

# Gebelikte Psikotrop İlaçların Kullanımı

Dr. Hatice Güz<sup>1</sup>, Dr. Nesrin Dilbaz<sup>2</sup>

## ÖZET

Gebelik döneminde ilaç kullanımının riskleri bilinmesine karşın, bazı psikiyatrik hastalıklarda psikotrop ilaçların kullanımı gerek anne, gerekse fetus sağlığı açısından gereklidir. Bu gözden geçirme yazısında gebelikte psikotrop ilaç kullanımı ve diğer alternatif tedavilere değinilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, psikotrop ilaçlar, tedavi  
Kl. Psikofarmakol. Bül. 8:1 (1-7),1998

## SUMMARY

### USING PSYCHOTROPIC DRUGS IN PREGNANCY

Although the risks of drug therapy are known in pregnancy, in some of psychiatric diseases the use of psychotropic medications is necessary for both maternal and fetal health. In this article we will mention about psychotropic drug use and the other alternative therapies in pregnancy.

**Key Words:** Pregnancy, psychotropic drugs, treatment  
Bul.Ciin. Psychopharmacol. 8:1 (1-7), 1998

**G**ebelikte psikotrop ilaç kullanımı pek çok yönden tartışmalıdır. Tedaviye karar verirken ilaç tedavisinin anne ve fetusta oluşturacağı riskler, tedavi olmadığı takdirde oluşabilecek zararların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Gebelik sırasında tedavi edilmeyen psikiyatrik bozuklukların oluşturacağı riskler şöyle özetlenebilir;

- a) Malnutrisyon:İştah azalması yada gerçeği değerlendirme bozukluğuna bağlı.
- b) Prematür erken doğum girişimleri: Sanrisal bozukluğa bağlı gebeliği erken sonlandırma gibi.
- c) Yeni doğan bebeğe zarar verici davranışlar: Emir veren iştme halüsinasyonları ve hezeyanlar doğrultusunda çocuğunu öldürme veya zarar verme girişimleri gibi.
- d) Doğum öncesi bakım ve tedavi reddi.
- e) Ani doğum (1).

İlaç kullanımına karar verildikten sonra ise gebelikte olan fizyolojik değişimler gözönüne alınarak ilaç etkinliğini azaltan ve artıran faktörlere dikkat edilmelidir (2). Ayrıca psikotrop ilaçların tümü placentadan geçtikleri için bazı riskler taşımaktadır. Bunlar;

1. Morfolojik teratojenite: Anatomik anomalilere yol açar.
2. Davranışsal teratojenite: Nörotansmitter veya nö-

roreseptör fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı yüksek kortikal fonksiyonlardaki değişiklikler.

3. Fetal ve neonatal toksisite: Gebede kullanılan psikotrop dozunun annede fazla, çocukta ise yetersiz metabolize olması sonucu oluşan etkiler.
4. Fetal ve neonatal ilaç yoksunluğu: Doğum veya gebelik sırasında ilaç alınımının kesilmesi ile oluşan etkiler.
5. Gebeliğe bağlı artmış yan etki ve toksisite. Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler nedeniyle ilaçların farmakokinetikleri değişmekte ve buna bağlı yan etkiler artmaktadır (3).

Gebeliği boyunca psikotrop ilaç alan 14778 gebeyi inceleyen bir çalışmada 562 gebenin psikotrop ilaç kullandığı ve bu ilaçların 444'ünün benzodiazepin (BDZ) olduğu saptanmıştır (4). Nöroleptik kullanan hasta sayısı 83, antidepresan kullanan hasta sayısı ise 17 olarak bulunmuştur. İlk 3 ay süresince bu ilaçları alan 130 hastada yeni doğan malformasyonlarına rastlanmamıştır (4). Psikotrop ilaç alımı ile perinatal ölümler araştırıldığında ise özellikle BDZ' ler incelenmiş ve 73 perinatal ölüm olan bebeklerin annelerinin gebelikleri sırasında psikotrop aldıkları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında perinatal ölüm ile psikotrop alımı arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (5).

(1) Psikiyatri Asistanı, Ankara Numune Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

(2) Psikiyatri Doçenti, Ankara Numune Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

### Antidepresanlar

Depresyon gebelikte en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir ve %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (6). Bu grup ilaçlardan en çok trisiklik antidepresanlar (TSA) ile çalışma yapılmış olup literatürlere geçen konjenital anomaliler şöyledir:

a. İmipramin kullanımına bağlı gelişen defektif karın adeleleri ve diafragmatik herni,

b. Amitriptilin kullanımına bağlı gelişen hipospadias,

c. Amitriptilin ve imipramin kullanımına bağlı gelişen bacaklarda redüksiyon deformiteleri,

d. İmipramin ve klomipramin kullanımına bağlı gelişen kraniofacial deformiteler, meningocele ve renal kistik dejenerasyon,

e. Amitriptilin kullanımına bağlı gelişen hidrosefali,

f. Çeşitli antidepresiflerin kullanımına bağlı gelişen anoftalmi ve kardiyak anomaliler olduğu bildirilmiştir (1,3,6). Bu bilgiler geriye dönük vaka örneklerinden ulaşılmıştır. Bu nedenle tüm bu deformitelerin sadece bildirilen ilaçlarla ilgili olduğunu söylemek imkansızdır (1,3,6). Gebeliği sırasında trisiklik antidepresan (TSA) kullanan 2784 kadının yer aldığı çalışmada fetal anomali ile ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır (7). Yine 15000 gebe kadını inceleyen diğer çalışmada TSA alımı ile fetal anomali arasında ilişki saptanmamıştır (8). Trisiklik antidepresanlar ile ilgili çalışma sonuçlarını şöyle özetlemek mümkündür.

#### 1. Morfolojik teratojenite:

Desipramin, imipramin, nortriptilin, amitriptilin ile yukarıda bahsedilen etkiler.

#### 2. Davranışsal teratojenite:

Hayvanlarda merkezi adrenerjik reseptörler ve nörotansmitterlere etkisi nedeniyle davranış değişiklikleri oluşabilir (3,9).

#### 3. Toksikite ve yoksunluk:

Neonatal irritabilite, takipne, taşikardi, tremor, klonus, hipotoni (3,9,10,11,12).

#### 4. Antikolinergik etkiler:

İdrar retansiyonu, taşikardi, işlevsel barsak tıkanması yeni doğanda olabilecek yan etkilerdir (3,9).

#### 5. Gebe kadın üzerine olan etkisi:

Taşikardi, sedasyon, kabızlık ve ortostatik hipotansiyon gebelikte görülen yan etkilerdir (3,9,10,11,12).

Diğer antidepresanlarla ilgili yeterli çalışma ve veriler yoktur. MAOI ilaçlara bağlı hipertansif kriz riski gebelikte hem anne, hem bebek açısından tehlikeli olduğundan kullanımı kısıtlıdır (2). Hayvan çalışmalarında ise büyüme gecikmesi yaptığı bildirilmiştir (13).

Tetrasikliklerden maprotilin epilepsi eşiğini sürdürdüğü için eklempsi tanısı konan gebelere verilmemelidir (1,3).

SSRI'lara ait teratojenik etki açısından yeterli kanıt olmamakla birlikte, fluoksetinin ilk trimestirden sonra verimi ile konjenital malformasyon sıklığında artış olmadığı gözlenmiştir (14). Gebeliği sırasında fluoksetin alan 1031 gebeyi inceleyen çalışmada 12 infantta major anomaliye rastlanmış olup, bu oran hiç ilaç almayan gebelerde rastlanabilecek bir oran olarak değerlendirilmiştir (8).

O halde gebelikte oluşan depresyona nasıl yaklaşmalıyız?

Öncelikle psikoterapotik yaklaşımlar denemelidir. Psikoterapi ile yanıt alamıyacağımızı düşündüğümüz vakalarda, somatik tedavi gerekli ise elektrokonvulzif tedavi (EKT) gerek etkinlik, gerekse yan etki açısından daha güvenilir yöntemdir (1,3,15). Antidepresan kullanımının gerekli olduğuna karar verilirse nortriptilin ve desipramin yan etki ve teratojenik yönden daha çok araştırıldığı için tercih edilmeli ve kan düzeyleri takip edilmelidir. Ya da sertralin, paroksetin gibi etki süresi kısa olan SSRI ilaçlar veya RIMA grubu ilaçlar kullanılmalıdır (1,3,16). MAOI ve maprotilin kullanımından preeklampsi riski açısından kaçınılmalıdır. Hastanın kullanmakta olduğu antidepresan var ise ve kesilmesi gerekiyorsa hemen kesilmemeli yavaş yavaş azaltılmalıdır. Ani kesimler anne ve bebekte yoksunluğa yol açarak daha riskli olabilmektedir (17). Hasta üçüncü trimesterde ve halen ilaç kullanmakta ise yoksunluğu önlemek açısından doğumdan 5-10 gün önce azaltılarak kesilmelidir (1,17). Daha önceki gebelikte postpartum depresyon öyküsü olan hastalarda ise koruyucu olarak idame tedavi yapılabileceği akılda tutulmalıdır (1,17).

### ANKSİYOLİTİKLER

Anksiyete bozuklukları gebelikte ve sonrasında sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklardır. Anksiyetenin fetusta ne gibi etkilere yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Riskleri;

#### 1. Morfolojik teratojenite:

Bazı çalışmalarda 1. trimesterde benzodiazepam (BDZ) verimi ile yarık dudak sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (1,3,18). Bu etkinin BDZ'lerin direk olarak plasentadan geçip, fetusun beyin, kalp, akciğer ve yağ dokusunda birikimine bağlı olabileceği belirtilmiştir (19). Bununla birlikte yaygın BDZ kullanımı olmasına rağmen popülasyonda yarık dudak-damak sıklığında artma bildirilmemiştir (9,20,21,22). Prenatal BDZ alan infantların %0.4'ünde damak yarığı saptanmıştır (23). Gebelikte alpro-

zolam kullanımı ile oluşabilecek doğmalık anomali oranı ise % 6' dan az olarak verilmiştir (8,24). Klonazepam kullanımı ile bu riskin az olduğu ve bunun yarılanma ömrünün kısa olması ile ilintili olduğu söylenmiştir (25).

## 2. Davranışsal Teratojenite:

Hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda gebe hayvanlara verilen BDZ'in, BDZ reseptör yoğunluğunda azalmaya yol açtığı göstermiştir (3). Bazı çalışmalarda prenatal BDZ'e maruz kalan infantlar incelenmiş ve motor-mental gelişimlerinde gecikmeler olduğu saptanmıştır (9,22). Diğer bir çalışmada ise gebelikte BDZ alımının düşük IQ veya mental retardasyon ile ilişkili olmadığı söylenmiştir (26).

## 3. Toksikite:

Gebeliği sırasında en az 30 mg. ve üzeri BDZ'e maruz kalan infantlarda neonatal toksisite işaretleri, letarji, emme ve solunum güçlüğü, hipotoni, hiporefleksi, hipotermiyi rastlanmaktadır (1,3,9).

## 4. Yoksunluk:

Hipertoni, hiperrefleksi, tremor, bradikardi, huzursuzluk, anormal uyku düzeni, önlenemiyen çığlıklar, siyanoz gibi belirtilere yol açmaktadır. Bu belirtiler doğumdan birkaç gün yada hafta sonra başlayıp, birkaç ay sürebilir (1,3,9).

## 5. Kernikterus (3,27)

Buspironun gebelik sırasında kullanımı ile oluşabilecek riskler henüz yeterince aydınlanmamıştır. Sıçanlar ile yapılan hayvansal deneylerde buspiron verimi ile ölü doğum oranında artma olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte öğrenme, motor aktivite ve duygusal gelişim üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (28). 5-HT<sub>1A</sub> agonisti olduğu için sıçanlarda etanole bağlı oluşan beyin anormalliklerini geri döndürdüğü gözlenmiştir (29).

Bu bilgiler ışığında anksiyete bozukluğu tanısı alan gebe hastalara neler yapılabilir? Öncelikle bu hastalarda psikoterapotik yaklaşımlarda bulunulması gerekmektedir. (Davranışçı terapi, gevşeme yöntemleri vs.) Kullanımı gerekli olduğunda fetusta daha az biriktiğinden kısa etkili BDZ' ler (örn: lorazepam, klonazepam gibi) tercih edilmeli, uzun etkili BDZ' lerden kaçınılmalıdır (25). BDZ kullanan gebelerde yeni doğanda yoksunluk belirtilerini önlemek amacıyla ilaç doğumdan önce kademeli olarak kesilmeli, yeni doğanda ciddi yoksunluk belirtileri varsa belirtiler yatışana dek BDZ verilmelidir. Toksikite belirtileri içinde flumazenil uygulanabilir (30). Yeni doğanda parenteral BDZ vermek gerektiği durumlarda ise sodyum benzoat eklenmelidir. Böylelikle serum albuminlerine bilirubin bağlanması engellenerek kernikterus oluşmasının önüne geçilmiş olmaktadır (27). Gebeliğin ilk on haftasında BDZ kullanılmamalıdır.

## ANTİPSİKOTİKLER

Şizofren hastalarda gebe kalma oranının sağlıklı kadınlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu açıdan antipsikotiklerin kullanımı önem taşımaktadır. Ayrıca bu grup ilaçlar plasentadan serbest olarak geçmektedir.

Riskleri özetlenecek olursa;

### 1. Morfolojik Teratojenite:

Gebeliğin ilk üç ayında nöroleptik kullanımın malformasyonlara yol açmadığını gösteren çalışmalar vardır (9). Ancak fenotiazin uygulanımından sonra nonspesifik konjenital anomalilerin arttığı görülmüştür (3). İlk trimesterde fenotiazin kullanan 315 gebe incelendiğinde % 3.5 oranında yeni doğanda malformasyona rastlandığı bildirilmiştir (31). Çok merkezli olarak yapılan başka bir çalışmada ise 5282 hasta incelenmiş ve fenotiazin kullanımının konjenital malformasyon riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (32). Haloperidol, tiroidazin, trifluperazin, flufenazin ile yapılan çalışmalarda da doğumsal anomali riskinin artmadığı görülmüştür (17,33). Klozapinin ise diğer antipsikotiklere oranla daha az risk taşıdığı belirtilmektedir (34). Sigara içimi ile birlikte nöroleptik ilaç alan hastalarda ise sigaranın teratojenitesini nöroleptiklerin artırdığı yönünde çalışmalar vardır (35).

### 2. Davranışsal Teratojenite:

Zeka düzeyine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Yeni doğanların daha kilolu veya daha uzun boylu olduğu belirtilmiştir (3). Hayvanlarda inutero dopamin blokajı ile dopamin reseptörlerinde değişikliklerin oluştuğu, bununla davranışsal değişikliklere yol açtığı söylenmektedir (3).

### 3. Neonatal yoksunluk:

Geç gebelikte nöroleptik kullanımının kesilmesi takiben hafif şiddette hipertoni, zayıf motor gelişim, tremor oluşabilir (1,3,36). Yoksunluk distonisi daha nadir gözlenir. İrritabilite, anormal postür, düzensiz solunum gözlenebilir. Normal gelişimi takiben bu belirtilerde spontan geriler ve kaybolur (9,37). Bunların yanısıra antikolinergik yan etkilere ve fenotiazinlere bağlı yeni doğan sarıllıklarında rastlanmaktadır (1,3,38).

Antipsikotik kullanımının annede oluşturduğu etkiler ise sedasyon, ortostatik hipotansiyon, tasi-kardi, gastrointestinal motilitede azalma, epilepsi eşiği düştüğü için eklempsi riski şeklinde özetlenebilir (1). Malign nöroleptik sendrom (MNS) oluşması ise fetalite riskini artırmaktadır.

Gebelikte antipsikotik kullanımı gerekiyorsa dikkat edilecek bazı özellikler bulunmaktadır. Öncelikle antipsikotik kullanımı gebelik testlerinde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (1). Bu

açından antipsikotik kullanımı olan gebelerde, gebelik teşhisinin ultrasonografi gibi yöntemler ile konulması gerekmektedir. Antipsikotik kullanımına karar verilen hastalarda gerek anne, gerekse fetus sağlığı açısından yüksek potensli antipsikotikler tercih edilmelidir ve olabildiğince düşük dozda olmasına dikkat edilmelidir. Yapılan araştırmalarda piperezin fenotiazinlerin teratojenite riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (3). Düşük potensli nöroleptik kullanımının ise daha fazla malformasyon riski taşıdığı belirtilmiştir (39). Bununla birlikte fenotiazin grubu ilaçların epilepsi eşğini düşürdükleri göz önüne alınarak, eklempsi riski olan hastalarda dikkat edilmelidir (1,3). Depo antipsikotik kullanımından kaçınılmalıdır. Yoksunluk belirtilerini önlemek açısından ise doğumdan 5-10 gün önce ilaç kesilmelidir (1,3). Ekstrapiramidal sendrom (EPS) yönünden dikkatli olunmalı, oluşumunda difenhidramin verilmelidir. İlk trimestirde ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması gerekmektedir. Yeni doğanda abdominal gerginlik, kusma gibi belirtiler oluşursa ilaçlara bağlı mekonyum tıkanıklığı olabileceği akla getirilmelidir. M.N.S. oluşursa ilaç hemen kesilmeli, oksijen, bromokriptin, amantadin, dantrolen tedavisine başlanmalıdır. Kronik psikotik hastalarda doğum sonrası psikoz görülme olasılığı daha fazla olduğundan tedavi tekrar başlamalıdır (3,7).

### EKSRAPİRAMİDAL YAN ETKİLER İÇİN KULANILAN İLAÇLAR

#### Antikolinergikler:

Benzotropin ve triheksifenidil kullanımı ile kısıtlı bilgiler olmakla birlikte, benztropinin fonksiyonel bağırsak tıkanıklığı yaptığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (40). Antikolinergik yan etkiler de oluşabilmektedir.

Dopamin agonistleri: Amantadin ve bromokriptin bu grupta kullanılabilecek ilaçlar olup birinci trimesterde alınma ait çalışma sayısı çok azdır. Amantadin ile yapılan hayvansal çalışmalarda teratojenite olmamasına karşın kardiyovasküler malformasyon yaptığını dair olgular vardır.(41) Bromokriptin ile yapılan çalışmalarda ilk trimesterde alınmanın teratojeniteyi artırmadığı şeklindedir.(42)

Bu grup ilaçlar antipsikotikler ile profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Gebelikte kalsiyum düzeyinin düştüğü ve bununda ekstrapiramidal semptomların oluşumunu kolaylaştırdığı gözönüne alınarak yeterli kalsiyum alınma dikkat edilmelidir (43). Eğer EPS ortaya çıktı ise öncelikle kullanılan antipsikotik dozu azaltılmalıdır. Kullanımı gerekli olup başlanan vakalarda difenhidramin ve benztropin toksisite riski artacağından birlikte verilmemelidir.

Yoksunluk belirtilerine yol açmamak içinde ilaçların doğumdan iki, üç hafta önce kesilmesi gerekmektedir (9).

#### Difenhidramin:

Gebelikte kullanımı ile morfolojik teratojeniteye yol açtığı ve yeni doğanda yoksunluk semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir. Gebeliğinin ilk üç ayında difenhidramin kullanımı olanlarda yarı dudak-yarı damak başta olmak üzere bazı anomalilere rastlanmıştır (3,43). Diare, sedasyon, huzursuzluk ve nöbetler gibi toksisite belirtileri olabilir. Gecikmiş diare varsa yoksunluğa bağlı olabileceği düşünülmelidir (44).

### DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİ AJANLAR LİTYUM

Plasentayı geçip, dağıldıktan sonra serum lityum düzeyleri anne, fetus ve göbek kordonunda farklı düzeylerde saptanmıştır. Amnion sıvısında ise yüksek bulunmuştur. Lityumun iyon dağılımı etkisi sonucu intrasellüler hipokalsemi, hücre dışı hiperkalsemi, kardiyak ritim değişiklikleri, iskelet kasisi fonksiyon bozukluğu ve beyin gelişiminde bir takım bozukluklar oluşabilmektedir (1,9).

#### 1. Teratojenite:

Lityumun konjenital anomalilere yol açtığı eskiden beri bilinmektedir. Gebeliğinde lityum kullananlarda kullanılmayanlara göre Ebstein anomalisi görülme oranı 3.5/1, kardiyak anomali görülme oranı ise 1.1/1 olarak bulunmuştur (3,45,46,47). Tam olarak lityuma bağlanmamakla birlikte hidrosefali, dış kulak atrezisi, meningomyelose, maksiller hipoplazi, aquaduktus darlığı gibi anomaliler olduğu bildirilmiştir (45,46).

#### 2. Toksikite:

Yeni doğanda emme gücüğü, anormal solunum paterni, siyanoz, hipotoni, kardiyak aritmiler, hipoglisemi, moro refleksinde azalma yani gevşek bebek sendromu görülebilir (9,48).

3. Fetal nefrojenik diabet insipidus oluşabilir. Polihidroamnioz oluşumunda etken olduğu geri dönüşümlü bir durumdur (3,49).

#### 4. Neonatal hipotiroidizm

Geçici olup, gelişimsel gecikmelere yol açtığına ait bulgular yoktur (3,9).

#### 5. Gebe kadın üzerine olan etkileri:

Gebelikte oluşan fizyolojik değişimlere bağlı olarak lityum klirensi artmakta ve gebelik sırasında daha yüksek dozda kullanımına gerek duyulmaktadır. Bununla birlikte doğumla birlikte klirens hızla eski haline dönmektedir. Bu nedenle doğumdan önceki haftalarda lityum dozunun %50 azaltılması gerekmektedir (3,39,49).

Bipolar affektif bozuklukta profilaksi amacıyla kullanılan tüm ilaçların risk taşıdığı bilinmektedir. Fakat gebelik nedeniyle bu ilaçların aniden kesilmesi ile de yüksek oranda rölapların oluştuğu gözlenmiştir (3,49,50). Bu yüzden azaltılarak kesilmesi gerekmektedir(50). Gebelikte ortaya çıkan akut manik eksitasyonda öncelikle EKT denenmelidir. Gerektiğinde nöroleptik eklenmelidir. Lityum tedavisini sürdürmek gereken durumlarda en düşük dozda kullanılmalı, gebeliğin 15-55. günlerinde organogenezis açısından verilmemelidir. Lityum düzeyi daha sık aralıklarla ölçülmeli, toksisite oluşursa kan transfüzyonu, dializ ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (1,3,9). Valproik asit kullanan hastalarda ise alfetoprotein ölçümü yada amniosentez ile nöral tüp gelişimi izlenmelidir (51). Bu riski azaltmak içinde anneye günde 4mg. folat verilmelidir (9,51). Gebeliğin son dönemlerinde antikonvulzan kullananlarda ise neonatal hemoraji açısından dikkatli olunmalı ve doğuma iki ay kala anneye K vitamini verilmelidir (51,52). Doğum sonrası atak oluşma riski fazla olduğu için doğumu takiben ilaçlara başlanmalıdır.

## ANTİKONVULZANLAR

### Karbamezapin ve Valproik Asit

**Morfolojik Teratojenite:** İki ilacın ilk trimestirde kullanımı sonucu minor anomaliler ve spina bifida görülebilmektedir (9,53,54). Valproik asitin, karbamezapinden daha teratojen olduğu, birlikte kullanımın ise daha da teratojen olduğu belirtilmektedir (3,55). Karbamezapin karaciğerde metabolize olması sonucu epoksit birikimi oluşmakta ve teratojenik etkilerin buna bağlı olduğu ileri sürülmektedir (9,56). Genetik olarak belirlenen fetusta epoksit hidrolaz düzeyi saptanması, karbamezapin teratojenitesine yatkınlığı belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (3,53). Ayrıca karbamezapin alan annelerin bebeklerinde kontrol grubuna göre daha fazla oranda minor kraniofasial defektler, el-tırnak hipoplazisi gibi anomalilere rastlanmıştır. Valproik asit kullanımı ile nöronal yollarda defektlere rastlanmaktadır (3,9,53,57).

**Davranışsal Teratojenite:** Gelişimsel gerilik olabilmektedir (3).

**Diğer:** Neonatal hemoraji, akut karaciğer yetmezliği, hiperglisemiye yol açabilir (3,58,59).

**Disülfiram:** Teratojenite: Disülfiram ile birlikte çokaz dozda alkol alınmada, asetaldehid miktarı hızla artmakta ve fetal alkol sendromuna yol açmaktadır (60). Gebe kadında plasental infüzyonun azalmasına bağlı hipotansiyon oluşabilmektedir. Disülfiramın metaboliti dietildihirokarbamat şelas-

yon yapıcı bir ajan olup kurşun ile bağlandığında kurşun kan-beyin bariyerini geçerek kurşun zehirlenmesine yol açabilmektedir. Bunun sonucu davranışsal değişiklikler oluşabilmektedir (3,61).

**Metadon:** Tedavi edilmemiş opiat bağımlılığına göre, metadon tedavisi doğum ağırlığının artmasına, prematürenin azalmasına ve daha az doğum komplikasyonlarının oluşmasına neden olmaktadır. Gebelikte metadon detoksifikasyonunun daha fazla düşüğe, belirgin fetal distrese ve prematür doğumlara yol açtığını belirten araştırmacılar mevcut iken, bazı araştırmacılar da idame tedavisine göre daha az yan etkilerin oluştuğunu belirtmektedirler (62,63,64).

## SOMATİK TEDAVİLER

**EKT:** Gebelikte EKT uygulanımı düşük tehdi olmayan psikiyatri hastalarında iyi bir seçenektir. Psikotrop ilaçların yan etkileri tartışmalı olduğundan akut semptomların baskılanmasında EKT oldukça etkilidir. Yapılan araştırmalarda EKT kullanımının güvenilir olduğu ve gerek medikal, gerekse obstetrik herhangi bir riske rastlanmadığı bildirilmiştir (65).

## KAYNAKLAR

1. Birsöz S, Turgay A.. Gebelik ve emzirme dönemlerinde psikotropik ilaçların kullanımı. Psikiyatride İlaç Tedavisi. Medikomat. Ankara.1994;411-422
2. Mortola JF. The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation. Psychiatric Clin North Am. 1989;12 (1): 69-87
3. Miller LJ. Psychiatric medication during pregnancy: Understanding and minimizing risks. Psychiatric Annals. 1994a;24(2):69-75
4. Marchetti F. Use of psychotropic drugs during pregnancy. A report of the international cooperative drug use in pregnancy study. Collaborative group on drug use in pregnancy. Eur. Jour. Clin. Pharmacol. 1993;45(6):495-501
5. Laegreid L. Psychotropic drug use in pregnancy and perinatal death. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1992;71(6):492-493
6. O' hara MW, Zekoski EM. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women. J Abnorm Psychol. 1990;99:3-15
7. Stowe ZN, Nemerof CB. Psychopharmacology during pregnancy and lactation. Textbook of Psychopharmacology. American Psych. Press. Washington 1995: 823-837
8. Bernstein GJ. psychotropic drugs in pregnancy and lactation. Drug Therapy in Psychiatry. Part two. Missouri. 1995;397-412
9. Miller LJ. clinical strategies for use of psychotropic drugs during pregnancy. Psy. Med. 1991;9:275-298
10. Schimmell MS, Katz EZ, S haag Y. Toxic neonataleffects following maternal clomiprmin therapy. Clin. Toxic. 1991; 29: 479-484
11. Berga SL. Psychiatry and reproductive medicine. Comp-

- rehensive Textbook of Psychiatry. 6. baskı. Baltimore. 1995; 1693-1706
12. Webster PAC. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal clomipramine therapy. *Lancet*. 1973; 2:318-319
  13. Poulson E, Robson JM. Effect of phenelzine and some related compounds on pregnancy. *J. Endoc.* 1964;30:205-215
  14. Pastuszak A, Schick B, Zuber C ve ark.. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine. *Jama*. 1993; 269:2246-2248
  15. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp. Commu. Psych.* 1994b; 45: 444-450.
  16. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am.J.Psyc.*1996;153:1132-1137
  17. Robinson GE. The rational use of psychotropic drugs in pregnancy and postpartum. *Can. J.Psyc.*1986;31:183-190
  18. Aaskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet*. 1975;2:921
  19. Mandelli M, Morselli PL, Nordio S ve ark. Placental transfer of diazepam and its disposition in the newborn. *Clin. Pharm. Ther.*1975;17:564-572
  20. Rosenberg L, Mitchell AA, Parcells JL ve ark. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N. Eng. J. Med.* 1984; 309:1281-1285
  21. Shino PH, Mills JL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *N.Eng. J. Med.* 1984; 311: 919-920
  22. Bergman U, Rosa FW, Baum C. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*1992;310:694-696
  23. Safra MJ: Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*. 1975; 2:478-480
  24. Yonkers KA, Cunningham FG. Psychiatric disorders complicating pregnancy. *William Obstetric*. 19. baskı. East Norwalk.1993;1-15
  25. Sullivan FM, McElhatton PR. A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin and pyrimidone in mice. *Toxic. Appl. Pharm.* 1977; 40:365-378
  26. Viggedal G. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines -a prospective study. *J. Child. Psychol. Psych.* 1993;34:295-305
  27. Schiff D, Chan G, Stern L. Fixed drug combination and the displacement of bilirubin from albumin. *Pediatrics*. 1971; 48: 139-141
  28. Kai S,Kohmura H, Ishkawa K. Reproductive and development toxicity studies of buspirone hydrochloride:oral administration to rats during perinatal and lactation periods. *J. Toxic. Sci.*1990;15:61-84
  29. Tajuddin NF. Treatment of pregnant alcohol-consuming rats with buspirone: effects on serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in offspring. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1993;17:110-114
  30. Stahl MM, Saldeen P, Vinge E. Reversal of fetal benzodiazepine intoxication using flumazenil. *Br. J. Obstet. Gyn.* 1993;100:185-188
  31. Rumeau RC. Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings. *Teratology*. 1977;15:57-64
  32. Slone D. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality, birth weight and intelligence quotient score. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 1977;128:486-488
  33. Ananth J. Congenital malformations with psychopharmacologic agents. *Compr. Psych.* 1975; 16 :437-445
  34. Waldman MD, Saferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J. Psych.* 1993;150:168-169
  35. Bracken MB. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet. Gynecol.* 1981;58:336-344
  36. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J ve ark. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol. Teratol.* 1992;14:399-406
  37. Sexson WR, Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J. Perinatol.* 1989; 20:170-172
  38. Scokel PW, Jones WN. Infant jaundice after phenothiazine drugs for labor: an enigma. *Obstet. Gynecol.* 1962; 20:124-127
  39. Cohen LS. Psychotropic drug use in pregnancy. *Hosp. and Comm. Psych.* 1989;40(6):566-577
  40. Ünal S, Yıldız M. Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi*.1996;7(4):266-274
  41. Golbe LI. Parkinson's disease and pregnancy. *Neurology*. 1987;37:1245-1249
  42. Turkalj I. Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA*. 1982;247:1589-1591.
  43. Kuny S, Binswanger U. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms an serum calcium levels: results of a pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 1989;21:67-70
  44. Parkin DE. Benadryl withdrawal manifestations in a newborn infant. *J. Pediatr.*1974;85:850
  45. Zalztein E.A case-control study on association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am. J. Cardiol.* 1990;65:817-818
  46. Kallen B. Comments on teratogen update: Lithium. *Teratology*. 1988;38:597
  47. Jacobson SJ. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*.1992;339:530-533
  48. Simard M. Lithium Carbinate intoxication: a case report and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 36-46
  49. Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet. Gynecol.* 1990;75:504-506
  50. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorder. *Arch Gen Psych.* 1993; 50:448-455
  51. Dansky LV, Rosenblatt DS, A ndermann E. Mechanism of teratogenesis folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992; 42 suppl.5:32-42
  52. Moslet U, Hansen ES. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol Scand.* 1992;85:39-43
  53. Omtzigt JGC, LOs FJ, Meijer JWA. The 10,11 epoxide 10,11 diol pathway of carbamazepine in early pregnancy in maternal serum, urine and amniotic fluid: effect of dose, co-medication and relation to outcome of pregnancy. *Ther. Drug Monit.*1993;15:1-10
  54. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991; 324:674-677
  55. Lindhout D, Schmidt D. In utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet*.1986;1:329-333
  56. Lindhout D, Hoppaner RJE, Meinardi H. Teratoj, genity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation. *Epilepsia*. 1984;25:77-83
  57. Jones ICJ, Lacro Rv, Johnson KA. Patern of malformations in children of women treated with carbamazepin during

- pregnancy. *N Eng J Med.* 1989;320:1661-1666
58. Leigus E. Sodium Valproate, pregnancy and infantile fatal liver failure. *Lancet.* 1987; 2:1518-1519
59. Merlob P, Mor N Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Pediatrics.* 1992;26:1563-1565
60. Gardner RJM. A malformed child whose previously alcoholic mother had taken disulfiram. *N Z Med J.* 1981; 93:184-186
61. Oskarson A. Behavioral and neurochemical effects after combined perinatal treatment of rats with lead and disulfiram. *Neurotoxicol Teratol.* 1986;8:591-599
62. Zuspan RP. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;122:43-46
63. Maas U, Kattner E. ve ark. Infrequent neonatal opiate withdrawal following maternal methadone detoxification during pregnancy. *J Perinat Med.* 1990;18:111-118
64. Archie CL, Lee MI, Sokol RJ ve ark. The effects of methadone treatment on the reactivity of the nonstress test. *Obstet. Gynecol.* 1989;74:254-255
65. Walker R, Swartz CM. Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. *Gen. Hosp. Psych.* 1994; 16(5): 348-353.