

EMZİKLİ ANNENİN İLAÇ KULLANIMI, ANNE SÜTÜNE GEÇEN İLAÇLAR VE BEBEĞE OLAN ETKİLERİ

İsmail GÖÇMEN, Ziya METE, Orhan ERKAN, Müyesser TUNÇER

ÖZET

Yenidoğan bebeklerin beslenmesinde anne sütünün değeri tartışılmaz. Ancak, bazı ilaçların sütle bebeğe geçmesi süt veren annenin ilaç kullanımının, ilaçların farmakolojik etkileri, yenidoğanın böbrek ve karaciğer fonksiyonlarındaki immatürite ve diğer fizyolojik durumlar gözönüne alınarak, çok dikkatli ve bilimsel bir şekilde gerçekleştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Bu yazıda ilaçların anne sütüne geçişi, bebeğe olan etkileri anlatılmış, süt veren annede ilaç kullanımı konusunda öneriler sunulmuştur.

SUMMARY

Drug usage of nursing mother, drugs penetrating to breast milk and their effects on infants.

The value of breast milk in feeding infants is undebatable. Since some drugs reach infants by milk, the pharmacokinetic effects of the drugs, the immaturity of renal and hepatic functions in newborns and other physiological conditions should be carefully and scientifically considered in prescribing drugs for nursing mothers.

In this paper, the penetration of drugs into breast milk and their effects on infants are reviewed and some recommendations are presented.

GİRİŞ

Anne sütü ile beslenmenin önemi her geçen gün artmakta, anne sütünün özellikleri tanımlanmakta ve yenidoğan için vazgeçilmez bir besin olduğu vurgulanmaktadır (1, 2, 4, 6). Yenidoğan için çok önemli olan anne sütünün verilmesi süresince; annenin kullanmak zorunda olduğu ilaçların seçimi bu ilaçların anne sütüne geçiş yolları, kısa ve uzun zaman periyodunda bebeğe olan etkileri araştırmacıları bu konuda çalışmaya yönlendirmiştir.

İLAÇLARIN ANNE SÜTÜNE GEÇİŞ YOLLARI VE BU GEÇİŞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İlaçların süte geçişi konusundaki araştırmaların çoğu hayvan deneyleri üzerinedir (6). İnsan sütü ile diğer memelilerin sütleri arasında farklılıklar olduğu için ilaçların süte sekresyon miktarları da değişmektedir. Bu nedenle bugün bile anne sütüne geçen ilaçlar konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır.

İlaç alınıp anne plazmasına geçtikten sonra, plazma proteinlerine bağlanarak ya da serbest olarak meme kapiller kan damarlarına gelir. Buradan prealveoler interstisyuma geçerler. İlaçlar özelliklerine göre ya serbest kalır ya da ekstrasellüler sıvı proteinlerine bağlanırlar (5, 7). Etanol gibi suda eriyen bileşikler anne sütüne

7. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (31 Mayıs-5 Haziran 1992, Kuşadası).
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Haydarpaşa, İstanbul.

diffüzyon ve aktif transport ile geçerler, örneğin alveoler hücrelerde oluşan laktoz ozmotik basınç oluşturarak suyun ve suda eriyen ilaçların alveollere geçmesini sağlar. İlaç alveollere ulaştıncaya sütün yağ ve su kısmına diffüze olur. İlaçların süte fizyolojik geçiş mekanizmalarını özetledikten sonra süte geçişi etkileyen faktörlerden söz etmek uygun olacaktır.

Bunlar:

A) Annenin ilaca maruz kalma süresi: Emzirmeden hemen sonra alınacak ve uzun süre kullanılmayacak olan ilaçların bebeğe olabilecek olumsuz etkileri annenin kronik ilaç kullanımı sebebi ile devamlı kullanılması gereken ilaçların olumsuz etkilerinden çok daha azdır. Bir ilacın süte geçişini araştıran çalışmaların çoğu tek dozluk ilaç verilerek yapılmaktadır. Bu da devamlı ilaç kullanımının bebeğe olan olumsuz etkilerini tespit etmemizi güçleştirmektedir (4). Kronik maternal ilaç alımı, alınan ilacın veya metabolitlerinin anne sütünde az fakat devamlı bulunmasına neden olmaktadır. Örneğin, psikotrop ilaçların süte geçen miktarı az bile olsa bebeğin gelişmekte olan santral sinir sistemi (SSS) üzerine olumsuz etki yapabilir. INH'nin ilk metaboliti olan ve muhtemelen INH'nin hepatotoksitesinden sorumlu olduğu düşünülen asetil izoniazid anne sütünde saptanmıştır. Bu ilacın kullanma zorunluluğu varsa annenin ve bebeğin hekimlerinin çok dikkatli olmaları gerekmektedir.

B) İlacın verilmiş yolu da anne sütünü ve bebeği etkileyeceği bir faktördür. Parenteral verilen ilaçların anne sütündeki yoğunluğu çok daha fazla olacaktır.

C) İlacın itrah yolu ve biotransformasyonu da anne sütünü, dolayısı ile bebeği etkileyecektir. Örneğin insülin ve heparin gibi ilaçlar ve ayrıca sodyum gibi bazı iyonlar anne sütüne geçemez. Bunun için anne sütü sodyum miktarı sabittir ve maternal diet sodyumundan bağımsızdır. Ayrıca anneye demir ve florür tuzları vermek bunların anne sütündeki miktarını artırmamaktadır.

Yenidoğanda ilaçların biotransformasyonu ile ilgili bazı enzimler (sitokrom P-450, sitokrom C redüktaz gibi oksitleme reaksiyonu yapan enzimler, glukuronil transferaz ve glukuronik asit sentezi yapan enzimler) yeterli miktarda bulunmazlar. Bundan dolayı hidrosilasyon, demetilasyon, glukuronat konjugasyonu gibi biotransformasyon olayları yeterli hızda olamaz. Yine bazı ilaçların eliminasyon ve yarı ömürleri yenidoğanda erişkinlere ve çocuklara oranla daha uzundur. Bu tür ilaçlar bebeklerde birikmelere ve akut zehirlenmelere yolaçabilir (7). Örneğin kloramfenikol, prematüre ve yenidoğanlarda solunum güçlüğü, dolaşım kollapsı gibi belirtilerle kendini gösteren bir sendroma neden olur. Diğer bir örnek teofilindir, bu ilacın yarıömürü çocuk ve erişkinlerde 3.5 saat iken yenidoğanda 20 saat dolayındadır.

Yenidoğan döneminde sütle geçen ilaçların böbreklerden itrahi da özellik arzeder. Zira yenidoğan ve prematürelere glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon gibi böbrek fonksiyonları da yetersizdir. Termdeki bebeklerde 1. haftadan sonra böbrek fonksiyonları hızla gelişir ve 2. haftada glomerüler filtrasyon hızı erişkindeki seviyeye ulaşır. Bu nedenle erken postnatal dönemde anne sütündeki az miktarda ilaç bile birikim yapabilir. Bu durum, aminoglikozidler ve penisilin gibi böbreklerden değişmeden atılan ilaçların yarılanma ömürlerinin uzamasına ve birikimine neden olur. İlacın anne sütünden geçerek yenidoğanı etkilemesinin bir diğer nedeni de bu ilacın vücut sıvılarında dağılım oranlarının değişik olmasıdır. Bunun da nedeni total vücut sıvısının, ekstrasellüler sıvının ve kan hacminin vücut ağırlığına göre daha fazla olması, yağ dokusu ve iskelet kısı gibi bazı ilaçları tutabilen doku kitlelerinin az olması, plazma proteinlerine bağlanma oranlarının düşük olmasıdır. Ayrıca yenidoğanda kan-beyin bariyerinin henüz olgunlaşmamış olması SSS'ni etkileyen ilaçların etkisini artırır (1).

Anne plazmasının ve sütünün pH farklılıkları da ilaçların süte difüzyonunu etkileyen diğer bir faktördür. Anne sütünün pH değeri plazmadan daha asidiktir. Anne sütünün ortalama pH değeri 6.8'dir, bu nedenle zayıf baz ilaçlar anne sütüne daha kolay geçerler. Örneğin eritromisin anne sütündeki konsantrasyonu plazmaya göre 6 kat daha fazladır.

Anne sütü ile plazması arasındaki yoğunluk farkı da ilacın plazmadan süte geçişini etkileyen faktörlerden biridir. Bu farklılık ilacın pasif difüzyonla süte geçişini sağlar.

İlacın moleküler ağırlığı plazmadan süte geçişini etkiler. İri molekülli ilaçlar hücre membranlarını iyonize olmamış bir şekilde geçerler. Alkol ve eter gibi küçük molekülli ve iyonize olmamış ilaçlar süt ve plazmada yaklaşık olarak eşit konsantrasyonda bulunurlar.

Plazma proteinlerine fazla bağlanan ilaçlar sütteki proteinlerin daha az olması dolayısı ile süte daha az oranda geçerler. Doğumdan hemen sonra süt salgısının başlaması ile meme bezlerine gelen kan akımı ve alveollerin plazma proteinlerine karşı geçirgenliği artar. Bu da ilacın sütteki konsantrasyonunun artmasına neden olur.

Ayrıca süt verme ile ilaç alımı arasındaki zamanlama, ilaçlararası etkileşim ve ilacın diğer maddelerle olan etkileşimi, ilacın yağ ve suda eriyebilirliği de kullanılan ilacın süte geçebilirliğini etkileyen diğer faktörlerdir.

EMZİREN ANNELERİN ALMAK ZORUNDA OLABİLECEĞİ İLAÇLAR VE BEBEĞE OLAN ETKİLERİ

İnfeksiyon hastalıklarında kullanılan ilaçlar

Antiviral, antifungal ilaçlar dahil antibiyotikler süt veren annelerde kullanılabilirler. Metronidazol kullanmak mecburiyeti varsa çok dikkatli olunmalıdır. Tek ve yüksek doz (2 g) verilmeli ve 24 saat süre ile emzirme kesilmelidir (5). Bunun amacı, metronidazolün muhtemel mutajenik etkisinden kaçınmaktır. Antibiyotikler 10-14 gün kullanılmaktadır; bu da bebeklerde olabilecek yan etki riskini sınırlamaktadır (5).

Psikotrop İlaçlar

Bu tür ilaçlar genellikle uzun süre kullanılırlar. Bundan dolayı az miktarlarda kullanılsalar bile gelişmekte olan bebeğin SSS'i üzerine olumsuz etki göstermeleri kuvvetle muhtemeldir (2). Bu bakımdan psikiyatristler ile çocuk hekimleri böyle durumlarda mümkün olduğu kadar erken konsültasyon yapmalı ve annenin ilaç alımının ertelenip ertelenemeyeceğini tartışmalıdırlar. Bu grup ilaçların emzikli anne tarafından kullanılıp kullanılamayacağı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (5). Ancak barbitüratların tedavi edici dozlarda bebekte sedasyona yol açacağı, diazepamın ise sedasyonla birlikte birikime yolaçacağı bildirilmektedir. Klorpromazin bebekte belirgin bir etkisine rastlanmamıştır (1).

Kardiovasküler sistem ilaçları

Kronik olarak digoksin alan annelerin bebeklerinde plazmada digoksin tesbit edilememiştir (3, 5, 6). Diüretikler güvenle kullanılabilirler. Betablokerler son derece düşük dozlarda süte geçmektedirler. Kalsiyum kanal blokerleri (Diltiazem, Verapamil) güvenli görülmektedirler.

Antikoagülan ilaçlar

Postpartum tromboflebitte kullanma endikasyonu olan warfarin ve heparin gibi antikoagülan ilaçların emzikli annelerde kullanılabilmesi belirtilmektedir (5, 6).

Antikonvülsan ilaçlar

Psikotrop ilaç kullanan annelerin bebekleri için geçerli olan endişeler burada da aynen düşünülmelidir. Bu tür ilaç kullanan annelerin bebeklerinde sık sık kanda ilaç

düzeylerinin tayini gerekmektedir. Ayrıca bu annelerin bebeklerini gece yatmadan önce saat 24'te emzirmeleri tavsiye edilmektedir. Böylece bebeğe geçen ilaç miktarı minimum seviyeye inmiş olacaktır.

Tiroid ilaçları

Yapılan çalışmalarda tiroid ilaçlarının güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (5, 6). Bebeğin tiroid fonksiyonları konusunda şüpheye düşülürse uygun tiroid ölçümleri (T3, T4, TSH) yapılmalıdır.

Antiromatizmal ilaçlar

Kısa süreli tedavide (20 günden daha az) aspirin veya nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlardan biri kullanılabilir. Ancak iki aylıktan daha küçük bebeği olanlarda salisilizm tehlikesi nedeniyle aspirin tercih edilmemelidir. Daha büyük bebeklerde annenin terapötik dozlarda aspirin kullanmasının sakıncalı olduğunu belirtir bir çalışmaya rastlayamadık. Anne aspirin kullanmak zorunda ise düzenli aralıklarla bebekte kan salisilat düzeyleri ölçülmelidir.

Kortikosteroid kullanılması gereken emzikli anneler bebeklerini güvenle emzirebilirler. Şayet anne için efektif olacaksa güneşsizi tedavi tercih edilmelidir (4). Anne sütünde çok düşük miktarlarda prednizon ve prednizolon görülür. Görülen miktar bebeğin tabii olarak salgıladığı miktarların ancak 1/10'u kadardır ve bu da adrenal glandı suprese etmeyecektir.

Anestetikler

İnhalasyon anestezisi, emen bebek için engel değildir. Genel anestezi alacak olan anneler en az 12-24 saat bebeğini emzirmemelidir.

Analjezikler

Kodein, morfin ve meperidin gibi narkotik analjeziklerin postoperatif zararlı olduğuna ilişkin bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Sempatomimetikler ve antihistaminikler

Terapötik dozlarda, anne sütü alan bebekler için risk teşkil etmezler (5). Yan etki olarak sedasyon, iritabilite, uyku bozuklukları, uyku esnasında huzursuzluk, iştah değişiklikleri gibi belirtiler olabilir.

Alkol

Bebeğine süt veren annelerin arasına bira gibi hafif alkollü içkileri almalarına müsaade edilebilir (4). Etanol suda eriyen, küçük molekülü ve noniyonize yapıdadır. Süte çok hızlı geçer. Süt/anne plazması oranı 1'dir. Sütten ve maternal plazmadan kaybolma hızı aynıdır. Devamlı alkol alan annelerin bebeklerinde "Pseudocushing" sendromu geliştiğine dair olgu bildirileri vardır. Bu bulgular alkolün kesilmesi ile tedricen kaybolmaktadır.

Sigara

Emziren annenin sigara içmesi durumunda bebekte meydana gelebilecek olumsuz etkilerde şüpheler, nikotin ve henüz belirlenememiş substratlarının uzun süreli muhtemel yan etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır (5). Günde bir paket sigara içimi laktasyonu etkileyebilir.

Kafein

Emzikli annenin aldığı kafeinli içecekler aşırı olmadıkça bebek için güvenlidir. 100 mg kafein ihtiva eden bir fincan kahve bebekte 1 mg veya daha az kafein birikimine neden olur. Çayın her fincanında da 40-50 mg kafein bulunur. Emzikli annede her gün 3-4 fincan çay ve kahveye müsaade edilebilir. Şayet bebekte iritabilite, huzursuzluk görülürse bu miktar daha da azaltılır; zira bazı bebekler çok az miktarda kafeine bile duyarlıdır.

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin çoğu progesteron ve çok düşük miktarlarda östrojen içermektedir. Bu tabletlerdeki östrojen miktarı ovulasyon yapan annelerdeki tabii

östrojen miktarına eşit veya daha düşüktür (1, 5). Bu ajanların süt volümü veya kompozisyonunu değiştirdiğine dair bir yayına rastlanmamıştır. Ancak yüksek östrojen ihtiva eden oral kontraseptif alıp da bebeğine süt veren annelerin bebeklerinde jinekomasti görülmüştür (1).

Radyoizotoplar ve kontrast maddeler

Diagnostik amaçla kullanılması zaruri olan radyoaktif maddenin vücuttan atılım zamanına göre, radyoaktif madde almış olan emzikli anne belirlenen sürede anne sütü vermemelidir. Bu konuda en tavsiye edilebilir olanı, yarılanma ömrü çok kısa olan technetium-99'dur. Tc-99 enjeksiyonundan 24 saat sonra vücutta radyoaktivite çok düşük veya tesbit edilemez miktarlardadır. Emzirmenin başlatılmasında sakınca yoktur. İyot-131 izotoplarının yarı ömrü daha uzundur. 7-10 gün süre ile anne bebeğini emzirmemelidir. Radyoaktivite vücuttan atılana kadar bebeğin emmesine müsaade edilmeyen sütün annenin göğsünde kalması uygun değildir. Bu süre zarfında bu sütün sağılarak atılması gereklidir.

Kemoterapötikler

Malign hastalık nedeniyle kemoterapötik ilaç alması gereken anneler bebeklerini emzirmemelidirler. Üzerinde çalışılmış olan kemoterapötik ajanlar süte geçerler. Sütteki seviyeleri çok düşük olmasına rağmen bu bileşikler potansiyel olarak sitotoksiktirler. Ayrıca bebeğin immün sistemini de baskırlar (4).

Çevresel ajanlar

Çevreyi kirleten kimyasal ajanlar anne sütüne, dolayısı ile bebeğe etkilidirler. Örneğin DDT gibi çevrede bulunabilen ve anneye muhtelif yollarla geçebilen ajanlar anne sütünde tesbit edilmiştir. Ancak bu tür ilaçların anne sütündeki konsantrasyonlarının son derece düşük olması süt emen bebekler için bir şanstır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yenidoğan ve prematüre bebeklerin fizyolojik özelliklerinin gerektirdiği farmakolojik bilgiler gözönüne alınır; yenidoğan döneminde bebeklere verilecek ilaç tedavisinde ne kadar dikkatli olmamızın gerektiği ortadadır. "En iyi hekim hastasını en az ilaçla iyi edebilen hekimdir" sözü fetus ve yenidoğan bebeğin bakımından sorumlu hekimler için çok daha fazla önem taşımaktadır.

Gebelik süresinde ilaç kullanılması yine bilgilerimiz ışığında ve dikkatle yapılmalıdır. Gebelik süresi olan 40 hafta bütün bir ömürle mukayese edilirse çok uzun bir zaman sayılmaz. Öyleyse yeni bir canlının gelişip sağlıklı bir şekilde doğmasını ve hayatını sürdürmesini sağlamak, bu belirli süre içinde ona zarar vermemek en önemli amacımız olmalıdır.

Fetusa zararlı etkisi kesin olarak bilinen ilaçlar gebelikte kullanılmamalı, ancak anne sağlığı için hayati önemi olan ilaçların dikkatli bir gözlem altında kullanılmasına izin verilmelidir.

Doğaldır ki, bütün ilaçların fetusdaki çeşitli etkileri ezbere bilinemez, buna gerek de yoktur. En iyisi literatürde zararlı sonuçları bilinen ilaçlar ilgililerin dikkatini çekmek üzere listeler halinde belirli yerlere asılmalı ve zaman zaman yeni bilgilerin ışığında bu listeler yeniden gözden geçirilmelidir.

Anne sütüyle bebeğe geçen ilaçlar, bebeğin en önemli besini olan anne sütüyle beslenmesi açısından ayrı ve önemli bir konu olmaktadır. Böyle bir durumda anneye ilaç tavsiye etmeden kendimize şu soruları yöneltmeliyiz:

1- Hakikaten anneye bu ilaç gerekli mi? Gerekli ise ancak denenmiş ve en emniyetli olan kullanılmalıdır.

2- Verebileceğim bu ilaç yerine acaba sonuçlarının kesinlikle bebeğe zararlı etkisi olmadığı bilinen başka bir ilaç kullanabilir miyim?

3- Eđer verebilecek ilaç az da olsa bebeğe zararlıysa, acaba ilacın veriliş sũresini kısaltabilir veya bazı tedbirler alabilir miyim? ˆrneęin; anne bebeğini emzirdikten hemen sonra veya bebeğini gece uyutmadan hemen ˆnce ilaç alırsa bebeğin etkilenmesi daha az olacaktır. Bebeğe zararlı olabilecek bir ilacın kullanılması zorunlu ise (antiepileptik ve psikotrop ilaçlar gibi) bebekte sık sık ilacın kan dũzeyleri ˆlũlmelidir.

4- Acaba anne sũtũnũ kesmeden anneyi nasıl tedavi edebilirim?

Emzikli anneye ilaç tedavisinden ˆnce bu soruları kendimize sormak herhalde anneye ve bebeğine yapılacak en doğru tedavi şeklini ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatrics: Committee on Drugs, *Pediatrics* 68: 138 (1981).
- 2- American Academy of Pediatrics: Committee on Drugs, *Pediatrics* 69: 241 (1982).
- 3- Arnold EA: *Pediatric Vade-Macum*, 12th ed, Hudler and Stoughton Ltd (1990).
- 4- Berlin CM Jr: Drugs and chemicals: Exposure of the nursing mother, *Pediatr Clin North Am* 36: 1089 (1989).
- 5- Giacoia GP, Catz CS: Drugs and pollutants in breast milk, *Clinic Perinatol* 61: 181 (1979).
- 6- Katkı: Anne sũtũ ˆzel sayısı, *Pediatric Derg* 12: 572 (1990).
- 7- Kayaalp O: *Rasyonel Tedavi Yˆnũnden Tıbbi Farmakoloji*, 3.baskı, Ulucan Matbaası, Ankara (1984).
- 8- Pediatric Drug Therapy.