

Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı: Bir Güncelleme

Mesut Çetin¹

ÖZET:
Gebelikte psikotrop ilaç kullanımı: Bir güncelleme

Gebelik dönemi, hormonal ve psikososyal yaşam tarzı değişikliklerinin olduğu çalkantılı bir dönemdir. Bu nedenle gebelik döneminde depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklar başlayabildiği gibi; psikotrop ilaç kullanımındaki aşırı kısıtlılıklardan dolayı da mevcut ciddi psikiyatrik bozuklukların alevlenmeleri sıklıkla görülebilmektedir. Gebeliklerin büyük bir bölümünün plansız olduğu düşünüldüğünde bu problemlerin aşılması hem gebe yönünden hem de gebeye bakım veren sağlık ekibi yönünden zorluklar içermektedir.

Psikotrop ilaçların güvenliği ve gebelikte psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaları ile ilgili çelişkili bulgular vardır. Gebelikte psikofarmakolojik tedavinin yararları ve riskleri dikkate alınmalıdır. Gebelere ilaç verildiğinde, bu ilaçlar anne ve placentaya kanı arasında hiçbir engel olmadığından rahatlıkla fetüse ulaşır. Genellikle fetüs serumunda annenin serumunda tesbit edilen ilaç düzeylerinden daha yüksek oranda psikotrop ilaç düzeyleri oluşmaktadır. Bundan dolayı gebelikte ilaç kullanımına karar verilirken neonatal toksisite, prematüre ve ölü doğum ile morfolojik ve davranışsal teratojenite risklerinin dikkate alınması gerekmektedir. Teratojenite denince de, sadece anatomik malformasyonlar değil, aynı zamanda uzun vadeli davranışsal teratojenite de ilaçların güvenilirliği değerlendirilken gözönüne alınmalıdır.

Klasik antipsikotikler ve trisiklik antidepresanlar (klorimipramin hariç) fetüs için görece güvenlidir. Neredeyse tüm prenatal dönemdeki antidepresan kullanımını anomali riski ile ilişkilidir. Özellikle bu risk paroksetin ve klorimipramine maruz kalanlarda daha da artmış gibi görünmektedir. Bir çok atipik antipsikotikğin gestasyonel diyabeti tetikleyerek fetal malformasyon oranında artış yaptıklarına ilişkin anlamlı veriler mevcuttur. Bu nedenle gebelikten önce atipik antipsikotik kullanımını sürdüren anne adaylarında gebelik başladığında mutlaka klasik antipsikotiklere geçiş yapılmalıdır. Mizaç dengeleyicileri (lityum, karbamazepin, valproat, v.b. gibi antikonvülsanlar)'nin yüksek teratojenik riskleri olduğu eskiden beri bilinmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda lityum için bu teratojenite riski düşürülmüştür. Buna karşılık özellikle gebelikte valproat kullanımının fetal anomaliler ve otizm-spektrum bozuklukları riski ile güçlü ilişkileri vardır. Bu nedenlerle gebelikte, özellikle klomipramin, paroksetin, valproat ve atipik antipsikotiklerin kullanımının önlenmesi tavsiye edilir. İlk trimesterde kullanılan benzodiazepinler teratojenik olup; yenidoğanda da yüksek dozda yoksunluk belirtileri, hipotoni ve ajitasyona neden olabilirler.

Yine uzun vadeli psikotrop ilaç kullanımına ihtiyaç var ise, tam bir değerlendirme yapılmalı ve polifarmasi, gereksiz ilaç kullanımı önlenmelidir. Kullanılacak psikotrop ilaçların dozları asgari ölçülerde tutulmalıdır. Çünkü, gebelik sırasında kullanılması mutlak gerekli olan ilaçları kesmek için çok fazla geçerli neden yoktur.

Bu yazıda, günlük psikiyatri pratiğinde çok karşılaşılan ve önemli bir konu olan "gebelikte psikotrop ilaç kullanımı"ni son veriler ışığında güncelleştirmek istedik.

Anahtar sözcükler: Gebelikte ilaç kullanımı, teratojenite, psikotrop ilaçlar, antidepresan, antipsikotik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(2):161-73

ABSTRACT:
Psychotropic drug use in pregnancy: An update

Pregnancy is a turbulent period, during which hormonal and psychosocial lifestyle changes occur. Hence depression, anxiety disorders, or obsessive-compulsive disorders can be triggered and chronic psychiatric disorders can be exacerbated, particularly, due to limitations on the use of psychotropic drugs. Considering a large percentage of pregnancies are not planned, overcoming these challenges creates difficulties for both the pregnant women and the team providing health care services. There are contradictory findings about the safety of psychotropic drugs and their use in the treatment of psychiatric disorders during pregnancy. The benefits and risks of psychopharmacological treatment during pregnancy should be considered carefully. When psychotropic drugs are given to pregnant women they easily reach fetus, as there are no barriers between maternal and placental blood. Generally higher serum drug levels are detected in newborns than in maternal serum. Therefore in deciding on psychotropic drug use during pregnancy, the risks of neonatal toxicity, premature and still births, and morphological and behavioral teratogenicity must be taken into account. In addition not only anatomical malformations, but also long-term behavioral teratogenicity of the drugs must be considered while evaluating the safety of drug use during pregnancy.

The classical antipsychotics and tricyclic antidepressants (except clomipramine) are relatively safe for the fetus. Antidepressant use is associated with the risk of anomalies during almost all of the prenatal period; however, the risk appears to be especially increased in fetuses that have been exposed to paroxetine and clomipramine. There are significant findings that many atypical antipsychotics cause an increase in the rate of fetal malformations by provoking gestational diabetes. Therefore, women who wish to become pregnant, who have been on ongoing atypical antipsychotic treatment before pregnancy, should always be switched to conventional antipsychotics upon the beginning of pregnancy. Benzodiazepines used during the first trimester can be teratogenic and can cause withdrawal symptoms in high doses in newborns, hypotonia, and agitation. The mood stabilizers (carbamazepine, valproate, similar anticonvulsants, and lithium) have been known to possess high teratogenic risk for a long time. However, the teratogenicity risk for lithium has recently been decreased. On the other hand, the use of valproate during pregnancy has a strong association with the risk of fetal abnormalities and autism-spectrum disorders. For these reasons, the uses of clomipramine, paroxetine, valproate, and atypical antipsychotics are recommended to be avoided during pregnancy. If there is a need for long-term use of psychotropic drugs during pregnancy, a full assessment should be conducted, polypharmacy and unnecessary medication use should be avoided, and the doses of psychotropic drugs should be kept to a minimum, because there are rarely valid reasons to discontinue medications that are necessary during pregnancy.

In this paper, we aimed to update psychotropic drug use during pregnancy, an important and common issue in daily psychiatry practice, in the light of recent data.

Key words: Drug use in pregnancy, teratogenicity, psychotropic drugs, antidepressants, antipsychotics

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(2):161-73

¹Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Öğretim Üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-464 2888

Faks / Fax: +90-216-464-5724

Elektronik posta adresi / E-mail address: editor@psikofarmakoloji.org

Bağıştı beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

GİRİŞ

Çoğu meslektaşımız tedavilerini takip ettikleri kadın hastalarının gebe kalma istekleri ve gebelikte psikotrop ilaçları kullanıp, kullanamayacakları soruları ve zaman zaman da psikotrop ilaçları kullanan hastalarının sürpriz gebelikleri ile karşılaşmışlar; gebeliğin sürdürülmesi veya sonlandırılması konusunda rehberlik etmek gibi zor durumlarda kalmışlardır. Gebeliklerin yarısından fazlasının plansız olması ve psikotrop ilaç kullanımı sırasında doğum kontrolünün yeterince vurgulanmaması nedeniyle bir çok hasta ilaç kullanırken gebe kalabilmektedir (1).

Gebelik döneminde psikiyatrik bozukluklar daha sık gözlenmektedir (2). İki geniş araştırmaya katılan 122,400 kadında gebelik dönemlerinde %14-20 oranında major depresif bozukluk tespit edilmiştir (3,4). Postpartum depresyon prevalansı ise %12 olarak bulunmuştur(5). Gebelikte tedaviyi sonlandırma da bir sorun olarak durmaktadır ve gebelikte antidepresan ilaç tedavisi kesilen hastalarda relaps riski 2.6 kat daha fazladır (6).Üç retrospektif çalışmada gebelikte bipolar depresme oranı %45-52 oranında bildirilmiştir (7,8,9). Daha yeni çalışmalarda ise, gebe bipolar kadınlarda mizaç dengeleyicilerinin kesilmesi sonucunda %84-100 relaps bildirilirken, tedaviye devam edenlerde ise bu oran %30-38 olarak bildirilmiştir (10,11). Psikotik bozukluklarda gebelikte kötüleşmektedir (12). Üstelik, şizofrenlerin gebeliklerinin de çoğunluğu plansızdır (13). OKB ile ilgili perinatal veri sınırlı olmasına rağmen %15-39 kadında OKB semptomları gebelikte başlamaktadır (14). Gebelikte OKB ve panik bozukluk seyri oldukça değişkendir (15). Doğum travması da travma sonrası stres bozukluğunu alevlendirebilmektedir (16). Postpartum depresyon erişkin kadınların %10-22'sinde görülürken, bu oran adolesan annelerde %26'ya kadar çıkabilmektedir (17). Postpartum psikozlar %0.1 oranında ender görülmektedir ve çoğunluğu mizaç bozuklukları ile ilintilidir (18).

Gebelik dönemi, hormonal ve psikososyal yaşam tarzı değişikliklerinin olduğu bir dönemdir. Bu nedenle gebelik döneminde depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklar başlayabildiği gibi; psikotrop ilaç kullanımındaki aşırı kısıtlılıklardan dolayı da mevcut ciddi psikiyatrik bozuklukların alevlenmeleri sıklıkla görülebilmektedir. Yine prensip olarak gebelikte ilaç kullanılmaması genel olarak kabul edilmişken; zorun-

lu hallerde ilaç kullanmak mecburiyeti vardır. Buradaki zorluk, anne adayının sağlığı yanında fetüsün de sağlığını düşünmek gibi bir denge içerisinde hassas ve hayati kararlar verilmesidir. Bu durumlarda genellikle benim izlediğim strateji, en yeni tarihli bir meta-analiz ile klasik kitaplardan birini hasta ve ailesi ile birlikte değerlendirmek ve kararı onlara bırakmak olmuştur. Bilindiği gibi, bu dokümanlarda gebelikte kullanılacak psikotrop ilaçlar için A,B,C, D risk kategorileri yer almaktadır. Bunlara göre antidepresanlardan maprotilin ve bupropion B kategorisinde, SGİ'leri ve diğer trisiklik antidepresanlar ile tüm antipsikotikler C kategorisinde, mizaç dengeleyicisi ilaçlardan lityum ve antikonvülzanlardan karbamezapin, valproat ve lamotrijin ise D kategorisinde yer almaktadır. Yine bu ilaçların plasentadan geçiş durumları, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşmeleri ile yan etkileri de ayrıca dikkate alınması gerekmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ne göre ilaçların teratojenite risk kategorileri

- Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda fetüste teratojenik etki riskinin olmadığı gösterilmiştir.
- Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine rağmen insanlarda yapılan kontrollü çalışma yoktur veya hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine rağmen insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
- Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski tespit edilmesine rağmen gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur veya hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
- Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla beraber, yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması veya etkisiz kalması durumunda gebelerde kullanılacak ilaçlardır.
- Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha çok olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Bu nedenle gebelikte kullanılan ilaçlarla ilgili literatür bilgilerinin güncellenmesi ve gebelikte psikotrop kullanımı zorunluluğu olan durumlarla ilgili pratik bilgilerin verilmesi kanaatimce önem arz etmektedir.

Risk-yarar değerlendirmesi anne, fetüs ve aile üzerinde tedavinin potansiyel etkileri, hastalığın potansiyel etkisi değerlendirmelerini içerir ve dolayısı ile gebeye ve fetüse en az risk teşkil edecek tedaviye karar vermek için yardım-

cı olma amaçlanmaktadır.

Gebelikte psikotrop ilaç alımının neden olduğu davranışsal sorunlar hakkında sınırlı bilgi vardır, yine tedavi edilmemiş annelerin bebeklerinin bedensel ve ruhsal gelişimleri üzerindeki olumsuz etkileri de tam bilinmemektedir. Gelişmekte olan fetus üzerinde tedavi edilmemiş psikiyatrik bozukluğun etkileri ile ilgili halihazırdaki güvenlik bilgileri sınırlıdır. Prenatal depresyon ve anksiyete ile düşük doğum ağırlığı ve daha küçük baş çevresi bağlantılı bulunmuştur. Depresyonun uzun vadeli etkileri çok faktörlü olduğundan karmaşıktır. Postnatal dönemde de tedavi edilmeyen ruhsal hastalık mani, psikoz v.b. gibi hastalıkların çocuk üzerindeki küçük ama kalıcı psikiyatrik morbidite etkileri hakkında sınırlı bilgiler vardır (19).

Gebelikte ilaç seçilirken, öncelikle gebeliğin ilaçların farmakokinetiği üzerinde yaptığı değişiklikler dikkate alınmalıdır. Şöyle ki, 20. haftadan itibaren plazma hacminin artması ve hepatik eliminasyonun hızlanması ile ilaç kan düzeyleri düşmektedir. Trisiklik antidepresan (TSA)'lar, serotonin geri alım inhibitör(SGİ)'leri, lityum, karbamazepin, lamotrijin, ve ketiapin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (20). Bu yüzden gebeler ilaç(lar)ını düzenli kullanmalarına rağmen, bazılarında relapslar daha sık görülebilir. Bu nedenle, ilaç kan düzeylerine 3. aydan itibaren ayda bir bakılması gerekir.

Anne kanı ve plasenta arasında hiçbir engel yoktur, bu nedenle gebelikte kullanılan psikotrop ilaçlar rahatlıkla fetüsa ulaşabilir. Buna karşılık psikotrop ilaçların - özellikle antidepresanların - plasental geçişi çok değişken olup, genellikle bebekte annenin serumunda tesbit edilen ilaç düzeyinden daha yüksek serum ilaç düzeyleri oluşmaktadır. Bundan dolayı neonatal toksisite, prematüre ve ölü doğum ve morfolojik ve davranışsal teratojenite potansiyel riskleri dikkate alınması gerekir (21,22). Sadece anatomik malformasyonlar değil, aynı zamanda uzun vadede davranışsal teratojenite ilaçların güvenilirliklerini değerlendirirken önemlidir.

Psikotropoların teratojenite riski çeşitli dönemlere ayrılabilir: Fertilizasyon sonrası pre-organogenetik safha ilk 2,5 haftada fetüsün teratojenlerden etkilenmediği kabul edilir, çünkü bu dönemde fetus toksik bir etkene maruz kalırsa, spontan abortus meydana gelir. Teratojenlere en duyarlı olunan dönem aktif organogenez dönemidir. Bu nedenle teratojenik etkileri olan psikotropolar ilk üç ayda malformasyonlara yol açabilirler (1,23).

GEBELİKTE KULLANILAN PSİKOTROP İLAÇLAR

1. Antidepresanlar

Psikotropolar arasında, SGİ'leri ve serotonin / norepinefrin geri alım inhibitör (SNGİ)'leri gibi antidepresan ilaçlar gerek depresyon, gerek panik ve fobik bozukluklar ve gerekse de obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'da ortak olarak kullanıldıklarından, gebelikte en sık kullanılan ve üreme güvenlik çalışmalarında en yüksek sayıyı oluşturan ilaçlardır. Antidepresanların istisnasız tümünün yapısal teratogenez yan etkisini düşündüren bulgular en az bir çalışmada gösterilmiştir. SGİ'leri 2005 yılına kadar, gebeler için nispeten güvenli kabul edilmişti (24). Bu antidepresanlara prenatal maruz kalan bebekler ile maruz kalmayanların karşılaştırması yapıldığında; o zamana kadar konjenital anomali sıklığı açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (8). Son yıllarda ise, SGİ'lerinin teratojenik güvenliği konusunda tereddütler bulunmaktadır. Özellikle, gebeliğin ilk trimestirinde bu ilaçlara maruz kalmanın omfalosel, kraniyosinostoz ve konjenital kalp defektleri gibi malformasyon riskini arttırdığı ortaya konmuştur (25). FDA 2005 yılında büyük bir ABD veritabanının bir retrospektif analizine dayanarak en sık kullanılan SGİ'lerden biri olan paroksetinin fetal yapısal malformasyon, özellikle de kalp anomalilerin riskini arttırdığı şüphesi üzerine teratojenite riskini C den D'ye yükseltmiştir (26,27). En son retrospektif İsveç Sağlık Kayıtları (28,29) da paroksetine prenatal maruziyet ile hipospadias riskindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. Bununla birlikte, paroksetinin herhangi bir teratojenik riskinin olmadığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur (28,30). Başka çalışmalarda ise paroksetin dozu (25 mg/gün üzeri) ile anomali arasında ilişki kurulabileceği bildirilmiştir (31,32). Yine annenin yaşı, sigara ve /veya ek ilaç kullanımının da etkisi olabileceği iddia edilmektedir (25).

Fluoksetin, sertralin, paroksetin ve sitalopram kullanan 38 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada; en düşük plasental geçiş oranı sertraline, en yüksek oran ise sitaloprama ait olduğu ve annelerin kullandığı sertralin ve fluoksetin dozları ile göbek kordonu ilaç düzeylerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (33).

FDA ve Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında ilaç sektörüne gönderilen genelgede geç gebelik sırasında SGİ ve SNGİ kullanımına ilişkin endişeler vur-

gulanmışlardır (34-37). Yine FDA kanıtlara dayanarak, 19 Temmuz 2006 tarihinde ikinci bir genelge daha yayınlarak gebelikte SGI ve SNGI antidepresanlarının kullanımının yenidoğanın potansiyel olarak yaşamını tehdit eden bir durum olan *perinatal persistan pulmoner hipertansiyon* (PPPH) ile bağlantılı olabileceğine dikkati çekmiştir (38). Bu son ilişki hâlâ tartışmalı olmasına rağmen (39-41), ya toksik veya çekilme olayları nedeniyle çok geniş bir yelpazede solunum, nörolojik, gastrointestinal, kardiyak ve metabolik v.b.gibi belirtilerle ortaya çıkan neonatal komplikasyonlar son zamanlarda *prenatal antidepresan maruziyet sendromu* (PAMS) ile gebeliğin son dönemlerinde SGI maruz kalma ilişkilendirilmiştir. Nitekim, SGI / SNGI maruz kalan yenidoğan bebeklerin iki kat daha fazla yenidoğan yoğun bakım ünitesine sevk olduğu gerçeği şaşırtıcı değildir (41,42).

Son zamanlarda TSA'lar ve üreme güvenlikleri ilgili yeni çalışmalar yoktur. Klorimipramin dozları ve fetal kardiyak bozukluklar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin son döneminde TSA'lara maruz kalan yenidoğanlarda PAMS gelişme riski bildirilmiştir (40). Bu riskin TSA'lar ve SGI'ler kadar trazodon, bupropion, mirtazapin, nefazodon, reboksetin gibi diğer antidepresanlar için de geçerli olduğuna ilişkin bulgular vardır. Ancak SGI dışındaki antidepresanların günlük pratikte daha az sıklıkla kullanılmaları nedeniyle, üzerlerinde yapılan teratojenik çalışmalar halen yetersizdir. Bununla birlikte perinatal teratojenite açısından mirtazapin ve reboksetin en az perinatal komplikasyon riskini taşıyor gibi görünmektedir (43).

Bir kaç çalışmada (44-50) gebelik döneminde TSA, sitalopram, fluoksetine maruz kalmış çocuklar ile kontrol grubu arasında nörogelişimsel olarak fark bulunmazken; başka bir çalışmada ise, doğum sonrası fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin veya sertraline maruz kalan bebeklerde, kontrol grubuna göre motor gelişim hafif düzeyde düşük bulunmuştur (43).

İlaçların teratojen etkilerinden başka gebeliğin son trimestrinde SGI, ve SNGI'ye maruz kalmaya bağlı olarak yenidoğanda gözlenen "serotonin geri çekilme sendromu" ise genellikle doğumun ikinci gününden birinci ayına kadar uyku düzensizlikleri, gastrointestinal, motor ve bedensel belirtiler ile ortaya çıkabilir (37,50-53). Ancak, bu belirtiler destek yaklaşımıyla düzelmekte ve yaklaşık iki hafta içinde ortadan kalkmaktadır.

Gebeliğin son trimestrinde venlafaksin kullanan anne-

lerin bebeklerinde yenidoğan konvülziyonu gelişmiş olup (54); TSA kullanımına bağlı olarak da fetusta fetal taşikardi, yenidoğanda taşikardi, taşipne, siyanoz, irritabilite, hipotoni gibi belirti bildirileri vardır (55). Bu nedenle serotonin çekilme ya da toksisite bulgularını önlemek ya da en düşük düzeye indirmek için doğuma doğru annenin kullandığı ilaç dozunun yarı veya çeyrek doza indirilmesi, doğumun yenidoğan ünitelerinin olduğu hastanelerde yapılması ve doğum sonrası bebeğe gerekli tıbbi desteğin sağlanması gerekmektedir.

Fluoksetin, sertralin ve sitalopram gibi SGI'lerinin perinatal kullanımı, fetal kardiyak defekt risklerinin artısından sorumlu tutulmuştur (25,56-58). Buna karşılık en azından şu an için -belki de diğer SGI'lerinden daha sonraki yıllarda piyasaya sürülmesinden dolayı- essitalopram ile ilgili ilk veriler, daha güvenli görülmektedir (59). Yine de çoğu SGI için yayınlanmış çalışmaların metodolojisi, sınırlamaları, tutarsızlığı göz önüne alındığında, gelişmekte olan fetüs üzerinde zararlı etkileri en azından oldukça belirsizdir (60). SNGI'lerinin kullanıldığı prospektif, kontrollü çalışmalardan birisi, özellikle venlafaksin fetal anomali riski üzerine odaklanmıştır ve erken gebelikte venlafaksine bağlı fetal anomali riskinde artış olmadığını tespit edilmiştir (61). Ancak, diğer serotonerjik antidepresanlar ile ilgili çelişkili sonuçlar, venlafaksin için de geçerli olabilir (62). Duloksetin ise son yıllarda ruhsatlandırıldığı için halen gebelik döneminde kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Genellikle, SGI'leri arasında fluvoksamin en yüksek güvenlik profiline sahip olmakla birlikte sık bulantı ve kusmaya neden olması bir dezavantajdır (63). Paroksetin ile sitalopram diğer SGI'lere nazaran daha fazla kilo almaya neden olurken (64); mirtazapin tüm SGI'lerinden çok daha fazla kilo artışına yol açar. Öte yandan, SNGI'leri diğer yeni antidepresanlar ile karşılaştırıldığında daha fazla kabızlık yaparlar (65). Gebelikte SGI'leri özellikle de fluoksetin, sertralin ve essitalopram ilk seçenek ilaçlar olarak düşünülmelidir; bupropion ise serotonerjik antidepresan kullanımı kontrendike olduğu zaman dikkate alınmalıdır. Aslında, bupropion ağız kuruluğu, uykusuzluk ve terleme gibi yan etkileri ile, gebelikte sık görülen nahoş belirtileri daha da artırabilir, üstelik epilepsi eşliğini düşürmesi de ayrı bir dezavantajdır (66). Daha da kötüsü bupropiona in-utero maruziyetin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna yakalanma riskini artırabileceğini düşündüren son araştırma (67) sonuçları olmasına rağmen, bu çalışmanın

metodolojik sınırlamalar nedeniyle büyük bir dikkatle yorumlanması gerekir.

2. Klasik Mizaç Dengeleyicileri

2.1. Lityum

Lityum plasentadan fetüse geçer, ancak fetüsün böbrek gelişimi yeterli olmadığı için annenin serum lityum düzeyleri terapötik düzeyde bile olsa fetal serum lityum düzeyi toksik düzeylere çıkabilir. Doğumdan önceki 36-48 saatte annenin kullandığı lityum dozu en azından yarıya, mümkünse dörtte bir düşürülmediği takdirde ise bebekte lityum entoksikasyonu bulguları gözlelenebilir (68). İlk üç ayda lityuma maruz kalan bebeklerdeki olumsuz etkiler, 1968'de "Lityum Bebek Kayıtları" başlığı altında yayınlanmıştır. İlk yayınlarda ilk üç ayda lityuma maruz kalan bebeklerde "Ebstein anomalisi"nin 400 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (69). İngiltere Ulusal Teratoloji Bilgi Servisi'ne göre lityum tüm konjenital malformasyonları üç kat, kardiyak anomalileri ise sekiz kat arttırmaktadır (70-72). Bunlara karşılık gebelikte lityum kullanımının teratojenite ile bağlantısını değerlendiren sistematik derlemede ise lityumun majör kardiyak malformasyon görülme riskini arttırmadığı bildirilmiştir (68).

Lityuma plasental maruz kalmaya bağlı fetal yapısal malformasyon riski ile ilgili klasik bilgiler çok yaygındır. Bu bilgilerin güncellemeleri lityumun insanda eskiden sanıldığı kadar Ebstein Anomali'si v.b. gibi teratojen özelliklerinin olmadığını bildirmektedir. Nitekim anneleri lityum kullanmış toplam 24 bebekten sadece bir vak'anın Ebstein Anomalisi olarak tanımlanması gibi olgu bildirileri ile retrospektif ve prospektif çalışmalarda 500'den fazla hamilelikten sadece 8 kardiyak malformasyon vakası tespit edilmesi ve 266 malforme bebekten sadece bir prenatal lityuma maruziyet hikayesi bildiren vaka-kontrol çalışmaları, lityumun insanda eskiden sanıldığı kadar Ebstein Anomali'si v.b. gibi teratojen özelliklerinin olmadığını göstermektedir (70). Gebelikte lityum kullanılması ile ilgili asıl sorun, erken gebelik döneminde lityum kullanımı ile ilgili önemli klinik kaygı, hiperemesis gravidarumda kusma belirtileri ile dehidratasyon sonucu anne serum lityum düzeylerinde hızlı bir artışın ortaya çıkmasıdır ki, bu durumda da sık sık neredeyse günlük lityum kan düzeyi ölçülmesi gerekir (72).

Lityum kullanımının yol açtığı diğer komplikasyonları

arasında prematür doğum, yüksek/ düşük doğum kilosu, nefrojenik diabetes insipidus, gevşek bebek sendromu (siyanoz ve hipotoni) ile yenidoğanda geçici nörogelişimsel defektler, reflekslerde azalma, apne ve dispne, bradikardi, tiroid işlev bozuklukları, v.b. sayılabilir (68,69).

Newport ve arkadaşları tarafından yapılan ilginç bir çalışmada (73); lityum gebeliğin geç döneminde kullanılırsa, düşük Apgar skorları, uzun süre hastanede kalma ve merkezi sinir sistemi ve nöromusküler yan etkiler gibi neonatal komplikasyonlar için hatırı sayılır risk bulunmuştur. Dahası bu risk, doğrudan bebek serum lityum düzeyi ile ilgilidir. Lityuma bağlı diğer perinatal komplikasyonlar, erken doğum ve makrozomidir. Ayrıca, tiroid toksisite (konjenital guatr), nefrojenik diabetes insipidus, kardiyovasküler ve böbrek bozuklukları ve PPPH'nun tümü lityuma maruz kalan bebeklerde anektodal olarak bildirilmiştir (74).

Geç gebelik sırasında serum lityum düzeylerinin glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri sonucu lityum klirensi değişebilir ve idrara çıkma sıklığındaki artış, serum lityum konsantrasyonlarını azaltabildiğinden daha sık takip edilmelidir (75). Kadın bipolar hastaların yarısında, gebelik öncesi veya gebelikte ilaç kesiminin hastalığın relapsına yol açtığı bilinmesine rağmen genellikle gebelik sırasında, özellikle de ilk üç ayda lityum kullanılmaması ve gebelik öncesi kesilmesi önerilmektedir.

2.2. Antiepileptik ilaçlar

2.2.1. Valproat

Bipolar bozukluğun akut mani ve sürdürüm tedavisinde yaygın olarak kullanılan valproatın gebelikteki kullanımının fetüs üzerindeki teratojenik ve toksik etkileri kesin gibidir (23).

İlk trimestirde valproat kullanımı sonrası nöral tüp defekti görülme oranının %3,8-9 arasında değiştiği gösterilmiştir (76,77). Gebelik sırasında valproata maruz kalan fetüste görülen diğer malformasyonlar; iskelet anomalileri, lumbosakral meningoşel, septo-optik displazi ve konjenital kalp defektleridir (23). Epikantik kıvrım, düz nazal köprü, küçük burun ve dışa dönük burun delikleri, uzun ince üst dudak ile kalın alt dudakın görüldüğü fasiyal anomaliler, eklem deformiteleri ile nörogelişimsel kusurların eşlik ettiği *fetal valproat sendromu* tanımlanmıştır (78). Valproatın yüksek dozlarda kullanımının majör mal-

formasyon oluşma riskini doza bağımlı olarak arttırdığı iddia edilirken (77,79); başka bir çalışmada ise dozun etkili olmadığı bildirilmiştir (80).

Gebelikte valproata maruz kalan çocukların sözel IQ düzeylerinin diğer antiepileptiklere maruz kalan çocuklara ve topluma göre daha düşük olduğu bulunurken (81); kızlarda otistik spektrum bozukluklarının da görülme sıklığında artış gözlenmiştir (23).

Valproatın toksik etkilerinin folik asit eksikliği, oksidatif stres ve histon deasetilaz inhibisyonu ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (23). Folik asit alımının nöral tüp defekti oluşma riskini azalttığı bilinse de, ne kadar koruyucu etkisi olduğu tam bilinmemektedir (82).

2.2.2. Karbamazepin/Okskarbazepin

Epileptik gebelerin karbamazepine maruz kalan bebeklerinde nöral tüp defekti gelişme oranı %0,5 ile 1 arasında değişmekte (82) iken majör malformasyon ise %2,2 ile 7,9 arasındadır (77,79,83). GATA'de yapılan bir çalışmada da karbamazepin kullanan 3/46 (%6.52) yenidoğanda majör malformasyon görülmüştür (84). Diğer malformasyonlar arasında kraniyofasiyal kemik defektleri, üriner sistem defektleri, kardiyovasküler sistem defektleri, nörogelişimsel gerilik ve yarı damak/dudak sayılabilir (82,85).

Gebelikte karbamazepin kullanımının nörogelişimsel kusur oluşturmadığı, IQ düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığı gösterilmiştir (86,87).

Karbamazepine benzer bir molekül olan okskarbazepinin, epoksit metabolitinin olmayışı ve kendi metabolizmasını indüklememesi dolayısıyla; gebelikte karbamazepine kıyasla daha güvenli bir profile sahip olabileceği öne sürülmüştür. Okskarbazepinin gebelikte kullanımı ile ilgili, epileptik gebelerde 2/37 oranında ventriküler septal defekt oluştuğu bulunurken(88); 6/248 oranında (%2,4) bebekte majör malformasyon saptandığı, bunun da toplumdaki majör malformasyon görülme sıklığından farklı olmadığı öne sürülmüştür (89).

2.2.3. Lamotrijin

Epileptiklerle yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili- dir. Yine de, lamotrijinin diğer tedavi seçeneklerine göre gebelikte kullanımı görece daha güvenilir durumdadır (90). Epileptik gebelerin bebeklerinde yapılan 5 çalışmada; lamotrijin kullanan hastalarda majör malformasyon

görülme sıklığının %1,0 ile %3,2 arasında değiştiği görülmüştür (77,79,91,92).

Lamotrijinin gebelikteki kullanımı sırasında hepatik yıkımının özellikle 3. trimesterde %65 ile %230 arasında değişen derecelerde arttığı ve lamotrijin düzeylerinin azaldığı (93); bu azalmanın gebelikte artan seks steroidlerinin lamotrijinin hepatik glukronidasyonundan sorumlu UGT1A4 izoenzimini etkilemesi sonucunda geliştiği bildirilmektedir (94). Bu nedenle 2. trimestirden itibaren doz artımı gerekebilir. Doğumdan sonraki dönemde ise lamotrijinin hepatik yıkımı normale döneceğinden; gebelik öncesi doza dönülmesi gerekir (95-98).

Sonuç olarak lamotrijin dışında antiepileptik ilaçların çoğu güvenli değildir. Valproatın teratojenik yan etkilerine ait kanıtlar ise giderek artmaktadır. Plasenta yoluyla valproata maruz kalmaya bağlı fetal majör malformasyon oranı karbamazepin veya lamotrijin ile karşılaştırıldığında 2-3 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Nitekim, son zamanlarda, kontrollü bir çalışmada valproat monoterapisindeki epileptik kadınların bebeklerinde %11.3 doğum kusurları olduğu rapor edilmiştir (99). Valproata bağlı fetal malformasyon riski doza bağımlı olarak görünmektedir ve anne 800-1000 mg/gün ve daha yüksek doz aldığı durumlarda 'fetal valproat sendromu' iki kat artabilir (100). Valproata bağlı doğum defektleri riski valproatın lamotrijin ile kombine tedaviler kullanıldığı zaman daha da artabilir. Ancak bu bilgi, Avustralya Gebelikte Antiepileptik İlaçlar Kayıtları'ndaki verilerin son analiziyle çelişmektedir. Çünkü Avustralya Gebelikte Antiepileptik İlaçlar Kayıtları'nda valproata maruz kalan gebelerde, fetal malformasyon relatif riskinin polifarmaside daha düşük olduğu (%7,26) belirlenirken, valproat monoterapisinde ise bu oran %17.9 idi ve fark valproat dozuna bağlı değildi (101). Lojistik regresyon analizinde de valproatın lamotrijin ile birlikte uygulanması, malformasyon riskinde azalma olabileceğini düşündürmektedir. Karbamazepin ile ilgili malformasyonların prevalansı son araştırmalarda (102) nonsendromik yarı damak ve / veya dudak riskini artırması (103,104) dışında nispeten güvenli olarak kabul edilmektedir (105).

Klasik mizaç dengeleyicilerini seçerken, belirsiz teratojenik risk ve sınırlı endikasyonları olan ve bazı ülkelerde sadece bir antimanik ajan olarak onaylanmış olan karbamazepin ve yakın zamanda gebelikte kullanımı ilgili şiddetli bilişsel bozukluk ve otizm-spektrum bozuklukları riski ile ilişkili alarm verilen valproat'ın (106,107) gebelikte

kullanımı önerilmemektedir. Buna karşılık, lamotrijin ve lityumu, bipolar II bozukluk tanısı alan gebelerde önermek uygun gibidir. Lamotrijinin özellikle kilo alımı yönünden lityuma üstünlüğü olmasına rağmen, lityum hâlâ bipolar bozukluğu olan kadınlarda tercih edilmelidir. Ancak, lityum alan tüm kadınların doğumlarının yenidoğan yoğun bakım üniteleri olan hastanelerde yapmaları zorunludur. Gebelikte valproat ya da karbamazepin tedavisi alan annelerin ilaçlar ile ilişkili riskler konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Bu şekilde, bu annelerin gebeliğe devam edip etmeme konusunda bilinçli bir karar vermeleri mümkün olacaktır.

3. Atipik Antipsikotikler

Atipik antipsikotikler giderek hem şizofreni tedavisinde hem de bipolar bozukluk tedavisinde daha sık kullanılmaktadır (108). Atipik antipsikotiklere maruz kalan bebeklerde anomali riski üzerine yapılan araştırmalar azdır. Prospektif ve retrospektif iki çalışmada atipik antipsikotiklerin doğumsal kusur oluşturmalarının hafif ve non-spesifik olduğu, dolayısı ile teratojenik risk ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür (109,110).

Gebelikte tipik antipsikotiklere maruz kalmış 203 çocuğun nörogelişiminin izlendiği bir çalışmada çocukların dört yaşında değerlendirilen IQ skorları açısından topluma göre belirgin bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (90).

Gebelik boyunca klorpromazin kullanan ile kullanmayan psikotik hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında majör malformasyon görülme sıklığında fark bulunamazken; topluma göre 2 kat artmış majör malformasyon bildirilmiştir (111).

Prospektif, kontrollü bir kohort çalışmasında ise gebelikte oral 2, 10 - 25mg/gün veya intramuskuler olarak da 10 mg/gün 4 hafta boyunca haloperidol kullanımı sonrası erken doğumda artış ve düşük doğum ağırlığı bulunurken, majör malformasyon oranının genel popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir (112). Anneleri haloperidol kullanan 2/78 (%2,6), flupentiksol kullanan 5/101 (%5) ve zuklopentiksol kullanan 8/75 (%10,7) bebekte majör malformasyon tespit edilmiştir (108,113).

Teratojenik potansiyeli yönünden nispeten büyük çalışma ile araştırılan tek atipik antipsikotik risperidonur. Bu çalışmada Dünya çapında Güvenlik Veritabanı, Johnson & Johnson İlaç Araştırma & Geliştirme Fayda Risk

Yönetimi tarafından yapılan geriye dönük veya ileriye dönük olarak 700'den fazla gebelik verileri analiz edilmiştir. Sonuçta risperidon fetal malformasyon riskinde artış ile ilişkili bulunmamıştır (114).

Antipsikotik ilaçların plasental geçirgenliğini ölçmek ve bu ajanları alan kadınlarda obstetrik sonuçları değerlendirmek için gebelikte atipik antipsikotiklerle tedavi edilen az sayıda kadın üzerinde yapılan bir prospektif, gözlemsel çalışma ile anne kanında ve göbek kordonu plazma örneklerinde ilaç konsantrasyonları incelenmiştir (113,115). Plasental geçiş, göbek kordonu plazma konsantrasyonlarının anne plazma konsantrasyonlarına oranı olarak tanımlanmıştır. Plasental geçiş, olanzapin için en yüksek, ardından sırası ile risperidon ve ketiapinin geldiği bulunmuştur. Anne bildirimleri ve obstetrik kayıtlar gibi doğum bilgileri de olanzapine maruz kalan bebeklerin arasında yüksek oranda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışa (%30,8) doğru eğilim göstermiştir. Bazı yayınlarda, gebelikte annenin antipsikotik, özellikle de olanzapin kullanmasının daha yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (116). Ancak, gebelik sırasında antipsikotiklere maruz kalan bebeklerin gebelik süresi ve düşük doğum ağırlığına göre antipsikotik kullanmayan şizofrenili annelerin bebeklerinden farklı olmadığı da bildirilmiştir (117).

Gebelikte klozapin kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada; 523 olgudan 22'sinde gebeliğe ilişkin metabolik problemler ve perinatal yan etki bildirilmesi ilacın güvenli olduğunu göstermektedir (118-120). Bununla birlikte gebelik sırasında ilaca maruz kalmış bebeklerde doğum sonrası agranülositoz ve nöbet riski olabilir (121).

Olanzapine maruz kalmış bebeklerde %3,8 oranında majör malformasyon olduğu, ancak majör malformasyon oluşumunun toplumdan farklı olmadığı belirtilmektedir (122-124). Olanzapinin gebelikte metabolik sorunlar ve diyabete yol açabileceği olgu bildirimlerinde rapor edilmiştir (123). Ziprasidona maruz kalan 53 bebeğin birinde malformasyon ve birinde ölü doğum bildirilmiştir. Paliperidon, amisülpirid ve sertindolün gebelikteki kullanımı ile ilgili fazla bilgi bulunmamaktadır (63).

Sonuç olarak gebelikte atipik antipsikotik kullanımı ile ilgili olgu bildirimleri nispeten yüksek sayıda olsa da, sadece ketiapin, olanzapin ve risperidon gibi atipik antipsikotikler ile ilgili yayımlar vardır (124). Bu ilaçların kilo artışı ve gestasyonel diyabete neden olabileme ihtimalleri

yüksektir (125,126). Bu nedenlerle, atipik antipsikotiklerden gebelik süresince kaçınılmalıdır. Aripiprazol ve ziprasidon'dan da üreme güvenlik veri eksikliği nedeniyle kaçınılmalıdır. Bu nedenlerle, gebelik sırasında antipsikotik tedavi olarak tipik ajanlar, özellikle klorpromazin tercih edilmelidir. Çünkü bu ilaç ile ilgili daha az endişe verici teratojenik veri vardır. Geç hamilelik sırasında hem tipik hem de atipik antipsikotiklerin kullanımı sonucu kaçınılmaz olarak 1 yaşına kadar devam edebilen ekstrapiramidal bulgular, solunum sıkıntısı, nöbetler dahil perinatal komplikasyonlar riskinde artış ile nörogelişimsel gelişimde gecikme olabilir (106). Gebeliğin geç döneminde antipsikotik ilaç alması gereken kadınlar için de yine yenidoğan yoğun bakım üniteleri ile donatılmış hastanelerde doğum yapmaları tavsiye edilmektedir. Bir çok atipik ajan gebelik metabolik komplikasyonları nedeniyle oluşan doğum defektleri riski gibi dolaylı teratojenite ile ilişkili oldukları için veya hamilelik sırasında atipik antipsikotik almak zorunda olan anne adayları üzerinde yapılan çalışmalar yetersiz olması nedeniyle tipik ilaçlara geçilmesi önerilmektedir.

4. Benzodiazepinler

Gebelikte benzodiazepin kullanımının fetüste yarık damak/dudak oluşumu riskini arttırdığının bildirilmesine rağmen mutlak riskin sadece %0,01 olduğu ve bunun sağlıklı nüfusta 6/10.000 olan yarık damak/dudak görülme sıklığına yakın olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; gebeliğin ilk üç aylık döneminde benzodiazepin veya benzodiazepin reseptör agonistlerine maruz kalmanın pilor stenozu ve özellikle ince barsak atrezileri olmak üzere gastrointestinal kanal atrezilerinin oluşumuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (127).

Doğuma yakın kullanılan benzodiazepinin yenidoğanda letarji, hipotoni, beslenme güçlüğü, hipotermi ve solunum sıkıntısının eşlik ettiği *gevşek bebek* (floopy baby) sendromuna yol açtığı bilinmektedir. Perinatal dönemde benzodiazepin etkisine maruz kalan yenidoğanlarda ise doğumun ardından huzursuzluk, hipertoni, hiperaktif refleksler, irritabilite, diyare, kusma, apne, ekstremitelerde tremor veya ani sıçrama, uyku bozuklukları ve emme güçlüğü gibi belirtilerle seyreden benzodiazepin çekilme sendromu görüldüğü ve bu belirtilerin bazen doğum sonrası üçüncü aya kadar devam edebileceği belirtilmiştir (128).

SONUÇ

Bu bulgular göz önüne alındığında, gebelik sırasında kullanılmak zorunda kalınan hiçbir psikotrop ilacın tam emniyetli olmadığı açıktır. Öte yandan ağır akıl hastası olan gebe kalmış kadınlar tedavi edilmedikleri takdirde de intihar da dahil bir çok ciddi sorun ile karşılaşılabilir. Bu nedenle, klinisyenler güvenli seçenekleri seçmeli ve kişiye özgü tedavi planları ve hasta takibi yapacak stratejiler izlemelidirler.

Gebeliklerinde antidepresan ilaç alan kadınlardan yüksek sayıda yapısal teratogenez gösteren paroksetin ve klorimipramin ile yetersiz teratojenik verileri gösteren fluvoksamin dışında, diğer antidepresan ilaçlar arasındaki risk farklılıkları belirgin değildir (129). Dolayısıyla, relaps endişesi yaşanan gebelerde, önceki tedavilerinde etkili olan iki farklı antidepresanın, gebelik süresi içerisinde sırayla ve değiştirilerek kullanılması, ilaçların tek tek fetüse maruziyet sürelerini kısaltması bakımından izlenebilecek bir strateji olabilir.

Klinisyenler gebelik sırasındaki farmakolojik tedavi ile ilgili olarak, sadece fetüslle ilgili doğum kusurları ya da yenidoğan için perinatal komplikasyonların risklerini değil; aynı zamanda anne adayı için de genel güvenlik profilini düşünmelidirler. Psikotrop ilaçlar hem gebelik komplikasyonları ve fetal ve neonatal risklerin ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı etki yapabilirler hem de gebelikte görülen bulantı, kusma, kabızlık ve aşırı kilo alma gibi belirtileri daha da kötüleştirebilirler. Gebelik sırasında görülen inatçı kusmaların prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gebelikteki kusma ayrıca safra kesesi ve karaciğer işlev bozukluğu, böbrek yetmezliği ve retinal kanama gibi maternal komplikasyonların artmasına yol açabilir. Bazı kadınlar için, kusma özellikle hiperemesis gravidarum'a dönüştüğünde gıda tiksintileri, kas ağrısı, bulantı ve post-travmatik stres bozukluğu ile ilgili özellikleri ile daha komplike bir hale gelebilir (130). Gebelikte aşırı kilo ile kalp ve akciğer hastalıkları, gestasyonel hipertansiyon ve diyabet, tromboembolizm, obstrüktif uyku apnesi, meme kanseri ve fetal konjenital anomali riskinde artış ile ilişkilidir (131,132). Kabızlık durumu da hemoroid, rektal prolapsus, feçes tıkaçı ve pelvis tabanı hasarı (133,134) dahil olmak üzere anne adaylarında çeşitli problemlere yol açabilir.

Gebeliklerinde psikotrop ilaç kullanılmasının zorunlu olduğuna karar verilen gebelerin kendilerine, eşleri ve

hatta diğer yakın aile bireylerine ilaçların yan etkileri, ilaç kullanılmamasının riskleri, ilaçların toksisitesi ve geri çekilme belirtileri ile ilaçların fetüste oluşturabilecekleri yapısal ve davranışsal teratojeniteleri geniş olarak ele alıp, diğer tüm tedavi seçenekleri de anlatılmalı, daha sonra da psikotrop ilaç kullanımına risk/ fayda prensibine göre kendilerinin karar vermeleri istenmeli; eğer psikotrop ilaç kullanmaya karar verirlerse de reçete yazılmadan önce ileride malpraktis davaları gibi risklere karşı da

mümkünse gebenin ve eşinin yazılı onamları alınıp saklanmalıdır. Çünkü kullanılacak psikotrop ilacın gebe ve fetüs üzerindeki yan etkilerinin tamamını önceden öngörebilmek mümkün değildir. Olabilirse tek ilaç ve bu ilacın minimum etkin dozunda kullanılması, ayrıca jinekologlarla işbirliği içerisinde daha sık kontrollere çağırılması ve gerekirse ilaç kan düzeyleri, EKG, ultrason, fetal EKG, v.b. laboratuvar yöntemlerinden de daha sık yararlanılması gerekir.

Kaynaklar:

1. Akdeniz F, Gebelik ve mizirne Döneminde Psikotrop İlaç Kullanımı. İçinde Temel Psikofarmakoloji. Yüksel N, Tural, Ü, Soygür H, Demet M M. (Editörler)Ankara, TPD BÇB Dizisi- No:11, 2010:1292-312.
2. Erden AC, Bayhan G. Gebelikte psikotropik ilaçların kullanımı. Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1999; 9:28-33.
3. Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, Barry KL. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. J Womens Health (Larchmt) 2003;12:373-80.
4. Oberlander TF, Warburton W, Misri S. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. Arch Gen Psychiatry 2006;63:898-906.
5. Stowe Z, Hostetter A, Newport D. The onset of postpartum depression: implications for clinical screening in obstetrical and primary care. Am J Obstet Gynecol 2005;192:522-26
6. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA 2006;295:499-507.
7. Blehar MC, DePaulo JR Jr, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. Psychopharmacol Bull. 1998;34:239-43.
8. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. J Clin Psychiatry 2000; 63:284-7.
9. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. Am J Psychiatry. 2000;157:179-84.
10. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. Bipolar Disord 2008;10:432-6.
11. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, Zurick A, Cohen LS. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. Am J Psychiatry. 2007;164:1817-24.
12. Glaze R, Chapman G, Murray D: Recurrence of puerperal psychosis during late pregnancy. Br J Psychiatry 1991;159:567-9.
13. Miller LJ: Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. Schizophr Bull 1997;23:623-35.
14. Neziroglu FN, Anemone MA, Yaryura-Tobias JA. Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. Am J Psychiatry 1992;149:947-50.
15. Hertzberg T, Wahlbeck K. The impact of pregnancy and puerperium on panic disorder: a review. J Psychosom Obstet Gynecol 1999;20:59-64.
16. Allen S. A quantitative analysis of the process, mediating variables, and impact of traumatic childbirth. J Reprod Infant Psychol 1998;16:107-31.
17. Stowe ZN, Nemeroff CB. Women at risk for postpartum-onset major depression. Am J Obstet Gynecol 1995;173:639-45.
18. McGorry P, Conell S. The nosology and prognosis of puerperal psychosis: a review. Compr Psychiatry 1990;31:519-34.
19. Rutter, M. Maternal depression and infant development: cause and consequence, sensitivity and specificity. In Postpartum Depression and Child Development (eds L. Murray & P. J. Cooper), 1997 New York: Guilford Press, pp. 295-315.
20. Newport DJ, Owens MJ, Knight DL, Ragan KA, Morgan N, Nemeroff CB and Stowe ZN. Alterations in platelet serotonin transporter binding in women with postpartum onset major depression. J Psychiatr Res 2004;38:467-73.
21. Güz H, Dilbaz N. Gebelikte psikotrop ilaçların kullanımı . Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1998; 8:1-7.
22. Rubin, P. C. (ed.) Prescribing in Pregnancy (2nd ed.). London: BMJ Publishing, 1995.
23. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? Reprod Toxicol, 2009;28:1-10.
24. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry 2002; 159:2055-61.
25. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol 2008;66:695-705.
26. FDA Public Health Advisory. Paroxetine. <http://69.20.19.211/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>. (Accessed 10 May 2008)

27. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17: 801-6.
28. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1075-85.
29. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med.* 2010;40:1723-33.
30. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2009;54:242-6
31. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M and Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defect Res B Birth Defect Res B* 2007;80:18-27.
32. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, et al: Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1075-85.
33. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al: Placental passage of antidepressant medication. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
34. US Food and Drug Authority. FDA Medwatch drug alert on Effexor and SGIs. 2004. www.fda.gov/MEDWATCH/SAFETY/2004/efexor_dear_hcp_june.pdf. (Accessed 13 April 2008)
35. Health Canada. Health Canada advises of potential serious adverse effects of SGIs and other antidepressants on newborns (advisory). Ottawa: Health Canada; 2004. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2004/2004_44_e.html. (Accessed 13 April 2008)
36. Levin R. Neonatal adverse events associated with in utero SGI/SNGI exposure. www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/04/slides/2004-4050S1_11_Levin.ppt. (Accessed 15 February 2008)
37. Gentile S. SRI-induced perinatal complications. *Paediatr Drugs* 2007; 9:97-106.
38. FDA ALERT (7/2006): Increased risk of neonatal persistent pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085313.htm>. (Accessed 21 April 2010)
39. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2006; 354:579-87.
40. Källén B, Otterblad-Olausson P. Maternal use of selective re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17:801-6.
41. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. Antidepressant medication use and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18:246-52.
42. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365:482-7.
43. Gentile S. On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late in utero exposure to antidepressants. The Prenatal Antidepressant Exposure Syndrome. *CNS Spectr* 2010; 15:167-85.
44. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:949-54.
45. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:607-13.
46. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, et al: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
47. Nulman I, Scolnik D, Chitayat D, Farkas LD, Koren G. Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet* 1997;68:18-24.
48. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.
49. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003;142:402-8.
50. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ*, 2005;172: 1457-9.
51. Belik J . Fetal and neonatal effects of maternal drug treatment for depression. *Semin Perinatol*, 2008;32:350-4.
52. Eggermont E: Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy. *Lancet* 1973;2(7830):680.
53. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr.* 2001;90:288-91.
54. Newport DJ, Wilcox M, Stowe ZN: Antidepressants during pregnancy and lactation: defining exposure. *Semin Perinatol* 2001;25:177-90.
55. Newport DJ, Hostetter A., Arnold A., Stowe Z. The treatment of postpartum depression: minimizing infant exposures. *J Clin Psychiatry* . 2002; 63(Suppl 7): S31-S44.
56. Loughhead AM, Fisher AD, Newport DJ, et al. Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure. *Am J Psychiatry* 2006; 163:145-7.
57. Newport DJ, Stowe ZN, Nemeroff CB: Parental depression: animal models of an adverse life event. *Am J Psychiatry* 2002;159:1265-83.
58. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 2007; 356:2675-83.
59. Gentile S. Escitalopram use during pregnancy. Navigating toward international guidelines and the real world. *Clin Drug Invest* 2008; 28:735-9.

60. Gentile S, Bellantuono C. SRI-exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:414-22.
61. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1728-30.
62. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Def Res Part B* 2008; 83:68-76.
63. Schatzberg A F and Nemeroff CB (eds). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 4th Ed. American Psychiatric Publishing, Inc. 2009, Arlington, VA
64. Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K, Gonopolsky Y, Musin E, Grunhaus L, Kotler M. A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:326-34.
65. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. MANGA (Meta-Analysis of New Generation Antidepressants) Study Group. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010; 24:35-53.
66. Hewett K, Gee MD, Krishen A, Wunderlich HP, Le Clus A, Evoniuk G, Modell JG. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2010; 24:1209-16.
67. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31:641-8.
68. Yacobi S, Ornoy A . Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2008;45: 95-106.
69. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;132:441-4.
70. Williams K, Oke S. Lithium and pregnancy. *Psychiatric Bulletin* 2000; 24: 229-31.
71. Goldberg HL, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiat Med* 1994;24: 129-47.
72. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44:99-108.
73. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2162-70.
74. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipol Disord* 2006; 8:207-20.
75. Nguyen HT, Sharma HT, McIntyre RS. Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Adv Ther* 2009; 26:281-94.
76. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet*. 1988;29:171-85.
77. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8.
78. Bescoby-Chambers N, Forster P, Bates G. Foetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:202-6.
79. Moore SJ, Turnpenney P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JC. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000;37:489-97.
80. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005;64:961-5.
81. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC; NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67:407-12.
82. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73:142-9.
83. Hernandez- Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A: Clin Mol Teratol* 2007;79:357.
84. Eroglu E, Gökçil Z, Bek S, Ulaş UH, Odabaşı Z. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg*. 2008;108:53-7.
85. Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf* 2006;1:25-33.
86. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004;62:28-32.
87. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith, J, et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-83.
88. Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
89. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 693-701.
90. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1001-20.

91. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007; 48:1207-10.
92. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70:2152-8.
93. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70:2130-36.
94. Ehmer U, Vogel A, Schütte JK, Krone B, Manns MP, Strassburg CP. Variation of hepatic glucuronidation: Novel functional polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4. *Hepatology*. 2004;39:970-7.
95. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
96. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, Augustijn. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63:571-3.
97. Pennell P, Gleba J, Clements S. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62:292-5.
98. Page B, Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61:(6 suppl) 2 S35-S42.
99. Anderson J, Moor CC. Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. *Clin Med*. 2010;10:54-8.
100. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19:112-9.
101. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22:325-34.
102. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia* 2010; 51:805-10.
103. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; 27:993-1002.
104. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:318.
105. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:157-61.
106. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M. Cognitive functions at 3 years after fetal exposure to antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 2009; 360:1597-605.
107. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71:1923-4.
108. Ebrinç S, Cetin M, Öner Ö. Özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004; 14:236-5.
109. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:279-88.
110. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:444-9.
111. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36:518-44.
112. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:317-22.
113. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1214-20.
114. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30:247-94.
115. Babu GN, Desai G, Tippeswany H, Chandra PS. Birth weight and use of olanzapine during pregnancy: a prospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:331-2.
116. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vahakangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:677-82.
117. Lin HC, Chen IJ, Chen YH, et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res* 2010; 116:55-60.
118. Einarsen A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatry Pract*, 2009;15:183-92.
119. Mendhekar DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007;19:196-7.
120. Duran A, Ugur MM, Turan S, Emul M. Clozapine use in two women with schizophrenia during pregnancy. *J Psychopharmacol*. 2008;2:111-3.
121. Kulkarni J, McCauley-Elsom K, Marston N, Gilbert H, Gurvich C, de Castella A, Fitzgerald P. Preliminary findings from the National Register of antipsychotic medication in pregnancy. *Aust NZJ Psychiatry* 2008;42:38-44.
122. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review *J Clin Psychiatry*, 2008;69:666-73.
123. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparison study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:444-9.
124. Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*, 2008;28:279-88.

125. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics: a systematic appraisal and clinical implications. *Obesity Rev* 2009; 10:527-42.
126. Gentile S. Long term atypical antipsychotics treatment and risk of weight gain: a literature analysis. *Drug Saf* 2006;29:303-19.
127. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B, Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1203-10.
128. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*, 2002;53:39-49.
129. Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1994; 10:93-102.
130. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18:1981-7.
131. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32:165-73.
132. Davson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer* 2004; 100:149-55.
133. Amselem C, Puigdollers A, Azpiroz F, Sala C, Videla S, Fernández-Fraga X, et al. Constipation: a potential cause of pelvic floor damage? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:150-3.
134. National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. Constipation. <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/constipation/>. (Accessed 24 April 2004)