

## Gebe ve Lohusalarda İki Uçlu Bozukluğun Sağaltımı

Sinan GÜLÖKSÜZ<sup>1</sup>, Dr. Fisun AKDENİZ<sup>2</sup>, Bahri İNCE<sup>3</sup>, Dr. Esat Timucin ORAL<sup>4</sup>

### Özet / Abstract

İki uçlu bozukluğun yaşam boyu sıklığı her iki cinsiyette yaklaşık eşittir. Hastalığın başlangıç döneminin kadınların doğurganlık çağı ile örtüşmesi sağaltımda ek sorunlara yol açmaktadır. Her ne kadar gebeliğin yinelemeden koruduğuna inanılsa da çalışmalar gebelikte yinelemenin sık ve şiddetli olduğunu göstermiştir. Öte yandan, pek çok ilaç sağaltımı seçeneğinin gebelikteki etkileri bilinmemekte ve bazıları teratojen olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden gebe hastaları psikotrop ajanlarla tedavi etme kararı etik bir çıkmazı çözmeyi gerektirir. Risk-yarar kararı alınırken hem iki uçlu bozukluğun yineleme riski ile beraberinde getirdiği morbidite hem de fetusun psikotrop ilaçlara maruz kalmasının riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlara ek olarak lohusalıkta hastalık yineleme riski çarpıcı bir biçimde artmaktadır. Tüm psikotrop ilaçların bir ölçüde anne sütüne geçtiği oldukça iyi bilinmektedir. Bu yüzden emziren bir anneye ilaç başlanırken bu psikotrop ilaçların bebek üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu derlemenin amacı, gebe ve emziren iki uçlu hastalarda mevcut sağaltım seçeneklerinin güvenlik profillerini gözden geçirmektir. İlk olarak, gebelik ve lohusalıkta her bir ilacın yapısal bozukluk, yenidoğan toksisitesi, nörodavranışsal gelişim ve beklenmeyen olaylar üzerindeki etkileri güncel yazın ışığında tartışılmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, gebelik planından lohusalığa kadar olan dönemde iki uçlu hastaların tedavilerinin düzenlenmesine yönelik pratik öneriler yapılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Lohusalık, Gebelik, İki Uçlu Bozukluk, Tedavi, Emzirme, Psikotrop İlaçlar

### **SUMMARY: The Treatment of Bipolar Disorder during Pregnancy and the Postpartum Period**

*The prevalence of bipolar disorder (BD) in males and females is almost equal. The onset of BD in females typically occurs during the reproductive years, complicating its treatment. Although it was once believed that pregnancy prevents recurrence, studies have shown that recurrence is common and severe during pregnancy. On the other hand, the effects of pharmacological treatment on obstetrical outcome are not well known and some of these agents are considered teratogenic. Thus, the decision to treat pregnant patients with psychotropic agents requires solving an ethical dilemma. Risk-benefit decisions should be made while considering both the risk of relapse of BD and its morbidity, and the risk of fetal exposure to psychotropic medications. Moreover, the risk of recurrence increases dramatically in the postpartum period. It is well known that all of the psychotropic medications studied enter the breast milk. Thus, their effects on infants should be considered while prescribing for a breastfeeding mother.*

*The aim of this review was to discuss the safety profiles of the treatment options for pregnant and breastfeeding BD patients. Firstly, each medication's effects on organ dysgenesis, neonatal toxicity, and neurobehavioral development, and their associated adverse events during pregnancy and the postpartum period are discussed, with a focus on the emerging literature. Given this background, practical suggestions on tailoring treatment in BD patients, from preconception to breastfeeding are highlighted.*

**Key Words:** Postpartum, Pregnancy, Bipolar Disorder, Treatment, Breastfeeding, Psychotropic Medications

**Geliş Tarihi :** 31.07.2009 - **Kabul Tarihi:** 14.12.2009

<sup>1</sup>Asis., <sup>3</sup>Asis., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri AD., İstanbul. <sup>2</sup>Doç., Ege Ü Tıp Fak., Affektif Hastalıklar Birimi, Psikiyatri AD., İzmir. <sup>4</sup>Doç., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi, Psikiyatri AD., İstanbul.  
Sinan Gülöksüz, e-posta: [sguloksuz@yahoo.com](mailto:sguloksuz@yahoo.com)

doi : 10.5080 / u6131

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluğun yaşam boyu sıklığı her iki cinsiyette yaklaşık eşittir ve çeşitli çalışmalarda %0,9'dan %1,7'ye kadar değişen yaygınlık oranlarında bulunmakla beraber, iki uçlu bozukluk spektrumunun yaşam boyu yaygınlığı %6 gibi yüksek bir orandadır (Goodwin ve Jamison 2007). Hastalık, bir yandan tüm ruhsal rahatsızlıklar içinde en yüksek özkıyım oranına sahipken (Baldessarini ve Tondo 2008) bir yandan da ciddi işlev kaybına yol açmaktadır (Kessler ve ark. 2005). Hastalık başlangıç döneminin doğurganlık çağında olması ise kadın hastaların sağaltımında ek bir güçlük oluşturmaktadır.

Yaygın inanışla uyumlu olarak gebelikte hastalığın yineleme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar (Grof ve ark. 2000) olsa da diğer yakın tarihli çalışmalar (Viguera ve ark. 2000, Akdeniz ve ark. 2003) bu görüşü desteklemekte, gebelikte hastalık seyrinin kötüleştiğini, yineleme riskinin arttığını göstermektedir. Gebelik boyunca geçirilen her hastalık döneminin sadece hastayı etkilemediği aynı zamanda fetusun sağlığını da ciddi bir şekilde etkilediği göz önünde bulundurulmalıdır (Altshuler ve ark. 2003, Viguera ve Cohen 1998). İki uçlu hastalara gebe kalmayı düşündüklerinde izlemi ve sağaltımı kapsayan bir plan oluşturulması önerilmesine karşın (Dodd ve Berk 2006, Yonkers ve ark. 2004) çoğu gebeliğin plansız bir şekilde gerçekleşmesi hastaların sağaltımlarını düzenlerken güçlükler yol açmaktadır.

Kadın hastaların sağaltımında güçlük yaratan bir diğer dönem ise lohusalıktır. Gebelikte hastalığın seyrinin kötüleşmesi konusunda çelişkili bilgiler bulunmasına karşın lohusalık döneminde yineleme oranının yüksek, geçirilen iki uçlu bozukluk dönemlerinin daha şiddetli yaşandığı konularında fikir birliği vardır (Terp ve Mortensen 1998, Viguera ve ark. 2000). Lohusalıkta yineleme riski özellikle koruyucu sağaltımı bırakan kadınlarda artmaktadır (Viguera ve ark. 2000). Öte yandan, lohusalıktaki iki uçlu bozukluk dönemlerinin yarısına yakını gebelikte başlar ve gebelikteki duygudurum değişiklikleri de lohusalıkta gelişebilecek ciddi tabloların öngörücülerinden birisidir (Halbreich 2004). Lohusalıkta belirtiler sıklıkla doğumdan birkaç hafta önce veya doğumu takip eden bir kaç gün içinde hızla ortaya çıkmaktadır (Terp ve Mortensen 1998). Bu nedenle doğum sonrasında olabilecek en kısa sürede koruyucu sağaltıma başlamak gerekir.

Koruma ve yineleme sağaltımında kullanılan çoğu ilacın gebelikte kullanılmalarının teratojenik etkilerinin olması veya fetusa etkileri ile ilgili bilgilerin sınırlı olma-

sı ve yine bu ilaçların süte geçmeleri ve bunun bebekte doğurabileceği etkiler ile ilgili bilginin yetersiz olması hekimler için klinik ve etik çıkmazlar oluşturmaktadır. Gebelik ve lohusalık dönemlerinin hastalığın yinelemesi için bir risk oluşturduğu ve yineleyen hastalığın da gebelikte fetusa zarar verebileceği, lohusalıkta ise anne-bebek ilişkisini olumsuz yönde etkileyebileceği de unutulmamalıdır. İki uçlu hastaların %45'inin gebe kalma planlarından söz ettiğinde, hekimlerin gebe kalmamalarını tavsiye ettiklerini belirttiklerini bildirmeleri (Viguera ve ark. 2002) aslında bu konunun hekimleri ne kadar zorladığının açık bir göstergesidir.

Bu derlemede güncel çalışmalar ve sağaltım kılavuzları ışığında iki uçlu bozuklukların gebelik, lohusalık ve emzirme dönemlerindeki sağaltım planlarına yönelik olarak elde edilen veriler sunulacaktır. İlk olarak gebelikte yineleme geliştiğinde sağaltımda kullanılan ilaçların anne ve fetus üzerindeki etki ve yan etkileriyle, yinelemenin oldukça sık görüldüğü lohusalık ve emzirme dönemindeki sağaltım seçeneklerinin etki ve yan etkileri değerlendirilecektir. Gebe kalmak isteyen iki uçlu hastaların gebeliği planlanırken, gebelikte, lohusalıkta sağaltımı yapılırken dikkate alınması gereken noktalar tartışılacaktır. Bu derlemede; oldukça kapsamlı olduğundan ayrı bir gözden geçirme yazısının konusu olan, gebelerde antidepresan ve benzodiyazepin kullanımı ele alınmamıştır.

## YÖNTEM

Medline/Pubmed, Proquest, Cochrane, PsychINFO, EBSCOHost veri tabanlarında 1965 ve 29.10.2009 tarihleri arasında yer alan İngilizce yayınlar "pregnancy, pregnant, lactation, breastfeeding, postpartum" ile "psychotropic drugs, bipolar disorder, antipsychotics, antiepileptic drugs, anticonvulsants, mood stabilizers, electroconvulsive therapy, ECT, risperidone, clozapine, olanzapine, aripiprazole, quetiapine, ziprasidone, lamotrigine, lithium, carbamazepine, oxcarbazepine, valproate" anahtar sözcüklerinin farklı bileşimleriyle taranmıştır. Ulaşılan yayınlar değerlendirilerek gözden geçirme için uygun olanları ele alınmıştır. Elde edilen yayınların kaynakları incelenerek, aramada belirlenemeyen ancak konuyla ilgili diğer yayınlara da ulaşılmıştır.

### Sağaltım Seçeneklerinin Anne ve Bebek Üzerinde Oluşturduğu Risklerin Değerlendirilmesi

#### 1. Duygudurum dengeleyicileri

İki uçlu bozukluğun sağaltımında en önemli yere sahip olan duygudurum dengeleyicilerinin gebelikte kullanılmalarına ilişkin olarak diğer psikotrop ilaçlardan daha

**TABLO 1.** Psikotropaların Gebelik ve Emzirme Döneminde Risklerinin Sınıflaması.

	Gebelik Risk Sınıfı <sup>1</sup>	Emzirme Risk Sınıfı <sup>2</sup>
Lityum	D	L4
Valproat	D	L2
Karbamazepin	D	L2
Lamotrijin	C	L3
Haloperidol	C	L2
Klorpromazin	C	L3
Zuklopentiksol	C	L3
Klozapin	B	L3
Olanzapine	C	L2
Ketiapin	C	L2
Risperidon	C	L3
Aripiprazol	C	L3
Ziprasidon	C	L4

<sup>1</sup>Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) belirlediği gebelik risk sınıflaması: A, kontrollü çalışmalarda risk saptanmamıştır; B, insanlarda risk oluşturduğuna dair kanıtlar yoktur; C, risk oluşumu dışlanamamaktadır; D, risk oluşturduğunda dair kanıtlar mevcuttur; X, gebelikte kontrendikedir.

<sup>2</sup>Emzirme risk sınıflaması: L1, en güvenilir; L2, daha güvenilir; L3, kısmen güvenilir; L4, muhtemelen zararlı; L5, kontrendike (Hale 2008).

fazla bilgi bulunmaktadır. Bunun nedeni, lityumun uzun yıllardır kullanılıyor olması, diğer duygudurum dengeleyicilerinin de anti epileptik olmasıdır; çünkü valproat, karbamazepin ve lamotrijin ile ilgili bilgiler, gebe epilepsi hastalarının araştırılmasından elde edilmiştir.

### 1.a. Lityum (Li)

Li, plasentadan serbestçe fetusa geçer ve fetal Li düzeyi anne serum Li düzeyi ile aynı olur. Öte yandan, fetusun böbrek gelişimi yeterli olmadığı için renal klirensi azdır ve Li yarılanma süresi uzundur; yani annenin serum Li düzeyleri sağaltıcı aralıkta olsa bile fetal Li düzeyi toksik düzeylerde olabilir (Kozma 2005).

Önceki çalışmalarda, Li kullanımının fetus üzerinde; triküspid kapağın sağ ventriküle doğru yer değiştirdiği ve çeşitli derecelerde olmak üzere sağ ventrikül hipoplazisinin eşlik ettiği Ebstein anomalisi başta olmak üzere ciddi kardiyovasküler malformasyonlara yol açma olasılığının sağlıklı nüfusa göre 400 kat artırdığı bildirilmiştir (Schou ve ark. 1973). Ebstein anomalisi gelişme riski özellikle gebeliğin ikinci ile altıncı haftalarındaki Li

kullanımıyla artmaktadır (Gentile 2006a). Yakın tarihli çalışmalarda ise Li kullanımı sonrası Ebstein anomalisi gelişiminin risk oranının önceki çalışmalara kıyasla daha düşük ancak yine de normal popülasyona oranla 20-40 kat daha fazla ve %0,05-0,1 sıklığında olduğu bildirilmiştir (Jacobson ve ark. 1992, Cohen ve ark. 1994). Ebstein anomalisi dışında Li'ye maruz kalmış bebeklerde kalp ve pulmoner damar anormallikleri de bildirilmiştir (Kozma 2005). Gebelikte lityum kullanımının teratojeniteyle bağlantısını değerlendiren sistematik bir derlemede ise Li'nin major malformasyon (MM) görülme riskini arttırmadığı, kardiyovasküler hastalık görülme riskini ise görece çok düşük bir oranda arttırdığı vurgulanmıştır (Yacobi ve Ornoy 2008).

Li kullanımının yol açtığı diğer fetal ve yenidoğan komplikasyonları arasında prematür doğum, nefrojenik diabetes insipidus, hidroamniyoz (Zegers ve Andriesten 2003), siyanoz ve hipotoni ile karakterize gevşek bebek sendromu (Kozma 2005), geçici nörogelişimsel kusurlar, tiroid işlevi bozuklukları (Schou ve ark. 1973, Frassetto ve ark. 2002) ve düşük doğum ağırlığı (Jacobson ve ark. 1992) sayılabilir ancak bu komplikasyonların gelişme sıklıkları bilinmemektedir.

Eğer gebelikte Li kullanımına devam edilecekse fetus ve anne açısından dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Gebelikte, özellikle ikinci üçayda (trimester) glomerüler filtrasyon hızı arttığından Li'nin daha fazla ve hızlı atılması sağaltıcı doz aralığının tutturulması için daha yüksek miktarda ve sık aralıklarla bölünmüş dozlarda Li kullanımını gerektirmektedir. Gebelik sırasında Li kan düzeyini yükseltebilecek durumlara (sodyum kısıtlaması, diüretik kullanımı) dikkat edilmelidir. Doğumun hemen ardından vasküler hacimdeki ani düşmeden dolayı oluşabilecek toksik etkiden korunmak için doğumun hemen öncesinde Li'nin yarıya veya dörtte bir doza azaltılması önerilmektedir (Yonkers ve ark. 2004). Göbek kordonu kanında bulunan Li düzeyi anne kan düzeyine eşittir (Newport ve ark. 2005). Bu yüzden gebelik boyunca ve hemen sonrasında Li kan düzeyleri yakından takip edilmelidir. Uzamış doğumlarda yeterli hidrasyonun sağlanması amacıyla hastaya damar içi sıvılar verilmesi düşünülebilir. Aynı zamanda fetusun ilk üçayda Li'ye bağlı zararlı etkilerle karşı karşıya kalma ihtimalini göz önünde bulundurarak, 16 ile 20. haftalar arasında yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi ile inceleme gereklidir (Jacobson ve ark. 1992, Cohen ve ark. 1994, Altshuler ve ark. 1996, Yonkers ve ark. 2004).

Amerikan Pediatrik Akademisi tarafından yapılan önerilerde emziren annelerde Li kullanımı eskiden

kesin olarak kontrendike olarak bildirilirken iken son yıllarda dikkatli kullanılmasına yönelik uyarı yapılmaktadır (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs 2001). Li, anne sütünde anne serum düzeylerine göre %24-72 oranında bulunur (Chaudron ve Jefferson 2000, Burt ve ark. 2001). Serum düzeylerinde “yarılar kuralı” geçerlidir; yani, bebek serum düzeyi anne sütü düzeyinin yarısı, anne sütü düzeyi ise anne serum düzeyinin yarısıdır (Viguera ve ark. 2007). Öte yandan yeni doğanlarda ateşli hastalıkla hızla gelişebilen dehidratasyonda Li düzeylerinin hızla yükselebileceği ve Li'nin yeni doğan üzerindeki etkilerinin bilinmiyor olması da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden yakın zamana kadar sütteki ve/veya yeni doğandaki Li düzeylerinin takibi önerilmekte (Yonkers ve ark. 2004) iken şu anda Li düzeylerinin takibi önerilmemektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). Li'ye bağlı yan etkiler nedeniyle anne sütüyle Li'ye maruz kalan bebeğin tiroid işlevleri ve böbrek klirensi de 6. haftaya kadar haftada bir, sonra 2 ile 3 haftada bir izlenmelidir (Viguera ve ark. 2007).

### 1.b. Valproat (VPA)

İki uçlu bozukluğunun sürdürüm sağaltımında yaygın olarak kullanılan VPA'nın gebelikteki kullanımının fetus üzerinde teratojenik ve toksik etkileri olduğu kabul görmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). Özellikle ilk üçayda VPA kullanımı sonucu nöral tüp defekti en sık görülen teratojenik etkidir (Wyszynski ve ark. 2005). Epilepsi hastalarında yapılan çalışmalarda, ilk üçayda VPA kullanımı sonrası nöral tüp defekti görülme oranının %3,8-9 arasında değiştiği gösterilmiştir (Samren ve ark. 1997, Kennedy ve Koren 1998, Morrow ve ark. 2006). Gebelik sırasında VPA'ya maruz kalanlarda görülen diğer malformasyonlar iskelet anomalileri, septo-optik displazi, (McMahon ve Braddock 1998) ve konjenital kalp defektleridir (Thisted ve Ebbesen 1993, Sodhi ve ark. 2001). Epikantik kıvrım, düz nazal köprü, küçük burun ve dışa dönük burun delikleri, uzun ince üst dudak ile kalın alt dudakın görüldüğü fasyal anomaliler, eklem deformiteleri ile nörogelişimsel kusurların eşlik ettiği “fetal VPA sendromu” da tanımlanmıştır (Moore ve ark. 2000, Williams ve Hersh 1997). Gebelikte VPA'nın tek başına kullanımı sonrası bebekte MM oluşma oranı çeşitli çalışmalarda %5,8 ile 20,3 arasında bildirilmiştir (Morrow ve ark. 2006, Wyszynski ve ark. 2005, Wide ve ark. 2004, Samren ve ark. 1997, Samren ve ark. 1999, Kaneko ve ark. 1999, Artama ve ark. 2005, Meador ve ark. 2006, Vajda ve Eadie 2005, Vajda ve ark. 2007a). Türkiye'de

yürütülen bir çalışmada ise VPA kullanan 15 gebeliğin ikisinde (13.33%) bebekte MM olduğu saptanmıştır (Eroglu ve ark. 2008). Bu çalışmaların hepsinde topluma göre MM görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. VPA'nın MM oluşturma riskinin doza bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (Omtzigt 1992, Samren ve ark. 1997, Samren ve ark. 1999, Mawer ve ark. 2002, Artama ve ark. 2005, Meador ve ark. 2006, Morrow ve ark. 2006 Vajda ve ark. 2007a). Öte yandan MM görülen gebeliklerle görülmeyenlerin VPA dozunun kıyaslandığı bir çalışmada doz açısından farklılık bulunmamıştır (Wyszynski ve ark. 2005).

VPA ile ilişkilendirilmiş toksik belirtiler arasında afibrinojemi, hipoglisemi, fetal hepatotoksisite, intrauterin hemoraji sayılabilir (Majer ve Green 1987, Kennedy ve Koren 1998, Thisted ve Ebbesen 1993). Gebelikte VPA kullanımı sonrası çocuklarda nörogelişimsel kusur görülme riski artmıştır (Meador 2007, Thomas ve ark. 2008, Eriksson ve ark. 2005). Gebelikte VPA'ya maruz kalan çocukların sözel IQ düzeylerinin diğer anti epileptiklere maruz kalan çocuklara ve topluma göre daha düşük olduğu bulunmuştur (Adab ve ark. 2004, Meador ve ark. 2007). VPA'ya maruz kalan bebeklerin büyüdüklerinde özel öğrenime daha çok gereksinim duydukları da bildirilmiştir (Meador ve ark. 2007).

Hasta gebelik öncesinde eğer duygudurum dengeleyici olarak VPA kullanılıyorsa, kesilmesi veya başka bir duygudurum dengeleyici ile değiştirilmesi önerilmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). Öte yandan planlı olmayan gebeliklerde fetus, VPA ile ilk üçayda karşılaşmaktadır. Her ne kadar gebelikteki folik asit desteğinin nöral tüp defekti oluşma riskini azalttığı bilinse de, folik asit desteğinin ne kadar koruyucu olduğu belli değildir (Nambisan ve ark. 2003, Vajda ve ark. 2003). Yine de, anti epileptik kullanan ve nöral tüp defekti gelişme riski olan gebelerde, gebelik öncesi 3 ay ve gebelik süresinde 4-10 mg/gün dozlarında folik asit önerilmektedir (Yonkers ve ark. 2004).

Lohusalıkta VPA kullanan annelerin sütlerindeki VPA oranı anne serum düzeyinin %10-40'ı arasında değişmektedir (Von Unruh ve ark. 1984, Chaudron ve Jefferson 2000, Kuller ve ark. 1996). Gebelik boyunca VPA kullanan annelerin sütlerindeki VPA miktarının giderek azaldığı izlenmiştir (Von Unruh ve ark. 1984). Anne sütü ile VPA'ya maruz kalan bir bebekte trombotopenik purpura ve anemi geliştiği gözlenmiştir (Stahl ve ark. 1997). Epileptik annelerin anti epileptik kullanımına rağmen emzirmeleri desteklenmektedir (Holmes ve ark. 2001, ACOG Practice Bulletin. 2008).

### 1.c. Karbamazepin (KBZ)/Okskarbazepin (OKBZ)

KBZ'de VPA gibi teratojen kabul edilmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). Epilepsi hastalarında yürütülen çalışmalarda gebelikte KBZ'ye maruz kalan bebeklerde nöral tüp defekti gelişme oranı %0,5 ile 1 (Jones ve ark. 1989, Rosa 1991) arasında değişmekte iken MM görülme oranı ise %2,2-7,9 arasında bildirilmiştir (Morrow ve ark. 2006, Artama ve ark. 2005, Vajda ve ark. 2007b, Samren ve ark. 1999, Wide ve ark. 2004, Holmes ve ark. 2001, Kaneko ve ark. 1999, Matalon ve ark. 2002, Samren ve ark. 1997). İngiltere'de yapılmış bir başka çalışmada ise MM görülme riskinin artmadığı gösterilmiştir (Morrow ve ark. 2006). Öte yandan, yakın tarihli bir metaanalizde gebelikte KBZ'nin tek başına kullanımının MM oluşma riskini 4.6 kat arttırdığı da bulunmuştur (Meador ve ark. 2008). Türkiye'de yürütülen prospektif bir çalışmada da KBZ kullanan 46 gebenin üçünün (6.52%) bebeğinde MM saptanmıştır (Eroğlu ve ark. 2008). MM görülme sıklığındaki bu çelişkili sonuçların, çalışmalarda örneklem ve daha da belirleyici olarak yöntem farklılıklarından kaynaklandıkları öngörülebilir.

KBZ'ye maruz kalan bebeklerde görülen malformasyonlar arasında nöral tüp defektleri, kraniofasyal kemik defektleri, üriner sistem defektleri, kardiyovasküler sistem defektleri, nörolojik gelişimsel gerilik ve yarık damak/dudak sayılabilir (Jones ve ark. 1989, Ornoy ve Cohen 1996, Dodd ve Berk 2006, Matalon ve ark. 2002). KBZ kullanımının bebeklerde koagülopati defekti görülme riskini artırdığı da gözlenmiştir (Kaneko ve ark. 1999). Olgu bildirimlerinde, gebelikte KBZ kullanımıyla ilişkilendirilmiş diğer belirtiler arasında geçici kolestatik hepatit, direkt hiperbilirubinemi ve düşük doğum ağırlığı sayılabilir (Diav-Citrin ve ark. 2001, Frey ve ark. 1990, Merlob ve ark. 1992). Gebelikte KBZ kullanımı sonrası çocuklarda nörolojik kusurların oluşmadığı, zekâ düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Wide ve ark. 2002, Gaily ve ark. 2004, Adab ve ark. 2004).

Gebelikte, KBZ'nin atılım hızının gebelik öncesine göre kısmen arttığı ancak düzeylerinin gebelik öncesine göre çok da değişmediği gösterilmiştir (Yerby ve ark. 1992, Tomson ve ark. 1994). Gebelikte öncelikle KBZ tercih edilmemesi, (ACOG Practice Bulletin. 2008) ama eğer kullanılacaksa gebelik boyunca düzenli olarak serum ilaç düzeylerinin takibine devam edilmesi önerilmektedir. KBZ kullanımının vitamin K eksikliğine yola açarak bebekte orta hat yüz gelişim anomalileri ve pıhtılaşma bozuklukları oluşturabileceği düşünülmektedir.

KBZ kullanan gebelere, gebeliklerinin son ayında vitamin K'nın 20 mg/gün ağız yoluyla verilmesi önerilmektedir (Yonkers ve ark. 2004). Öte yandan, günümüzde doğumun hemen sonrasında her yenidoğana vitamin K'nın parenteral yolla 1 mg uygulandığı göz önüne alındığında, KBZ'ye maruz kalmış yenidoğanlarda hemorajik bir hastalık gelişme riskinin olup olmadığına dair net bir yanıt verebilmek mümkün değildir (Choulika ve ark. 2004).

KBZ'ye benzer bir molekül olan OKBZ, epoksit metabolitinin olmayışı ve kendi metabolizmasını indüklememesi dolayısıyla; gebelikte KBZ'ye kıyasla daha güvenli bir profile sahip olabileceği öne sürülmüştür. Buna ek olarak, gebelikte OKBZ kullanımı ile ilgili olarak, az sayıda epilepsi hastasıyla yapılan sınırlı çalışmalar mevcuttur. OKBZ kullanan 55 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada sadece OKBZ kullanan 35 gebenin hiçbirinin bebeğinde MM saptanmazken (Meischenguiser ve ark. 2004), bir diğer çalışmada 37 gebeliğin ikisinde bebeklerde ventriküler septal defekt olduğu saptanmıştır (Sabers ve ark. 2004). Gebelikte OKBZ'ye maruz kalan 248 gebe değerlendirildiğinde altısında (%2,4) MM saptandığı ve bunun da normal popülasyondaki MM sıklığından farklı olmadığı öne sürülmüştür (Montouris 2005).

Gebelikte glukronidasyonun hormonal değişikliklerden etkilendiği göz önüne alındığında OKBZ metabolizmasının da hızlanmış olduğu öne sürülebilir. Gebelik boyunca OKBZ'nin monohidroksi türevinin konsantrasyonunun %64 ile %72 arasında azaldığı görülmüştür (Christensen ve ark. 2006).

Anne sütündeki KBZ miktarının annenin serumundaki KBZ'ye oranı %7 ile 95 arasında iken bebekteki serum seviyelerinin annenin serum seviyelerine oranı %6 ile 65 arasında değişiklik gösterir (Chaudron ve Jefferson 2000). KBZ kullanan ve emziren annelerin çocuklarında geçici kolestatik hepatit (Frey ve ark. 2002) ve hiperbilirubinemi (Merlob ve ark. 1992) geliştiğine dair olgu bildirimleri vardır. Anne sütü ile KBZ'ye maruz kalan bebeklerin karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı takibinin yapılması önerilmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). KBZ kullanırken emzirmenin güvenilir olabileceği düşünülmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008). OKBZ'nin anne sütü/serum oranı ise bir olguda 0.50 olarak gösterilmiş, OKBZ kullanırken emziren annenin çocuğunda herhangi bir beklenmeyen olayla karşılaşmamıştır (Gentile 2003).

#### 1.d. Lamotrijin (LMT)

Gebe iki uçlu hastalarla yapılan çalışma, LMT'nin gebelikteki depresyon dönemlerine karşı koruyucu etki gösterebileceğine dikkat çekmiştir (Newport ve ark. 2008a).

Epilepsi hastalarıyla yürütülmüş olan gebelikte LMT kullanımının etkilerini araştıran çalışmaların her ne kadar çelişkili sonuçları olsa da, LMT'nin diğer sağaltım seçeneklerine göre görece daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir (ACOG Practice Bulletin. 2008).

Epilepsi tanısıyla takip edilen gebe hastaların kaydı ile yürütülen beş büyük çalışmada LMT kullanan gebelerin bebeklerinde MM görülme sıklığının %1,0 ile 3,2 arasında değiştiği bulunmuştur (Meador ve ark. 2006, Vajda ve ark. 2007b, Holmes ve ark. 2008, Cunningham ve ark. 2007, Morrow ve ark. 2006). Toplumda MM görülme oranının %3 ile 4 arasında değiştiği göz önüne alındığında LMT'nin gebelikte teratojenik etkisinin olmayabileceği öne sürülebilir (New York State Department of Health. 2005). Yakın tarihli bir meta-analizde gebelikte LMT'nin tek başına kullanımının MM oluşturma riski 2,91 olarak bulunmuştur (Meador ve ark. 2008).

Bir çalışmada LMT kullanımı ile yarı damak/dudak görülme riskinin artmış olduğu gösterilse de (Holmes ve ark. 2008), diğer çalışmalarda belirli bir MM ile LMT kullanımı arasında ilişki gösterilememiştir. Sadece LMT kullanımının yarı damak/dudak oluşumuyla ilişkisini değerlendiren bir başka çalışmada da LMT kullanımı ile yarı damak/dudak oluşumu arasında bir ilişki bulunmamıştır (Dolk ve ark. 2008). Öte yandan, LMT zayıf neonatal adaptasyon ve trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir (Morrow 2003). Gebelikte kullanılan LMT dozunun artışıyla MM görülme riskinin yükseldiğini öne süren çalışmalar (Morrow ve ark. 2006) olmasına karşın bu ilişkiyi doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur (Cunnington ve ark. 2007).

LMT'nin gebelikteki kullanımı sırasında karaciğerden atılımının %65 ile 230 arasında arttığı ve kan düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (Tran ve ark. 2002, Pennell ve ark. 2004, Pennell ve ark. 2008). Her ne kadar ülkemizde serumdaki LMT düzeyleri takip edilemese de gebelik sırasında serum düzeyinin yakın takibi önerilmektedir. Öte yandan gebeliğin sona ermesiyle karaciğerden atılımının hızla normale döndüğü ve toksisite belirtileri görülebildiği bildirilmiştir (Tran ve ark. 2002, De Haan ve ark. 2004). Bu yüzden lohusalığın ilk haftası içinde LMT'nin gebelik öncesi dozuna düşülmesi önerilmektedir (Pennell ve ark. 2008).

LMT'nin anne sütü/serum oranının çeşitli çalışmalarda 0,35 ile 0,65 arasında değiştiği gösterilmiştir (Ohman ve ark. 1998, Ohman ve ark. 2000, Liporace ve ark. 2004, Gentile 2005, Newport ve ark. 2008b). Emziren bazı annelerin çocuklarındaki LMT düzeyleri sağaltıcı düzeylere ulaşsa da, çocuklarında beklenmeyen olay görülmemiştir (Liporace ve ark. 2004, Newport ve ark. 2008b). LMT kullanan ve emzirmeye devam eden annelerin çocuklarının değerlendirildiği bir çalışmada sekiz çocuğun yedisinde hafif düzeyde trombositoz görülsede, takiplerinde herhangi bir beklenmeyen olayla karşılaşılmamıştır (Newport ve ark. 2008b).

## 2. Antipsikotikler

### 2.a. Birinci Kuşak Antipsikotikler (BKA)

BKA'lere ilişkin çok çalışma olmasına karşın kullanım amaçları hiperemezis gravidarum tedavisi olduğundan dozları oldukça düşüktür. Ayrıca bu çalışmalarda antipsikotikler düşük tehdidine karşı da kullanılmıştır. Gebelikte kullanımıyla ilgili en iyi bilinen BKA'lerden biri de klorpromazindir. Hiperemezis gravidarum tedavisi amacıyla fenotiyazinlerin kullanıldığı çalışmalarda klorpromazin (KPZ) kullanımıyla MM görülme sıklığında artış gösterilmemiştir (Slone ve ark. 1977, Miklovich ve Van den Berg 1976). Sistematik bir derlemede de KPZ'nin MM riskini arttırmadığı yönünde sonuçlar olduğu belirtilmiştir (Gentile 2008a). Öte yandan gebeliğin dördüncü ve onuncu haftalarında fenotiyazinlere maruz kalmanın bebekte MM riskini arttırdığı da gösterilmiştir (Edlund ve Craig 1984, Altshuler ve ark. 1996). Sistematik bir derlemede sunulan, gebe psikotik hastaların değerlendirildiği ender çalışmalardan birinde gebelik boyunca KPZ kullanan 52 hasta ile ilaç kullanmayan 110 psikotik hastanın kıyaslandığında iki grup arasında MM oluşumu oranlarında fark bulunamazken; topluma göre iki kat fazla MM bildirilmiştir (Gentile 2008a). Bu sonuç, bebekte MM oluşumunun sadece ilaç değil aynı zamanda mevcut hastalık, fazla sigara kullanımı, yetersiz gebelik bakımı gibi değişkenlerden de ciddi şekilde etkilendiğini göstermektedir (Sacker ve ark. 1996, Bennedsen ve ark. 1999, Howard ve ark. 2003).

Hiperemezis gravidarum tedavisi amacıyla haloperidol (HAL) (ortalama 1,2 mg) kullanılan bir çalışmada MM riskinin artmadığı, doğum ağırlığı ve gebelik süresinin etkilenmediği görülmüştür (Van Waes ve Van de Velde 1969). Gebelikte HAL kullanımı sonrası uzun malformasyonları oluştuğuna dair olgu bildirimleri mevcuttur. Butirofenonların değerlendirildiği yakın tarihli,

ileriye dönük, kontrollü bir kohort çalışmasında ise gebelikte ağızdan 2,25-10 mg/gün veya kas içine enjeksiyon yolu ile 100mg/ay HAL kullanımı sonrası oluşan MM oranının normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir (Diav-Citrin ve ark. 2005). Aynı çalışmada butirofenonların kullanımıyla erken doğumda artış, düşük gebelik yaşı ve düşük doğum ağırlığı geliştiği gözlemlenmiştir. Bir başka yakın tarihli çalışmada ise gebelik süresinde HAL'e maruz kalan 78 bebeğin ikisinde (%2,6) MM bulunmuştur (Reis ve Kallen 2008). Aynı çalışmada züklopentiksole maruz kalan 75 bebeğin sekizinde (%10,7), flupentiksole maruz kalan 101 bebeğin beşinde (%5) MM geliştiği bulunmuştur.

BKA'ların gebelikte kullanımıyla gelişen fetal ve neonatal toksisite belirtileri arasında nöroleptik malign sendrom, diskinezi gibi ekstrapiramidal belirtiler, yenidoğan sarılığı, doğum sonrası bağırsak tıkanıklığı, aritmi, beslenme ve solunum problemleri (Collins ve Comer 2003, Diav-Citrin ve ark. 2005) sayılabilir. BKA'ların bebekte yol açtığı bu belirtileri değerlendirirken, bazı olgularda antipsikotiklerle beraber antikolinergiklerin, antihistaminergiklerin kullanıldığı ve belirtilerin gelişiminde bu ajanların da payı olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Gebelikte BKA'ya maruz kalmış çocukların nörogelişiminin izlendiği bir çalışmada dört yaşında değerlendirilen IQ skorları açısından normal popülasyona göre belirgin bir farklılık göstermedikleri belirtilmektedir (Slone ve ark. 1977). BKA'ya maruz kalan çocukların beş yaşına kadar izlendiği bir başka çalışmada da kontrol grubuna göre nörogelişimsel bir farklılık bulunmadığı bildirilmektedir (Edlund ve Craig 1984). Bazı uzmanlar bu ilaçların gebelikteki etkileri ve riskleri uzun yıllardır bilindiği için, gerek İKA gerek duygudurum dengeleyicilere göre daha az risk taşıdığını öne sürmektedir (Altschuler ve ark. 1996). Antipsikotiklerle iyilik dönemindeki iki uçlu hastalarda duygudurum dengeleyici yerine gebelik boyunca veya ilk üçayda, bir BKA seçilmesi de kimi uzmanlarca önerilmektedir (Yonkers ve ark. 2004).

BKA kullanan emziren annelerde yapılmış bir çalışmada HAL için anne sütü/serum oranı ilk süt için 2,8, son süt için 3,6; KPZ için ise ilk süt için 1,2, son süt için 1,6 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki bebeklerin hiçbirinde toksik belirti gözlenmezken KPZ ve HAL birlikte kullanan üç annenin çocuğunda 12-18. aylarda nörogelişimsel gecikme gözlenmiştir. Tek antipsikotik kullanan dokuz annenin çocuğunda ise nörogelişimsel bir gecikme saptanmamıştır. Öte yandan, KPZ kullanan ve emzirmeye devam eden bir annenin çocuğunda uyku hali ve letarji bildirilmiştir (Wiles 1978). Bu yüzden bazı

uzmanlar emzirme döneminde KPZ kullanımından kaçınılması gerektiğini öne sürmektedir (Winans 2001).

## 2.b. İkinci Kuşak Antipsikotikler (İKA)

Son yıllarda iki uçlu duygudurum bozukluklarının tedavisinde giderek artan oranda kullanılan İKA'nın gebelikte ve lohusalıkta kullanımı ile ilgili bilgiler giderek artmakla birlikte gene de sınırlıdır. Gebelikte klozapin (KLZ), olanzapin (OLZ), ketiapin (KTP) ve risperidon (RİS) kullanımını inceleyen 151 gebe ile yapılmış olan ileriye dönük bir kohort çalışmasında 22 spontan düşük (%14,5), 15 terapötik kürtaj (%9,9), 4 ölü doğum (%2,6) görülürken sadece bir bebekte MM oluşumu (%0,9) gözlenmiştir (McKenna ve ark. 2005). Antipsikotik kullanan gebelerin bebeklerinde, kontrol grubundakilere göre daha fazla oranda düşük doğum ağırlığı saptanmıştır (McKenna ve ark. 2005). Öte yandan, bir diğer çalışmada ise İKA maruz kalan bebeklerde BKA'ya maruz kalan ve ilaca maruz kalmayan bebeklere göre daha yüksek doğum ağırlığı bildirilmiştir (Newham ve ark. 2008). İKA kullanan 16 gebenin bebeklerinin geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada ise gebelik yaşına göre doğum ağırlığında bir farklılık bulunmamıştır (Wichman 2009). Olgu bildirimlerinde ve az sayıdaki hasta ile yapılmış olgu serisi çalışmalarında gebelikteki KLZ kullanımı sonrası MM, gebeliğe ilişkin metabolik problemler ve perinatal beklenmeyen olaylar bildirilmiştir (Gentile 2008a, Reis ve Kallen 2008). Bu örneklerin yanında KLZ kullanımı sonrası beklenmeyen olay ve MM ile karşılaşmadığına dair olgu bildirimleri de mevcuttur (Barnas ve ark. 1994, Duran ve ark. 2008). OLZ'ye maruz kalan 80 yenidoğanın üçünde (%3,8) MM gösterilmiştir (Reis ve Kallen 2008). Bir başka çalışmada ise OLZ'ye maruz kalan 60 bebeğin birinde MM bildirilmiştir (McKenna ve ark. 2005). Sistematik bir derlemede Lilly firmasının veritabanının ilk raporunda OLZ'nin gebelikte kullanımında MM görülmediği bildirilse de veritabanının genişletilmesinden sonra MM görülen olgular bildirildiği ancak MM oranının normal popülasyondan farklı olmadığı belirtilmektedir (Gentile 2008a). Olgu bildirimlerinde gebelikteki OLZ kullanımı sonrası MM, başta diyabet olmak üzere metabolik komplikasyonlar, doğum sonrası beklenmeyen olaylar bildirilmiştir (McKenna ve ark. 2005, Yeshayahu 2007, Vemuri ve Rasgon 2007, Reis ve Kallen 2008). Öte yandan, OLZ kullanımı sonrası beklenmeyen olay ve MM görülmediğine dair olgu bildirimleri de mevcuttur (Mendhekar 2002, Sharma ve ark. 2006). Antipsikotiklerin plasental geçişinin (göbek kordonu/maternal serum konsantrasyonu) değerlendirildiği yakın tarihli bir çalışmada OLZ'nin

plasental geçişi %72,1 olarak bulunmuştur (Newport ve ark. 2007). Aynı çalışmada OLZ kullanılan 14 gebeliğin dördünde, bebekte düşük doğum ağırlığı saptanmıştır. Bu çalışmada OLZ'nin en yüksek, KTP'nin ise %23,8 ile en düşük plasenta geçişine sahip olduğu gösterilmiştir. Sistematik bir derlemede, Astra Zeneca firmasının veritabanından edinilen veriye göre doğum öncesi KTP'ye maruz kalan 151 bebeğin sekizinde belirli bir kalıba uymayan ve birbirinden farklı MM görüldüğü belirtilmektedir (Gentile 2008a). Öte yandan, gebelikte KTP kullanımı sonrası beklenmeyen olay ve MM görülmediğine dair olgu bildirimleri ve serileri de mevcuttur. (McKenna ve ark. 2005, Gentile 2006b, Newport ve ark. 2007, Cabuk ve ark. 2007, Twaites ve ark. 2007, Reis ve Kallen 2008). RİS'in plasental geçişi %49,2 olarak saptanmıştır (Newport ve ark. 2007). RİS kullanan 51 gebenin ikisinde (%3,9) MM görülürken, bir başka çalışmada RİS kullanan 49 gebelikte MM saptanmamıştır (McKenna ve ark. 2005). Amisülpirid ve sertindolon gebelikteki kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Gebelikte antipsikotik kullanımını inceleyen bir olgu serisinde ise ziprasidona maruz kalan bir bebekte beklenmeyen olay ile karşılaşmadığı belirtilmiştir (Wichman 2009). Gebeliklerinde aripiprazole maruz kalan üç olgudan ikisinde MM ve nöronal gelişim geriliği gözlenmezken bir olguda zayıf neonatal adaptasyona bağlı geçici belirtiler bildirilmiştir (Mendhekar ve ark. 2006, Mervak ve ark. 2008).

Lohusalıkta başlayan manik ve karma dönemlerin sağaltımı sıklıkla antipsikotik kullanımını gerektirmektedir. KLZ her ne kadar ilk İKA olsa da emzirme dönemindeki kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. KLZ'nin anne sütü/serum oranının 4,3 ile 2,8 arasında değiştiği gösterilmiştir (Barnas ve ark. 1994). KLZ kullanırken emziren dört anneden ikisinin bebeklerinde hiç beklenmeyen olay gelişmezken, birinde aşırı sedasyon, diğerinde ise emzirmenin kesilmesiyle gerileyen agranulositoz görülmüştür (Trixler ve Tenyi 1997). Emzirme döneminde KLZ kullanımı gerek anne sütü/serum oranının kabul edilecek sınırların üstünde olması, gerekse agranulositoz gibi bebeğin yaşamını tehdit eden ciddi beklenmeyen olayların görülmesi nedeniyle önerilmemektedir (Winans 2001, Gentile 2008b). OLZ'nin anne sütü/serum oranı 0,1-0,84 arasında görülürken bebekteki OLZ düzeylerinin ölçülemeyecek derecede az olduğu bildirilmiştir (Croke ve ark. 2002, Gardiner ve ark. 2003). Sistematik bir derlemede; Lilly firmasının veritabanında bulunan bilgilere dayanarak emzirme döneminde OLZ kullanımının bebekte ekstrapiramidal belirtiler de dahil olmak üzere çeşitli beklenmeyen olaylara yol açabildi-

ği ve bu nedenle emzirme döneminde kullanılmasının önerilmediği belirtilmiştir (Gentile 2008b). Öte yandan emzirme döneminde OLZ kullanan annelerin bebeklerinde beklenmeyen olay gelişmediğine dair de olgu serileri vardır (Croke ve ark. 2002, Gardiner ve ark. 2003). KTP'nin anne sütü/serum oranı bir çalışmada 0.29 olarak bulunmuş olup (Rampono ve ark. 2007), emzirme döneminde ketiapin kullanan annelerin bebeklerinde beklenmeyen olay ile karşılaşmadığına dair olgu bildirimleri mevcuttur (Gentile 2006b, Misri ve ark. 2006). Öte yandan KTP kullanan altı anneden ikisinin bebeklerinde nöronal gelişimin hafif derecede geciktiği bildirilmiştir (Misri ve ark. 2006). RİS'in anne sütü/serum oranlarının 0.21-0.42, aktif metaboliti olan 9-hidroksisrisperidonun ise 0.24-0.39 arasında değiştiği bulunmuştur ve RİS kullanırken emziren annelerin bebeklerinde beklenmeyen olay gelişmediğine dair olgu bildirimleri bulunmaktadır (Ratnayake ve Libretto 2002, Ilett ve ark. 2004, Aichhorn ve ark. 2005). Aripiprazol, ziprasidon ve sertindolon emzirme döneminde kullanımlarıyla ilgili bilgi yoktur.

### 3. Elektrokonvulsif terapi (EKT)

Gebelikte EKT uygulamasının özellikle şiddetli bir dönemin sağaltımında, çoklu ilaç kullanımına kıyasla daha az teratojenik etki yaratacağı düşünülmektedir. Yine de, gebelik sırasında EKT uygulanan olgu bildirimleri ve serilerinin geriye dönük değerlendirildiği bir derlemede 339 bebeğin 25'inde beklenmeyen olay geliştiği, bunların 11'inin bebeğin ölümü ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Anderson ve Reti 2009). Öte yandan bebek ölümlerinin yalnızca bir tanesi kesin, bir diğeri ise muhtemel olmak üzere EKT ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında EKT uygulanan 339 hastanın 20'sinin gebeliğinde komplikasyon oluşurken bunlardan sadece dördü kesin bir şekilde EKT ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, bu derlemeyi yorumlarken, 1941 yılından 2007 yılına kadar yayınlanmış olgu bildirimlerini kapsadığı ve 1941 yılından günümüze değin EKT uygulamalarının değiştiği de gözden kaçırılmamalıdır. Ne yazık ki, günümüzde gebelikte EKT uygulamasını inceleyen ileriye dönük kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Gebelikte EKT uygulaması sonrası erken doğum (Polster ve ark. 1999, Kasar ve ark. 2007), fetal kalp atım hızında değişiklik (DeBattista ve ark. 2003, Bozkurt ve ark. 2007) gibi EKT ile ilişkili olabilecek komplikasyonların bildirildiği yakın tarihte yayınlanmış olgu raporları, Maletzky'nin (2004) dört gebe depresyon hastasını içeren olgu serisinde olduğu gibi EKT uygulaması sonrası annede ve bebekte beklenmeyen



olay gelişmediği bildirilen örnekler mevcuttur. EKT uygulamasında anestetiklerin ve kas gevşeticilerinin kullanılmasının gebelikte anne ve bebek üzerinde yaratabileceği istenmeyen etkilerse bir diğer endişe duyulan noktadır. Kas gevşetici olarak kullanılan süksinilkolinin plasentadan önemsenmeyecek kadar az geçebildiği ve teratojenik etkilerinin olmadığı bilinmektedir (Anderson ve Reti 2009). Anestetik olarak kullanılan propofol, etomidat ve metohexitalin plasentadan geçmekte ve bebekteki ilaç seviyeleri annenin serum seviyelerine göre değişiklik göstermektedir (Anderson ve Reti 2009). Her üç anestetik de teratojeniteyle ilişkilendirilmemiştir. Gebelikte EKT uygulanırken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise gebelikte değişen östrojen/progesteron oranının teorik olarak epileptik nöbet oluşma eşiğini değiştirebileceğidir. EKT uygulamasında, anestetiklere de bağlı olarak gelişebilen faringeal salguların artışı ve vagal bradikardiyi önlemek için kullanılan atropininin, gebelerde zaten artmış olan gastrik regürjitasyon riskini özofageal sfinkterin tonusunu azaltarak daha da arttıracığı, beraberinde aspirasyon pnömonisi ve aynı zamanda fetal bradikardi riski oluşturacağı için gebelikte EKT uygulamasında kullanılması önerilmemektedir (Anderson ve Reti 2009, Yonkers ve ark. 2004). Aspirasyon pnömonisi riskini azaltmak için sodyum sitrat gibi parçacıklara ayrışmayan antiasitlerin EKT öncesi damar içi yoldan uygulanması önerilmektedir (Walker ve Swartz 1994, Yonkers ve ark. 2004). Gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki EKT uygulamalarında dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da ana damarların baskı altında kalarak fetal kanlanmanın bozulması ve beraberinde fetal kalp atımında değişikliklere yol açma olasılığıdır. EKT uygulamasında hastanın sağ kalçasının yükseltilmesi uterusun sola kayarak major damarlar üzerindeki baskısını kaldırarak bu riskleri azaltacaktır.

## ÖNERİLER

Üreme döneminde olan kadın hastaların sağaltımı önemlidir ve gebelikleri mutlaka önceden planlanmalıdır. İlaç başlanan kadın hastalara aktif doğum kontrol yöntemi önerilmelidir. Psikotrop ilaçların pek çoğu teratojendir (Tablo 1) ve ayrıca ani ilaç kesilmesi hastalık dönemlerinin alevlenmesine/tetiklenmesine yol açar. Duygudurum dengeleyicilerinin basamaklı kesilmesi aniden kesilmesine göre daha güvenlidir. Planlı gebelik için hastalık gidişi gözden geçirilir, mümkünse tek bir ilaca düşülür, en az bir yıllık iyilik dönemi hedeflenir. Gebelik sırasında valproat tercih edilmemelidir. Unutulmaması gereken nokta ise, hastanın yarar gördüğü ilacın gebelik-

te de yarar sağlayacağıdır. Hakkında yeterli bilgi olmayan ilaçların kullanımı uygun değildir. Gebelik sırasında hasta en azından aylık kontrollerle izlenmeli; ilaç kullanıyorsa kan düzeyi her ay kontrol edilmelidir. Yakınları hastalık konusunda bilgilendirilmelidir. Erken hastalık sinyalleri acil değerlendirilmelidir.

Bu sırada hastanın üreme işlevlerinin normal olup olmadığı (adet düzeni, üreme hormonları incelemeleri, ovulasyon takibi) kontrol edilir. Hastanın eşinin de üreme işlevleri (örneğin, spermogram) değerlendirilmelidir. Hasta ve eşi gebelik ve lohusalık döneminde hastalık gidişi, ilaçların teratojenik etkileri, ilaçsız izlemin riskleri ve gebelik sırasındaki izlem konularında bilgilendirilir.

Gebelik için planlama yapıldığında mümkünse ya da hasta ve yakını ilaçla gebe kalmayı istemiyorsa veya kabul etmiyorsa ilaçları kademeli (2 aydan kısa olmamak üzere) olarak kesilir. Hastanın ilaçsız izlemi mümkün olursa (alevlenme yaşamazsa) en azından organojenez döneminde (ilk 3 ay) hiçbir psikotrop ilaç kullanmaması planlanır. Hastaların büyük çoğunluğunda ilaç kesimi ya da ilaçsız izlem mümkün olmamaktadır ya da akut dönem sağaltımı için gebe hastalar başvurabilmektedir. Bu durumlarda gebelikte psikotrop ilaç kullanımı kaçınılmazdır.

İki uçlu bozukluğun ilk kez başlaması ya da yinelenmesi açısından lohusalık riskli dönemdir. Biyolojik değişkenler dışında uykusuzluk da lohusalık döneminde hastalık dönemini tetikleyebilir. Doğumdan hemen sonra daha önce yararlandığı duygudurum dengeleyici ilaç başlanmalıdır.

Emzirme planlanırken unutulmamalıdır ki tüm psikotropolar anne sütüne geçer. Anne sütünde annenin kullandığı ilacın ölçülememesi o ilacın anne sütünde olmadığını göstermez. Annenin kullandığı ilacın anne sütü alan bebeği etkilemesi ilacın emilimine, yarılanma ömrüne, serum doruk zamanına, anne dolaşımındaki düzeyine, proteine bağlanma oranına, molekül boyutuna, plazma ve süt pH'sına, ilacın su veya yağda çözünürlüğüne, bebeğin gelişimine, yaşam süresine, anne sütü dışında aldığı besinlere göre değişmektedir. Yine de hastaların büyük bir kısmında ilaç kullanımı ve emzirme mümkündür (Tablo 1).

Son söz olarak, iki uçlu bozukluğu olan ve doğurganlık dönemindeki kadın hastalara aktif korunma yöntemleri, gebe kalmak isteyenlere hastalık ve gebelik sırasında hastalığın sağaltımı ile bilgileri sunmalıyız ve doğum sonrası hastalık yinelenmesini önlemeyi öğretmeliyiz.

## KAYNAKLAR

- 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. (2008) *Obstet Gynecol*, 111:1001-20.
- Adab N, Kini U, Vinten J ve ark. (2004) The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 1575-83.
- Aichhorn W, Stuppaeck C, Whitworth AB (2005) Risperidone and breast-feeding. *J Psychopharmacol*, 19(2):211-3.
- Akdeniz F, Vahip S, Pirildar S ve ark. (2003) Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with bipolar disorder. *Psychopathology*, 36: 234-8.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP ve ark. (1996) Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*, 153: 592-606.
- Altshuler L, Richards M, Yonkers K (2003) Treating bipolar disorder during pregnancy. *Curr Psychiatry*, 2(7): 14-26.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (2001) Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 108: 776-89.
- Anderson EL, Reti IM (2009) ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*, 71: 235-42.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T ve ark. (2005) Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 64(11):1874-8.
- Baldessarini RJ, Tondo L (2008) Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord*, 10: 114-5.
- Barnas C, Bergant A, Hummer M ve ark. (1994) Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry*, 151(6):945.
- Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV ve ark. (1999) Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 175: 239-45.
- Bozkurt A, Karlıdere T, Isintas M ve ark. (2007) Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of psychotic depression in a pregnant patient. *J ECT*, 23:185-7.
- Burt VK, Suri R, Altshuler L ve ark. (2001) The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry*, 158: 1001-9.
- Cabuk D, Sayin A, Derinoz O ve ark. (2007) Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*, 10: 235-6.
- Chaudron LH, Jefferson JW (2000) Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry*, 61: 79-90.
- Choulika S, Grabowski E, Holmes LB (2004) Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol*, 190: 882-3.
- Christensen J, Sabers A, Sidenius P (2006) Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology*, 67: 1497-9.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW ve ark. (1994) A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*, 271: 146-50.
- Collins KO, Comer JB (2003) Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm*, 60: 2253-5.
- Croke S, Buist A, Hackett LP ve ark. (2002) Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5: 243-47.
- Cunnington M, Ferber S, Quartey G (2007) Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia*, 48:1207-10.
- DeBattista C, Cochran M, Barry JJ ve ark. (2003) Fetal heart rate decelerations during ECT-induced seizures: is it important? *Acta Anaesthesiol Scand*, 47:101-3.
- De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J ve ark. (2004) Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 63: 571-3.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J ve ark. (2001) Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*, 57:321-4.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S ve ark. (2005) Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry*, 66: 317-22.
- Dodd S, Berk M (2006) The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf*, 1: 25-33.
- Dolk H, Jentink J, Loane M ve ark. EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group Collaborators (2008) Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*, 71:714-22.
- Duran A, Ugur MM, Turan S ve ark. (2008) Clozapine use in two women with schizophrenia during pregnancy. *J Psychopharmacol*, 22:111-3.
- Edlund MJ, Craig TJ (1984) Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. *Compr Psychiatry*, 25: 32-7.
- Eriksson K, Viinikainen K, Monkkonen A ve ark. (2005) Children exposed to valproate in utero-population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 65: 189-200.
- Eroglu E, Gokcil Z, Bek S ve ark. (2008) Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg*, 108: 53-7.
- Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE ve ark. (2002) Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother*, 36:1745-8.
- Frey B, Braegger CP, Ghelfi D (2002) Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother*, 36:644-7.
- Frey B, Schubiger G, Musy JP (1990) Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding. *Eur J Pediatr*, 150:136-8.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V ve ark. (2004) Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 62: 28-32.
- Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ ve ark. (2003) Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry*, 160: 1428-31.
- Gentile S (2003) Oxcarbazepine in pregnancy and lactation. *Clin Drug Inv*, 23: 687.
- Gentile S (2005) Lamotrigine in pregnancy and lactation. *Arch Women's Mental Health*, 8: 57-8.
- Gentile S (2006a) Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord*, 8: 207-20.
- Gentile S (2006b) Quetiapine-fluvoxamine combination during pregnancy and while breastfeeding. *Arch Womens Ment Health*, 9: 158-9.
- Gentile S (2008a) Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* doi:10.1093/schbul/sbn107.
- Gentile S (2008b) Infant safety with antipsychotic therapy in breastfeeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 69:666-73.
- Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic Depressive Illness* 2nd ed. New York: Oxford University Press sy, 175-6.
- Grof P, Robbins W, Alda M ve ark. (2000) Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder *J Affect*

Disord, 61: 31-9.

Halbreich U (2004) Prevalence of mood symptoms and depression during pregnancy: implications for clinical practice and research. *CNS Spectr*, 9: 177-184.

Hale TW (2008) Medication and Mother's milk 13th ed. Amarillo (TX): Hale Publishing. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR ve ark. (2008) Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 70: 2152-8.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA ve ark. (2001) The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*, 344:1132-8.

Howard LM, Goss C, Leese M ve ark. (2003) Medical outcome of pregnancy in women with psychotic disorders and their infants in the first year after birth. *Br J Psychiatry*, 182:63-7.

Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH ve ark. (2004) Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother*, 38:273-6.

Jacobson SJ, Jones K, Johnson K ve ark. (1992) Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 339: 530-3.

Jones KL, Lacro RV, Johnson KA ve ark. (1989) Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*, 320:1661-6.

Kaneko S, Battino D, Andermann E ve ark. (1999) Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 33:145-58.

Kasar M, Saaticioglu O, Kutlar T (2007) Electroconvulsive therapy use in pregnancy. *J ECT*, 23:183-4.

Kennedy D, Koren G (1998) Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci*, 23: 223-8.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O ve ark. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 617-27.

Kozma C (2005) 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*, 132:441-4.

Kuller JA, Katz VL, McMahon MJ ve ark. (1996) Pharmacologic treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation; fetal and neonatal effects. *Obstet Gynecol*, 87: 789-94.

Liporace J, Kao A, D'Abreu A (2004) Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav*, 5:102-5.

Majer RV, Green PJ (1987) Neonatal afibrinogenemia due to sodium valproate. *Lancet*, 2:740-1.

Maletzky BM (2004) The first-line use of electroconvulsive therapy in major affective disorders. *J ECT*, 20:112-117.

Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G ve ark. (2002) The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*, 16: 9-17.

Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H ve ark. (2002) Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*, 11: 512-8.

McKenna K, Koren G, Tetelbaum M ve ark. (2005) Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*, 66: 444-9.

McMahon CL, Braddock SR (1998) Septo-optic dysplasia in a child exposed to valproic acid in utero. *Teratology*, 57: 284.

Meador KJ, Baker GA, Finnell RH ve ark. (2006) In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*, 67:407-12.

Meador KJ, Baker G, Cohen MJ ve ark. (2007) Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 11:292-302.

Meador K, Reynolds MW, Crean S ve ark. (2008) Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*, 81:1-13.

Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM (2004) Oxcarbazepine in pregnancy: Clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav*, 5:163-7.

Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C (2006) Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord*, 8:299-300.

Mendhekar DN, War L, Sharma JB (2002) Olanzapine and pregnancy. *Pharmacopsychiatry*, 35:122-3.

Merlob P, Mor N, Litwin A (1992) Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother*, 26:1563-5.

Mervak B, Collins J, Valenstein M (2008) Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*, 11:249-50.

Miklovich L, van den Berg BJ (1976) An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nausea drugs. *Am J Obstet Gynecol*, 125: 244-8.

Misri S, Corral M, Wardrop AA ve ark. (2006) Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol*, 26:508-11.

Montouris G (2005) Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*, 21:693-701.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A ve ark. (2000) A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*, 37:489-97.

Morrow J, Craig J, Russell A ve ark. (2003) Which antiepileptic drug is safest in pregnancy? *Epilepsia*, 44 Suppl. 8: 60.

Morrow J, Russell A, Guthrie E ve ark. (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77:193-8.

Nambisan M, Wyszynski DF, Holmes LB (2003) No evidence of a protective effect due to periconceptional folic acid (PCFA) intake on risk for congenital anomalies in the offspring of mothers exposed to antiepileptic drugs (AEDs). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 67:364.

Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K ve ark. (2008) Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: a prospective comparison study. *Br J Psychiatry*, 192:333-7.

Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL ve ark. (2007) Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcome. *Am J Psychiatry*, 164:1214-20.

Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR ve ark. (2008b) Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics*, 122: 223-31.

Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC ve ark. (2008a) Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord*, 10:432-6.

Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ ve ark. (2005) Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*, 162: 2162-70.

New York State Department of Health (2005) Congenital Malformations Registry Summary Report: Statistical Summary of Children Born in 1998-2001 and Diagnosed Through 2003. <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cmr/docs/98report.pdf> has been reached at 16.3.2009.

Ohman I, Tomson T, Vitols S (1998) Lamotrigine levels in plasma and breast milk in nursing women and their infant. *Epilepsia*, 39 (Suppl. 2): 21.

Ohman I, Vitols S, Tomson T (2000) Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*, 41:709-13.

Omtzigt J, Nau H, Los FJ ve ark. (1992) The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and the presence of spina bifida. *Eur J Clin Pharmacol*, 43: 381-8.

Ornoy A, Cohen E (1996) Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*, 75:517-20.

- Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN ve ark. (2004) The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*, 62:292–5.
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ ve ark. (2008) Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70:2130–6.
- Polster DS, Wisner KL (1999) ECT-induced premature labor: a case report. *J Clin Psychiatry*, 60:53–4.
- Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF ve ark. (2007) Quetiapine and breastfeeding. *Ann Pharmacother*, 41:711–4.
- Ratnayake T, Libretto SE (2002) No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry*, 63:76–7.
- Reis M, Kallen B (2008) Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*, 28:279–288.
- Rosa FW (1991) Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*, 324:674–7.
- Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B ve ark. (2004) Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*, 109: 9–13.
- Sacker A, Done DJ, Crow TJ (1996) Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta analysis of casecontrol studies. *Psychol Med*, 26:279–87.
- Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC ve ark. (1999) Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*, 46:739–46.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S ve ark. (1997) Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 38:981–90.
- Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR ve ark. (1973) Lithium and pregnancy, I: report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J*, 2:135–6.
- Sharma V, Smith A, Mazmanian D (2006) Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 8:400–4.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP ve ark. (1977) Antenatal exposure to phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol*, 128:486–8.
- Sodhi P, Poddar B, Parmar V (2001) Fatal cardiac malformation in fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr*, 68: 989–90.
- Stahl MM, Neiderud J, Vinge E (1997) Thrombocytopenic purpura and anaemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr*, 130: 1001–3.
- Terp IM, Mortensen PB (1998) Postpartum psychoses: clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. *Br J Psychiatry*, 172: 521–6.
- Thisted E, Ebbesen F (1993) Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child*, 69: 288–91.
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K ve ark. (2008) Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*, 13:229–36.
- Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B ve ark. (1994) Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia*, 35:131–5.
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K ve ark. (2002) Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*, 59: 251–5.
- Trixler M, Tenyi T (1997) Antipsychotic use in pregnancy: What are the best treatment options? *Drug Safety*, 16:403–10.
- Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA (2007) The safety of quetiapine: results of a post-marketing surveillance study on 1728 patients in England. *J Psychopharmacol*, 21:392–9.
- Vajda FJ, Eadie MJ (2005) Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand*, 112: 137–43.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J ve ark. (2007b) The Australian register of antiepileptic drug in pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 47:468–74.
- Vajda FJ, Lander CM, Hitchcock A ve ark. (2007a) Changing Australian prescribing patterns for antiepileptic drugs in pregnancy and their possible consequences. *J Clin Neurosci*, 14: 611–7.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A ve ark. (2003) The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci*, 10:543–9.
- Van Waes A, Van de Velde E (1969) Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol*, 9:224–7.
- Vemuri MP, Rasgon NL (2007) A case of olanzapine-induced gestational diabetes mellitus in the absence of weight gain. *J Clin Psychiatry*, 68:1989.
- Viguera AC, Cohen LS (1998) The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol Bull*, 34: 339–46.
- Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S ve ark. (2002) Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry*, 159: 2102–4.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J ve ark. (2007) Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry*, 164:342–5.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS ve ark. (2000) Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 157:179–84.
- Von Unruh G, Froescher W, Hoffmann F ve ark. (1984) Valproic acid in breast milk: how much is really there? *Ther Drug Monit*, 6:272–6.
- Walker R, Swartz CM (1994) Electroconvulsive therapy during highrisk pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry*, 16:348–53.
- Wichman CL (2009) Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review. *Arch Womens Ment Health*, 12:53–57.
- Wide K, Henning E, Tomson T ve ark. (2002) Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatr*, 91:409–14.
- Wide K, Winbladh B, Kallen B (2004) Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr*, 93:174–6.
- Wiles DH, Orr MW, Kolakowska T (1978) Chlorpromazine levels in plasma and milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol*, 5:272–3.
- Williams PG, Hersh JH (1997) A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol*, 39:632–4.
- Winans EA (2001) Antipsychotics and breastfeeding. *J Hum Lact*, 17: 344–7.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T ve ark. (2005) Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offsprings exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 64: 961–5.
- Yacobi S, Ornoy A (2008) Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 45: 95–106.
- Yerby MS, Friel PN, McCormick K (1992) Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology*, 42 (Suppl. 5):12–6.
- Yeshayahu Y (2007) The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities. *Am J Psychiatry*, 164: 1759–60.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z ve ark. (2004) Management of bipolar disorder during pregnancy and postpartum period. *Am J Psychiatry*, 161: 608–20.
- Zegers B, Andriessen P (2003) Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr*, 162(5): 348–9.