



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 3 Sayı: 10
Ekim 2016

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilcilac.gov.tr

EDİTÖR Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK DÜZELTMEN Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY ÇEVİREN Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK	Yayın Kurulu Dr. Hakkı GÜRSÖZ Doç. Dr. Hakan EROĞLU Ecz. Mesil AKSOY Prof. Dr. Ahmet AKICI Dr. Dyt. Pınar GÖBEL Dr. Ecz. Melda KEÇİK Uzm. Dr. Fatma İŞLİ Ecz. Emre Umut GÜRPINAR	Bilimsel Danışma Kurulu Prof. Dr. Ayşe GELAL
---	---	--

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK
06520 Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İçindekiler

Editörün Önsözü 3

Emzirme Sürecinde İlaç Kullanımı..... 4

Neil Hotham, Elizabeth Hotham (*Aust Prescr 2015;38:156–9*)

Çeviren: Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK

Editörün Önsözü

İlaç kullanımı, anne sütü ile beslenen bebekler için göreceli olarak güvenlidir. Süt ile alınan doz genellikle azdır ve yenidoğanlar ve bebekler için güvenli olduğu bilinen dozdan çok daha düşüktür. Ancak ilaçların emzirme döneminde güvenlikleri ile ilgili güvenilir ve güncel kaynaklara danışılması önemlidir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Ekim 2016 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili dikkat edilmesi gerekenler ele alınmıştır.

Emzirme Sürecinde İlaç Kullanımı

(Australian Prescriber dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

Neil Hotham, Elizabeth Hotham (*Aust Prescr 2015;38:156–9*)

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/drugs-in-breastfeeding-5>

Özet

İlaç kullanımı, anne sütü ile beslenen bebekler için göreceli olarak güvenlidir. Süt ile alınan doz genelde düşüktür ve aynı ilacın yeni doğanlara ve bebeklere doğrudan verilen güvenli dozundan çok daha azdır.

Antikanser ilaçlar, lityum, oral retinoidler, iyot, amiodaron ve altın tuzları emzirme döneminde kontrendike ilaçlardır.

Bebekte ortaya çıkabilecek olası advers etkiler hakkında bilgi sahibi olunması açısından anne sütüne geçişin altında yatan ilkelerin anlaşılması önemlidir.

Anne ile olumsuz ürün bilgilerinin ya da çevredikilerden gelen yetersiz bilgilerin olasılıkları hakkında görüşülmesi ortaya çıkabilecek kafa karışıklığını ve endişeyi azaltacaktır.

İlaçlar ve emzirme ile ilgili durum temelli ilaç bilgi hizmetlerini de içeren iyi kaynaklar bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: emzirme, ilaç güvenliği

Giriş

Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Kurulu, yaklaşık 6 ay süre ile sadece anne sütü ile beslenmeyi ve bunu takiben en az 12 aya kadar anne sütünün yanı sıra tamamlayıcı besin ile devam edilmesini önermesine karşın güncel emzirme istatistikleri Avustralya'nın bu önerilerin çok altında kaldığını göstermektedir. Kadınların % 96'sı emzirmeye başlarken, sadece anne sütü ile beslenme oranları üç aylık bebeklerde % 39'a, beş aylık bebeklerde ise % 15'e düşmektedir.¹ Bu istatistiklere bakıldığında, anne sütünün mümkün olduğu durumda teşvik edilmesi için ilaçların güvenliği hakkında kesin bilgi verilebilmesi önemlidir.

Emzirme döneminde pek çok ilacın endişe edilecek etkisi yoktur.²⁻⁴ Buna ek olarak, emziren kadınların çoğu nadiren ve az ilaç kullanmaktadır. Dahası, aslında bütün ilaçlar anne sütüne belli bir

oranda geçse de, ilacın süte geçen miktarı genellikle azdır ve bebek üzerinde advers etkiye yol açma olasılığı çok düşüktür. Mevcut olan ilaçların sayısı düşünüldüğünde, bebeklerde nispeten az bilinen advers etkiler görülmekte ve genelde annenin ilaç kullanması nedeni ile emzirmeye ara verilmesini gerektirmemektedir. Bu görüş yeni değildir. Yaklaşık 100 yıl önce "...ilaçların anneye verildiğinde sütü zararlı bir şekilde nadiren etkilediği, bebeği ise belirgin derecede neredeyse hiç etkilemediğinin gösterilmesi mümkündür" fikri ortaya atılmıştır.⁵

Günümüzde mevcut olan ilaç sayısı çok daha fazla olsa da aynı yaklaşım uygulanabilir. Devam eden ilaç kullanımı gerekli olduğunda sadece birkaç ilaç için emzirmenin kesilmesi gerekmektedir (Tablo). Ancak bebeklerin hassasiyeti göz önüne alındığında takip gereklidir.

İlacın Sütteki Konsantrasyonuna Neler Etki Eder?

İlaçların anne sütüne nasıl geçtiği ve buna hangi faktörlerin etki ettiğinin bilinmesi önemlidir.

Annenin plazma konsantrasyonu

İlaçların süte geçişinde birincil yolak pasif difüzyondur. Annenin plazma ilaç konsantrasyonu ile sütteki ilaç konsantrasyonunun süreçleri arasında iyi bir uyum vardır. Annenin plazma ilaç konsantrasyonu ayrıca ilacın farklı dokulardaki dağılımından da etkilenir. Büyük bir dağılım hacmi (sertralin örneğinde olduğu gibi), annenin plazma ilaç konsantrasyonunun daha düşük olmasına ve bunun sonucu olarak da sütteki konsantrasyonunun daha düşük olmasına neden olacaktır.

Annenin plazma proteinlerine bağlanma

Anne sütüne geçiş ayrıca ilacın annenin plazma proteinlerine bağlanma derecesinden de etkilenir. Bağlanmamış serbest ilaç kolaylıkla difüze olurken ibuprofen veya varfarin gibi (ikisi de % 99 oranında

Tablo. Emzirmede Kontrendike Olan İlaçlara Örnekler

İlaç	Yorum
Amiodaron	Uzun yarı ömürlü, iyot içeren molekül, bebekte tiroid fonksiyonlarına etki edebilir
Antineoplastikler	Lökopeni, kemik iliği supresyonu
Altın tuzları	Ürtiker, nefrit, hematolojik bozukluklar
İyot	Yüksek dozlar (günlük >150 mikrogram) bebekte hipotiroidizm riskine neden olur
Lityum	Emzirme sadece çok sıkı takip ile uygun olabilir
Radyofarmasötikler	Doğum bilgi servisleri ile iletişime geçin
Retinoidler (oral)	Ciddi advers etki potansiyeli

proteinlere bağlanır) proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar önemli miktarda difüze olamaz.⁶ Sertralin proteine yüksek oranda (%98) bağlandığı için emziren bebeğe çok az miktarda geçecektir.⁶ Buna karşın, venlafaksin proteinlere az bağlanır, bu nedenle süte geçen ilaç miktarı daha fazla olacaktır.⁶

İlaç molekülünün büyüklüğü

Alkol, nikotin ve kafein de dahil pek çok ilaç molekülü süte geçebilecek kadar küçüktür. Heparin ve insülin gibi yüksek molekül ağırlıklı ilaçların ise geçişleri oldukça kısıtlıdır.

İyonizasyon derecesi

İlaçlar hücre zarını non-iyonize halde geçer. Süt (pH 7,2) genelde annenin plazmasına (pH 7,4) göre daha asidiktir, bu nedenle oksikodon ve kodein gibi zayıf organik bazları kendine çeker.⁷ Böyle ilaçlar iyonize olur ve süte 'tutulur'. Bunun tersine penisilin gibi zayıf organik asitler iyonize olmaya ve annenin plazmasında tutulmaya eğilimlidir.

Yağda çözünürlük

Sulu faz içerisine pasif difüzyona ek olarak, sitalopram⁸ gibi yağda çözünen ilaçlar sütün yağ damlacıkları içerisinde çözünerek de eş zamanlı olarak süte geçebilir.² Uygulamada bu durum göz önüne alınmayabilir. Eğer sitalopram etkili olmuş ise bu durum tedavinin değiştirilmesini gerektirmeyebilir ancak bebekte uyuşukluk olup olmadığı takip edilmelidir. Sütün yağ içeriği bebeğin yaşına ve emzirmenin evresine göre değişebilse de bu durumun tedavideki ilaç seçimini etkilemesi beklenmemektedir.

Annede farmakogenomik

Kodeinin sitokrom p450 (CYP) 2D6 enzimi tarafından değişen oranlarda morfine metabolize olması farmakogenomiğin etkisinin giderek daha fazla anlaşılmasına iyi bir örnek olmuştur. Aşırı hızlı metabolizör fenotip, Batı Avrupalıların % 10 kadarında ve Kuzey Afrikalıların % 30 kadarında görülmektedir. Bu kadınlarda tekrarlayan kodein dozları önemli miktarda morfin oluşumuna neden olur. Anne plazmasından süte hızlı geçiş bebekte merkezi sinir sistemi depresyonuna ve olası bebek ölümüne neden olabilir.⁹ Emzirme sürecinde kodein kullanımından kaçınılmalı¹⁰ ve analjezi amacıyla parasetamol veya ibuprofen gibi ajanlar önerilmelidir.

Bebekte Advers Etki Riskine Neler Etki Eder?

Bebek, emzirme sürecinde ilaca maruz kaldı ise bir etki olup olmadığına ilişkin pek çok faktör değerlendirilir.

Dozun zamanlaması

Bebeğin, ilaç alınmadan hemen önce emzirilmesi olabilecek en düşük dozda ilacın bebeğe geçmesi ile sonuçlanır. Ancak bu yaklaşım diazepam gibi uzun yarı ömürlü ilaçlar için uygulanamaz. Böyle ilaçlar için kullanımlarının gerekliliği konusunda çok daha titiz bir değerlendirme gerekir.

Toksosite

Prematüre bebeklerin ve yenidoğanların ilaçları metabolize etmek ve atmak için kapasiteleri daha düşüktür.² Buna ek olarak, doğumdan önce rahim içinde bir ilaca maruz kalmış bebekler için anne sütü

yolu ile devam eden maruziyet, mevcut ilaç konsantrasyonunu daha da artıracaktır.

Emzirmede kontrendike olan ilaçların listesi Tablo'da sunulmuştur. Bazı ilaçlar uygun olmayan bir şekilde güvenilmez olarak kabul edilmiştir. Karsinojenik ve mutajenik etkileri ile ilgili gereksiz korkulara karşı metronidazol, emzirmede kısa süreli kullanımda güvenlidir.¹¹ Ancak, bilindiği kadarıyla sütteki acı tadı emziren bebekte huysuzluğa neden olabilmektedir. Özellikle monoterapide bebekte sedasyon riski düşük ise valproat güvenli olarak kabul edilir.¹¹ Bebeğin karaciğer ve trombosit fonksiyon değişiklikleri açısından takip edilmesi önerilebilir.¹²

Bir immünosupresan olan azotiyoprin, süte aktif metaboliti olan 6-merkaptopürin olarak geçer. Emziren kadınlarda dikkatli kullanımı ve bebeğin immünosupresyon ve diğer toksisite belirtileri açısından takip edilmesi önerilmektedir.^{6,11,12}

Oral biyoyararlanım

Anne sütünde ilaç bulunması bebekte mutlaka önemli bir etki ile sonuçlanmaz. Bebek bağırsağı, omeprazol (standart formülasyonu enterik kaplı olan için) gibi bazı ilaçları parçalayabilir veya yok edebilir. Gentamisin anneye intravenöz yol ile verilmektedir. Bebek tarafından oral yol ile absorpsiyonu düşük olduğu için ilaç konsantrasyonu bebek plazmasına yansımayacaktır.

Anne sütünün miktarı

Bir bebeğin anneden aldığı süt miktarı değişmektedir. Tam emzirilmiş bir bebeğin tahmin edilen süt alımı 150 ml/kg/gün'dür. Ancak, örneğin geceleri eğer süt daha büyük başka bir bebeği sırf memnun etmek için ona sunuluyorsa bebeğin alacağı miktar muhtemelen daha az olacaktır.

Göreceli bebek dozu

Göreceli bebek dozu, anne dozuna göre (mg/kg/gün) anne sütü ile alınan dozdur (mg/kg/gün). Yüzde ile ifade edilir. % 10 veya üstündeki göreceli doz endişe yaratabilir,⁶ ancak bu durum nadirdir. Buna bir örnek; genel olarak emzirmede kontrendike olan lityumdur.^{6,12,13}

Bebeğin yaşı

Bir derleme yayında, anne sütündeki ilacın çoğu advers etkilerinin iki ayın altındaki yenidoğanlarda

ortaya çıktığı ve altı ayın üzerindeki bebeklerde nadiren ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹⁴ Doğumda bir yenidoğanın metabolizması ve atılım kapasitesi 7-8 aylık bebeğin sadece üçte biri kadardır.¹⁵

Süt Üretimini Artırmak İçin Kullanılan İlaçlar

Domperidon ve metoklopramid süt artırıcı özelliكتedir ve ikisi de prolaktin üretimini uyarmak ve süt üretimini artırmak için endikasyon dışı olarak kullanılır. Ancak bu ilaçların bu endikasyon için etkinliklerine ilişkin sağlam kanıtlar yoktur.^{11,16} Ayrıca obstetrik hastanelerden çıkış sırasında reçetelenebilen domperidonun uzun süre ve bazen çok yüksek dozlarda kullanıldığı ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Süt üretimini artırmak için doğru öneri, destek ve daha sık emzirme gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar tercih edilmelidir.

Emzirmede Reçeteleme İçin Uygulama Noktaları

- İlaç gerekirse en düşük etkin dozda reçetelenmeli. Sitotoksik ilaçlar ve radyofarmasötikler gibi potansiyel toksik ilaçlar (bkz. Tablo) kullanırken kısa süreliğine emzirmeye (ve süt sağmaya) ara verilmeli. Bir ilacın yenilenmesi yarı ömrü ile belirlenir. Toksik bir ilaçla uzun süreli tedavi gerekiyorsa, emzirmeye devam edilmesi mümkün olmayabilir.
- Annede sistemik etkiyi en aza indirmek için alternatif yollar veya ürünler seçilmeli. Örneğin, uyarıcı laksatif yerine az absorbe edilen lifli laksatifler tercih edilmeli.
- Diğerlerine göre en kısa yarı ömürlü ilaç seçilmeli, örneğin; sütteki ilaç maruziyetini en aza indirmek için sertraline, fluoksetine tercih edilmeli.
- Sütteki ilaç konsantrasyonunun en az düzeyde olması için anneye, bebeğini ilacını almadan hemen önce emzirmesi önerilmeli. İlacın kandaki konsantrasyonu azaldıkça süttten kan dolaşımına döneceği ve bir sonraki emzirmeye kadar sütte depolanmayacağı hakkında anneye bilgi verilerek endişeleri giderilmeli. Bu öneri uzun yarı ömürlü ilaçlar için yapılmamalı. Özellikle neonatal dönemde bu ilaçların gerekliliği tekrar değerlendirilmeli.

Sosyal İlaçlar Hakkında Öneriler

Eğer anne alkol kullanıyorsa bebeğin maruziyetini en aza indirmek için alkol alımını emzirme sonrasına ertelemeyi ve bir sonraki emzirmeye kadar iki saat beklemesini önerin. Nikotin replasman tedavisi

emzirme için mutlak kontrendike değildir hatta sigara içilmesine tercih edilir ancak kısa etkili formları seçilmelidir. Pasif içicilik de dahil sigara içilmesi ani bebek ölümü sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Annenin yüksek miktarda kafein tüketimi bebekte iritabilite ve yetersiz uyku düzeni ile ilişkilendirilir.

Emzirmede uyuşturucu ilaçların kullanımı da muhtemelen sorun oluşturmaktadır. Bir yıl süren bir çalışmada esrar kullanan emziren annelerin bebeklerinin motor gelişiminde zayıflık olduğu tespit edilmiştir. Ancak araştırmacılar uterusu esrara maruziyetin asıl etken olup olmadığının tespit edilmesinin zor olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷ Kadınlar esrar kullanmayı bırakmaları için desteklenmeli ve bebeğin pasif içicilikle maruziyetten de korunması sağlanmalıdır.

Bilgi ve Önerilere Ulaşılması

Emin değilseniz, ilacın emzirmede kullanımı ile ilgili önerileri araştırın. Bu konu ile ilgili birçok farklı bilgi kaynağı bulunmaktadır.

İlaç bilgi servisleri*

Bildirim kaynaklı obstetrik ilaç bilgi servisleri ilaçların emzirme döneminde kullanımı ile ilgili ayrıntılı öneriler sunmaktadır. Ayrıca ilaçla ilgili geçmiş klinik deneyimler hakkında da bilgi verebilmektedirler. **(ÇN: Bu bilgi servisleri Avustralya'da hizmet vermektedir, metin birebir çeviri olduğu için yer verilmiştir.)*

LactMed

LactMed¹¹ ücretsiz erişilebilen, iyi kaynaklandırılmış ve hakem incelemesinden geçmiş çevirimici bir veritabanıdır ve mobil cihazlara uygulama olarak da indirilebilmektedir. Yayımlanan çalışmalar ve yeni onaylanan ilaçlar gibi yeni bilgileri takip edebilmek için güncellenmektedir. Ayrıca tamamlayıcı tedaviler hakkında da bilgi içermektedir.

Australian Medicines Handbook

Australian Medicines Handbook (AHM)¹⁶ emzirme döneminde reçeteleme hakkında da bilgi sunmaktadır. Laktasyonu baskılayabilen ve laktasyonda kontrendike olan veya dikkatle kullanılması gereken ilaçlar hakkında öneriler içermektedir. Ancak zarar verdiğine ilişkin bir kanıt bulunmaması, ilaçların güvenli olduğu anlamına gelmemektedir.

The Women's Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide

Başlangıçta kitap olarak yayımlanmış olan The Women's Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide kaynağına şu anda ücretli abonelik yapılarak internet üzerinden ulaşılabilmektedir.¹² İnternet üzerinden ulaşılabilen versiyonu hamilelik ve emzirme dönemlerinde ilaçların kullanımı ile ilgili kanıta dayalı önerileri içerecek şekilde sürekli olarak güncellenmektedir.

Kısa Ürün Bilgisi

İlacın kısa ürün bilgisinin bazen önerilen tedaviye karşıt öneriler içerebildiğine dikkat edilmelidir.¹⁸ Buna bir örnek olarak mastitin, sefalekssin ile tedavisi verilebilir: 'bebek için farklı besleme yolları değerlendirilmelidir.' Anneye (ve eğer uygunsa eşine) mastit için antibiyotik kullanılırken daha sık emzirme yapılmasının ve hatta süt sağımının süt kanallarında stazi önlemek ve üretime devam etmek için önerildiği ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Sonuç

İlaç kullanımı, anne sütü ile beslenen bebekler için göreceli olarak güvenlidir. Süt ile alınan doz genellikle azdır ve yenidoğanlar ve bebekler için güvenli olduğu bilinen dozdan çok daha düşüktür. Dahası, emziren kadınların çoğu, sıklıkla sadece nadiren ve az ilaç kullanmaktadır. Kronik ilaç kullanan kadınlar için ilaçların çoğundan emin olunabilir ancak bazı ilaçlar kontrendike, bazıları da henüz yeterince üzerinde çalışılmamış olacaktır. Halihazırda birçok kaliteli resmi ilaç bilgi kaynakları ve özel ilaç bilgilendirme servisleri bulunmaktadır.

Kaynaklar

- 1.Australian Breastfeeding Association. Breastfeeding rates in Australia. Melbourne: ABA; 2013. [www.breastfeeding.asn.au/bf-info/general-breastfeeding-information/ breastfeeding-rates-australia](http://www.breastfeeding.asn.au/bf-info/general-breastfeeding-information/breastfeeding-rates-australia) [cited 2015 Sep 7]
- 2.Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. Expert Opin Drug Saf 2005;4:745-68.
- 3.Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000;343:118-26.
- 4.Nation RL, Hotham N. Drugs and breast-feeding. Med J Aust 1987;146:308-13.
- 5.Reed CB. A study of the conditions that require the removal of the child from the breast. Surg Gynecol Obstet 1908;6:514-27.
- 6.Hale TW, Rowe HE. Medications and mothers' milk. 16th ed. Amarillo (TX): Hale Publishing; 2014.
- 7.Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. J Hum Lact 2002;18:323-32.
- 8.Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. Br J Clin Pharmacol 2000;50:263-8.
- 9.Drugs and their categories in pregnancy and breastfeeding. In: eTG complete [Internet]. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2014. <http://www.tg.org.au/index.php?sectionid=71> [cited 2015 Sep 7]
- 10.Iedema J. Cautions with codeine. Aust Prescr 2011;34:133-5.
- 11.Toxicology data network (TOXNET). Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): US National Library of Medicine National Institute of Health; 2014. <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> [cited 2015 Sep 7]
- 12.Royal Women's Hospital Pharmacy Department. The Women's pregnancy and breastfeeding medicines guide [Internet]. Melbourne: Royal Women's Hospital; 2015. <https://thewomenspbmg.org.au> [cited 2015 Sep 7]
- 13.Moretti ME, Koren G, Verjee Z, Ito S. Monitoring lithium in breast milk: an individualiz