

DERLEME

Psikoaktif İlaçlar - Laktasyon ve Gebelik

Ayhan SONGAR, İbrahim BALCIOĞLU, Neşe KOCABAŞOĞLU
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖZET

Gebe kadının psikiyatrik ilaçlarla tedavisinde hekimler arasında görüş birliği olmadığından bu makalede gebelik, laktasyon ve psikoaktif drogların etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Laktasyon, Psikoaktif ilaçlar,

Gebe kadının tedavisinde hekimler arasında görüş birliği yoktur. Eldeki klinik tecrübeler gelişen fetustaki muhtemel sakıncalar nedeni ile hekimleri gebe ve emziren kadınlarda ilaç kullanmamaya zorlamıştır. Gebelik ve doğum sonrası döneminin kendine özgü niteliklerine de dikkat edilmelidir. Annelerde gebelikte önemli fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler hamilenin veya annenin ilaçlara ve değişik dış etkenlere karşı duyarlılığını değiştirirler. Gelişmekte olan fetusta da bir duyarlılık artışı söz konusudur. Yeni doğanda, doğumun ardından, birtakım fizyolojik değişiklikler olabilir. Birçok madde sütle salgılanarak anneden çocuğa geçer. Ayrıca birçok ilacın ve kimyasal maddelerin gelişmekte olan sinir sistemi üzerinde nöroendokrin veya davranış ile ilgili etkileri vardır. Hastanın klinik durumuna uygun düşüyorsa, öncelikle biyolojik olmayan tedavi yolları denenmelidir. Gerçekte hafif ve orta derecedeki depresyonlar, anksiyete, uyku bozuklukları gibi birçok psikiyatrik hastalık psikoterapötik yaklaşımlara olumlu cevap verebilir. Destekleyici tedavi, güven verici ilişki, çevresel değişikliklerin önemi büyüktür. Ağır depresyon, mani ve psikotik durumlarda hekim daha yoğun bir ilgi ve bakım sağlamalıdır. Anneyi, fetusu veya yeni doğanı korumak ve bakımının sürekliliğini sağlamak için hastaneye yatırmak gerekebilir⁽¹⁾.

Yazışma adresi: Doç. Dr. İbrahim Balcıoğlu, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul-34301

Psychoactive Drugs During Pregnancy and Lactation

In this article, we have reviewed the relationships between lactation, pregnancy and psychoactive drugs effects. The rationale of this study is mostly based on the current controversy among the physicians concerning as to whether on pregnant woman should or should not be treated with a psychoactive drug.

Key words: Pregnancy, Lactation, Psychoactive drugs

Gebelik sırasında psikiyatrik hastalıklar dramatik bir biçimde yüksek olmamakla birlikte, bazı kadınlar ilk psikotik veya depresif ataklarını gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde geçirirler. Psikozların tekrarlama ihtimali de gebelik ve postpartum döneminde yüksektir. İlaça karar verildiğinde risk yarar tartışması yapılmalıdır⁽²⁾.

İlaçların fetus üzerinde, gros ve davranışa ait teratojenik etkileri olabilir. Bunun dışında direkt etkileri ve yoksunluk reaksiyonları da olabilir. Gros teratojenite ile major konjenital anomali oluşumu kastedilmektedir. Gebeliğin ilk üç ayında organogenez sebebi ile, dış kaynaklı maddeler yüksek oranda, organ gelişim bozukluğuna yol açmaktadır⁽³⁾.

Psikotrop ilaçlar açık veya kuşkuyla gros teratojenik etkileri yanında, kromozomal kırılmalara ve embriyoda haploid hücrelere de neden olabilirler. Fertilite üzerinde özgün bir etkileri yoktur. Ağır kromozomal defektlerin varlığı dışında, psikotrop ilaçlar spontan düşüklüklerde artmaya neden olmaz⁽⁴⁾. Yeni doğandaki ve fetustaki henüz, tam gelişmemiş enzim sistemleri ilaç etkilerini arttırabilir, metabolik yıkımı ve atılımı bozabilir⁽⁵⁾.

Gebelik, ilacın dağılım hacmini değiştirme, hepatik detoksifikasyon fonksiyonlarını yavaşlatma, enzimatik aktivitede değişiklik yapma gibi etkilerinden do-

layı nöroleptiklerin farmakodinamik özelliklerini de-
ğiştirebilir⁽⁶⁾.

Nöroleptiğin plasentaya geçişi de çeşitli faktörlerce etkilenir. Bu geçiş pasif diffüzyona, ilacın serum düzeyine, ilacın moleküler büyüklüğüne ve ilacın liposolubilitesine bağlıdır. Plasentar geçiş sonunda, nöroleptikler fetusun organizmasında birikirler. Fenotiazin birikmesi özellikle beyin ve karaciğerde olur. Klorpromazin de gözlerde birikir⁽⁷⁾.

İlaçların metabolizması için gerekli enzimler fetusta tam gelişmemiştir. Bu enzimlerin gelişmesi, yeni doğmuş çocukta bile tam değildir. Bu nedenle ilaçlar fetusta olumsuz etkiler yapabilir.

Günümüzde birçok yazar, ilacın teratojen etkisi üzerinde dururken, bazı etkenlerden de söz etmektedirler. Bu faktörler; ilacın dozu, kullanma süresi, farmakolojik özelliği, plasental geçiş ve annenin fizyopatolojik halidir⁽⁸⁾.

Teratojenide rol oynayan diğer bir neden, fetusun gelişim periyotlarıdır. Özellikle fetusta 13-58. günler arasındaki süre her organ için malformasyon yönünden tehlikeli olabilecek bir süredir. Fakat 3. aydan sonra da dış genital organların ve santral sinir sisteminin gelişmesinde bozukluklar olabilir⁽⁹⁾. Deneysel sonuçların karşılaştırılması, retrospektif ve prospektif çalışmalar gebelik sırasında nöroleptiklerin teratojenik riski olduğunu düşündürür⁽¹⁰⁾. Gebelik sırasında, nöroleptiklerin farmakodinamikleri henüz iyi bilinmemektedir. Bununla beraber fetusta renal aktivitenin az ve yeni doğmuşta lizozomal ve hepatik enzimatik aktivitenin düşük olduğu bilinir⁽¹¹⁾.

Hayvan çalışmaları, annelerin psikotrop ilaç kullanmalarının gros yapısal bozukluk olmasa bile, nörokimyasal ve davranışa ait değişikliklere neden olduğunu düşündürmektedir. Buna, davranışa ait teratojenite denmektedir. İnsanda bu tür etkiler açık olmakla birlikte, bu gözlemler, ilk trimester dışında da ilaç kullanımı üzerine dikkatleri çekmiştir⁽¹²⁾.

Gebeliğin son döneminde, psikotrop ilaç alan annelerin çocuklarında farmakolojik etkiler kendini gösterir. Örneğin; anneleri benzodiazepin alanlarda müküller hipotoni, fenotiazin grubu ilaç alanda

ekstrapiramidal belirtiler görülebilir. Antipsikotikler, heterosiklik antidepresanlar, benzodiazepinler yağ'da çözünmeleri ve yüksek oranda proteine bağlanmaları nedeni ile fetus ve yeni doğandan yavaş atılırlar. Yeni doğanda karaciğer enzimleri tam gelişmediği için metabolizma hızı düşüktür. Bu da kan düzeyinin yüksek kalmasına sebep olur. Yeni doğanda plazma proteinlerinin düşüklüğü serbest ilaç bölümünü arttırır⁽¹³⁾.

Kan beyin engelini geçen ilaçlar plasentadan da geçerler. Bu ilaçlar anne sütüne de geçer. Meme emen çocuklar annelerinin aldığı ilaçların bir bölümünü de alırlar. Lityum vb. istisnalar dışında, yenidoğana geçen ilaç miktarı direkt farmakolojik etkilere sebep olmaz. Ancak düşük dozlarda alım halinde bile uzun süreli davranış değişiklikleri olabilir⁽¹⁴⁾.

ANTİPSİKOTİKLER: Klorpromazin, bir propilaminofenotiyazindir. Plasentadan geçer. Uzun süreli kullanımda muhtemel oküler toksisiteye dikkat çekilmektedir. Bulantı ve kusmayı gidermek ve ağrıyı ortadan kaldırmak için kullanılır. Anneleri klorpromazin alan çocuklarda ekstrapiramidal belirtiler görülür. Bu belirtiler aylarca devam edebilir. Çocuklar tremor, kas tonusunda artma, spastisite, derin tendon reflekslerinde artma, bradikinezi, rijidite, akatizi, dilde sarkma, emme ve yutma bozuklukları gösterirler. Annede ekstrapiramidal belirtiler olmadan çocukta oluşması muhtemeldir. Bebeklerdeki ekstrapiramidal belirtiler, 5 mg/kg/gün dozunda difenhidramin ile tedavi edilebilir⁽¹⁵⁾. İlaç kullanan çocuklarda ortaya sindaktili, mikrosefali, çomak parmak ve ayak, müküller abdominal aplazia, endokardial fibroelastozis gibi malformasyonlar çıkar⁽¹⁶⁾.

Özet olarak; defektlere, malformasyonlara rağmen ara sıra düşük dozda klorpromazin kullanıldığı zaman hem anne hem de fetus için çok iyi bir ilaçtır. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bununla beraber yeni doğandaki yan etkileri maternal bir potansiyel tehlikesi nedeni ile devamlı kullanmaktan kaçınılmalıdır⁽¹⁷⁾.

Trifloperazin, bir piperazin fenotiyazindir. Plasentayı kolay geçer. Bu ilaç gebelikteki bulantı ve kusma için kullanılmıştır. Fokomeli, büyük damarların transpozisyonu gibi konjenital malformasyonlar tesbit edilmiştir. Çok merkezli geniş bir çalışmada in-

celenen 42 anne-çocuk çiftinde malformasyon, perinatal mortalite hızı, doğum kilosu, 4 yıllık inceleme sonucu ölçülen zeka katsayısı yönünden ilaç alanlar ve almayanlar arasında fark bulunmamıştır⁽¹⁸⁾.

HALOPERİDOL: Az sayıda eksremite redüksiyon deformitesi bildirilmiştir. İzlenen defektler ektofo-komeli, multipl ekstremite defektleri, aort valvül defekti ve ölümdür. Hiperemesis için haloperidol kullanılan olgularda doğum kilosu, gebelik süresi, cinsiyet, organ defekti, fetal ve neonatal mortalite, düşüğe neden olan malformasyon, ölü doğum yönünden önemli bir fark bulunmamıştır. Doğumda kullanılması güvenilirdir. Süte geçer, süt plazma oranı 0.6-0.7 kadardır⁽¹⁹⁾.

FLUFENAZİN ile multipl anomali bildirilmiştir. Bu anomaliler, oküler hipertelorizm, yank dudak, yarık damak, imperfore anüs, penoskrotal tip hipospadias, nistagmus, rektouretral fistül ve frontal kemikleşme bozukluğudur. Ancak bu gözlemler kesin değildir.

Fenotiyazinler, küçük sol kolon sendromu olarak bilinen neonatal obstrüksiyona neden olur. Barsak motilitesinde azalma, kusma, abdominal gerginlik ve mekonyum geçişinin bozulması ile belirlidir. Bu sendrom genellikle benignidir⁽²⁰⁾. Anneleri 500 mg/gün veya daha yüksek klorpromazin eşdeğeri dozda fenotiyazin alan çocuklarda solunum depresyonu olabilir. Doğum sırasında da ilaç alınmışsa çocukta solunum yönünden dikkatli olunmalıdır⁽²¹⁾, Thioridazin bir piperidü fenotiyazin türevidir. Fenotiyazinler plasentayı geçerler. Bu ilacı kullananlarda en çok konjenital kalb defekti görülür. Eldeki bulgulara göre bu ilaç en güvenilir ilaçtır⁽⁶⁾.

DROPERİDOL: Bu ilaç, haloperidol ile ilişkili yapısal olarak bir butirofenon derivesidir. İlaç, yenidoğan solunumunu etkilemeksizin sezaryen yapılan hastaların ağrısını önlemek için kullanılır. Plasentadan geçişi yavaştır. İkinci ve sonuncu üç ayda kusma için kullanılır.

SONUÇ

Mümkünse hamilelikte ilaç tedavisinden kaçınılmalıdır. Hekim öncelikle lityumdan kaçınmalıdır. Bu ilaçlarla ilk trimesterde organ disgenезisi ihtimali

Gebelik ve Laktasyon Döneminde Psikotrop İlaçlar

	Teratojenite	Yenidoğana etki	Laktasyon
Klorpromazin	(İlk trimester) 6-10. haftalarda kullanıldığında bazı anomaliler artar.	(Son trimester) Ekstrapiramidal belirtiler Aşırı ağlama	Süte geçer Emzirme önerilmez. Çocukta ekstrapiramidal sendrom
Flufenazin Haloperidol Perfenazin Trifluperazin	Risk çok az veya risksiz, oldukça güvenilir ilaçlar		

yüksektir. Kanıtlar yeterli olmamakla birlikte, antipsikotikler ilk trimesterde kullanıldıklarında fetal anomalilere neden olur. Bu nedenle, hekim gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımı doz ve süre yönünden sınırlamalıdır⁽²²⁾.

Herhangi bir psikotrop ilaç gebelikte kullanılırken, gelişmekte olan sinir sistemi üzerinde uzun süreli etkileri hesaba katılmalıdır. İlaç gerektiğinde hekim, hem anneyi hem de çocuğu düşünmelidir.

Nöroleptik ilaçların teratojenik etkileri tartışılmalıdır. Malformasyonlu çocuklar meselesinde annenin diabetli oluşu, annenin yaşının ileri oluşu, annenin daha önce ölü doğum ve düşük yapmış olması gibi etkenlerde gözönüne alınmalıdır. Gebeliğin ilk üç aylık süresinde nöroleptik ilaçlar, özellikle alifatik yan zincirli fenotiyazinler kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Gelenberg AJ:** Antiety. in Bassok EL, Schoonover SC, Gelenberg AJ (eds) The Practitioner's guide to psychoactive drugs Plenum Medical Book Company, Newyork and London, 167-201, 1987.
- Koplan CR:** The use of psychotropic durgs during pregnancy and nursing. In The practitioner's guide to psychoactive drugs (Bassok EL, Schoonover SC, gelenberg Ajeds) Plenum Medical Book Company, New York and London, 353-369, 1987.
- Miller FE, Boshes RA:** Side effects of Psychotropic Drugs Psychiatry. In Flaherty JA, Channon RA, Davis J M (eds.) Diagnosis-Therapy Appleton-longe, Norwalk, Connecticut/San Mateo, California, 331-347, 1988.
- Özkan Tuncer:** Nöroleptikler ve gebelik. Psikiyatride Biyolojik Tedavi Nobel Tip Kitabevi-İstanbul 1989.
- Öztürk O:** Ruhsal bozukluklarda tedavi (Genel İlkeler). Ruh Sağlığı ve Bozukluklarından. Nürol Matbaası 1988.
- Pope HG, Hudson JI:** Eating disorders. In Tupin JP, Shader RI, Harnett D (eds) Handbook of clinical psycho-pharmacology Second edition Jason Aronson Inc. Northvale, New Jersey, London, 245-269, 1989.
- Schaffer CB, Donlon PT, Schaffer LC:** Drug combinations and interactions. In Handbook of clinical psychopharmacology (Tupin JP, Shader RF, Harnett DS eds) Second edition. Jason Aronson Inc. Northvale, New Jersey, London, 375-401, 1989.
- Spelley WN:** Antepartum complications in twin pregnancies, Clinics in Perinatology. Edited by Gall SA. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Tuğular Işık:** Nöroleptikler psikiyatride ilaç kullanımı. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 1991.

10. **Lohr JB, Bracha HS:** A monozygotic mirror-image twin pair with discordant psychiatric illnesses in neuropsychiatric and neurodevelopmental evaluation. *Am J Psychiatry*, 149:1091-1095, 1992.

11. **H. Stefan Bracha, E Fulter Torrey, Iwing I, Gottesman Llewellyn B:** Biglow, and Christopher Cunniff. Second-Trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am J Psychiatry*, 149:1355-1361, 1992.

12. **Yüksel Nevzat, Köroğlu Ertuğrul:** Gebelik ve laktasyon döneminde psikotrop ilaç kullanımı. Klinik uygulamalı psikofarmakoloji. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1991.

13. **Ananth J:** Congenital malformations with psychopharmacologic agents. *Comp Psychiatry*, 16:5-437, 1975.

14. **Brow NA, Goulding EH, Fabr S:** Ethanol embryotoxicity: Direct effects on mammalian embryos developing in vitro. *Science*, 206:573,1979.

15. **Committee on Drugs American Academy of Pediatrics.**

Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 84:924-936, 1989.

16. **Hanson JW, Jones KL, and Smith DW:** Fetal alcohol syndrome. *JAMA*, 235:1458, 1976.

17. **Harrison WM, Endicott J, Nee J:** Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A Controlled Study, *Br J Psychiatry* 47(3):270-5, 1990.

18. **Sehire I:** Trifluoperazine and fetal abnormalities. *Lancet*, 1:1974,1963.

19. **Istwan EJ:** Drug associated congenital abnormalities. *Con Med Assnj*, 103:1394,1970.

20. **Jones KL, Smith DW, Ullalard On and et al:** Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, 1:267, 1973.

21. **Pearlman BS, Bsyeh FF:** The pregnant schizophrenia patient. *Med Prac*, 11:387, 1971.

22. **Öztürk O, Üstün B:** Ruhsal bozukluklarda ilaç tedavisi. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Nürol Matbaası*, 1988.

4. ULUSAL PERİNATOLOJİ KONGRESİ

26-30 NİSAN 1994

Harbiye Kültür Sitesi - İstanbul

Düzenleyen kuruluşlar

Perinatoloji Derneği, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Perinatoloji Bilim Dab,

Perinatoloji-Endokrinoloji Derneği,

Tıbbi Ultrasonografi Derneği

Kongre Başkanı: Prof. Dr. Vildan Ocak Kongre Genel Sekreteri: Doç. Dr. Cihat Şen

Konular

Prenatal Tanı # İntrauterin gelişme Geriliği # Gebelik ve Hipertansiyon O Gebelik ve Diabet

Genel bilgiler

Daha önce Eskişehir-Anadolu Üniversitesinde yapılması planlanan, ancak Tıp Fakültesinin yeni kurulan Osman gazi Üniversitesi'ne bağlanması neticesinde ortaya çıkan yeni yapılanma nedeni ile ve yapıdan başvuru sonucu 4. Ulusal Perinatoloji Kongresi, İstanbul-Harbiye Kültür Sitesi'ne alınmıştır.

Perinatoloji ilgili sunular, POSTER SUNU (70x100 cm) şeklinde kabul edilecektir. Geçen kongrede olduğu gibi seçilen (Kongreden önce sunu sahiplerine bildirilecektir) POSTERLER, ilgili oturumlarda ayrıca tartışmaya açılacaktır. Gerek poster sunuluşu gerekse bilimsel içerik açısından uygun görülen posterlere Perinatoloji Derneği tarafından ödül verilecektir. Özellikle genç meslektaşlarımızın poster sunusu konusunda çalışmalarına ağırlık vermelerini diliyoruz ve her zaman olduğu gibi destekliyoruz.

Poster sunu özetleri; çalışmanın özelliğini ortaya koyan giriş, yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerini içerecek şekilde, daktilo ya da elektronik yazıcı (en fazla 150 kelime) ile yazılmış olarak en geç 1 Şubat 1994 tarihine kadar elimize ulaşmalıdır.

Kongre kayıt

Banka havalesi ya da kredi kartı ile ödeme Vakıflar Bankası Taksim Şubesi Hesap No:4013281

(dolar olarak) yapılabilir.

	<u>Önce</u>	1 Şubat 1994	<u>Sonra</u>
Uzmanlar	80 \$		95 \$
Asistanlar	60 \$		80 \$

Başvuru adresi: Doç. Dr. Cihat Şen, PK: 33 Cerrahpaşa, İstanbul-34301 Tel: 0212-5891141 Fax: 0212-5299937