

GEBELİKTE LİTYUM KULLANIMI

Dr.S. Eralp BELLİBAŞ *; Dr. Işık TUĞLULAR **

ÖZET

Bu makalede lityum'un teratojen etkilerine dair eldeki bilgiler değerlendirilmektedir. Ebstein anomalisi başta olmak üzere, özellikle kardiyovasküler sistemi tutan malformasyonlar, lityumun önde gelen teratojen etkileri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar, insanlar ve deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalar lityumun sözü edilen malformasyonlara yol açtığını vurgulamaktaysa da, literatürde bu görüşü desteklemeyen ve tedavinin dikkatle takip edildiği durumlarda böyle bir riskin çok küçük olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Genel bir kural olarak, gebelik esnasında ez azından birinci trimesterde lityum kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, gebelik ve laktasyonda lityum uygulaması mutlak gerekli ise ancak hekimin sıkı denetimi altında ve hastanın bilgilendirilmesi koşulu ile tedavi yapılabilir.

Anahtar Kelimeler : Lityum, gebelik, laktasyon, teratojen.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 5:(1-4)(1-4),1995.

SUMMARY

Lithium in Pregnancy

This article reviews the information available concerning the teratogenic effects of lithium. Its teratogenicity affects particularly the cardiovascular system, the Ebstein's anomaly being the most frequent and typical malformation. While some observations in man and a few animal studies suggest that lithium may cause malformations, other observations do not support this claim, and the risk with a carefully controlled therapy is probably small. As a general rule, the administration of lithium should be avoided during pregnancy, at least during the first trimester. However, pregnancy and lactation do not represent an absolute contraindication for the continuation of lithium therapy if it is deemed necessary, in spite of the risks that can be incurred and of which the patient should be informed.

Key Words: Lithium, pregnancy, lactation, teratogen.

Bull.Clin. Psychopharmacol., 5:(1-4)(1-4),1995

* Farmakoloji Yrd. Doçenti, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Abd. 09100 Aydın.

** Farmakoloji Profesörü, Ege Üniversitesi İlaç Araştırma-Geliştirme ve Farmakokinetik Uygulamalar Merkezi 35100 Bornova İzmir.

Hamile ya da hamileliğe aday kadınlarda ilaç kullanımı günlük uygulamada hekimi oldukça sıkıntıya sokan bir durumdur. Eldeki verilerin çoğu zaman retrospektif değerlendirmeler sonucu elde edilmiş olması ve gönüllü bildirimle dayanması, bu konudaki tartışmaları sürekli gündemde tutmaktadır. İstatistiksel anlamda bir risk oluşturmadığı belirlenmiş olsa bile, hamilelikte ilaç kullanımının potansiyel riski her anne için bireysel temelde olasıdır. İlaç kullanmadan bile konjenital anomalilerin belli bir yüzde olasılığının varlığı ve bunların ilaçla artabileceğinin bilinmesi, ancak kesinleştirilememesi bu durumlarda ilaç kullanma gereğini duyan hekimi rahatsız etmektedir.

Söz konusu psikiyatrik hastalar olunca, durum daha da önem kazanmaktadır. Zira, sağlıklı doğan bir bebeğin biyolojik olarak bağımlı olduğu annesinin ruh sağlığının bozuk olması da arzu edilen bir durum değildir. Gerçekten de psikiyatrik rahatsızlığı olan bir hamilede gerekli ilaç kullanımında çekingenlik, doğumda veya annelik döneminin başlangıcında olumsuz ilişkiler, dolayısıyla annenin bebekten duygusal olarak uzaklaşmasına neden olabilir ve çocuğun gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir.

Bu nedenle hekim farmakoterapinin belirsiz olan teratojenite riski ile hamilelikte tedavi edilmeyen psikiyatrik semptomların yaratacağı riski karşılaştırmak durumunda kalır. Çünkü tedavi edilmeyen psikiyatrik hastalık anneye, muhtemelen de fetusa zarar verebilecek ciddi bir klinik sorun haline gelebilir. Buna rağmen çoğu zaman teratojenite riski çok küçük dahi olsa, psikiyatrik bozuklukların anne hatta fetus için daha fazla tehlike yaratabileceği düşünülmeyen bu ilaçların kullanımı kısıtlanmaktadır.

Bazı affektif hastalıklarda çoğu zaman ilk seçenek olarak kullanılan lityumun olası teratojen etkileri zaman zaman tartışılmakla beraber, son zamanlarda yapılan bazı prospektif çalışmaların değerlendirilmesi ile oluşan yargıların ele alınarak bugünkü durumun yeniden belirlenmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Döllenen yumurtadan fetus gelişiminin tamamlanmasına kadar üç dönem ayırılır.

1. Döllenen yumurtanın uterus mukozasına yapışması (ilk 2 hafta)
2. Embriyon gelişim dönemi = Organogenez (3-8 hafta)
3. Fetal dönem (9. Haftadan doğuma kadarki dönem)

Teratojen özellikli ajanların etkisine karşı en duyarlı evre, embriyonun organogenez dönemidir. Halbuki kadınlar hamile kaldıklarının farkına genellikle döllenmeden 4-6 hafta sonra varmaktadır.

Konjenital anomaliler ve Lityum

Yenidoğanda belirgin konjenital anomaliler % 2-4 oranındadır. Bunun % 5-10'u yani % 0.1-0.2'si teratojen ajanlara aittir. Schou tarafından başlatılan ve daha sonra Villeneuve ile Kanada'da sürdürülen "Uluslararası Lityumlu Bebekler Kütüğü" adlı araştırma

insanda lityumun teratojen etkisinin gösterildiği ilk çalışma olmuştur (1, 2).

Bu kütükte toplanan 225 bebekten 7 tanesinde ölü doğum, 25'inde büyük konjenital malformasyonlar (18'inde kalp-damar anomalisi, 6'sında Ebstein anomalisi) saptanmıştır. Lityum tedavisi uygulanmayan bipolar olgularda konjenital anomali insidansı bilinmemekle beraber (ilk trimestirde lityumla karşılaşmış bebeklerin tümünün kayıtlara geçmemiş olması ihtimaline rağmen) yayınlanan verilerde kardiyovasküler sistem (KVS) malformasyon insidansının yüksek bulunması lityumun muhtemel teratojen bir ajan olarak kabul edilmesi sonucunu doğurmuştur.

Daha sonra bipolar hastalığı olan 350 olguluğun başka araştırmada hamileliğin ilk trimestirinde lityum kullanılan olgularda perinatal ölüm ve özellikle kardiyak malformasyon riskinde yükselme olduğuna dair bir eğilim saptanmıştır (3). Genel popülasyonda, konjenital malformasyon sıklığının % 2-4 olmasına karşılık söz konusu kütükte %11 gibi bir insidansın belirlenmesi lityumun insanda teratojen etkili olduğu izlenimini vermektedir. Ancak retrospektif bilgilenmeye dayanan bu sonuçlardan kesin bir yargıya varmak olanaksızdır. Çünkü bu kütüğü oluşturanların da belirttiği gibi lityum kullanımda normal doğan bebeklerin bu kütüğe bildirilmediği yönünde endişeler vardır.

Bununla birlikte özellikle 18 kardiyovasküler anomalinin 6'sında, normalde çok nadir görülen Ebstein anomalisinin varlığının, bu kütüğe sadece malformasyonlu bebeklerin bildirilmiş olmasıyla açıklanmasının imkansızlığı da belirtilmektedir (1).

Diğer taraftan Kallen ve Tanberg (4) tek yada kombine halde lityum verilmiş olan 59 olgudan 7'sinde konjenital malformasyon ve bunların 4'ünde konjenital kalp defektleri belirlemişlerdir. Halbuki aynı yazarların 118 olguluğun lityum dışı ilaçlı veya ilaçsız serisinin sadece dördü konjenital malformasyonlu ve bunun ikisi de kardiyovasküler malformasyonlu bulunmuştur. Bunun da lityumlu bebekler kütüğünü desteklediği görülmektedir (1). Ancak bunun kontrollü bir çalışma olmasına karşılık örneklerin küçüklüğü, farkın istatistiksel anlamlı olmaması ve hiçbir bebekte Ebstein anomalisi belirlenmemiş olması da gözönünde tutulmalıdır.

Bu arada Cunniff ve ekibinin (5) lityumlu 50 bebekte hiçbir kardiyovasküler malformasyon belirlemediklerinin ve başka bir çalışmada Ebstein anomalili 59 bebeğin annelerinden hiçbirinin lityum kullanmadığının ortaya konması bu konudaki tartışmaları daha da alevlendirmiştir (1). Ortaya konan çalışmalardaki sayıların azlığı öne sürülen en önemli karşıt görüştür. Nitekim bugün için 1/1000 oranında gebe kadının lityum ile tedavi olduğu tahmin edilmektedir. Eldeki verilere göre Ebstein anomalisi genel popülasyonda 1/20.000 oranındadır. Buradan yola çıkarak lityum alan kadındaki bu malformasyon olasılığının yirmimilyonda bir olduğu öne sürülebilir.

Kütükte kardiyak malformasyon %11 oranında bulunmuş iken aynı malformasyon genel popülasyonda %0.1'dir. Buradan lityumlu bebeklerde Ebstein ve benzeri KVS anomalisi riskinin yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu şeklinde çok yüksek bir oran çıkmaktadır. Oysaki istatistiksel olarak bu olasılığın ortaya konması için en az 400 olgu ve 400 kontrol ile bu çalışmanın yapılması gerekmektedir. Böyle bir çalışma dahi ancak 28 katlık bir riski dışlayabilir (6).

Öte yandan kontrolsüz "Lityum Bebekleri Kütüğü"nde lityumla Ebstein anomalisi oluşma riskinin normal popülasyona göre 500 kez daha fazla olduğu bulunmuştur (6). Buna rağmen incelenen 59 Ebstein anomalisi olgusunda hiç lityuma maruz kalma olmasa da ilaç ve anomali arasında bir ilginin dışlanamayacağı da bilinmektedir. Ancak şurası kesindir ki lityum ile Ebstein anomalisi arasında bir ilişki olsa bile bu oran oldukça düşüktür (1). Schou'ya göre lityum ile KVS malformasyonları arasındaki ilişki en fazla %5-10 arasındadır. Diğer taraftan ilginç olanı, deneysel teratojenite çalışmalarında kalp defektlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasıdır. Bu da lityum ile KVS anomalisi arasındaki ilişkinin zayıflığına bir kanıt olarak ileri sürülmektedir (1).

Yine uzun süreli lityum tedavisi alan bir anneden dünyaya gelen iki bebekte neonatal sarılık görülmüş, başka bir nedenle açıklanamayan bu tablo lityumun hiperbilirubinemiye yol açmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (7). Gebede lityum kullanımına bağlı ortaya çıkan bir diğer gözlem de polihidramniyodur. Annenin kullandığı lityumun plasentayı geçerek nefrojenik diapedes insipidus'a benzer bir mekanizmayla fetal poliüriye ve ardından da polihidramniyozu yol açtığı şeklinde iki olgu yayınlanmıştır (8, 9).

Son olarak Jacobsen ve arkadaşları ABD ve Kanada'da lityum kullanan ve teratojenite merkezine başvuran 148 olgu üzerinde yaptıkları kontrollü prospektif çalışmada, major konjenital malformasyonlar bakımından kontrol ile çalışma grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını (%2.8'e karşılık %2.4) göstererek ortalaması daha da bulandırmışlardır (10). Birçok editöre mektup yazısı bu verileri istatistiksel olarak yeniden ele alarak leyhte ve aleyhte sonuçlar çıkarmaya devam etmektedir (11).
Sonuç olarak:

- Lityum insanda hayvanda gözlenenenden daha az teratojendir.
- Ancak lityum uygulaması ile konjenital malformasyonlar arasında çok belirgin olmasa da bir ilişki vardır.

O halde ne yapılmalıdır? Nasıl davranılmalıdır?

Lityum ilk trimesterde mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Bazı kadınlar için lityumun kesilmesi ile oluşabilecek affektif epizod riski lityumlu bebeğe oranla çok daha önemli olabilir. Kadınlar arasında ilaçsız dönemdeki relaps riski çok değişkenlik gösterir.

Dolayısıyla risk bireyseldir. Bu nedenle tedaviye yaklaşım hasta bazında bireyselleştirilmelidir. Yani nöroleptik, antidepresan dahil diğer timoprofilaktik seçenekler de düşünülmelidir. Gebeliğin planlanmasında en azından ilk trimesterde veya olası ise gebeliğin yarısına kadar lityum kullanılmamalıdır.

İlk trimesterde lityuma maruz kalmakla oluşacak malformasyon riski derhal terapötik abortus ile düzeltilmeyi gerektirecek kadar büyük değildir. Yani hemen abortus yapmak gerekmez. Ebstein anomalisi dahil kardiyak anomalilerin 16. haftadan başlarsak 23. haftaya kadar fetal ekokardiyografi ve ultrason ile görüntülenebildiği bilinmektedir (12). İlk ve ikinci trimesterde bu görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Diğer taraftan gebeliğinde lityuma bağlı nontoksik guatr gelişen annelerin bebeklerinde de benzer bir oluşum belirlenmekle beraber bunun birkaç ay içinde tamamen gerilediği de bilinmektedir (10). Prematüre doğum ve fazla kilolu bebek olasılığı doz ile ilişkili bulunmuştur. Monitorizasyon ise bu olasılığı azaltabilmektedir.

Öneriler

Lityum tedavisi altında olan doğurganlık çağındaki kadının gebelikteki teratojenisite riskleri konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Özellikle gebeliğin başlangıcının erken 1-2 ay sonra farkına varıldığı ve bu dönemin zaten lityum etkisine en duyarlı dönem olduğu hastaya söylenmelidir (10). Ancak birinci trimesterde bile kullanılan lityumla doğan bebeklerin herhangi bir gelişim anomalisi olmadan büyüdükleri bildirilmelidir (12). Genel ilke olarak, lityum kullanımında gebelik istenmiyorsa uygun korunma yöntemlerine başvurulmalıdır. İnütero malformasyon tanısının mümkün olduğu da unutulmamalıdır.

Gebelik planlanabiliyorsa çift ile birlikte sorun tartışılmalı ve bireysel temelde hastanın durumu, yaşı, çocuk sayısı ve çocuk isteğinin derecesi gözönünde tutulmalıdır. Gebelik oluşmuşsa lityumun kesilmesi ile kısa bir süre içinde bile hastanın geçmişi ile ilgili olarak nöbet oluşabileceği anlatılmalıdır. Genelde manik epizodların gebelikle azaldığı, gebelik sonrası ise arttığı kabul edilmektedir (1). Devam veya kesme kararı çift ile birlikte verilmelidir. Relaps riski yüksekse kesilen ilaca organogenezisten sonra yeniden başlanabilir. Diğer seçenekler olan karbamazepin ve valproatin da teratojenisite olasılığının var olduğu bilinmelidir.

Gebelik sırasında

Hamilelik esnasında lityuma devam edilecekse sıvı volümü ve klirensteki değişiklikler nedeniyle lityemi düzenli olarak izlenmeli ve pozoloji buna göre ayarlanmalıdır. Lityemi, dalgalanmalara fırsat vermeyecek şekilde minimal etkin düzeyde tutulmalıdır. Bunun 0.4-0.6 mEq/L düzeyinde olduğu kabul edilir. Dalgalanmaları engellemek üzere yavaş salınımlı preparatlar kullanılabilir ve uygulamalar gün

içine daha fazla yayılabilir. Bu amaçla Bellibaş ve diğ. tarafından ortaya konan yeni bir deneysel yaklaşım da lityumun, mide boşalması ve emilimi geciktirecek bir antikolinergik ajanla uygun dozda kombine olarak verilmesidir (13). Tavşanlar üzerinde başarıyla yapılan bu uygulamanın klinik olarak da doğrulanmasına gereksinim vardır.

Gebelik sonrasında lityum klirensi ani olarak düşeceğinden pozoloji uygun şekilde 15 gün önceden azaltılmalıdır. Bu arada sodyumdan fakir diyetin ve diüretiklerin lityemi artıracağı bilinmelidir. Hamileliğe bağlı hipertansiyon varlığında veya azaltılmış pozolojinin annenin psikiyatrik durumunu etkilemesi durumunda erken doğum düşünülebilir. Buna göre lityum düzenlemesi yeniden yapılır (3). Tiroid ve böbrek işlevleri gebelik boyunca monitorize edilmelidir.

Laktasyonda anne sütündeki lityum bir kontrendikasyon oluşturmazsa da uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle anne toksisite belirtilerine karşı bilinçli olmalı, bir anormallik belirlenmişse nedeni anlaşılıncaya kadar emzirmeye ara verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schou M.: Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: An update. *J Clin Psychiatry* 1990, 51(10): 410-413
2. Villeneuve A., Lajeunesse C., Pires A.: Lithium, grossesse et allaitement. *L'Encéphale* 1989, 15: 283-286
3. Mortola J.F.: The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation. *Psychiatric Clinics of North America* 1989, 12(1): 69-87
4. Kallen B., Tandberg A.: Lithium and pregnancy: a cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand* 1983, 68: 134-139
5. Curniff C.M., Sahn D.J., Reed K.L., et al.: Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology* 1989, 39: 447-448
6. Zalzein E., Koren G., Elinarson T. and Freedom R.M.: A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990, 65: 817-818
7. Connaley G., Menahem S.: A possible association between neonatal jaundice and long-term maternal lithium ingestion. *Med J Aust* 1990, 152(5): 272-273
8. Ang M.S., Thorp J.A., Parisi V.M.: Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990, 76: 517-519
9. Krause S., Ebbesen F., Lange A.P.: Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol* 1990, 75: 504-506
10. Jacobson S.J., Jones K., Johnson L., Ceolin P., Kaur D., Sahn A.E. et al.: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *The Lancet* 1992, 29 Feb.: 530-553
11. Ferner R.E. and Smith J.M.: Lithium and pregnancy (letter). *The Lancet* 1992, 339: 869
12. Ackerman D.L., Jefferson J.W., Greist J.H., Baudhuin M.G., Vukovich J.: The lithium index; an innovative approach to consultation by computer. *Am J Psychiatry* 1984, 141(3): 415-416

Özet olarak,

FDA'nın teratojenik risk sınıflamasına göre D grubunda yer alan lityum, plasentayı kolaylıkla geçebilmekte; anne ve kordon serumu arasında dengeye rahatça ulaşmaktadır. Amniotik sıvı konsantrasyonları kordon serum düzeylerini aşmakta; özellikle birinci trimestirde lityum kullanımı KVS başta olmak üzere bazı konjenital defektlerin insidansında artışla ilişkili olabilmektedir (14). Terme yakın lityum kullanımında ise, yenidoğanlarda genellikle 1-2 hafta içinde normale dönen ciddi bir toksisite tablosu görülebilmektedir (14).

Bu nedenle, gebelik esnasında vede özellikle birinci trimestirde bütün ilaçlardan olduğu gibi lityum uygulamasından da ilke olarak kaçınılmalıdır (15). Bununla birlikte, gebelik ve laktasyonda lityum uygulaması mutlak gerekli ise hekim denetimi ve hastanın bilgilendirilmesi koşuluyla yapılabilir. Zaten gebelik dışında da, etkin ve güvenli bir lityum sağaltımının iyi bir bilgi birikimi ve izlemin yanında, ancak hasta ve hekimi arasında iyi bir işbirliği kurulması durumunda oluşabileceği kabul edilmektedir.

13. Bellibaş S.E., Ülker S., Akfert K., Vahip S., Tuğlular I.: Lithium and anticholinergic combination to maintain a stable lithium plasma level. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 1994, 9:33-36
14. Briggs G.G., Freeman R.F., Yaffe S.J.: *Drugs In Pregnancy And Lactation*. Williams & Wilkins, Maryland, 1990 pp:335-357
15. Leonard A., Hantson P., Gerber G.B.: Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of lithium compounds. *Mutat Res* 1995, 339(3): 131-137