmemesi önerilmektedir (2,3). Emziren ve kodein kullanan bir annenin bebeğinde ölüm gözlenmesi nedeni ile kullanımı azalmıştır (7). Ayrıca kodein ve oksikodon, yenidoğanda yüksek oranda sedasyon yapması nedeni ile de tercih edilmemektedir (3).

Fentanil sitrat, doğum sonrası ağrı kesici ve anestezi etkisi için sıklıkla kullanılmaktadır (1). Lipit çözünürlüğünün ve dağılım hacminin yüksek olması nedeni ile anne sütüne geçebilen bu ilaç aynı zamanda süttten çok hızlı bir şekilde de temizlenmektedir (1). Yiyeceklerle birlikte oral alındığında biyoyararlanımı %50 azaldığından bebeğin ilaçtan etkilenme riski azalmaktadır (1).

3. Gastrointestinal Sistem İlaçları

Hamilelikte ve doğum sonrasında gastroözefageal reflü hastalığı ve bulantı/kusma şikayetlerine yönelik H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) sıkça kullanılmaktadır (3). Simetidinin anne sütüne geçiş oranı yüksek olduğundan famotidin veya ranitidin tercih edilmelidir (3). PPI'ların düşük pH'da stabil olmamaları ve süt ile geçen ilacın bebeğin gastrointestinal sisteminden az emilmesi nedeni ile bebeğe olan etkileri çok azdır (3). Laktasyon sırasında mide bulantısı ve kusmanın kısa süreli tedavisinde en uygun olduğu düşünülen ilaçlar; dimenhidrinat, ondansetron ve metoklopramid (3).

Tablo 4. Emzirme döneminde kullanıldığında bebekte yan etki oluşturmeyen ilaçlar*(8)

Allopürinol	Kinidin	Folik asit	Sefprozil
Altın tuzları	Kinin	Gadopentetik (gadolinium)	Seftazidim
Amoksisilin	Kodein	Halotan	Seftriakson
Antimon	Kolşisin	Hidralazin	Sekobarbital
Asetaminofen	Labetolol	Hidroklorotiazid	Senna
Asetozolamid	Mesiletin	Hidroksiklorokin	Sikloserin
Asiklovir	Metoprolol**	İbuprofen	Simetidin
Asitretin	Metrizamid	İnterferon-alfa	Siprofloksasin
Astreonam	Metrizoat	İvermektin	Sisaprid
Atropin	Minoksidil	İyoheksol	Sisplatin (sütte bulunmaz)
Azaproparazon (apazon)	Moksolaktam	İyopanoik asit	Skopolamin
B1 (tiamin)	Morfin (bebek serumunda ölçülebilir konsantrasyonlara erişebilir)	İzoniazid	Sotolol
B6 (pidoksin)	Nadalol**	Kaptopril karbetosin	Spirinolakton
Vitamin B12	Naproksen	Kaskara	Streptomisin
Baklofen	Nefopam	Klindamisin	Sulbaktam
Bishidroksikumarin (dikumarol)	Nifedipin	Klogeston	Sumatriptan
Butorfanol	Noretinodrel	Kloroform	Suprofen
Diatrizoat	Norsteroidler	Klorokin	Terfenadin
Difillin	Noskapin	Klorotiazid	Terbutalin
Digoksin	Ofloksasin	Klortalidon (yavaş atılır)	Tetrasiklin (bebek tarafından ihmal edilebilir miktarlarda absorbe edilir)
Diltiazem	Oksprenol	Levonorgestrol	Tikarsilin
Dipiron disopiramid	Piroksikam	Levotiroksin	Timolol
Domperidon	Prednizolon	Lidokain	Tiopental
Enalapril	Prednizon	Loperamid	Tiourasil
Eritromisin	Pridostigmin	Loratadin	Tolmetin
Etambutol	Primetamin	Magnezyum sülfat	Trimetoprim/sulfametoksazol
Etanol	Progesteron	Medroksiprogesteron	Tripodin
Etosüksimid	Prokainamid	Mefenamik asit	Vitamin D (anne farmakolojik dozlarda almakta ise bebeğin kalsiyum düzeylerine bakılmalı)
Feksofenadin	Propiltiourasil	Meperidin	Warfarin
Fenilbutazon	Propoksifen	Metohexidal	Zolpidem
Fentanil	Propranolol	Metildopa	
Flukonazol	Psödoefedrin**	Kanamisin	
Flufenamik asit	Riboflavin	Ketokonazol	
Floresein	Rifampin	Ketorolak	

4. Anti Platelet ve Antikoagülanlar

Antitrombosit ve antikoagülan ilaçlar kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde, gebelikte venöz tromboz ve pulmoner emboli gibi koagülasyon bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (2,3). Heparin yüksek moleküller ağırlığa sahip olması (20.000 dalton) nedeni ile anne sütüne geçmez (1,2). Molekül ağırlığı 1000 daltondan düşük olan düşük molekül ağırlıklı heparinler süte geçebilir. Ancak oral biyoyararlanımının düşük olması nedeni ile laktasyon döneminde kullanılması güvenlidir (1,3). Zayıf asit yapıda olan ve proteinlere yüksek oranda bağlanan, bu nedenle de anne sütüne geçmeyen warfarin, laktasyon döneminde

de kullanılabilir bir antikoagülandır (2,3,8). Klopidoğrel, trombosit agregasyonunu irreversibl olarak inhibe eden, proteinlere düşük oranda bağlanan ve bu nedenle de süte geçebilen bir ilaçtır. Oral biyoyararlanımı %50 olmasına rağmen bebeğin trombosit fonksiyonlarını uzun süre inhibe ettiği rapor edildiğinden mümkün ise emzirme döneminde kullanılmamalıdır (3).

5. Endokrinolojik İlaçlar

Tiourasil, metimazol, karbimazol ve propiltiourasil gibi anti-tiroidal ilaçlar anne sütüne geçebilmektedir (1). Tiourasil, süte plazmadaki konsantrasyonundan 3-12 kat daha faz-

la geçer ve tiroid aktivitesini baskılayarak guatr gelişmesine veya agranüloitoza neden olur. Bu nedenle laktasyon döneminde kullanılması kontrendikedir (1). Karbimazolun laktasyon döneminde kullanımı durumunda, bebekte guatr geliştiği rapor edilmiştir (8). Propiltiourasilin anne sütüne geçişi diğerlerine göre daha azdır (total dozun %0.025-0.077). Bu ilacın hepatotoksosite riski bulunması nedeni ile antitiroid ilaç gereksiniminde ilk tercih olarak düşük-orta doz metimazol kullanılması ve propiltiourasilin ikinci seçenek (<300 mg/gün) olarak tercih edilmesi önerilmektedir (9). Tiroid hormon preparatı olan lev tiroksinin anne tarafından laktasyon döneminde kullanılması ile ilgili bebekte herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (8).

Metformin, glyburid ve glipizid gibi antidiyabetik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde hipoglisemi gözlenmediği bildirilmiştir (3). İnsülinin büyük molekülü bir peptid olması nedeni ile anne sütüne geçişi zordur. İnsülin, anne sütüne ve bebeğe az miktarda geçtiği ve bebeğin gastrointestinal sisteminde metabolize olduğu için emzirme döneminde kullanımı bir kontrendikasyon oluşturmaz (3).

Östrojen veya progesteron içeren kontraseptif ilaçlar süt salınımını baskılamaları ve erken postpartum dönemde tromboz riskini artırmaları nedeni ile laktasyon döneminde kullanılmaları önerilmemektedir. Ancak, anne gebelikten korunma için özellikle bu yöntemi tercih ediyorsa laktasyonun sağlanabilmesi için ilk dört haftadan sonra kullanılması önerilmektedir (2,3).

Annenin sistemik olarak prednizon, prednizolon ve metilprednizolon kullanması durumunda bu ilaçların anne sütüne çok az geçtiği ve laktasyon döneminde bebeklerde herhangi bir yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir (10-13). Bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı süt üretiminde geçici azalmalara neden olabilir (10-13). Deksametazonun laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için, sistemik kullanımda mümkün ise diğer steroidler tercih edilmelidir (14).

Topikal steroidlerin süte geçişi oldukça azdır ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilirler (14). Ancak, potent lokal steroidlerin direkt meme uçlarına sürülmesi sonucu bebekte iyatrojenik hipertansiyon geliştiği rapor edilmiş olup, bu şekildeki bir uygulama önerilmemektedir (15).

6. Antikonvülzanlar

Valproik asit, karbamazepin, lamotrijin, topiramet, fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülsanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Gebelikte kullanıldığında teratojenik etkisi olduğu bildirilen valproik asit, emzirme döneminde kullanıldığında süte az miktarlarda geçmesinden dolayı bu dönemde kullanımı uygun olabilir (2). Laktasyon döneminde valproik asit kullanan bir annenin bebeğinde trombositopenik purpura ve anemi geliştiği bildirilmiştir (16). Bu nedenle valproik asit kullanan annelerin bebekleri periyodik olarak tam kan sayımı ile (lökopeni, anemi ve trombositopeni açısından) takip edilme-

lidir. Emzirme döneminde karbamazepin kullanımı ile ilgili olarak annede hepatit semptomları olmadığı halde bebekte kolestatik hepatit geliştiği rapor edilmiştir (17). Eğer emziren anne karbamazepin kullanıyor ise bebek sarılık ve hepatotoksosite açısından takip edilmelidir. Lamotrijin ve topiramet süte kolay geçmesine ve bebeklerin plazmasında önemli düzeylere ulaşmasına rağmen, bebeklerde bu ilaçlara bağlı yan etkilere çok az rastlanıldığı rapor edilmiştir (2). Dolayısı ile bu ilaçları kullanan annelerin bebekleri, emzirme döneminde bu ilaçların olası yan etkiler açısından yakından gözlenmelidir (2). Fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülsanlar laktasyon döneminde kullanılabilir. Fenobarbital, bebekte erişkinlere göre daha yavaş metabolize edilmesi nedeniyle serum seviyesi yükselebilir. Bu nedenle bebek letarji ve zayıf kilo alımı açısından takip edilmelidir (2).

Lityum ise bebekte oluşturduğu önemli kardiyovasküler ve santral sinir sistemi yan etkilerinden dolayı laktasyon döneminde kullanılması uygun olmayan bir ilaçtır (2).

7. Antidepresan ve Antipsikotikler

Postpartum depresyon kadınların %12-20'sini etkileyen bir hastalık olup, tedavi edilmediği zaman hem anne hem de bebek bu durumdan olumsuz etkilenebilir (2,3). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), emziren annelerde en sık tercih edilen antidepresanlardır (2). SSRI'lardan sertralin, fluvoksamin ve paroksetin süte geçişi ve bebekte düzeyi en az yükselen antidepresan ilaçlardır (2,3). Fluoksetin, yarı ömrü uzun bir antidepresan olup aktif metabolitinin vücuttan atılımı yavaştır (2). Emzirme döneminde kullanıldığında bebekte kolik, irritabilite, beslenme ve uyku bozukluklarına ve kilo almında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (8).

Venlafaksin bir SNRI olup anne sütüne az oranda geçtiği ve bebekte herhangi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir (18). Milnacipran da bir SNRI olup bu ilacın laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmaktadır (18).

Anksiyolitik ve sedatif özellikleri olan benzodiazepinler etki sürelerine göre kısa, orta ve uzun etkili olmak üzere üçe ayrılırlar. Emzirme döneminde mümkün ise kısa etkili olanların (midazolom) kullanılması tercih edilmelidir (18). Orta (alprazolam, oksazepam, lorazepam gibi) ve uzun etkili olanların (diazepam, klonazepam, nitrazepam) bebekte sedasyon ve emmede zayıflık yaptığı bildirilmiştir (18).

Trisiklik antidepresanlardan amitriptilin laktasyon döneminde kullanılması uygun bir antidepresandır (18). Klomipramin, doksepin ve nortriptilin; laktasyon döneminde hem uzun etkileri, hem de sedasyon yapıcı yan etkilerinden dolayı mümkün ise kullanılmaması gereken antidepresanlardır (18).

Yeni sınıf antipsikotiklerden ketiapin, risperidon ve olanzapinin anne sütüne geçişleri az olup ciddi yan etkileri bildirilmemiştir (18).

8. Kardiyovasküler İlaçlar ve Diüretikler

Postpartum dönemde hipertansiyon tedavisinde; diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi ilaçlardan birçoğu emzirme döneminde kullanılması uygun olan ilaçlardır (3).

Diüretiklerin, süt yapımını azalttığına veya laktasyon döneminde kontrendike olduğuna dair kanıt olmadığı için kullanılmasında bir sakınca bulunmamaktadır (2,3).

Beta blokerlerden atenolol ve asebütolol, süte yüksek oranda geçmeleri ve bebekte siyanoz, takipne, hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkilerinin bildirilmesinden dolayı emzirme döneminde kullanılması önerilmeyen ilaçlardır (3). Metoprolol, propranolol ve labetalolün süte geçişleri azdır ve bu ilaçlarla ilgili bebekte herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (3).

Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, verapamil ve diltiazem) ve ACEİ (kaptopril ve enalapril) ile ilgili yapılmış çalışmalarda, süte çok az oranlarda geçtikleri ve bebekte herhangi bir yan etkiye rastlanılmadığı bildirilmiştir (3). ARB'lerin (candesartan, irbesartan, losartan) laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yeterli veri elde edilene kadar ARB yerine ACEİ kullanılması önerilmemektedir (3).

9. Diğer İlaçlar

Birinci kuşak antihistaminiklerin ikinci kuşak antihistaminiklere göre sedasyon yapıcı etkileri daha fazla olması nedeni ile emzirme döneminde ikinci kuşak antihistaminiklerin (setirizin, fenoksifenadin, loratadin) kullanılması tercih edilmelidir (8,14).

Psödoefedrin, anne sütüne küçük oranlarda da olsa geçebilir ve anne sütü miktarını azaltabilir. Buna rağmen laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili bebekte bir yan etki bildirilmemiştir (8,19).

Flukonazol ve ketokonazolun laktasyon döneminde kullanımı güvenlidir. İtrakonazol ise emzirilen bebekte yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Bu ilaç ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmese de alternatif başka imidazol türevlerinin seçilmesi uygun olur (8,14). Nistatinin oral biyoyararlanımı çok düşük olduğu için süte geçişi de azdır. Topikal antifungal olan terbinafin ve klotrimazolun cilde veya vajinal mukozaya uygulanmasında, sistemik emilimi minimaldir. Topikal antifungal ilaçların hepsi laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir (14).

Oseltamivir ve zanamivirinin laktasyon döneminde güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (20). Asiklovir ve valasiklovir, düşük oranlarda süte geçen ve annenin laktasyon döneminde kullanması halinde bebekte yan etkinin rapor edilmediği ilaçlardır (8,14). Famsiklovir ise yüksek biyoyararlanımı ve süte yüksek oranda geçmesi nedeni ile kullanılması önerilmemektedir (14). Siğil tedavisinde kullanılan topikal likid nitrojen ve salisilik asitin sistemik emilimi minimal olup laktasyon döneminde kullanılabilir (14).

Emzirme döneminde kullanımı kontrendike olan ilaçlar Tablo 1'de, emzirme döneminde kullanıldığında anne sütü ile beslemeye geçici olarak ara verilmesi gereken radyoaktif bileşikler Tablo 2'de, emzirme döneminde kullanıldığında bebekte yan etki oluşturan ilaçlar Tablo 3'te, emzirme döneminde kullanıldığında bebekte yan etki oluşturmayan ilaçlar Tablo 4'te gösterilmiştir (4,8).

Kaynaklar

1. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. "Medications, Herbal Preparations, and Natural Products in Breast Milk". 8th Edition. Philadelphia, Elsevier, 2015:364-406.*
2. McClary MD. *Principles of Drug Use During Lactation. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds, Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine. 10th edition, Vol.2. Philadelphia: Saunders. 2015;660-4.*
3. Rowe H, Baker T, Hale TW. *Maternal medication, drug use, and breastfeeding. Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2015;24:1-20.*
4. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. *Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. Clin Pediatr (Phila). 2003;42:325-40.*
5. Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, et al. *Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. Br J Clin Pharmacol. 1988;26:45-51.*
6. Clark JH, Wilson WG. *A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate. Clin Pediatr (Phila). 1981;20:53-4.*
7. Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. *Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet. 2006;368:704.*
8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.*
9. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. *Antithyroid drugs during breastfeeding. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85:827-30.*
10. *Prednisone. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30000136*
11. *Prednisolone. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30000135*
12. *Methylprednisolone. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30000087*
13. *Dexamethasone. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30000826*
14. Butler DC, Heller MM, Murase JE. *Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol. 2014;70:417-27.*
15. De Stefano P, Bongo IG, Borgna-Pignatti C, Severi F. *Factitious hypertension with mineralocorticoid excess in an infant. Helv Paediatr Acta. 1983;38:185-9.*
16. Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. *Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. J Pediatr. 1997;130:1001-3.*
17. Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. *Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. Ann Pharmacother. 2002;36:644-7.*
18. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. *Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. Birth Defects Res. 2017;109:957-97.*
19. Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. *Medications in the breastfeeding mother. Am Fam Physician. 2001;64:119-26.*
20. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bourmissen F, Koren G, Ito S. *Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ. 2009;181:55-8.*