

İki Uçlu Bozuklukta Özel Gruplarda Tedavi Yaklaşımı: Gebelik ve Lohusalık

Çiçek Hocaoğlu¹

ÖZET:

İki uçlu bozuklukta özel gruplarda tedavi yaklaşımı: Gebelik ve lohusalık

Pek çok ilaç (tedavi) 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 yazıda psikotrop ilaçların hamilelik ve lohusalık dönemindeki iki uçlu bozukluk olgularında kullanımına yönelik literatür gözden geçirilmiş ve ayrıca bu alanda geliştirilmiş olan bazı pratik bilgiler sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: gebelik, iki uçlu bozukluk, psikotrop ilaçlar

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S17-S19

ABSTRACT:

Approach to treatment of bipolar disorder in special populations: pregnancy and the postpartum period

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 bipolar disorder 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 also well known that all of the psychotropic medications that are studied before are passed thorough to the breast milk, therefore while prescribing for a breastfeeding woman the effects on infants should be considered.

In this REVIEW, the use of psychotropic drugs in patients with bipolar disorder in pregnancy and in postpartum period are represented regarding to some practical applications.

Key words: postpartum period, pregnancy, bipolar disorder, psychotropic medications

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S17-S19

¹Doç. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Çiçek Hocaoğlu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı, Islampasha yerleşkesi, 53100 Rize-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: cicekh@gmail.com

GİRİŞ

Kadınların yaşamında gebelik ve lohusalık bir hastalığın kliniği ve seyrinin yanı sıra uygulanan tedaviler ile riskleri açısından da özel önem gerektiren, kendine özgü sorunlar getirebilen dönemlerdir. Ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan, duygudurum nöbetleri ile seyreden iki uçlu bozukluğun yaşam boyu sıklığı her iki cinsiyette yaklaşık eşit olmasına rağmen, hastalığın başlangıç döneminin kadınların doğurganlık çağı ile örtüşmesi tedavide ek sorunlara yol açmaktadır. Günümüzde özellikle gebeler için iki uçlu bozukluğun tedavisi giderek daha bilinmez bir hale gelmektedir. Her ne kadar literatürde konu ile ilgili bazı çalışmalarda gebeliğin iki uçlu bozukluk üzerine koruyucu bir etkisi olduğu sonuçları elde edilmiş olsa da, bu konu halen çelişkili sonuçları içermektedir. Yine de gebeliğin iki uçlu bozuklukluğu olan her kadında koruyucu bir etki yapmadığı söylenebilir. Doğum sonrası dönem ise, hemen her kadın ve özellikle de öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalar açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır. İki uçlu bozukluğun tedavisinde en önemli yere

sahip olan duygudurum dengeleyicilerinin gebelikte kullanımına ilişkin olarak diğer psikotrop ilaçlardan daha 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.

Gebelikte ve Lohusalıkta Lityum (Li) Kullanımı

Li, plasentadan kolaylıkla fetusa geçer. Gebenin serum Li düzeyleri terapötik aralıkta olsa bile fetal Li düzeyi toksik düzeylere ulaşabilir. Önceki çalışmalarda, özellikle gebeliğin 2-6. haftalarındaki 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 malformasyonlar ile pulmoner damar anomalilerine yol açma olasılığına dikkat çekilmiştir. Ancak yakın tarihli çalışmalarda önceki çalışmalardan farklı olarak Li kullanımı sonrası Ebstein anomalisi gelişiminin risk oranının önceki çalışma-

lara kıyasla daha düşük olduğu sonuçları da yer almaktadır. Gebelik döneminde Li kullanımına devam edilmesi durumunda özellikle ilk üç aylık dönemde Li'nin terapötik doz aralığının tutturulması için daha yüksek miktarda ve sık aralıklarla bölünmüş dozlarda kullanımını gerektirmektedir. Fetus açısından ise; ilk üç ayda Li'ye bağlı zararlı etkilerle karşı karşıya kalma ihtimalini göz önünde bulundurarak, özellikle 16 ile 20. haftalar arasında yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi uygulaması gereklidir. Doğum sonrası dönemde vasküler hacimdeki ani düşmeden dolayı oluşabilecek toksik etkiden korunmak için doğumun hemen öncesinde Li'nin yarıya veya dörtte bir doza azaltılması önerilmektedir. Gebelik boyunca ve hemen sonrasında Li kan düzeyleri yakından takip edilmelidir. Li anne sütüne de geçmektedir ve anne sütünde anne serum düzeylerine göre %24-72 oranında bulunur. Anne sütü ile Li'a maruz kalan bebeklerde tiroid işlevleri ve böbrek klirensi yakından izlenmelidir. Sonuçta gebelikte ve doğum sonrası dönemde Li kullanımının riskleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Gebelikte ve Lohusalıkta Valproat (VPA) Kullanımı

Gebeliğin özellikle ilk üç ayında VPA'nın kullanımı sonucu nöral tüp defekti gibi teratojenik ve afibrinojemi, hipoglisemi, fetal hepatotoksiste, intrauterin hemoraji gibi toksik etkileri olduğu bildirilmektedir. Eğer hasta gebelik öncesinde-duygudurum dengeleyici olarak VPA kullanılıyorsa, kesilmesi gerekmektedir. Lohusalıkta VPA kullanan annelerin sütlerindeki VPA oranı anne serum düzeyinin %10-40'ı arasında değişmektedir. Anne sütü ile VPA'ya maruz kalan bir bebekte trombositopenik purpura ve anemi geliştiği gözlenmiştir.

Gebelikte ve Lohusalıkta Karbamazepin (KBZ) Kullanımı

KBZ'de VPA gibi teratojen kabul edilmektedir. Bu nedenle gebelikte kullanımını önerilmemektedir. KBZ'ye maruz kalan bebeklerde nöral tüp defektleri, kraniofasyal kemik defektleri, üriner sistem defektleri, kardiyovasküler sistem defektleri, nörogelişimsel gerilik ve yarı damak/dudak gibi malformasyonlar bildirilmiştir. Anne sütündeki KBZ miktarının annenin serumundaki KBZ'ye oranı %7 ile 95 arasındadır. KBZ kullanan ve emziren annelerin bebeklerinde geçici kolestatik hepatit ve hiperbilirubiniemi gelişebilir. Anne sütü ile KBZ'ye maruz kalan bebeklerin karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı takibinin yapılması önerilmektedir.

Gebelikte ve Lohusalıkta Lamotrijin (LMT) Kullanımı

Gebelikte iki uçlu bozukluğun özellikle depresyon döneminde LMT kullanımına ilişkin yeterli sayıda çalışma olmasa da, diğer tedavi seçeneklerine göre görece daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir. Ancak yine de tedbirli davranılmalı ve özellikle gebelik döneminde kan düzeyinin yakından izlenmesi önerilir. LMT kullanan ve emzirmeye devam eden annelerin bebeklerin-

de hafif düzeyde trombositoz dışında bildirilen farklı bir sonuç mevcut değildir.

Gebelikte ve Lohusalıkta Birinci Kuşak Antipsikotiklerin (BKA) Kullanımı

BKA'lerin gebelikte kullanımına ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan en iyi bilineni hiperemesis gravidarum tedavisi sırasında düşük dozlarda kullanılan klorpromazindir. Hiperemesis gravidarum tedavisinde haloperidol de kullanılmaktadır ve ortalama 1-2 mg/g kullanılan bir çalışmada major malformasyon riskini arttırmadığı ileri sürülmüştür. Öte yandan BKA'ların gebelikte kullanımıyla ilişkilendirilen fetal ve neonatal toksite belirtileri arasında nöroleptik malign sendrom, diskinezi gibi ekstrapiramidal belirtiler, yenidoğan sarılığı, doğum sonrası bağırsak tıkanıklığı, aritmi, beslenme ve solunum problemleri bildirilmiş olsa da, bugün için etkileri ve riskleri uzun yıllardır bilindiği için, tüm psikotrop ilaçlar arasında daha az risk taşıdığını söylenebilir. BKA kullanan emziren annelerde yapılmış çalışmalarda haloperidol ile ilgili nörogelişimsel gecikme gözlenmez iken, klorpromazin kullanan ve süt veren annelerin bebeklerinde uykululuk hali ile letarji izlenmiştir. Bu nedenle emzirme döneminde klorpromazin kullanımı önerilmemektedir.

Gebelikte ve Lohusalıkta İkinci Kuşak Antipsikotiklerin (İKA) Kullanımı

Gebelik ve emzirme dönemindeki iki uçlu bozukluklu olgularda İKA kullanımına yönelik elde edilen veriler halen geriye dönük bildirimler olup; olgu sunumu ya da olgu serisi düzeyindedir. Antipsikotik kullanan gebelerin bebeklerinde, daha fazla oranda düşük doğum ağırlığı saptandığını bildiren sonuçların yanı sıra, İKA'ya maruz kalan bebeklerde kontrol gruplarına göre daha yüksek doğum ağırlığı da bildirilmiştir. Her ne kadar gebelik veya emzirme esnasında klozapine maruz kalan bebeklerde lökopeni veya agranülositoz bildirimi yoksa da klozapinin neden olabileceği agranülositoz gebelerde ve yenidoğanlarda lökosit sayımları ile izlenmeyi gerektirir. Olgu bildirimlerinde ve az sayıdaki hasta ile yapılmış olgu serisi çalışmalarında gebelikteki klozapin kullanımını sonrası major malformasyon, gebeliğe ilişkin metabolik problemler ve perinatal beklenmeyen olaylar bildirilmiştir. Bugüne kadar yapılmış az sayıdaki çalışmada teratojenite ortaya çıkmamıştır ancak gebelikte kullanıldığında olanzapinin, fetal gelişme üzerine olan etkisine yönelik elde çok az veri vardır. Organ disjenezisi açısından değerlendirildiğinde, birkaç olgu bildirimi ve olgu serisinde olanzapinin malformasyonlarla bir ilişkisi bulunmamıştır. Ancak olanzapinin gebelerde kilo alımı, insülin direnci, gestasyonel diyabet ve preeklampsi ile ilişkili olduğu da saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı olanzapin alan gebelerde kilo artışı, kan glukoz düzeyi ve kan basıncı dikkatle takip edilmelidir. Anne karında risperidona maruz kalan bir bebekte, hayvan çalışmalarında da görülen korpus kallosum agenezisi bildirilmiştir. Bunun dışında fetal sonuç bildirilmeyen az sayıda çalışma mevcuttur. Ketiapin ile de potansiyel teratojenite

riskini gösterecek bir veri elde edilememiştir. Emzirme döneminde ketiapin ve risperidon kullanan annelerin bebeklerinde beklenmeyen olay ile karşılaşmadığına dair olgu bildirimleri mevcuttur. Amisülpirid, sertindol, asenepin ve lurasidonun gebelikteki kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Gebelikte İKA kullanımını inceleyen bir olgu serisinde ise ziprasidona maruz kalan bir bebekte beklenmeyen olay ile karşılaşmadığı belirtilmiştir. Gebeliklerinde aripiprazole maruz kalan üç olgudan ikisinde major malformasyon gözlenmezken bir olguda zayıf neonatal adaptasyona bağlı geçici belirtiler bildirilmiştir. Aripiprazol, ziprasidon ve sertindolon emzirme döneminde kullanımlarıyla ilgili bilgi yoktur. Bu bulgular da göstermektedir ki İKA'ların fetal güvenilirlikleri yeterince bilinmemektedir.

Gebelikte Elektrokonvulsif Terapi (EKT)

Özellikle şiddetli bir dönemin tedavisinde, çoklu ilaç kullanımına kıyasla daha az teratojenik etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Yine de, mevcut literatür bilgilerinin olgu bildiri ile geriye dönük çalışmalardan oluştuğu ve bebek ölümleri ile EKT uygulamaları arasındaki ilişkiye dikkat çeken raporların da bildirildiği unutulmamalıdır. Gebelikte EKT uygulaması sonrası erken doğum, fetal kalp atım hızında değişikliklerin yanı sıra EKT uygulamasında anestetiklerin ve kas gevşeticilerinin kullanılmasının gebelikte anne ve bebek üzerinde yaratabileceği istenmeyen etkilerse bir diğer endişe duyulan noktadır. Günümüzde

henüz gebelikte EKT uygulamasını inceleyen ileriye dönük kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

Sonuç olarak; pek çok ilaç tedavisi seçeneğinin gebelikteki etkileri bilinmemekte ve bazıları teratojen olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle gebelerde psikotrop ilaçlarla tedavi etme kararı yasal ve etik bir sorunu beraberinde getirmektedir. Tedavi ile ilgili seçenekler değerlendirilirken iki uçlu bozukluğun yineleme riskinin yanı sıra morbidite ve fetusun psikotrop ilaçlara maruz kalmasının riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta ve eşi gebelik ve lohusalık döneminde hastalık gidişi, ilaçların teratojenik etkileri, ilaçsız izlemin riskleri ve gebelik sırasındaki izlem konularında bilgilendirilmelidir. İki uçlu bozukluklu hastaların gebelikleri mutlaka önceden planlanmalıdır. İlaç başlanan kadın hastalara aktif doğum kontrol yöntemi önerilmelidir. Çünkü ani ilaç kesilmesi hastalık dönemlerinin alevlenmesine/tetiklenmesine yol açar. Gebelerin ilaçsız izlemi mümkün olursa en azından organojenez döneminde (ilk 3 ay) hiçbir psikotrop ilaç kullanmaması uygun olur. 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. 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 de bu psikotrop ilaçların bebek üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Altshuler L, Richards M, and Yonkers K. Treating bipolar disorder during pregnancy. *Current Psychiatry*. 2003; 2:15-25.
2. Ebrinç S, Çetin M, Öner Ö. Özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:236-50.
3. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:425-37.
4. Gentile S. Drug treatment for mood disorders in pregnancy. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:34-40.
5. Gülöksöz S, Akdeniz F, İnce B, Oral ET. Gebe ve Lohusalarda İki Uçlu Bozukluğun Sağaltımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2010;21:155-66.
6. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1342.
7. Sharma V. Considerations in the pharmacotherapy of bipolar disorder during and after pregnancy. *Curr Drug Saf*. 2011;6:318-23.
8. Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;21:1447-55.
9. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*. 2012;158:2071-90.