

Doç.Dr.B.Sönmez UYDEŞ-DOĞAN/Araş.Gör.Ecz.Nihan ÇARÇAK



Doç.Dr.B.Sönmez UYDEŞ-DOĞAN,

01.04.01965 tarihinde Ankara'da doğdu. 1986 yılında Gazi Üniversitesi eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında, 1989 yılında yüksek lisans, 1994 yılında doktorasını tamamladı. 1998'de Yardımcı Doçent ünvanını alarak İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında göreve başladı. 1999 yılında Doçent ünvanını aldı. Halen İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında öğretim görevlisi olarak çalışmaktadır.



Araş.Gör.Ecz.Nihan ÇARÇAK,

24/09/1981 tarihinde İstanbul'da doğdu. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden birincilikle mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen araştırma görevlisi olarak yüksek lisans tez çalışmalarına devam etmektedir.

GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı; fetüsün ya da anne sütüyle beslenen bebeğin zarar görmesini önlemenin yanında, annenin etkili tedavi edilebilmesi prensibine dayanır. Ancak bu dönemde etik, yasal ve duygusal sorunlar ve uygulama problemleri nedeniyle ilaçların neden olabileceği toksik etkiler konusunda yapılan çalışmaların azlığı ve verilerin yetersizliği, bu prensibin pratikte uygulanabilmesini zorlaştırmakta ve konuya verilen önemi arttırmaktadır.



Gebelik Döneminde İlaç Kullanımı

Gebelik dönemi; varolan kronik rahatsızlıklar, bazı şikayetler, ya da gebelikte birlikte gelişen yeni durumlar nedeniyle çeşitli ilaçların yaygın olarak kullanıldığı bir dönemdir. Gebelik döneminde ilaç kullanımını gerektiren başlıca durumlar;

- **Gebelikle birlikte yeni gelişen durumlar**

Bulantı-kusma
Mide yanması
Konstipasyon
Hemoroid
Koagülasyon bozuklukları

- **Gebeliğe özel hastalıklar.**

Gestasyonel hipertansiyon
Gestasyonel diabet

- **Gebede var olan kronik hastalıklar**

Diabet
Tiroid bozuklukları
Hipertansiyon
Epilepsi
Astım
HIV



- **Diğer**

Üşütme, soğuk algınlığı nezle olarak sınıflandırılabilir.

Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ (World Health Organization-WHO); Hamile kadınların %90'ının reçeteli, reçetesiz, sosyal (sigara ve alkol), uyuşturucu-yasa dışı maddeler kullandığını tahmin etmektedir.

Anne adayları tarafından tüm gebelik boyunca, en çok kullanılan ilaç grupları ise sırasıyla;

- Antibiyotikler
- Analjezikler
- Anti-emetikler
- Tranklizan ilaçlar
- Diüretikler
- Antiasidler
- Antihistaminikler

Hormonlar ve Laksatifler olarak belirtilmiştir. Bu listeye sigara, alkol gibi bağımlılık yapıcı ve kullanımı çok yaygın diğer maddeler de eklenebilir.

Gebelik süresince ilaç kullanımı; embriyotoksisite, fetotoksite ve teratojenite gibi bozukluklara neden olarak, yeni gelişmekte olan bebeği olumsuz yönde etkileyebilmektedir

TERATOJENİTE

Gebeliğin herhangi bir döneminde etkilenme sonucu, doğum esnasında veya doğumdan sonra farkedilen morfolojik, biyokimyasal, veya davranışa ait her türlü bozukluğa; Teratojenite, fetüsün büyüme ve gelişmesinde anomalilere yol açan kimyasal (ilaç, keyif verici madde, çevre kimyasalları vb.), fiziksel (Röntgen ışınları, Radyoaktif izotoplar, Hipertermi) ve canlı (virüs) etkenlere teratojen denir. Teratojen maddeler; ovulasyondan sonraki 13. günden itibaren organların gelişme düzeyine bağlı olarak embriyo ve fetusta; Konjenital anomaliler, major ve minör malformasyonlar, fonksiyonel anormallikler, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), Zeka geriliği, karsinogenezis ve mutasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabilirler. İlaçların teratojenite risklerinin önemi ilk defa 1961 yılında Almanya'da piyasaya sunulan sedatif, hipnotik, antiemetik bir ilaç olan Talidomid'in neden olduğu 3000'den fazla fokomeli (kol ve bacakların bir kısmının olmaması) olgusunun ortaya çıkmasından sonra anlaşılmıştır. Bugün sadece Almanya'da binlerce birey talidomidin neden olduğu malformasyonlar ile birlikte yaşamaktadır. Teratojenik etki; embriyonik ve fetal gelişim, annenin patofizyolojik özellikleri ve embriyonun genetik özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olarak meydana gelir.

EMBRİYONİK VE FETAL GELİŞİM

İlaçların gelişim bozukluklarına neden olması, ilaca maruz kalınan dönem ile yakından ilişkilidir. İnsanlarda toplam gebelik süresi yaklaşık 267 gündür ve embriyonik ve fetal gelişim açısından 3 dönem ayırt edilir;

- **Pre-embriyonik dönem:** 18 gün (3 hafta): "ya hep ya hiç" prensibi geçerlidir. Bu dönemde ila-

ca maruz kalınması, kalıcı hasar oluşturacak düzeyde ise, embriyonun ölümüne neden olur. Aksi takdirde embriyo zarar görmeden normal gelişimine devam eder, çünkü blastomerler farklılaşma potansiyellerini koruyabilirler.

• Embriyonik dönem: Teratojenite açısından en hassas olan dönemdir Bu dönemde hücreler doku ve organları meydana getirmek üzere farklılaşırlar.(Organogenezis). Nöral plağın oluşmasından damağın kapanmasına kadar olan - döl lenmeden sonra 18-21. günler arasında başlayıp 55-60. güne kadar olan 36 günlük bir periodu kapsamaktadır. (3 ile 8. Haftalar arası) Bu dönem içerisinde teratojen bir maddeye (örn; ilaç) maruz kalınması, embriyoda organ defektlerine neden olur. Teratojenik ilacın alındığı günde, oluşumu en aktif durumda olan organ ya da yapının deformasyona uğrama şansı en fazladır. Gebeliğin bu döneminde alınan belirli bir ilaç, alındığı güne göre farklı yerlerde deformasyon yapar.

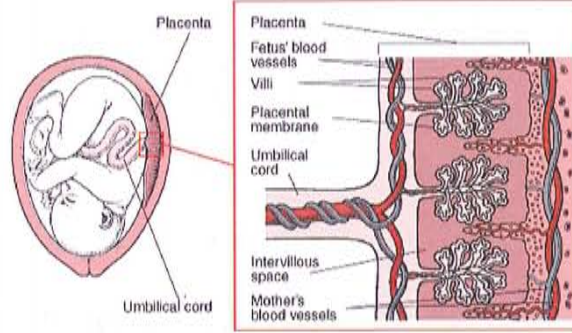
• Fetal dönem: Organogenezden sonra gelen ve doğuma kadar olan dönemdir. Organlar gelişme gösterirler ve fonksiyonel bakımdan olgunlaşırlar. Serebral korteks, renal glomerüller değişmeye devam ederler. Bu dönemde ilaca maruz kalınması organların genel büyümesinde ve fonksiyonlarında bozukluk yapabilir.

Doğuma yakın günler ve doğum eylemi: Bu dönemde ilaçların fetüs üzerine etkileri geçicidir ve teratojenik etki sayılmazlar. Örn; bu süre içerisinde morfin benzeri markotik analjeziklerin gebeye uygulanması, bebeğin solunum depresyonu ile doğmasına neden olabilir.

İlaçların teratojenik etkileri üzerinde; yukarıda açıklanan embriyonik ve fetal gelişim döneminden başka; ilacın dozu, alınma sıklığı, uygulama yolu ve süresi, plasentaya geçiş oranı, aynı anda diğer ilaçlara veya çevresel faktörlere maruziyet, embriyonun genetik duyarlılığı, gebe ile ilgili durumlar (Diabet, hormonal durum) önemli rol oynayan faktörlerdendir.

İLAÇLARIN ANNEDEN BEBEĞE GEÇİŞİ

Annenin hamilelik boyunca kullandığı ilaçlar anne kanından bebeğin dolaşım sistemine plasenta aracılığıyla geçer.



Plasenta; Anne ile fetüs arasındaki madde alışverişi, solunum, metabolizma, atılım ve hormonal aktivitenin sürdürülmesinde etkili olan, gebeliğin devamını sağlayan hormonları sentezleyen bir yapıdır.

Plasenta, anne ile fetüs kan dolaşımı arasında engel oluşturmaz, bu nedenle fetüsü zararlı maddelerden koruyucu bir tabaka değildir. Anneden fetüse; besin, metabolit, oksijen, ilaç, ksenobiotik gibi birçok madde plasenta ile kolaylıkla geçebilir. İlaçların plasentadan geçişi ;

- ◆ Pasif difüzyon (su, üre, CO₂, hormon) Kolaylaştırılmış Difüzyon (antibiyotik)
- ◆ Aktif Transport (5- florourasil, alfa metildopa)
- ◆ P-Glikoprotein (digoksin, azitromisin, vb...) mekanizmalarıyla gerçekleşir.

Plasentadan geçiş üzerinde; ilacın molekül büyüklüğü, kan akımı, proteinlere bağlanma, yağda çözünürlük, pH, ilacın absorpsiyonu, dağılımı önemli rol oynamaktadır.

Hamilelik döneminde alınan ilaçlar fetüsü çeşitli yollarla etkilerler;

- ◆ Direkt fetüs üzerine etki-fetotoksisite
- ◆ Plasenta fonksiyonları üzerine etki-vazokonstriksiyon sonucu anne ve bebek arasındaki besin ve oksijen alışverişinin engellenmesi,
- ◆ Uterus üzerine etki- uterus kasını kasarak, fetüs üzerinde indirekt etki (örn; prostaglandinler (misoprostol) uterus kontraksiyonunu uyarak, düşüğe neden olabilir.)

GEBELİKTE FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebeliğin getirdiği fizyolojik değişiklikler, annenin farmakokinetik parametrelerinde çeşitli değişiklikler meydana gelir; bu durum anne kanından bebeğe plasenta aracılığıyla geçecek ilaç miktarlarını etkiler.

Emilim: Gastrik boşalma yavaşlar, gastrointestinal geçiş süresi uzar (progesteronun etkisi nedeniyle).

Dağılım: Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde plazma hacmi % 50, toplam sıvı hacmi % 20, kardiyak output % 30 artar. Total plazma hacminin %40'ı maternal dokuda, %60'ı ise amniyon sıvısı, plasenta ve fetusta dağılır. Dağılım hacmi artar. Ancak, plazma proteinlerine bağlanmada azalma, artan metabolizma ile plazma konsantrasyonu genel olarak değişmez. Albumin konsantrasyonu düşer: serbest ilaç oranı yükselir

Metabolizma: Artar, maternal hormonlar; progesteron ve östrojen karaciğerdeki metabolizmayı etkiler. Bazı ilaçların karaciğerde metabolizasyonları gebelik döneminde artar. (Antikonvülsan ilaçlar; fenitoin, karbamazepin ve valproik asit.) bu durumda ilaç etkisi azalacağından dozun artırılması gerekebilir.

Atılım: Renal kan akımı % 50, glomerüler filtrasyon % 70, kreatinin klerensi % 50 oranında artar

ÖZETLE; İlaçlar plasentadan geçerek gelişmekte olan fetüs açısından risk oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle hamileliğin ilk üç ayı içinde ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir. İlacın mutlaka kullanılması gereken durumlarda klinisyenin ilacın kullanılmasının gerekliliğini ve neden olabileceği riskleri (yarar/zarar) hastaya anlatması ve aradaki hassas dengeyi sağlayabilmesi gerekmektedir. Bilinen ve şüpheli teratojen ilaçlar, non teratojenik yan etkisi olanlar ve teratojenik etkisi olmayan ilaçlar

Tablo.1 ve Tablo.4 arasında özetlenmiştir.

Tablo. 1 Bilinen Teratojenler

- ACE inhibitörleri
- Alkol
- Androjenler (örn; andrazol)
- Ergotamin (yüksek doz)
- Antikonvülsanlar (karbamazepin, fenitoin, valproik asit)
- Antineoplastikler (siklofosfamid, metotreksat)
- Amantadin
- Kokain
- Dietilstibestrol (DES)
- İzotretinoin
- Lityum
- Canlı aşılar
- Tetrasiklin (özellikle 24-26. Haftalar)
- İyodürler
- Valproik asit
- Busulfan
- Misoprostol
- Kumarin türevleri
- Talidomid
- Warfarin

Tablo.2 Şüpheli teratojenler

- Benzodiazepinler (diazepam)
- Östrojenler
- Metimazol
- Kinolonlar
- Oral hipoglisemikler
- Projestinler
- Trisiklik Antidepresanlar

Tablo.3 Teratojenite Dışında Yan Etkileri olan İlaçlar

<ul style="list-style-type: none"> • Antitiroid ilaçlar • Aminoglikozitler • Aspirin • Barbitüratlar • β- blokörler • Benzodiazepinler • Kafein • Kokain 	<ul style="list-style-type: none"> • Diüretikler • Isoniazid • Nikotin • Non-Steroidale Antienflamatuar İlaçlar • Oral hipoglisemikler • Propiltiyourasil • Sulfonamidler • Kloramfenikol
---	---

Tablo.4 Teratojenik Etkileri Bulunmayanlar*

<ul style="list-style-type: none"> • Asetaminofen • Sefalosporinler • Kortikosteroidler • Dokusat sodyum • Frenotiazinler • Penisilinler • Tiroid Hormonları • Eritromisin • Multivitaminler <p>* Hamilelik esnasında hiçbir ilaç tamamen güvenilir değildir. Bu ilaçlar tedavi dozlarında ve klinik gözlem altında uygulandıklarında minimum risk oluşturmaktadır.</p>
--

Food and Drug Administration (FDA) Fetal Risk Kategorileri, 1979

1979 yılında FDA- Food and Drug Administration daha önce hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak ilaçları olası teratojenik etkilerinin ciddiyeti açısından 5 kategori altında sınıflandırmıştır; A kategorisi en güvenli kategori olmakla beraber, B, C ve D kategorilerindeki bazı ilaçlar hamilelelikte en yaygın kullanılanlar arasındadır.

Gebelikte İlaç Kullanımı ile ilgili Genel Prensipler:

- Gebeliliğin ilk üç ayında ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

- Gereksiz durumlarda ilaç kullanımından kaçınılmalı (soğuk algınlığı, akne gibi durumlarda) ya da rahatsızlığı tetikleyecek etkenlerden uzak durulmalı (örn; migreni tetikleyen dış etkenlerden kaçınılmalı)
- İlaç tedavisinin mutlaka gerekli olduğu durumlarda, yeni ilaçlardan çok bilinen ve gebelik döneminde güvenli kabul edilen ilaç grupları tercih edilmeli Gebelikte bazı rahatsızlıklarda tercih edilmesi uygun olan ilaç grupları Tablo.6 'da verilmiştir.
- Teratojenik etki potansiyeli yüksek olanlar yerine non-teratojenik olanların seçilmesi (örn; erken hamilelik döneminde kumarin türevleri yerine heparinin tercih edilmesi).
- Tedaviye karar verildikten sonra hastalığı tedavi edebilecek en düşük dozda ve en kısa süre içerisinde ilaç kullanımı sağlanmalıdır.
- Oral, i.m, iv. uygulamalar yerine mümkünse lokal uygulanan ilaçların tercih edilmesi .(Lokal uygulanan ilaçların kana geçiş genellikle oldukça düşüktür ve bebeği direkt etkileme olasılıkları azdır; örn: astım tedavisinde inhal kortikosteroidlerin tercih edilmesi)
- Yarılanma ömrü kısa, proteine bağlanma oranı yüksek, oral absorpsiyonu daha düşük olan ilaç grupları tercih edilmelidir.
- Polifarmasiden kaçınılmalıdır.

KATEGORİ	TANIM
A	Kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda ilk trimesterde fetüs üzerine risk veya fetal hasar oluşturmadığı bildirilen ilaçlar (Vitaminler, folik asit)
B	Hamile kadınlarda kontrollü çalışmaları yapılmamış olsa da hayvan çalışmalarında fetüs üzerinde risk oluşturmadığı gösterilen ya da Hayvan çalışmalarında fetal risk oluşturduğu gösterilen fakat hamile kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda risk oluşturmadığı bildirilen ilaçlar. (Asetaminofen, Difenhidramin, İnsulin, Famotidin, Naproksen)
C	Hayvan çalışmalarında fetal risk oluşturduğu gösterilen ancak kadınlarda kontrollü çalışmaları yapılmamış olan, yada kadınlarda veya hayvanlarda yeterli çalışmaları yapılmamış olanlar. (Neomisin, Efedrin, Sakarin, Ksilometazolin)
D	Fetal riski pozitif olan fakat bazı durumlarda faydası riskine göre fazla olanlar. (Nikotin TTS, Povidon iyot)
X	Hayvan ve insan deneylerinde fetal riski açıkça ortaya konmuş olan ve hamile kadınlarda riski açık bir şekilde faydasına oranla fazla olanlar (Alkol, Androjenler, Tetrasiklin, Dietilstilbestrol, Talidomid vb...)

Gebelikte Antibiyotik Kullanımı

Hamilelik döneminde en yaygın kullanılan ilaç grubu olan antibiyotiklerle ilgili bilgiler Tablo.5 da özetlenmiştir.

Tablo.5 Gebelik ve Antibiyotik

Hamilelikte güvenli kabul edilen Antibiyotikler	Amoksisilin / Klavulanik asit, Penisilin G (benzil penisilin), penisilin V (fenoksimetil penisilin), Ampisilin, Amoksisilin, Eritromisin, Floksasilin, Sefalosporinler, Isoniazid
Güvenli olduğuna dair yeterli veri bulunmayan, ancak gerekli durumlarda kullanılabilenler	Siprofloksasin, Vankomisin, Trimetoprim (<i>ilk trimesterde, fetal anomali riski, 2. ve 3. trimesterde güvenli</i>) Antipsödomonal Penisilinler (tikarsilin, azlosilin) Rifampin
Kullanılmaması gereken Antibiyotikler	Kloramfenikol (<i>teratojenik değil; gri bebek sendromu</i>) Tetrasiklinler (<i>dışerde diskolorasyon, kemik displazisi, Maternal karaciğer toksisitesi</i>) Aminoglikozitler (<i>ototoksosite</i>) Sulfonamidler (<i>Hiperbilirubinemi</i>) Metronidazol (<i>yetersiz veri, teratojenesis riski</i>)

Tablo.6 Hamilelik Döneminde Bazı Durumlarda Güvenle Kullanabilecekleri ilaç Örnekleri

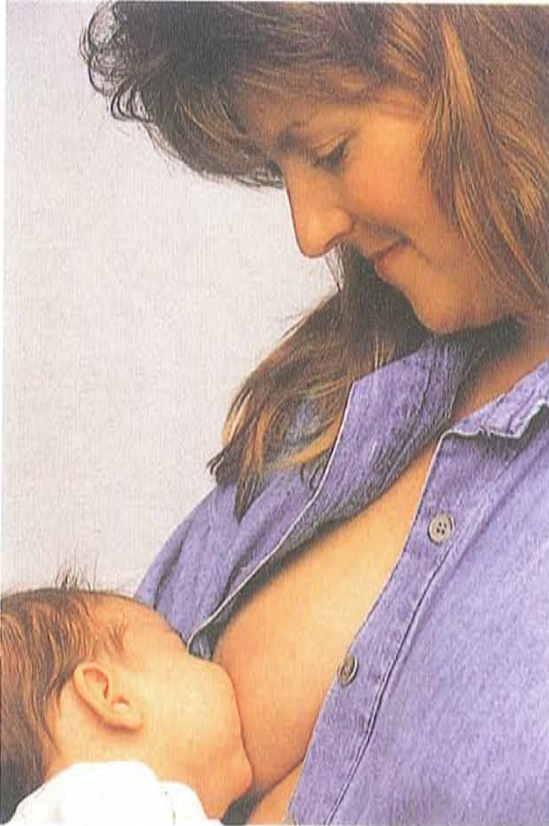
Durum	Tercih Edilen İlaç	Alternatif	Kontrendike
Akne	Topikal: Eritromisin, Klindamisin Benzoil peroksit	Eritromisin	Izotretinoin
Allerjik Rinit	Topikal: Glukokortikoidler, Dekonjestanlar, ksilometazolin, oksimetazolin, fenilefrin Sistemik: Difenhidramin		
Konstipasyon	Dokusat sodyum, Psyllium, sorbitol, laktuloze, gliserin Magnezyum hidroksit	Bisakodil, Fenolftalein	
Öksürük	Difenhidramin, kodein, dekstrometorfan		
Depresyon	Fluoksetin		
Diyabet	İnsulin		Oral hipoglisemikler
Ağrı	Asetaminofen		Aspirin ve NSAİİ
Migren	Asetaminofen, kodein		Ergotamin
Hipertansiyon	Metildopa, Labetalol	β -adrenerjik reseptör blokörler prazosin, hidralazin	
Hipertiroidizm	Metimazol Propil tiourasil (PTU)		Radyoaktif iyot
Hipotiroidizm	L- tiroksin		
Epilepsi	Fenobarbital		
Astım	İnhale β -agonistler; Albuterol, terbutalin prednison,	Kromolin sodyum Teofilin	
Peptik ülser	Antiasidler, ranitidin Magnezyum hidroksit Aluminyum hidroksit,	Sukralfat, Bismut subsalisilat	
Bulantı- kusma	Dimenhidrinat, meklizin Ondansetron	Klorpromazin, Metoklopramid	
Enfeksiyon	Penisilin, sefalosporinler		
HIV	Zidovudin		
Tromboflebit Derin Ven Trombozu	Heparin		Warfarin

- İlaç dozu hesaplanırken hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişikliklere dikkat edilmelidir.
- Doktora danışılmadan bitkisel ürün kullanımından kaçınılmalıdır.
- Kronik rahatsızlığı nedeniyle hamileliği boyunca teratojenik ilaç kullanma zorunluluğu olan anneler, oluşabilecek riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

- Son yıllarda gelişen ultrason teknikleri ile döllenmeden sonra ilk 18-20. haftalar arasında fetüste meydana gelen defekt saptanabilmektedir. Bu durumda aile hamileliği sürdürme ya da sonlandırma konusunda karar verebilmektedir.

EMZİRME DÖNEMİNDE İLAÇ KULLANIMI

Emzirme ile anne ve bebek arasındaki ilk özel sevgi bağının kurulmasına aracılık eden Anne sütü, bebeğin gereksinimi olan protein (kazein+laktalbumin), yağ, karbonhidrat, mineral gibi temel besin öğelerini tek başına ilk altı ay sağlayabilen ideal bir besindir. Ucuz, doğal, taze ve temiz olan anne sütü ve doğumdan hemen sonra gelen ilk sarı süt (colostrum) zengin immunoglobulin içeriği ile bebeği birçok sistemik ve enterik enfeksiyonlara karşı korur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, diyare, astım, karın ağrısı ve kansızlık gibi durumların görülme olasılığı azalmaktadır.



WHO-Dünya Sağlık Örgütü ve UNICEF, anne sütü ile beslenmenin doğumdan hemen sonra başlamasını, ilk altı ayda sadece anne sütü verilmesini ve emzirmenin altı aydan sonra uygun besin takviyeleriyle iki yaş ve üzerine kadar devam etmesini önermektedir.

Emzirme döneminde annenin ilaç kullanması, anne sütü aracılığıyla bebekte istenmeyen etkilere neden olabilir. Bebeğe geçen ilaç miktarı, ilacın anne sütündeki konsantrasyonu ve bebeğin tükettiği süt miktarıyla doğrudan ilişkilidir. İlacın farmakolojik aktivitesi ise bebek tarafından absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyonuna bağlıdır. Süte geçen ilaç konsantrasyonunu etkileyen faktörler Tablo 7. de özetlenmiştir.

İlaçların süte geçebilmeleri için; kapiller damar duvarı, hücreler arası sıvı, meme bezinin epitel dokusu ve plazma membranları gibi engelleri aşmaları gerekir. Meme bezinin epitel dokusundan difüzyon ile:

- Yağda çözünen (lipofil)
- Proteine bağlı olmayan moleküller
- MA 200'ün altında hidrofil maddeler anne sütüne geçebilir.

Genellikle annenin aldığı ilaç dozunun %1-5 gibi az bir miktarı süte geçmesine rağmen emzirme döneminde ilaç kullanımına dikkat etmek gereklidir. Bebeğin karaciğerinin ilaçları yavaş metabolizma etmesi, böbrek fonksiyonlarının henüz yeterince gelişmemiş olması ve ilk haftalarda plazmada, ilacın proteinlere bağlanma oranının düşük olması nedeniyle ilaç dokularda yüksek konsantrasyona ulaşarak daha şiddetli etki gösterir ve bu miktarlar bile zararlı olabilir. **Hamilelik döneminde güvenli olan bir ilaç emzirme döneminde zararlı olabilir, çünkü bebek anneden bağımsız olarak ilacı metabolize ve elimine eder.**

Tablo.7 Emzirilen Bebeğe Geçen İlaç Miktarlarını Etkileyen Faktörler

<p>• Anneyle ilgili:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sütün içeriği ve pH'sı -Meme kan akışı -Annenin ilaç metabolizması <p>• ilaçla ilgili:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Molekül ağırlığı (<200) -pKa -Proteinlere bağlanma -Yağda çözünürlük -Doz ve doz aralığı -Formülasyonu 	<p>• Bebekle ilgili</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tüketilen süt miktarı -Yüksek gastrointestinal pH -Değişmiş gastrointestinal flora -Uzamış GI geçiş zamanı -Azalmış safra tuzu ve pankreas enzimleri -İlaçların neonatal proteinlere karşı düşük afinitesi -Fazla oranda vücut suyu ve ekstraselüler sıvı hacmi -Düşük hepatik ve renal eliminasyon
--	--

Emzirme Döneminde İlaçların Sınıflandırılması

<input type="checkbox"/> Emziren Annelerde Kontrendike İlaçlar	Antineoplastik İlaçlar (Antimetabolitler) Emzirmeye son verilmeli (Bkz. Tablo. 8)
<input type="checkbox"/> Anne ve bebeğin izlenebildiği bir ortamda dikkatle uygulanması gerekenler:yeterince güvenli bilgi bulunmayan ilaçlar	Antihistaminikler, Psikiyatrik İlaçlar Antikonvülsan İlaçlar (Bkz. Tablo.10)
<input type="checkbox"/> Mümkünse Alternatif İlaç Kullanımı	Kloramfenikol, tetrasiklinler,metranidazol kinolon grubu antibiyotikler (örn; siprofloksasin)
<input type="checkbox"/> Bebek sarılık olasılığı nedeniyle izlenmeli	Sulfonamidler, dapsone, Sulfametoksazol+trimetoprim (kotrimoksazol)
<input type="checkbox"/> Alternatif ilaç kullanımı (Laktasyon inhibisyonu nedeniyle)	östrojenler, östrojen içeren kontraseptifler, tiazyd grubu diüretikler, ergometrin (Bkz. Tablo.10)
<input type="checkbox"/> Kullanımı güvenli olanlar	En çok kullanılan ilaç grupları (bebek takip edilmeli)(Bkz. Tablo. 7)

Breastfeeding counselling: A training course", WHO / CDR/93.3-6

Tablo.8 Emzirme Döneminde Kullanılabilen İlaçlar

•Analjezik ve Antipiretikler	----	Parasetamol, İbuprofen, Asetilsalisilik asit,
•Antibiyotikler	----	Penisilinler, sefalosporinler, eritromisin
•Antikoagülanlar	----	Heparin, warfarin
•Antiasidler		
•Bronkodilatörler	----	Salbutamol (inh.)
•Laksatifler	----	Kitle oluşturucular , senna, psyllium, dokusat
•Antihipertansifler	----	ACE İnhibitörleri, Kalsiyum kanal Blokörleri
•Kortikosteroidler	----	Prednizon
•Antidiabetikler	----	İnsulin, tolbutamid
•Besin Takviyeleri	----	Demir, folik asit, vitamin (B, C)
•Antiemetikler, Digoksin, Tiroksin, Kromoglikat, Progesteron		

Tablo.9 Emzirme Döneminde Kontrendike İlaçlar

- | | |
|---------------------|-----------------|
| • Metotreksat | • Amiadaron |
| • Nikotin (sigara)* | • Amfetaminler* |
| • Fensiklidin (FCP) | • Bromokriptin* |
| • Izotretinoin | • Kokain |
| • Marihuana | • Siklofosamid |
| • Siklosporin | • Doksorubisin* |
| • Heroin | • Ergotamin |
| • Lityum | |
- * İnsan sütünde birikir**

Tablo. 10 Emzirme Döneminde Dikkatle Kullanılması Gereken İlaçlar

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Asebutalol | <input type="checkbox"/> Indometazin |
| <input type="checkbox"/> Alkol (büyük miktarlarda) | <input type="checkbox"/> Mesalamin (5-aminosalisilik asit) |
| <input type="checkbox"/> Alüminyum Antiasidler | <input type="checkbox"/> Metadon (>20 mg/gün) |
| <input type="checkbox"/> Amantadin | <input type="checkbox"/> Metoklopramid |
| <input type="checkbox"/> Antidepresanlar (amitriptilin, fluoksetin, imipramin) | <input type="checkbox"/> Metimazol |
| <input type="checkbox"/> Antipsikotikler (klorpromazin, haloperidol, perfenazin) | <input type="checkbox"/> Metronidazol |
| <input type="checkbox"/> Atenolol | <input type="checkbox"/> Nalidiksik asit |
| <input type="checkbox"/> Benzodiazepinler (Diazepam, Lorazepam, midazolam) | <input type="checkbox"/> Nitrofurantoin |
| <input type="checkbox"/> Salisilatlar | <input type="checkbox"/> Fenobarbital |
| <input type="checkbox"/> Sulfonamidler | <input type="checkbox"/> Pirimidon |
| <input type="checkbox"/> Sulfasalazin | <input type="checkbox"/> Fenitoin |
| <input type="checkbox"/> Kloramfenikol | <input type="checkbox"/> Klemastin |

Tablo.11 Süt Üretimini Azaltan İlaçlar

- Sempatomimetikler
- Nikotin
- Levodopa
- Ergo alkaloidleri
- Piridoksin
- MAO İnhibitörleri
- Androjenler

Tablo.12. Prolaktin İnhibitör Faktörü Azaltan Süt Üretimini Artıran İlaçlar

- Antipsikotikler
- Simetidin
- Rezerpin
- Amoksapin
- Metildopa



Prolaktin anne sütü oluşumundan sorumlu olan hormondur. Prolaktin inhibitör faktörü azaltan ilaçlar; prolaktin düzeylerinde artış yaparak anne sütü miktarında artış yaparlar. Anne sütünü azaltan ve arttıran ilaçlar Tablo.11 ve 12' de özetlenmiştir.

Emzirme Döneminde Bebek Maruziyetini Minimize Edecek Akılcı Yaklaşımlar

- **İlacın kullanılmaması:** Baş ağrısı, soğukalgınlığı vb. durumlarda ilaç kullanımından kaçınılması
- **İlaç tedavisini ertelemek:** Anne bebeği emzirmeyi bırakmak üzereyse ilaç tedavisi ertelenebilir.
- **Süte az geçen ilaçların kullanılması:** Bir sınıf içindeki (örn: β -blokerler) ilaçların süte dağılımları farklıdır.(Propranolol, lanbetalol ve metoprolol süte diğer β -blokörlere-Atenolol, sotalol-oranla daha az miktarlarda geçer. Tablo.13 de Emzirme döneminde çeşitli durumlarda tercih edilen ilaçlar verilmiştir.
- **Alternatif uygulama yolu seçilmesi:** Lokal uygulama; inhale bronkodilatör, topikal kortikosteroidler, dekonjestanlar kullanılarak süte geçen ilaç miktarını minimuma indirmek
- **Süt ilaç konsantrasyonlarının yüksek olduğu zamanlarda emzirmekten kaçınılması:** İlaç konsantrasyonu sütte oral uygulamadan 1-3 saat sonra pik yapar, dozdan hemen önce emzirmek koruyucudur.
- **İlaçların geçici olarak kullanıldığı durumlarda emzirmeye geçici olarak ara vermek:** Anne dental ya da cerrah müdahale sonrası kısa süreli tedavi göreceksa, bu prosedürden önce ekstra süt pompalayabilir.
- **İlaç uygulamasının bebeğin en uzun uyku periyodundan önce alınması:** Günde bir defa verilen ilaçlar için kullanışlıdır.
- **Emzirmeye son vermek:** Anne sağlığı için gerekli az sayıda tedavide (örn; kanser ke-

moterapisi) emzirmeye izin vermek çok toksiktir. Bebek ve anne için en iyi olanı emzirmeye son vermektir.



Hamilelik ve emzirme döneminde buraya kadar sözü edilen reçeteli ve reçetesiz ilaç grupları yanında sosyal (alkol, sigara, kafein vb...) ve uyuşturucu-yasadışı maddelerin kullanımı da oldukça yaygındır.

Alkol

Alkol bağımlısı annelerin bebeklerinde "Fetal Alkol Sendromu"

adı verilen, santral sinir sistemi defektleri, kraniofasial anomaliler (mikrosefali), gelişme ve zeka geriliği ile karakterize tablonun tam olarak oluşma riski; %30-40 iken, kısmi olarak oluşma riski; %70-80 'dir. Alınan alkol miktarına ve derecesine göre; bebek ağırlığında düşüklük, anormal ve ölüm ile sonuçlanır. Etanol lipid solubl bir madde olduğundan hücre membranını geçebilmektedir. Annesi alkol kullanan ve emziren bebeklerin motor gelişmelerinde gerilik gösterilmiştir

Nikotin

Perinatal morbite ve mortalitenin önemli birkaç nedeninden biri de hamilelikte sigara kullanımıdır. Sigaranın fetüs üzerindeki olumsuz etkileri bilinmesine rağmen özellikle genç anne adayları tarafından sigara kullanımı oldukça yaygındır. Sigara kullanımı uterus ve plasental kan akımının ve buna bağlı olarak oksijenin azalmasına neden olarak; fetal, neonatal ve infant

Tablo .13 Emzirme Döneminde Çeşitli Durumlarda Tercih Edilen İlaç Örnekleri

Durum	Tercih Edilen	Alternatif	Dikkatle Kullanılması Gerekenler
Allerjik Rinit	Beklometazon Kromolin	Setirizin Loratadin Dekonjestanlar	
Kardiyovasküler Rahatsızlıklar	Hidroklorotiazid Metoprolol Propranolol Labetalol	Nifedipin Verapamil Hidralazin Kaptopril	Atenolol Nadolol Sotalol Diltiazem
Depresyon	Sertalin Paroksetin	Nortriptilin Desipramin	Fluoksetin
Diabet	İnsulin Glipizid Gliburid Tolbutamid		Metformin
Epilepsi	Fenitoin Karbamazepin	Etosüksimid Valproik asit	Fenobarbital
Ağrı	Ibuprofen Asetaminofen Morfin		Naproksen Meperidin
Astım	Kromolin Nedokromil	Flutikazon Beklometazon	
Kontrasepsiyon	Bariyer metodları	Sadece progestin İçeren mini haplar	Östrojen içeren kontraseptifler

JP Spencer, LS Gonzales, DJ Barnhar. Medications in the Breast-Feeding Mother. Am Fam Physician 2001;64:119-26

mortalitesinin artmasına, doğum kilo ve boyunun azalmasına, gestasyon periodunun kısılmasına (erken doğum) ve düşüğe neden olmaktadır. Sigaranın bu olumsuz etkileri doza bağımlıdır. Şöyleki; hafif içici (günde 1 paketten az) annelerin bebeklerinde fetal ölüm oranı %20 iken, ağır içici (günde 1 paket ve üzeri) olanların bebeklerinde bu oran %35'dir. Nikotin; annenin serum prolaktin konsantrasyonunun düşürerek, emzirme periodunu kısaltır. American Academy of Pediatrics Committee (AAP) emzirme döneminde sigaranın kontrendike olduğunu bildirmektedir.

Kafein

Kafein birçok ağrı kesici, besin takviyeleri ve stimulanların bileşiminde bulunan bir maddedir. Ortalama olarak 1 fincan kahvede; 180 mg,

sütlü çikolatada 6 mg kafein bulunduğu dikkate alınır; kafeinin hamilelik döneminde en çok kullanılan maddelerden biri olduğu görülmekte ve bu durum önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre; kafein kullanımı ilk trimesterde spontan abortus riskinde artış, İntra uterin buyume geriliği (IUGR) ve fetüste kardiyak ritm bozukluklarına neden olmaktadır. Ayrıca ani infant ölümleri ile de ilişkisinin bulunduğu düşünülmektedir. 1980 yılında FDA hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarına dayanarak hamilelik döneminde kafein kullanımından kaçınılması gerektiğini bildirmiştir.

Emzirme döneminde anne tarafından alınan kafein çok düşük miktarlarda süte geçer. AAP (American Academy of Pediatrics) normal sınırlar içinde alınan kafeinin emzirme döneminde kullanılabilir olduğunu bildirmektedir.

Kokain ve Eroin

Kokain ve eroinin yapılan hayvan deneylerinde fetüs üzerinde nörotoksik olduğu ve nöronal gelişimi inhibe ettiği gösterilmiştir. Hamilelik döneminde alındığında; büyüme geriliği (ağırılık, boy, baş çevresi), fokal, iskemik-hipoksik ve hemorajik beyin hasarı görüldüğü bildirilmektedir.

Gebelik ve Emzirme Döneminde Folik Asit

Folik asit (folat) bir B vitamini türevidir. Hamileliği planlayan kadınların, hamilelik öncesinde ve hamileliğin ilk 12 haftası boyunca folik asit takviyesi almaları gerekir, böylece doğacak çocuğun nöral tüp defekti (spina bifida) ile doğma riski azaltılmış olur. Spina bifida, omurgaların iki yarısının orta hatta birleşmediği, ülkemizde % 0,3 oranında görülen bir kusurdur.

- Hamile kalma olasılığı bulunan tüm kadınların günde; 400 mikrogram (0,4 mg)
- Hamilelerin; günde 600 mikrogram
- Emziren annelerin 500 mikrogram
- Daha önce nöral tüp defekli bebekleri olan ve tekrar hamile kalmak isteyen kadınların; yüksek dozda (4000 mikrogram, 4mg) ve sadece hekim tavsiyesi ile hamile kalmadan önce ve gebeliğin ilk üç ayı boyunca folik asit takviyesi kullanmaları önerilmektedir. Aynı zamanda hamilelik süresince folik asitce zengin taze meyve, sebze ve tahıl içeren sağlıklı bir diyetle beslenme doğacak bebeğin sağlığı için önemlidir.

Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Kullanımında Eczacının Rolü

Eczacılar özellikle çok yaygın kullanılan reçetesiz satılan ilaçların gebelikte güvenli kullanımı konusunda etkin rol oynamaktadırlar. Kronik rahatsızlığı nedeniyle ilaç kullanan hastaları hamilelik durumunda fetüsün zarar görmemesi için takip edip, bilgilendirmek ve gerektiğinde hekime yönlendirmek, hamilelik öncesinde anneyi, alması gereken vitamin ve mineral takviyeleri (folik asit, demir) ve uzak durulması gereken (ilaç,

alkol, sigara, vb) maddeler konusunda uyararak eczacının başlıca görev ve sorumlulukları arasındadır. Gebelik ve emzirme dönemindeki hastalara ait reçeteleri hazırlarken tekrar kontrol ederek, gözden kaçan ya da hastanın hekime bildirmeyeceği durumların neden olabileceği zararları önleyebilmenin eczacıların elinde olduğu unutulmamalıdır.

REFERANSLAR

1. Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach. J.T.Dipiro, R.L Talbert, G.C Yee, B.G Wells, L.M Posey, 5 th Edition, McGrawHill
2. Textbook of Therapeutics- Drug Disease Management. E.T Herfindal, D.R. Gourley, 7th Edition, Lippincott Williams and Wilkins
3. 2005 Current Medical Diagnosis and Treatment, L.M Tierney Jr, S.J McRhee, M.A Papadakis, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005-08-18
4. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology. S.George Carruthers, Brian B. Hoffman, Kenneth L. Melmon, David W. Nierenberg. 4th Edition, McGrawHill, 2000
5. High Risk Pregnancy Management Options, D.K James, PJ Ster, N.B. 2nd Edition Saunders 2000
6. Breastfeeding counselling : A training course. World Health Organization (WHO/CDR/93.3-6), 1993
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. Pediatrics, 108:776-789, 2001.
8. Nelson MM, Forfar JO(1971)Association between Drugs administration during pregnancy and congenital abnormalities of the Fetus. British Medical Journal:523-527
9. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. N Engl J med 338:1128-1137, 1998
10. JP Spencer, LS Gonzales, DJ Barnhar. Medications in the Breast-Feeding Mother. Am Fam Physician 2001;64:119-26
11. Jacqz-Aigrain E, Koren G. Effects of Drugs on the Fetus. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2005;10:139-147
12. Andrade S E, Gurwitz H J, Davis R L et al. Prescription drug use in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;191:398-407
13. Marks J M, BS. Spatz D L. Medications and Lactation: What PNP's Need to Know. J Pediatr Health Care. 2003;17(6):311-317
14. Pharmacology of Nursing Care. Richard A. Lehne, third edition. W. B. Saunders Company, 2000