

Gebelikte Psikotropik İlaçların Kullanımı

Dr. Ali Ceylan ERDEN¹, Dr. Gökhan BAYHAN²

ÖZET

GEBELİKTE PSİKOTROPİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Bu makalede gebelikte en sık kullanılan psikofarmakolojik ilaçların hayvanlarda ve fetüste teratojenik etkileri konusundaki bilgiler özetlenmiştir. Etik nedenlerle fetus üzerinde farmakolojik deneyler yapılamaması hayvan deneylerindeki farmakolojik ve toksik etkileri önemli kılmaktadır. Bu çalışmada sözü edilen psikotropik ajanlar antidepresanlar, anksiyolitikler ve antipsikotik ilaçlardır. Epidemiyolojik çalışmalar, olgu sunuları ve hayvan çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psikotropik ilaçlar, gebelik, teratojenite.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (28-33), 1999

SUMMARY

PSYCHOTROPIC DRUGS IN PREGNANCY

The teratogenic effects of commonly prescribed psychopharmacologic agents in animals and human fetus are summarized in this article. Since the human fetus is beyond the pharmacological investigations for ethical reasons, it is considered to importance knowing experimental animal researches on pharmacology and toxicology. Psychotropic agents included in this review are antidepressants, antianxiety agents and antipsychotic agents. Epidemiological studies, case reports and animal studies are discussed.

Key Words: psychotropic agents, pregnancy, teratogenity
Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:1 (28-33), 1999

Gebelerdeki psikiyatrik hastalıkların tedavisi kolay değildir. Tedavi sırasındaki riskler kadının doğumcular ve psikiyatristler açısından tereddütler doğurmaktadır. Bunun nedeni klinik deneyimler ve hayvan çalışmalarındaki psikotropik ilaçların fetüsteki etkileri konusundaki bilgilerin azlığıdır. İlaçların fetus üzerinde yapısal ve davranışsal teratojenik etkileri mevcut olabilir. Fetüste kan beyin bariyeri henüz tam gelişemediğinden yenidoğan döneminde intoksikasyon ve yoksunluk reaksiyonları olasılığı yüksektir. Tam gelişmemiş enzim sistemleri ilaç etkilerini artırabilir. Ayrıca fetal ve yenidoğanda metabolizma hızı düşük olduğundan kan düzeyi uzun süre yüksek kalabilir (1-13).

Gebelik sırasında psikiyatrik hastalıklar çok yüksek olmamakla birlikte bazı kadınlar ilk psikotik veya depresif ataklarını gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde geçirirler. Gebelikte ve postpartum dönemde major psikososyal değişiklikler önemli stres kaynaklarıdır. Bu durum bunalıta bozukluklarına duyarlılığı artırabilir. Ayrıca postpartum dönemde panik atakları ortaya çıkabilir. Gebelik döneminde genellikle panik ataklarının remisyo-

na girmesi, doğum sonrası 3 aylık dönemde ise kötüleşmesi beklenir. Obsesif kompulsif bozukluk ise gebelik ve postpartum dönemde daha kötüleşmektedir(26). Psikotropik ilaçlar günümüzde psikiyatrik bozukluklarda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadırlar. Gebelik sırasında kullanılan psikotropik ilaçların kullanımı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar pek fazla değildir (8,10,12,17,18,-21,23-41,45, 52,57-61). Ayrıca hayvan deneylerinin yorumlanması zordur çünkü bazı malformasyonlar insanda kullanılan terapötik dozların birkaç katı dozlarda oluşmaktadır(7,13-15,42,55-58).

Psikiyatristler ve doğum hekimleri psikotropik ilaçların fetus üzerinde olabilecek muhtemel etkilerini iyi bilmeli, hastalarına bilgi vermeli ve yarar-zarar oranını iyi hesap etmelidirler.

Psikotropik ilaçları antidepresanlar, anksiyolitikler ve antipsikotikler olarak üç ayrı bölümde inceleyeceğiz.

1-ANTİDEPRESANLAR

Antidepresan ilaçlar içinde en sık kullanılanlar selektif serotonin geri alım engelleyicileri ve trisiklik

1 Kadın Doğum Profesörü, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hst ve Doğum ABD, Diyarbakır.

2Kadın Doğum Yrd.Doçenti, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hst ve Doğum ABD, Diyarbakır.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ali Ceylan Erden, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hst ve Doğum ABD, Diyarbakır.

Tel: 0412-248 84 30 E-mail: bayhan@tr-net.net.tr

antidepresanlardır. Monoamine oksidaz inhibitörleri ise oldukça etkili antidepresan olup gebelikte nadiren kullanılmaktadır, çünkü hasta düşük tiromin diyetine alınmazsa hipertansif kriz ile karşılaşılabilen, ve beraberinde meperidine ve bazı anestetik ajanlar kullanıldığında ölümcül hipertermik krize neden olabilmektedir. Ayrıca fetüste gelişen enzim sistemlerini olumsuz etkileme olasılığı vardır.

A) ÖZGÜL SEROTONİN GERİ ALIM ENGELLEYİCİLERİ

Özgül serotonin geri alım engelleyicileri, yeni sınıf antidepresan ajanlardandır. Klinik etkinlik açısından trisiklik antidepresanlara göre farklılık göstermemesine rağmen en önemli üstünlükleri yüksek dozlarda toksisite açısından önemli avantaj sağlamalarıdır. Yapısal olarak heterojen bir grup olmakla birlikte farmakolojik olarak birbirlerine benzerler. Serotonerjik iletimi seçici olarak artırır. Postsinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalma yaparlar. Fluoksetine, sertralin ve paroksetin bu grupta bulunan ve en sık kullanılan ajanlardır. Diğer antidepresanlara çoğunlukla tercih edilmektedir çünkü ortostatik hipotansiyon, sedasyon veya konstipasyon yapmamakta, kardiyotoksik etkileri bulunmamaktadır. Yan etkileri doza bağlıdır ve doz arttıkça en sıklıkla uykusuzluk, bulantı, diyare, sinirlilik, baş ağrısı, terleme ve kadında anorgazmi, erkekte ejakulasyon bozukluğuna neden olmaktadır.

Fluoksetine (Prozac) Amerika da en sık kullanılan antidepresandır. Fluoksetine'e maruz kalmış 228 bebek ile 254 kontrol grubu karşılaştırılmış ve major anomali açısından bir farklılık bulunmamıştır (1). Üretici firma gebeliğinde fluoksetine kullanan 184 gebelik sonuçlarını bildirdiği serisinde, malformasyon oranını %2 olarak tespit etmiş, bunun genel popülasyondaki malformasyon oranı ile benzer olduğunu bulmuştur (2). Gebe farelerde fluoksetine kullanılmış, yavrularda cilt hematomlarının sıklığında bir artış meydana getirdiği bu nedenle ilacın doğumda kanama ihtimalini arttırabileceği ileri sürülmüştür (3). Fluoksetine spontan abortus insidansını arttırmaz (1, 4). Ancak trisiklik antidepresanlarla beraber kullanımı ile abortus insidansının arttığı bildirilmektedir (2). Üçüncü trimesterde fluoksetine maruz kalan gebelerde ilk iki trimesterde maruz kalanlara göre preterm doğum, kötü neonatal adaptasyon (solunum zorluğu, emme sırasında siyanoza girme ve huzursuzluk) ve düşük doğum ağırlığı oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. İlaça maruz kalan 97 çocuğun minör anomalileri incelendiğinde 3 veya 4 minör anomali sıklığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanırken ma-

jor anomali insidansında ve spontan gebelik kayıplarında artış olmadığı saptanmıştır (1).

Paroksetin ve sertraline fluoksetin'den sonra piyasaya girmiş iki ajandır. Paroksetin in gebe ratlarda ve tavşanlarda insanda kullanılan dozun 6-50 katı dozda kullanımının teratojenik etkisi olmadığı tespit edilmiştir (6) %15 oranında spontan abortus insidansı daha geniş seriler ile teyit edilmektedir. Uzun dönemli teratojenik etkileri bilinmemektedir. Sertralin in gebe ratlarda embriyogenez sırasında kardiyak mezenşim, endokardium ve myokardium yapımını bozduğu tespit edilmiştir (7). Belli bir dozda gebe sıçanlarda kraniofasial malformasyonlar meydana getirmiştir (8).

B) TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Çeşitli çalışmaların gözden geçirilmesi ile trisiklik antidepresanların gebelik sırasında kullanımı ile birlikte teratojenitede artış gözlenmemiştir (9). Trisiklik antidepresanların üçüncü trimesterde kullanımı ile fetal ve neonatal taşiaritmi ve üriner retansiyon olduğu bildirilmiştir (10). Neonatal yoksunluk belirtileri olan ateş instabilitesi, tremor ve hiperaktivitenin doğumdan birkaç gün sonra düzeldiği bildirilmiştir (10, 11). Trisiklik tedavinin maternal yan etkileri konstipasyon, sedasyon, baş dönmesi ve taşikardidir (11).

İmipramine kullanımı ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. İmipramin hydrochlorid, bazı gebe hayvanlarda anomalilere yol açarken bazılarında teratojen etkisi görülmemektedir. İnsan dozunun 9 katı dozda imipramin verilmiş sıçan, hamster ve tavşan yavrularında santral sinir sistemi anomalileri daha sık gözlenmiştir (13). Daha düşük dozda imipramin verilen hayvanlarda ise aynı etkiler gözlenmemiştir (14). Bir çalışmada gebe maymunlarda teratolojik değişiklikler göstermemiş, ancak yüksek dozlarda abortus oranı artmıştır (15). Gebeliğin ilk trimesterinde imipramin kullanımının uzuv defekti yaptığına dair yayınlar vardır (9, 12). Gebelikte önerilmemektedir.

Doksepin etki bakımından diğer trisikliklere benzer. Doksepin kullanımı ile birlikte insanda konjenital malformasyonlara neden olduğuna dair bir yayın yoktur. Gebe rat ve tavşanlarda insan dozunun 40 katı yükseklikte verildiğinde konjenital malformasyon oranında bir artış izlenmemiştir. Bununla birlikte fetal kayıp ve neonatal ölüm oranında bir artış görülmüştür (16). Gebeliğin son döneminde kullanımı ile yenidoğanda paralitik ileus geliştiğine dair bir yayın vardır (17).

Amitriptilin depresyon tedavisinde imipramin kadar etkili bir ilaçtır. Gebelik sırasında amitriptilin kullanımı ile birlikte ekstremitte reduksiyon anomalileri görülmüştür (18,19). Hamsterlerde ensefalo-

ve ratlarda iskelet sistemi malformasyonları saptanmıştır (20). 1000 yenidoğanda yapılan vaka kontrolü bir çalışmada, ilk trimestirde amitriptilin kullanımı ile birlikte konjenital malformasyonlarda artış gözlenmiştir (13). Kraniasyal defektlerin normal bağ dokusu bağlantılarının serotonerjik regülasyonunun bozulması sonucu geliştiği sanılmaktadır. Gebeliği boyunca amitriptyline (>150 mg/gün) alan bir gebede thanatophoric dwarfism saptanmıştır. Ancak çalışmalar göstermiştir ki diğer antidepressanlara göre trisiklik antidepressanlar gebelikte daha güvenli olarak kullanılabilirler.

Nortriptin amitriptilin'in bir metabolitidir. Gebelik sırasında nortriptilin in muhtemel etkileri konusunda 61 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada 2 major doğumsal anomali (kardiovasküler) saptanmıştır (7). İki ekstremitte redüksiyon anomali saptanmıştır (21, 22). İlk trimestirde nortriptiline maruz kalmış bir anne bebeğinde dermoid kisti ve ekstremitte redüksiyon anomali raporlanmıştır (23). Teratolojik bir hayvan çalışması yoktur.

Klomipramin amitriptilin in gebelik sırasında kullanımının etkileri konusunda yapılmış bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Bununla beraber ilaca maruz kalmış bebeklerde konvülsiyonlar ve perinatal adaptasyon anormallikleri rapor edilmiştir (24, 25). Gebeliği sırasında klomipramin ile tedavi edilmiş bir anne bebeğinin ilk gününde hipotermi, irritabilite artışı ve yoksunluk semptomları görülmüştür (26). Oral, subkutan ve intravenöz yollarda kullanımı (sıçan ve ratlarda) sonucunda teratojenik bir etki gözlenmemiştir (27).

2- ANKSİYOLİTİKLER

Bu tip minör tranqlizanlar yıllar boyunca gebelerde kullanılmakta, kullanıma bağlı konjenital malformasyon oranı artmadığından major teratojen olarak tanınmamaktadırlar (11). Yenidoğanda hipotoniye neden olurlar. Anksiyolitik ilaçlar içine tüm benzodiazepinler girmektedir.

Diazepam en sık kullanılan benzodiazepindir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar diazepam ile anomali insidansında artış (28), perinatal ölümlerde artış (29) bildirmekteyse de birçok çalışmada böyle bir bilgi bulunamamıştır (30). Gebelik sırasında diazepam kullanımı ile birlikte yarık dudak ve yarık damak insidansında artış bildirilmiştir (31). Daha sonra yapılan çalışmalarda tam tersine sonuçlar çıkmıştır (32). Birçok araştırıcı doğum eylemi sırasında diazepam kullanımının anneye ve bebeğe zararı olmadığını düşünmektedir (33, 34). Ancak 30-40 mg dozu geçtiğinde ve uzun süre kullanıldığında fetüste birikim olmakta ve neonatal dönemde iki major sendroma yol açmaktadır: Gevşek çocuk sendromu (hipotoni, hipotermi, letarji, emme güçlüğü), ve yoksunluk sendromu (intrauterin gelişme geriliği,

tremor, irritabilite, hipertoni, diare/kusma, aşırı emme) (35, 36). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda yarık damak ve ratlarda yapılan çalışmalarda nöro-davranışsal gelişmenin gecikmesi ve postnatal malignitelerde artış görülmüştür (22).

Klordiazepoksid alkol yoksunluk belirtilerinde sıklıkla kullanılan bir benzodiazepindir. Birçok epidemiyolojik çalışmalarda klordiazepoksid in konjenital malformasyon insidansında artışa neden olmadığı saptanmıştır (37). Yapılan bir çalışmada klordiazepoksid in ilk trimestirde kullanımı ile birlikte malformasyonlarda, perinatal ölümlerde artış bildirilmiştir (38). Alprazolam yeni bir tranqlizan olup panik hastalıklarında sık yazılmaktadır. 400 den fazla yenidoğanda yapılan bir çalışmada ilk trimestirde alprazolama maruz kalmış bebeklerdeki malformasyon oranı % 4.7 olup popülasyonda görülen anomali insidansından yüksek değildir (39). Gebe ratlarda yüksek dozda kullanıldığında (50 mg/kg) torasik vertebralarda anomalilere neden olmaktadır (40) Gebeliğin sonunda kullanıldığında ise neonatal yoksunluk belirtileri görülmektedir.

Lorazepam etkili bir anksiyolitik olup doğum eylemi sırasında narkotik analjeziklerin etkisini artırmak için kullanılmaktadır (41). İstatistiksel olarak belirgin olmamakla birlikte neonatal respiratuar depresyon insidansında artış görülmüştür. Gebelikte kullanımı ile birlikte konjenital malformasyon oranı hakkında yapılmış bir çalışma yoktur. Gebeliğin sonuna doğru kullanıldığında neonatal hipotoni yapmaktadır. Gebe rat ve sıçanlarda lorazepam kullanımı ile ilgili bir çalışma yapılmış ve malformasyon oranında bir artış görülmemiştir (42).

Klonazepam ve okzazepam'ın gebelikte kullanımı ile birlikte konjenital malformasyon oranını araştıran bir epidemiyolojik çalışma yoktur.

3- ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Birçok antipsikotik ilaç dopamine antagonistidir. Sık görülen yan etkileri sedasyon, ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu, konstipasyon ve ekstrapiramidal yan etkilerdir (11,43). Yenidoğanda tremor, canlı derin tendon refleksleri ve irritabilite gibi ekstrapiramidal disfonksiyonlar görülebilir (44). Bu ilaçlar sıklıkla hiperemezis tedavisinde kullanıldığından antipsikotikler ile konjenital malformasyonlar arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmak güçtür (43). Hiperemeziste kullanılan doz antipsikotik tedavide kullanılan doza düşüktür ve kullanım süresi genellikle kısadır (45).

Klorpromazin gebelikte antipsikotik tedavinin etkilerinin en sıklıkla araştırıldığı ilaçtır. Yapılan bir araştırmada klorpromazin ve benzer ilaçların konjenital malformasyon oranını artırmadığı tespit edilmiştir (46). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fetal epitelde ilacın biriktiği izlenmiştir. Gebelikte uzun

süre kullanıldığında uzun dönemli okuler hasar bildirilmemesine rağmen potansiyel toksisitesi konusunda şüpheler vardır (47). Birçok hayvan çalışması klorpromazinenin teratojen olmadığını göstermiştir. Gebeliğinin ilk trimestirinde hiperemesis gravidarum nedeniyle klorpromazin kullanmış 264 gebe üzerinde yapılmış kohort çalışma sonucunda yenidoğan anomalilerinde bir artış gözlenmemiştir (48). Doğum eylemi sırasında anestezi ve amnezi maksadıyla kullanılmış, ancak %18'lere varan hipotansiyon görülmüştür. Ayrıca yenidoğanda hipotoni sık görülmektedir (49). Bu yüzden terme yakın dönemde kullanılmaması önerilmektedir. Bir çalışmada konjenital malformasyon oranının arttığı bildirilmiştir (50). Yapılan bir derlemede gebelik döneminde antipsikotik kullanılacaksa klorpromazin in tercih edilmesi gerektiğini bildirilmektedir (45).

Haloperidol butyrophenone sınıfından antipsikotik bir ilaçtır. İlk trimestirde hiperemesis gravidarum nedeniyle haloperidol kullanan hastalar ile ilgili kohort bir çalışmada konjenital malformasyonlar ve ters neonatal sonuçlarla karşılaşılmamıştır (51). İlk trimestirde kullanımı ile birlikte iki ekstremitte redüksiyon defekti bildirilmiştir (52). Ancak kullanılan haloperidol dozu antipsikotik terapötik dozdan daha düşük bir dozdur. Yüksek dozlarda kullanıldığında hayvanlarda teratojen olduğu halde insan dozlarında teratojenik etkisi gösterilememiştir. Haloperidol ikinci ve üçüncü trimestirlerde chorea gravidarum ve manik-depresif psikozların kontrolü maksadıyla kullanılmakta ve doğum eylemi sırasında neonatal depresyona ya da diğer etkiler yapmaksızın kullanılabilir. Haloperidol kullanılabilmektedir.

Tiyoridazin fenotiyazin grubundan bir ilaçtır. Hayvanlarda teratojenik değildir. İlk trimestirde thioridazine maruz kalmış 23 yenidoğanda herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır (53).

Tiyotiksen major trankilizanlardan olup gebelik sırasında emin olarak kullanılabilirliğine dair bir yayın yoktur. Sıçan ve tavşanlarda yüksek dozlarda konjenital malformasyon insidansında artışa yol açmıştır (54).

Mesoridazin etkili bir antipsikotik bir ilaçtır ve tiyoridazin in major metabolitidir. Gebelikte kullanımı ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma yoktur. Ancak yüksek dozlarda gebe rat ve tavşanlarda yapılan çalışmada konjenital malformasyon oranında bir artış görülmemiştir (55).

Flufenazin yine fenotiyazin grubundan olup plasentayı rahatlıkla geçen bir antipsikotiktir. Gebelikte kullanımı ile ilgili geniş epidemiyolojik bir çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında prenatal dönemde ilaca maruz kalan fetüslerde iskelet defektleri ve serebral ventriküllerde dilatasyon bildirilmiştir (56).

Perfenazinin yenidoğanda herhangi bir yan etki saptanmadan bulantı ve kusmalarda kullanılan an-

tipsikotik bir ilaçtır (57). Gebeliğinin ilk trimestirinde perfenazine kullanan popülasyonda konjenital malformasyon oranında bir artış gözlenmemiştir (22). Gebe hayvanlarda yapılan çalışmada yarı damak ve mikromeli insidansında artış gözlenmiştir. Ancak bu sonucun annenin iştahının azalmasından dolayı mı meydana geldiği pek açık değildir (58).

LİTYUM

Lityum manik-depresif psikozların manik epizodlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak lityum karbonat veya lityum sitrat olarak mevcuttur. Plasentayı kolaylıkla geçebilmekte ve maternal ve amniyotik sıvı konsantrasyonu kordon serumunu geçmektedir. Gebelikte lityum kullanımı ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında ratlarda teratojenik etkisi saptanmıştır (45). Gebelik sırasında kullanımı ile birlikte başta Ebstein anomalisi olmak üzere kardiovasküler malformasyonlarda artış gözlenmiştir. Gebeliğin ilk trimestirinde lityuma maruz kalmış 225 yenidoğanın incelendiği seride 18 major kardiovasküler malformasyon ve 6 sında Ebstein anomalisi tespit edilmiştir (59). Bu gözlemin yorumu güçtür çünkü kontrol grubu seçilmemiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada gebeliğinin başında lityum alan annelerin bebeklerinde % 19 oranında konjenital malformasyon ve % 7 oranında kalp defekti saptanmıştır (60). Bununla beraber hiçbirinde Ebstein anomalisi tespit edilmemiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada lityumun teratojen olarak rolünün çok abartıldığı ve major affektif hastalıkların tedavisinde kullanılması gerektiğini söyleyen çalışmalar vardır (61). Gebelikte lityum kullanımı ile birlikte fetal ve neonatal nephrogenic diabetes insipidus, geçici neonatal hipotiroidi ve nörolojik depresyon bildirilmiştir (11). Sonuç olarak özellikle birinci trimestirde lityum kullanımından kaçınılması, mutlaka kullanılması gerekli ise üst düzey ultrasonografist tarafından ultrasonografi ve fetal ekokardiografisinin yapılması gerektiği bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010
2. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al: Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246.
3. Stanford MS, Patton JH: In utero exposure to fluoxetine HCL increases hematoma frequency at birth. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, 45:4, 959-962.
4. Goldstein DJ, Williams ML, Pearsen DK: Fluoxetine-exposed pregnancies. *Clin Res* 1991;39, 768A.
5. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SI: *Drugs in pregnancy and lactation* (ed 5). Baltimore, MD, Williams and Wil-

- kins, 1998.
6. Baldwin JA, Davindson EJ, Pritchard AL, Ridings JE. The reproductive toxicology of paroxetine. *Acta Psychiatrica Scand* 1989 Suppl, 350, 37-9.
 7. Yavarone MS; Shuey DL; Tamir H; Sadler TW; Lauder JM Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo. *Teratology* 1993, 47:573-84.
 8. Shuey DL; Sadler TW; Lauder JM Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology* 1992, 46:367-78.
 9. Miller LJ: Psychiatric medication during pregnancy: understanding and minimizing risks. *Psychiatr Ann* 1994;24:69.
 10. Prentice A, Brown R: Fetal tachyarrhythmia and maternal antidepressant treatment. *BMJ* 1989;298, 190.
 11. Miller LJ: Psychopharmacology during pregnancy. *Prim Care Update Obstet Gynecol* 1996;3:79.
 12. Banister P, Dafoe C, Smith ESO, et al: Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. *Lancet* 1972;1, 838.
 13. Guram MK, Gill TS, Geber WF: Teratogenicity of imipramine and amitriptyline in fetal hamsters. *Res Commun Psychiatr Behav* 1980;5: 275.
 14. Larsen V: The teratogenic effects of thalidomide, imipramine HCL and imipramine- N-oxide HCL on white Danish rabbits. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:186.
 15. Hendrickx, Teratologic evaluation of imipramine hydrochloride in bonnet and rhesus monkeys. *Teratology* 1975, 11:2, 219-21.
 16. Oxaki Y, Momiyama H, Onadera N: Effects of doxepin hydrochloride administered to pregnant rabbits upon the fetuses. *Oyo Yakuri Pharmacometrics* ;5, 905.
 17. Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980, 97, 308-310.
 18. McBride WG. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. *Med J Aust* 1972, 1: 492.
 19. Freeman R. Limb Deformities: possible association with drugs. *Med J Aust* 1972; 1: 606.
 20. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 6 th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 44-5, 1989
 21. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 297, 301, 1977
 22. Weinstein L. *Antibiotics. IV. Miscellaneous antimicrobial, antifungal, and antiviral agents*. In Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4 th ed. New York, NY: McMillan, 1292, 1970
 23. Shearer WT, Schreiner RL, Marshall RE: Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J Pediatr* 1972;81:570.
 24. Cowe L, Lloyd DJ, Dawling S: Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *MMJ* 1982;284: 1837.
 25. Ostergaard GZ, Pedersen SE: Neonatal effects of maternal clomipramine treatment. *Pediatrics* 1982;69: 233.
 26. Boringa JB, de Jong GM, Touw DJ: Neonatal withdrawal symptoms following the use of clomipramine during pregnancy. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1992;136: 1473.
 27. Watanabe N, Nakai T, Iwanami K, Fujii T. Toxicological studies of clomipramine hydrochloride. *Kiso to Rinsho* 1970; 4, 2105-24. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents* 6th ed Johns Hopkins University Press, . Baltimore, MD: 1989, pp.159-60
 28. Laegreid L; Olegård R; et al Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol*, 1990, 32:432-41.
 29. Laegreid L; Conradi N; Hagberg G; Hedner T Psychotropic drug use in pregnancy and perinatal death *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, 71:451-7.
 30. Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al: First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985;65, 451.
 31. Aarskog D: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;2, 921.
 32. Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, Pashayah H, Louik C, et al: Lack of correlation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309, 21, 1282-5.
 33. Scanlon JW. Effect of benzodiazepines in neonates. *N Engl J Med*, 1975, 292, 649.
 34. Gillberg C. iFloppy infant syndrome and maternal diazepam. *Lancet* 1977, 2, 244.
 35. Speight AN. Floppy infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. *Lancet* 1977, 1: 878.
 36. Rementeria JL, Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr*, 1977; 90, 123-6.
 37. Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming DM, Rumeau-Rouquette CC, Goujard J, Huel G. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. *N Engl J Med* 1975, 293, 198-9.
 38. Milkovich L, van den Berg BJ: Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N engl J Med* 1974;291: 1268.
 39. St Clair SM, Schirmer RG: First trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992;80, 843.
 40. Esaki K, Oshio K, Yanagita J. Effects of oral administration of alprazolam on the rat fetus: experiment on drug administration during the organogenesis period. *Preclin Rep Cent Inst Exp Anim* 1981, 7: 65-77.
 41. McAuley DM, O'Neill MP, Moore J, Dundee JW. Lorazepam premedication for labour. *Br J Obstet Gynaecol*; 1982; 89, 149-154.
 42. Esaki K, Tanioka Y, Tsukada M, et al: Teratogenicity of lorazepam (WY-4036) in mice and rats. *CIEA Preclin Reports*; 1975;1: 25.
 43. Yonkers KA, Cunnigham FG: *Psychiatric Disorders Complicating Pregnancy*. Appleton & Lange, Williams Obstetrics (ed 20), Norwalk, CT 1997.
 44. Sexon WR, Barak Y: Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J Perinatol*, 1989; 9: 170.
 45. Elia J, Katz IR, Simpson GM: Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull* 1987;28: 531.
 46. Slone D, Sisking V, Heinanen OP, et al: 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, 486.
 47. Ullberg S, Lindquist NG, Sjostrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature*, 1970; 227:1257-8.
 48. Farkas VG, Farkas G: Teratogenic action of hyperemesis in pregnancy and of medication used to treat it. *Zentralbl Gynakol* 1971;10, 325,.
 49. Ayd FJ Jr. Children born of mothers treated with chlorpromazine during pregnancy. *Clin Med*, 1964;71:1758-63.
 50. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G: Possible teratogenic effects of phenothiazines in human beings. *Teratology*, 1977;15: 57.
 51. van Waes AV, van de Velde E: Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol*, 1969;9:224.
 52. Kopelman AE, McCullar FW, Heggeness L. Limb malfor-

- mations following maternal use of haloperidol. *JAMA*, 1975; 231: 62-4.
53. Scanlon FJ: The use of thioridazine (Melleril) during the first trimester. *Med J Aust* 1, 1271, 1972
 54. Owaki Y, Momiyama H, Yokoi Y: Teratological studies on thiothixene (NaavaneR) in mice. *Oyo Yakuri Pharmacometrics* 3, 315, 1969
 55. vanRyzin RJ, Carson SE, Hartman HA, et al: Animal safety evaluation studies on the antipsychotic phenothiazine, mesoridazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19: 363.
 56. Abdel-Hamid HA, Abdel-Rahman MS, Abdel-Rahman SA. Teratogenic effect of diphenylhydantoin and/or fluphenazine in mice. *J Appl Toxicol* 1996, 16: 221-5.
 57. McGarry JM. A double-blind comparison of the anti-emetic effect during labour of metochopramide and perphenazine. *Br J Anaesth* 1971, 43: 613-5.
 58. Szabo KT, Brent RL: Species differences in experimental teratogenesis by tranquilizing agents. *Lancet* 1974;1:565.
 59. Welstein MR: Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period, in Johnson FN (ed.): *Handbook of Lithium Therapy*. Baltimore, MD: University Park Press, 1980.
 60. Kallen B, Trandberg A: Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand*, 1983; 68, 134.
 61. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, et al Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992, 339:530-3.