

Gebelikte Psikotrop İlaçlarla Tedavinin Riskleri

*Dr. Mehmet BEKÂROĞLU**

*Dr. Yusuf GEDİK***

*Dr. Nafiz ULUUTKU**

*Dr. Vedat AYDEMİR****

GEBELİKTE PSİKOTROP İLAÇLARLA TEDAVİNİN RİSKLERİ

Çoğu gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar gebe kadınların % 80'inin, gebelik süresince değişik amaçlarla, ilaç almakta olduğunu ortaya koymuştur (1,2,3). Aynı çalışmalarda psikotrop ilaç kullanan gebe kadın oranının % 35 olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde konu ile ilgili sağlıklı istatistikler yoktur. Ancak bilinçsiz ilaç kullanımı göz önüne alınırsa bu oranların batı ülkelerindekinden aşağı olmadığını söyleyebiliriz. Bu durum her branşta hekim için gerçekten önemli bir sorundur.

İlaç kullanılması gereken bir hastalığa yakalanan gebe kadın ve yakınları ile hekimler haklı olarak bu durumdan tedirgin olmaktadır. Bu tedirginlik herhangi bir psikotrop ilaç söz konusu olunca daha da artmakta; özellikle çoğu majör psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotikler, antidepressifler ve lityum tuzları gibi ilaçlar için gereğinden fazla abartılmaktadır.

Biz bu çalışmada gebelikte psikotrop ilaç kullanımını ile ilgili araştırmaların sonuçlarını özetleyerek konuyu ortaya koymaya çalışacağız.

Gebelik döneminde genellikle iki nedenle psikotrop ilaç kullanılmaktadır;

- 1) Bazı gebelik komplikasyonları,
- 2) Gebelik döneminde ortaya çıkan ruhsal hastalıklar.

* Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, TRABZON

** Karadeniz Teknik Ü. Tıp Fak. Pediatri ABİ). TRABZON

*** Karadeniz T.Ü. Tıp F. Doğum ve Kadın Hast, TRABZON

Gebelikte tedavi gerektirecek düzeyde şiddetli bir ruh hastalığının ortaya çıkması veya daha önce var olan bir tablonun tekrarlanması ya da şiddetlenmesi az görülen olaylar değildir (3,4,5). Gebe bir kadında ortaya çıkan majör bir ruhsal hastalık annenin ya da fetüsün sağlığını ve yaşamını tehdit ederse, komplikasyonları en aza indirmek ve hastalığın ilerlemesinin önüne geçmek için erken ve etkili bir tedavi genellikle gerekebilir. Böyle bir durumda biyolojik olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Kişisel psikoterapi, aile tedavisi, sosyal destek ve çevre sorunlarını çözme gibi biyolojik olmayan yöntemler uygulanamıyor ya da bunlara rağmen hastalık devam ediyorsa biyolojik tedaviler zorunlu olabilir. İlaç tedavisi endikasyonu, hastalığın anne ve fetüs için yarattığı riskin medikasyonun riskinden daha ağır olacağı hesaplandığı durumlarda konur.

Psikotrop ilaçların anne ve fetüse etkilerini araştırarak klinik çalışmalar yapılamamaktadır. Hayvan deneyleri ancak potansiyel riskler konusunda fikir vermektedir, fakat bu sonuçların her zaman kesin olduğu ve insanlar için de geçerli olduğunu söylemek mümkün değildir. Çünkü türler arasındaki enzim sistemleri ve melabolik işlemler çoğu kez farklı olmaktadır. Teratojenik olarak bir türde aktif olan bir ilaç ya da metaboliti diğer bir tür için inaktif bir madde olabilmektedir. Bu nedenle hayvan deneylerine dayanan tahminler genellikle gerçeği olduğu gibi ortaya koyamazlar.

Yöntem sorunlarından biri de, değişik nedenlerle psikotrop ilaç kullanan gebe kadınlar ve çocuklarında görülen değişiklikleri tek nedene, yani ilaçlara ne kadar bağlı olduğu sorusudur. Burada an-

nenin yaşı, kaçınıcı gebeliği olduğu, düşük ve ölü doğum öyküsü, önceki doğumlarda malformasyonun olup olmadığı gibi çeşitli değişkenler sözkonusudur. Ayrıca annenin beslenmesi, alkol ve sigara kullanımı, başka toksik etkenlerle karşı karşıya kalması, ilaçların gerekenden fazla dozda kullanılması gibi durumların da gözönüne alınması gerekir. Görülen anormalliğin hemen alınan ilaca bağlanması mümkün değildir. Yine ilacın dozu, maruz kalma süresi ve maruz kalma zamanı da önemlidir. Örneğin thalidomide sadece gebeliğin 42-48 günlerinde kullanılırsa ekstremitelerine neden olmaktadır (6). Bu arada annenin hastalıkları ve ilacın kullanılması nedeninin ayrı bir önemi vardır.

Olay sadece anne açısından düşünülürse, psikotrop ilaçların gebe kadın için olan riski gebe olmayan kadınla aynıdır. Fakat gebelikte meydana gelen metabolik, endokrin, renal ve kardiyak değişiklikler ilaçların yan ve toksik etkilerini artırabilirler. Gebelerde gelişmiş olan gastrik boşalma ve uzamış olan intestinal geçiş zamanı ilacın daha çok emilmesine yol açmaktadır. Ancak plazma hacmi, total vücut suyu ve vücut yağının artmış olması, alınan ilaç için geniş bir dağılım alanı içinde düşük bir serum konsantrasyonuna neden olur. Bunun yanında, albumin yapımı normal veya artmış olmasına rağmen volüm artmasına bağlı olarak plazma albumin konsantrasyonu düşmüştür. Bu da ilacın serbest dolaşımını arttırır (7,8). Gebelikte değişmiş olan hormonal sistem karaciğerdeki metabolik aktiviteyi arttırmıştır ve bu durum da bazı ilaçların yıkımının hızlanmasına neden olur (3,8).

Gebelikte ilaç kullanımı fetüs için de ek risk getirir. Diğer bütün ilaçlar gibi psikotrop ilaçlar da plasentayı geçerler. Bu geçiş başlıca ilacın kimyasal özellikleri (molekül büyüklüğü, protein bağlama afinitesi, polarite ve yağda erime gibi), ilaç konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlı olarak basit difüzyon yoluyla olur. İyonize olmayan, düşük molekül ağırlıklı yağda çözülen ilaçların plasentayı geçmesi daha kolaydır.

Yetişkinlerle karşılaştırıldığında fetüsün kardiyak atım hacmi daha çoktur. Yine fetüs beyнинin daha çok ilaca maruz kalması anlamına gelir (9). Ayrıca fetal plazma protein konsantrasyonu ve protein bağlama afinitesi felüste anneninkinden azdır. Bu da serbest kalan ilacın dokuya penetrasyonunun arttırmaktadır (10). Fetüs karaciğerinde mikrosomal enzim aktivitesinin düşük

olması ilacın etkisinin uzaması ve artmasına neden olmaktadır.

Fetüs için şu riskler söz konusudur: teratojenik etkiler, uzun süreli nörolojik ve davranışsal bozukluklar, direkt toksik etkiler. Düşük, malformasyonlar, anormal fetal büyüme, fonksiyonel defisit, karsinogenesis ve mutagenesis erken ya da geç ortaya çıkan belli başlı teratojenik etkilerdir. Ayrıca psikotrop ilaçlar büyük malformasyonlar olmadan da uzun süreli fonksiyonel değişikliklere neden olabilirler. Bu değişiklikler doğumdan hemen sonra görülebileceği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Davranış teratolojisi alanında Werboff ve arkadaşlarının (11,12) yaptıkları öncü çalışmalarla başlayan çok sayıdaki hayvan çalışması psikotrop ilaçların şu değişiklikleri yaptıkları ortaya koymuştur; 1- Sinir hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması bozulabilir (13). 2- Nörotransmitter konsantrasyonu bozulabilir (14). 3- Davranış gelişmesi ve performansı bozulabilir (15,16). Bu gruptaki psikoteratojenik etkiler arasında psikomotor aktivite aksamaları, extrauterin çevreye uyumun bozulması, öğrenme anormallığı veya problem çözme kapasitesinde düşüklük ve diğer ince kognitif defisitleri ve mizaç bozukluklarını saymak gerekir. Alkol, opiatlar ve diphenilhidantoin iyi bilinen psikoteratojenlerdir. Bunların motor koordinasyon ve uyanıklık durumu bozuklukları, spesifik öğrenme bozuklukları ve zeka geriliği nedeni oldukları bildirilmiştir (17,18,19).

Düşük dozlarda yapısal defektlerden çok fonksiyonel bozukluklar veya psikolojik etkiler ortaya çıkmaktadır (20). Fonksiyonel ve psikolojik bozukluklar, merkezi sinir sisteminin gelişimi ve olgunlaşması halen devam ettiği için organogenesis tamamlandıktan sonraki gebeliğin ikinci yarısı ve erken postnatal hayatta da ilaçla maruz kalırsa ortaya çıkabilir. Aslında bu durumun yani fonksiyonel ve psikolojik bozuklukların ilacın etkisine bağlı olduğunun tesbit edilmesi oldukça güçtür. Çünkü postnatal çevrenin uygunsuzluğu da; örneğin erken dönemde anne-bebek arasındaki ilişkinin iyi olmaması, bu tür bozuklukların nedeni olabilir. Aslında bu konuda yani psikotrop ilaçlara prenatal maruz kalma ile ortaya çıkan nörolojik, davranışsal ve psikolojik bozukluklarla ilgili yeteri kadar çalışma yoktur. Bunun başlıca nedeni kuşkusuz yöntem güçlükleridir.

Fetüs ve yenidoğana ilacın direkt toksik etkileri genellikle doza bağlı reversible değişikliklerdir. Burada özellikle prenatal verilen ilacın birikmesi ile ortaya çıkan akut toksik etkileri belirtmek gerekir. Yine kronik prenatal ilaca maruz kalma fetal bağımlılık ve doğumla ilacın kesilmesi ile neonatal kesilme sendromu ortaya çıkabilir.

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Gebelik boyunca, şizofreni, affektif bozukluk ya da başka mental bozukluklara bağlı olarak görülen akut psikotik nöbetlerde genellikle antipsikotik ilaç kullanma zorunluluğu vardır. Ayrıca bazı gebelik komplikasyonlarının tedavisinde de antipsikotikler kullanılabilir.

Anneye İstenmeyen Etkileri

Sedasyon, postural hipotansiyon, antikolinajik ve ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkabilir. Periferik antikolinajik etki, gebelerde genellikle mevcut olan kabızlık yakınmasını artırabilir. Sedatif etki de gebelerdeki yorgunluğu şiddetlenir. En önemlisi maternal kan basıncı değişiklikleridir. Nöroleptiklere bağlı olarak ortaya çıkacak ani bir kan basıncı düşmesi plasental kan akımını azaltacağından istenmeyen durumlar ortaya çıkabilir. Ayrıca geç diskinezi riski de her zaman vardır.

Teratojenik Etkileri

Phenothiazine'ler ve thioxanthene'lerin plasental engeli geçtikleri gösterilmiş, fetüs beyni ve karaciğerinde phenothiazine'ler ölçülmüştür (21,22). Çok sayıda çalışmada, gebeliklerinde Chlorpromazine, haloperidol ve perphenazine kullanan kadınların çocuklarında majör konjenital yapısal malformasyonların görülme sıklığının istatistik olarak anlamlı şekilde fazla olmadığı bildirilmektedir (3,23,24). Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmaların sonuçları şöyledir:

Von Waes ve Van de Volde (25), gebeliklerinde hiperemesis gravidarum nedeniyle haloperidol alan 100 kadının kayıtlarını retrospektif olarak incelediler. Kontrollerle karşılaştırmada doğurganlık, gebelik süresi, doğum ağırlığı ve çocukların cinsleri arasında önemli bir fark bulamadılar. Bu çalışmada incelenen kadınların hiç biri psikotik değildi ve kullandıkları ilaç dozu oldukça düşüktü (1-2 mg/gün).

Hanson ve Oakley (26) yaptıkları kontrollü çalışmada kol ve bacak deformasyonu bulunan 96 bebeğin gebelik boyunca haloperidol kullanımı ile herhangi bir ilişkisini bulamadılar.

Rawlings ve arkadaşları (27) trifluoperazine ile tedavi gören 341 gebe kadını incelediler ve bu kadınların çocuklarında konjenital anormalite insidansının serbest popülasyondan yüksek olmadığını buldular.

Yine Moriarty ve Nance (28), % 87'si bulantı ve kusma için trifluoperazine ile tedavi edilen toplam 472 kadını retrospektif olarak incelediler. Bu araştırmacılar trifluoperazine maruz kalan bebeklerde malformasyon insidansının normal popülasyondan yüksek olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmalarda ilaç dozu ile ilacın kullanıldığı gebelik dönemi rapor edilmemiştir.

Gebe 50282 kadın ve onların bebekleri ile yapılan prospektif bir çalışmada Slone ve arkadaşları (29), birinci trimesterde phenothiazine'lere maruz kalan 1309 bebekte görülen majör konjenital malformasyonların istatistik açıdan ilaca maruz kalmayanlardan daha fazla olmadığını bulmuşlardır. Ancak istatistik olarak sınırda önemi olan görece bir kardiovasküler malformasyonun fazlalığı söz konusuydu. Aynı çalışmada, gebeliğin değişik dönemlerinde değişik nöroleptiklere maruz kalan 3056 bebeğin perinatal mortalite oranı, ortalama doğum ağırlığı ve dört yaşında ölçülen zeka skorları kontrol grubundan farklı değildi. Bu çalışmada ilaç kullanma nedenleri ve ilaç dozları bildirilmektedir.

Rumeau-Rouquette ve arkadaşları (30) 12764 gebe kadını prospektif olarak inceledikleri çalışmalarında 3 karbon alifatik yan zincirli phenothiazine'lere (Chlorpromazine, methotrimepazine, trimepazine ve oxamemazine) maruz kalan bebeklerde majör malformasyonların istatistik önemde artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak promethazine ile piperazine ve piperidine antipsikotiklere maruz kalan bebeklerde kontrol grubuna göre bir fark bulamamışlardır. Kerns (3) bu çalışmada chlorpromazine için bildirilenlerin diğer çalışmalarla desteklenmediğini ve halen en güvenilir ilaç olarak kullanılmaya devam edildiğini söylemektedir.

Bu çalışmalardan en güvenilir olanlardan birini Milkovich ve Van den Berg (31) yapmışlardır. Bu araştırmacılar 20504 gebe kadını prospektif olarak izlemişlerdir. Bu kadınlardan 19952'si gebeliğin birinci trimestrisinde bulantı ve kusma nedeniyle phenothiazine'lerle özellikle prochlorperazine ile tedavi edilmişlerdi. Bu çalışmada anne yaşı, ilaç tipi ve ilaca maruz kalınan gebelik dönemi kontrol edilmiştir. Bu araştırmacılar, kontrol grubu ile karşılaştırmada belirgin konjenital anomali ve perinatal ölüm oranlarında bir fark bulamadılar. Bu çalışmada da kullanılan ilaç dozları bildirilmemektedir, ancak phenothiazine'ler antiemetik olarak aralıklarla ve psikoz tedavilerine göre düşük dozlar da kullanıldığı bilinmektedir.

Uzun Süreli Nörolojik ve Davranışsal Etkileri

Prenatal antipsikotik ilaçlara maruz kalmanın vaskülogenezis, nörogenesis, merkezi katekolamin düzeyleri ve dopamin reseptör işlevlerini etkilediğini bildiren hayvan çalışmaları vardır (14,32,33,34). Yine bazı hayvan çalışmalarında öğrenme davranışlarında sürekli anormallikler bildirilirken (16,35,36), diğerlerinde (37) bunları doğrulayan bulgular elde edilememiştir.

Prenatal antipsikotik ilaç alan bebeklerde uzun süreli davranışsal bozukluklarla ilgili veriler azdır. Daha önceki tek olgu raporlarından (38) sonra 1967 yılında Desmond ve arkadaşları (39) phenothiazin'leri almış olan 19 annenin çocukları ile ilgili bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çocukların hepsinde doğumdan aylar sonra ajitasyon ve hipertoni devam ediyordu. Ancak bu çocukların çoğu prenatal olarak alkol ve barbitüratlara da maruz kaldıklarından bu bozuklukların hangi etkene bağlı olduğunun söylenmesi güçtür. Slone (29) intrauterin olarak phenothiazine maruz kalan 151 çocuğun zeka düzeylerini dört yaşına geldiklerinde ilaca maruz kalmamış normal çocuklarla karşılaştırmış ve bir fark bulamamıştır. Kris (40) prenatal düşük dozda (50-150 mg/gün) clorpromazine maruz kalan 52 çocukta herhangi bir davranış ve entellektüel anormalliğe rastlanmadığını bildirmiştir. Görüldüğü gibi bu çalışmalarda olgu sayısı az olduğu gibi çoğu düşük dozda ilaçlara maruz kalan çocuklar kontrol edilmiştir. Bu nedenle gebeliğin değişik dönemlerinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan daha çok olgu sayılı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fetüs ve Yenidoğana Doğrudan Toksik Etkileri

Yenidoğanlarda, motor tedirginlik, anormal hareketler, hipertoni ve tremor gibi antipsikotik ilaçların doğrudan toksik etkileri gözlenmiştir (38,41,42,43). Ayrıca fonksiyonel barsak tıkanıklığı ve yenidoğan sarılığı da bildirilmiştir (44). İn vitro çalışmalarda kromo/onlara, lenfositlere ve fetal retinaya doğrudan toksik etkilerinin olabileceğini düşündüren bulgular elde edilmiştir (45,46,47).

ANTİDEPRESİF İLAÇLAR

Heterosiklik antidepressif ilaçlar majör depresyon ve bipolar bozuklukların depresif fazı için genellikle ilk seçilen ilaçlardır. Ayrıca antidepressiflerin şu tablolar da terapötik etkileri vardır; distimik bozukluklar, atipik depresyonlar, deprese mizaçla giden kişilik bozuklukları, fobik bozukluklar, obsesif-kompulsif bozukluklar, kronik ağrı sendromları, şizofreni ve şizoaffektif bozukluklardaki depresyonlar (48,49,50,51). Eğer annedeki depresyon kendisini ve çocuğunu tehdit edecek şiddette ise ve biyolojik olmayan tedaviler yapılamıyor ya da netice alınamıyorsa antidepressif ilaçların kullanılması endikasyonu vardır. Bu tablolar; intihar eğilimi, gıda alınınmın reddedildiği davranışlar ve yargılamanın ileri derecede bozuk olması durumlarıdır.

Anneye İstenmeyen Etkileri

Ağız kuruluğu, gastrointestinal motilitenin azalması, midriasis, siklopleji, idrar yapmagüçlüğü ve üriner retansiyon,taşikardi ve deliryum gibi antikolinergik etkilerin yanı sıra ortostatik hipotansiyon ve sedasyon görülebilir. Imipramine diğer tersiyer aminlere göre daha çok hipotansif etki yapar. Diğer hipotansif ilaçlarla birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır (50,51).

Teratojenik Etkileri

Imipramine ve desipramine'nin hayvanlarda ve insanlarda plasentayı geçtiği gösterilmiştir (52,53). Çalışmaların neticeleri imipramine ve desipramine'nin plasentayı geçip norepinefrini baskılayıcı etki gösterdiklerini işaret ediyor. Bunun yanında amitriptyline ve protriptyline'nin plasentayı daha güç geçtiği bildirilmektedir (50). Bu konuda yapılacak ileri çalışmalar insan plasentasını

geçmeyen dolayısıyla fetus için daha güvenli an-Lidepresiflerin bulunmasını kolaylaştıracaktır.

Literatürde maternal imipraminc ve amitriptyline kullanımına bağlanan tek olgular bildirilmektedir (54,55). Ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda maternal imipraminc ve amitriptyline kullanımı ile konjenital anomali arasında anlamlı herhangi bir ilişki gösterilememiştir (56,57,58,59).

Uzun Süreli Nörolojik ve Davranışsal Etkileri

Hayvan çalışmaları, prenatal terapötik dozlarda trisiklik antidepresif ilaçlara maruz kalmanın, yetişkinlik döneminde de devam eden davranış ve nörokimyasal bozukluklara neden olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Jason ve arkadaşları (60) prenatal imipraminc maruz kalan radda hipotalamik dopamin düzeyi ve kortikal beta adrenerjik reseptörlerde azalma olduğunu göstermişlerdir. Yine prenatal imipraminc maruz kalan ratlarda refleks gelişiminde gecikme, araştırma davranışlarında azalma ve davranış sorumluluğunda düşme bildirilmiştir (61). Benzer sonuçlar prenatal clomipramine alan ratlarda da gösterilmiştir (62). Rallara erken prenatal dönemde M A O inhibitörleri verilmesi, sinir hücrelerinde değişikliklere, hipotalamusta dopamin ve norepinefrin konsantrasyonlarında azalmalara, öğrenme kapasitesinin düşmesine, sonraki yaşamlarında emosyonel aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır (63).

Ancak anlidepresiflere prenatal maruz kalmanın insanda ne gibi nörolojik ve davranışsal etkilri olduğunu ortaya koyacak çalışmalar henüz yapılmamıştır.

LİTHİUM

Lithium başlıca bipolar affektif bozuklukların profilaksisi ile akut manik nöbetlerin tedavisi için kullanılır (64,65). Ayrıca, diğer somatik tedavilere cevap vermeyen depresyonlar, şizoaffektif hastalık, impuls kontrol bozukluğu, epizodik şiddet nöbetlerinin profilaksisi ve bazı alkolik hastaların tedavisinde yararlı olabilir.

Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık olarak yarısı kadındır ve ilk manik nöbet genellikle kadınların doğurganlık dönemi olan 30 yaşından önce görülmektedir. Ayrıca gebelik döneminde

nöbet tekrarlanmasının daha sık olduğunu ileri sürenler de vardır (5).

Anneye İstenmeyen Etkileri

Lithium gebelerde de diğer kadınlarda olduğu gibi endokrin, renal, gastrointesinal ve nörolojik istenmeyen yan etkiler yapar. Ancak gebelerdeki fizyolojik değişiklikler yan etki riskini artırabilir. Progresif bir şekilde böbrekte lithium klirensinin artması terapötik serum düzeyinin korunması için dozun artırılmasını gerektirebilir. Ayrıca doğumdan sonra glomerül filtrasyon oranlarının ve lithium klirensinin ani düşmesi hastayı toksik etkiye terk edebilir (65,66).

Gebe kadınlarda görülen hipertansiyon ve ödemin tedavisi için thiazide diüretiklerin ve sodyum tutucularının kullanılması ve sıvı-elektrolit dengesini değiştirebilir ve bu da maternal ve fetal lithium toksisitesinin hızlanmasına yol açabilir (65).

Teratojenik Etkileri

Lithium plasentayı kolaylıkla geçerek kısa sürede anne serumundaki konsantrasyona eşit şekilde kordon kanında konsantre olur.

Lithium'un memeli olmayan hayvanlarda anormal doku gelişimine neden olduğu, dizorganize merkezi sinir sistemi gelişimi ile baş ve boyun anormallikleri yaptığı defalarca gösterilmiştir (67,68). Ancak insan dışı memelilerde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar lithiumun teratojenik olduğu, kromozom anomalileri yaptığı bildirilirken (68), bazıları teratojenik etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (67). Teratojenik etki yaptığını bildiren çalışmaların çoğunda lithium dozunun toksik seviyede olduğuna dikkat çekilmektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmaların sonuçları özellikle kardiovasküler sistem gelişiminde olmak üzere lithium'un teratojenik etki yaptığını ortaya koymaktadır (65,69,70). Jefferson (68) ile Lindon ve Rich (70) tarafından yapılan iki çalışmada birinci trimesterde lithiuma maruz kalan 225 çocuktan 25'inde konjenital malformasyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu 25 konjenital malformasyonlu çocuktan 18'inde kalp ve büyük damarlarla ilgili bozuklukların bulunması birinci trimesterde lithiuma maruz kalmanın daha çok kardiovasküler sistem üzerinde teratojenik etki yaptığını düşündürmektedir.

Uzun Süreli Nörolojik ve Davranışsal Etkiler

Prenatal lithiuma maruz kalan radarın davranışlarını araştıran bir çalışmada labirent testinde önemli derecede yavaşlama ve kaçınma davranışında değişikliklerin olduğu bildirilmiştir (71). Diğer hayvan çalışmalarında (3,71) lithium'un uzun süreli nörolojik ve davranışsal etkileri olduğu bildiriliyorsa da bu çalışmalar insanlara etkileri yansıtmaktan uzaktır. Bir olgu raporunda doğuştan lithium'un toksik etkileri bulunan bebekte bir yaşında molor-mental gelişme gecikmesi olduğu bildirilmiştir (72). Ancak bu durumun doğustaki lithium yüksek düzeyine mi yoksa lithium'a bağlı olduğu açık değildir. Başka bir çalışmada prenatal lithium'a maruz kalan 60 çocukta yapılan bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında doğuştan ve sonradan ortaya çıkan önemli bir mental ve fizik anomali gösterilememiştir (73).

Fetüs ve Yenidoğana Direkt Toksik Etkiler

Birçok yazar, doğum zamanında toksik hatta tcrapölik dozlarda lithium alan annelerin çocuklarında neonatal toksisite tanımlamaktadır (66,73,75). Yeni doğanda lithiuma bağlı şu toksik belirliler gösterilmiştir; siyanoz, kas gevşekliliği, emine ve yakalama refleksi zayıflığı, moro refleksi kaybı ve lalerji. Bu belirtiler genellikle 10 gün içinde kaybolmaktadır. Ycnidoğanda tanımlanan diğer bir toksik etki atrial fluitcr'dir (76). Ayrıca doğumdan sonra iki ay kadar devam edebilen fonksiyonel triküspit yetmezliği ve konjeslif kalp yetmezliği (77), tiroid fonksiyonunun reversibl inhibisyonu (78) ve nefrojenik diabetes incipilus (79) bildirilmiştir.

ANTIPILEPTİKLER

Anliepileptik ilaçların leralojcnik etkileri konusu tartışmalı da olsa, Amerikan Pediatri Akademisi, anliepileptik kullanan anne adaylarına şu öneriyi yapmaktadır: Epileptik anne adayı % 90 oranında normal bir bebeğe sahip olacaktır, fakat konjenital malformasyon ve mental gerilik riski normale göre iki-üç misli daha fazladır. Aynı komite birkaç yıldan beri epileptik nöbeli olmayan gebelerde antiepileptiklerin kesilmesini önermektedir (80).

Difenilhidantion ve fenobarbital kullananlarda kongenital malformasyonlar bildirilmiştir (32). Son zamanlarda valproik aside bağlı bildirilen doğuştan

malformasyon olguları artmaktadır. Valproik asit alan annelerin çocuklarında % 1-2 oranında spina bifida ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (81,82,83).

Bunların yanında karbamazepinin teratojenik etkisi tartışmalıdır. Karbamazepinin teratojenik riski diğer antiepileptiklere göre daha azdır (84).

Gebeliğin çeşitli dönemlerinde anliepileptik ilaç verilen annelerin çocuklarında uzun süreli nörolojik ve davranışsal değişikliklerin kontrol gruplarına göre fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (84).

DİĞER ANKSİYOLİTİK VE HİPNOTİK İLAÇLAR

Benzodiazepinler ve barbitürik asit derivelere plasentayı kolayca geçerler. Özellikle barbitürik asit derivelere'nin gebeliğin ilk aylarında bile fetüsün beyin ve karaciğer dokusunda toplandığı tesbit edilmiştir (85). Buna rağmen anksiyolitik ve hipnotik ilaçların insanlar için teratojenik olduklarını kesinlikle ortaya koyan çalışmalar yoktur.

Gebeye benzodiazepinler ya da barbitüratların verilmesini takiben ortaya çıkacak maternal hipotansiyon fetüsün hayalini tehlikeye sokabileceği gibi uzun süreli nörolojik ve davranışsal değişiklikler de yapabilir (85,86).

SONUÇ

Gebe bir kadında, kendisinin ve çocuğunun sağlığını ve yaşamını tehdit eden psikotik veya affektif belirtilerin gelişmesi seyrek değildir. Bu durumlarda haslahaneye yatırma ve destekleyici çevre tedavisini de içine alan biyolojik olmayan tedavilerin erken ve etkili bir şekilde uygulanması ilk başvurulacak yoldur. Eğer belirliler bunlara rağmen devam ediyorsa antipsikotik, antidepresif ve anlimanik ilaçların kullanımı düşünülmelidir. Yine gebe bir kadında ilaç kullanmadan kontrol edilemeyen epileptik nöbetler söz konusu olabilir. Bu durumlarda hastalığa ve kullanılacak ilaçlara bağlı riskler iyi hesaplanmalıdır. Gebelik boyunca psikotrop ilaç kullanımının anne ve fetüse olumsuz etkilerini araştıran çalışmaların gözden geçirilmesinden de anlaşıldığı gibi bu konuda mevcut olan bilgi birikimi henüz yeleri değildir, daha kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak mevcut bilgilere dayanarak şunu söyleyebiliriz ki psikotrop ilaçların çoğu diğer ilaçlardan daha tehlikeli değildir. Zorunlu durumlarda hastalığın ve ilacın riskleri iyi hesaplanarak kontrollü bir şekilde psikotrop ilaçlar kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Forfar JO and Nelson MM: Epidemiology of drugs taken by pregnant women: Drugs that may effect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 632-642
2. Lewis P: Drug usage in pregnancy. In P Lewis (lid) *Clinical Pharmacology in Obstetrics*. Boston Wright-PSG, 1983
3. Kerns LL: Treatment of Mental Disorder in Pregnancy. A review of Psychotropic drug risk and benefits. *The Journal of Nervous and Mental ADisease* 1986; 174(11): 652-659
4. Hollister LE: Antipsychotics and Mood Stabilizers. In HH Goldman (Ed). *Review of General Psychiatry*. Norwalk: Appleton and Lange 1988; pp: 580-591
5. Targum SD: Dealing with psychosis during pregnancy. *Am Pharm* 1979; NS19:18-21
6. Cooper SS: Psychotropic drugs in pregnancy: Morplological and psychological adverse effects in offspring. *J Biosoc Sci* 1978; 10: 32-334
7. Wood SM and Hytten FE: The fate of drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 8: 255-259
8. Boobis AR, Lewis PJ: Pharmacokinetics in pregnancy. *Clinical Pharmacology in obstetrics*. Boston: Wright-PSG 1983
9. Lewis PS: The effect of psychotropic drugs in the fetus. In M Sandler (Ed), *Mental Illnes in Pregnancy and the Puerperium*. Oxford, UK: Oxford University Press 1978
10. Rayburn WF and Anderson BD: Principles of perinatal pharmacology. In: WF Rayborn, F Zuspon (Eds). *Drug Therapy in Obstetrics and gynecology*. Appleton-Century Crofts. CT1982
11. Werboff J, Gottlieb S, Dembicki E, Hevlenu J: Postnatal effect of antidepressant drugs administered during gestation. *Exp Neurol* 1961; 3: 542-555
12. Werboff J and Kesner R: Learning deficits of offspring after administration of tranquilizing drugs to the mother. *Nature* 1963; 197:106
13. Lewis PD, Patel A, Bener G, Balazs R: Do drugs acting on the nervous system affect all proliferation in the developing brain: *Lancet* 1977; 1: 399-401
14. Hill HF and Engblom J: Effects of pre-and postnatal haloperidol admistrations to pregnant and nursing rats on brain catecholamine levels in their offspring. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7:188-197
15. Golub M and Kornetsky C: Seizure susceptibility and avoidance conditioning in adulty rats treated prenatally with chlorpromazine. *Dev Psychobiol* 1980; 7: 79-88
16. Ordy JM, Samarajski T, Collins RL: Prenatal chlorprtomazine effects on liver survival and behaviour of mice offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 151:110-125
17. Streisguth AP, Landessman-Dwyer S, Martin JC: Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animals. *Science (Wash DC)* 1980; 209: 353-361
18. Vernadakis A and Parker KK: Drugs and the developing nervous system. *Pharmacol Ther* 1980; 11: 593
19. Wilson GS, Desmond MM, Wait RS: Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependt women and their infants. Health, developmental, and Social Implication. *J Pediatr* 1981, 98: 716-722
20. Leonard BE: Efect of psychotropic drugs administered to pregnant rats on the behavior of the offspring. *Neuropharmacology* 1981; 20: 1237-1242
21. Hammond JE and Toseland PaA: Placental transfer of chlorpromazine. *Arch Dis Child* 1970; 45: 139
22. O'Donoghue SEF: Distribution of pethidine and chlorpromazine in maternal, fetal, and neonatal biological fluids. *Nature (tand)* 1971; 229: 125
23. Goldberg HE and DDiMascio A: Psychotropic drugs in pregnancy. In HE Eipton, A DiMascio, KF Killan (Eds), *Psychopharmacology; A generation of progress*. New York: Raven 1978
24. Hill RM and Stern L: Drugs in pregnancy: Effect on the fetus and newborn. *Curr Ther* 1979; 20: 131-150
25. VanWaes A and Van de Velde EJ: Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol* 1969; 9: 224
26. Hanson GW and Oakley GP: Haloperidol and limb deformity. *J Am Med Assoc* 1975; 231: 26
27. Rawlings WJ, Ferguson R, Maddison TG: Phenmetrazine and trifluoperazine. *Med J Aust* 1963; 1: 370-374
28. Moriarty AJ and Nance NR: Trifluoperazine and pregnancy. *Can Med Assoc J* 1963; 88: 375-376
29. Slohe D, Siskind V, Heinonen OP: Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, Perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 468-486
30. Rumeau-Rouquette C, Goujard JO, Huel G: Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings *Teratology* 1977; 15: 57-64
31. Milkovich L, Van den Berg BJ (1976). An evalution of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976: 125: 244-248
32. Hannah RS, Roth SH, Spira W: The effects of chlorpromazine and phenobarbital on vasculogenesis in the cer ebellar cortex. *Acta Neuropathol* 1982; 57: 306-308
33. Patel AJ, Barochovsky O, Borges S, Ixwis PD: Effects of neurotropic drugs on brain cell replication in vivo and in vitro. *Monogr Neurol Sci* 1983; 9: 99-110
34. Rosengarten H, Friedhoff AJ: Enduring changes in dopamine receptor cells of pups from drug administrating to pregnant and nursing rats. *Science (Wash DDC)* 1979; 203: 1133-1135

35. Hoffeld RDR, Mc New J, Webster RL: Effect of tranquilizing drugs pregnancy on activity of offspring. *Naturel (Lond)* 1968; 219-357
36. Robertson RT, Majka JA, Peter CP, Bokelman DC: Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behaviour of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53: 541-549
37. Dallemagne G, Wiss B: Altered adult behaviour of mice following postnatal treatment with haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 16: 761-767
38. Hill RM, Desmond MM, Kay XL: Extrapramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966; 69: 589
39. Desmond MM, Rudolph AJ, Hill RM: Behavior alterations in infants born to mothers on psychoactive medication during pregnancy. In G Parrel (Ed) *Congenital Mental Retardation*. Austin, TX: University of Texas Press 1967
40. Kris EB: Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res* 1965; 7: 785-789
41. Levy W and Wisniewsky K Chlorpromazine causing extrapyramidal dysfunction. *NY State J Med* 1974; 74: 684-685
42. O'Connor M, Johnson GM, Jomis DI: Intrauterine effects of phenothiazines. *Med J Aust* 1981; 1: 416
43. Tomer A Mc Key R, Arias D: Phenothiazine induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr* 1969; 75: 479
44. Fulmerman LG and Richardson DJ: Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980; 97: 300-310
45. Nielsen J, Friedrich U, Tsuboi T: Chromosome abnormalities in patient treated with chlorpromazine, perphenazine and lysergid. *Br Med J* 1969; 3: 634-636
46. Gusdon JP and Herbst G: The effect of promethazine hydrochloride on fetal and maternal lymphocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 730-731
47. Mason CG: Ocular accumulation and toxicity of certain systemically administered drugs. *J Toxicol Environ Health* 1977; 2: 977
48. Extein I, Gold MS, Pottajh ALC: Psychopharmacologic treatment of depression. *Psychiatr Clin North Am* 1984; 7: 503-517
49. Greist JH, Jefferson JW, Spitzer RE: *Treatment of Mental Disorders*. New York: Oxford University Press 1982
50. Hollister Ixo: Antidepressants. In: BG Katzung (Ed). *Basic and Clinical Pharmacology*. Norwalk: Appleton and Lange 1987
51. Öztürk MO ve Üstün TB: Ruhsal bozukluklarda ilaç tedavisi. MO Öztürk. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. İstanbul: Evrim Basın Yayın Dağıtım 1989; s. 409458
52. Douglas BII, Hume AS: Placental transfer of imipramine, a basic, lipid-soluble drug. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 99: 573-575
53. Van Patten GR. Fetal cardiovascular effects of maternally administered tricyclic antidepressants In: LP Morselli, S Gorotini, F Sereni (Eds) *Basic and Therapeutic aspects of perinatal pharmacology* New York; Raven 1975
54. Barson AJ: Malformed infants. *Br Med J*, 1972; 2: 45
55. Mc Bride WG: Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. *Med J Aust* 1972; 1: 492
56. Crombie DL, Pinsel RJ, Fleming D: Imipramine in pregnancy. *Br Med J* 1972; 1: 745
57. Kuenssberg EV and Knox JD: Imipramine: In pregnancy. *Br Med J* 1972; 2: 292
58. Scanlon FJ: Use of antidepressant drug during the first trimester. *Med J Aust* 1969; 2: 1077
59. Sim M: Imipramine and pregnancy. *Br Med J* 1972; 2: 45
60. Jason KM, Cooper TB, Friedman E: Prenatal exposure to imipramine alters early behavioral development and binds to adrenergic receptors in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217:461-467
61. Coyle IR: Changes in developing behavior following prenatal administration of imipramine. *Pharmacol Biochem Behav* 1975; 3: 799-807
62. File SE Tucker JG: Prenatal treatment with clomipramine: Effects on the behavior of male and female adolescent rats. *Psychopharmacology* 1984; 82: 821-824
63. Dorner G, Heicht K Hinz G: Teratopsychogenetic effects apparently produced by monophysiological neurotransmitter concentrations during brain differentiation. *Endokrinologie* 1976; 69: 323-330
64. Bernstein J: *Clinical psychopharmacology* (2nd ed). Boston: Wright-PSG 1984
65. Hollister L: Antipsychotics and lithium. In: BG Katzung (Ed) *Basic and Clinical Pharmacology*. Norwalk: Appleton and Lange 1987
66. Jafferson JW, Greist JH, Ackerman DL: *Lithium encyclopedia for clinical practice* Washington, DC: American Psychiatric Press 1983
67. Wilbanks GD, Bressler B, Peete HC, et al: Toxic effects of lithium carbonate in a mother and newborn infant. *J Am Med Assoc* 1970; 213: 856
68. Jafferson JW, Greist JH, Ackerman DL: *Lithium encyclopedia for clinical practice* Washington, DC: American Psychiatric Press 1983
69. Szabo KT: Teratogenic effect of lithium carbonate in the fetal mouse. *Nature (Und)* 1970; 225: 73-75
70. Linden S and Rich CL: The use of lithium during pregnancy and lactation *J Clin Psychiatry* 1983; 44:358-361

71. Goldfield MD and Weistein MR: Lithium in pregnancy" A review with recommendations. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 888-893
72. Hsu JM and Rider AA: Effect of maternal lithium ingestion on biochemical and behaviorol characteristics of rot pups. In: FN Johnson, S Johnson (Eds). *Lithium in Medical Practice*. Baltimore: University Park Press. 1978
73. Morrell P Sutherland GR, Buamah KP: Lithium toxicity in a neonate. *Arch Dis Child* 1983; 58: 539-541
74. Strothers JK, Wilson DW , Royston N: Lithium toxicity in a newborn. *Br Med J* 1973 3: 233-234
75. Woody JN, London WL, Wilbanke GD. Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1971; 47: 94-96
76. Wilson M, Fosfor JC, Godman MJ: Atria! flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 58: 534-539
77. Anion RG, Marin-Gorcia J, Peeden JW: Tricuspid valve regurgitation and lithium carbonate toxicity in a newborn infant. *Am J Dis Child* 1981; 135: 941-943
78. Karisson K Linstedt G, Lundberg PA, Seistom U: Transplacental lithium poisoning: Reversible inhibition of fetal thyroid. *Lance* 1975; 1: 1295
79. Mizrahi EM. Hobbs J, Goldsmith D: Nephrogenic diabetes insipites in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979; 94: 493-495
80. Bayraktaroğlu /.: Anticpileptik ilaçların teratojenik etkileri. *Katkı* 1985; 6(9): 647-649
81. Tor B, Elisabeth R. Norman N. et al: Valproic acid and spina bifida. *Uncet* 1982; ii: 1096
82. Scoble TN, Rofferty AB, Frank PC, et al: Valproic acid and fetal abnormality. *Br Med J* 1983; 286: 190
83. Hurd RW, Wilder BS, Van rinsuett II: Valproate, birth defects, and sine. *Lancet* 1983; 1: 181
84. Sillanpaa M: Carbamazepine. *Pharmacology and clinical uses. Acta Neurol Scand* 1981; 64: 157-158
85. Trevor AJ and Way WL: Sedative-Hypnotics. In: BG katzung (Ed). *Basic and Lange* 1987; pp: 241-253
86. Harvey SC; Hypnotics and sedetives. In: AG Gilman, LS Goodman. J'W Rail, F Murad (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Macmillan Publishing Company 1985; pp: 339-371