

Gebelikte ve Doğum Sonrası Dönemde Panik Bozukluğu ve Tedavisi

Demet Gülpek¹, Şebnem Akbay Pırıldar², Erhan Bayraktar³

ÖZET:

Gebelikte ve doğum sonrası dönemde panik bozukluğu ve tedavisi

Gebelik ve doğum sonrası dönem birçok psikiyatrik hastalık için riskli bir dönemdir. Son yıllarda özellikle bu konu üzerinde durulmakta ve mekanizmaları açıklanmaya çalışılmaktadır. Literatürde özellikle gebelik ve doğum sonrası dönemde psikoz ve duygudurum bozuklukları üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmakta birlikte, anksiyete bozuklukları ve kadın üreme işlevleri ile ilişkisine dair az sayıda çalışma mevcuttur. Gebelikte panik bulgularındaki değişiklikler gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Gebeliğin ve doğum sonrası dönemin panik bozukluğuna etkileri ile ilgili olarak ilk olgu bildirimlerinde gebeliğin koruyucu bir etkisi olduğunu, doğum sonrası dönemin ise panik bozukluğu riskini ve ciddiyetini artırdığı bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda ise gebelik boyunca panik bozukluğunun değişik gidişleri olabileceğinden söz edilmiştir. Bu yazıda panik bozukluğunun gebelik ve doğum sonrası dönemde gidişi ve tedavisi gözden geçirilmiştir. Bu konuyla ilgili son otuz yıla yönelik yapılan yazın taramasında, gebeliğin panik bozukluğu üzerine olan etkisinin oldukça değişken olduğu, doğum sonrası dönemde ise panik bulgularının alevlenmesinin anne ve bebeğin ruhsal ve fiziksel sağlığını ciddi oranda etkilediği görülmüştür. Gebelik ve lohusalık dönemlerinde psikotrop ilaç kullanımının risklerine, fetus üzerindeki teratojenik etkilerine değinen, ilaç kullanılmadığında panik bozukluğunun annede yarattığı anksiyetenin bebek üzerinde yaratabileceği olumsuz etkileri bildiren çalışmalara ulaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: doğum sonrası, emzirme, gebelik, panik bozukluğu, psikofarmakoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:84-92

ABSTRACT:

Panic disorder and its treatment in pregnancy and postpartum period

There is a high risk for most of the psychiatric disorders during pregnancy and postpartum period. In recent years, this phenomenon has been emphasized and attempts to explain mechanism of etiology have been made. Many studies had been conducted on psychosis and mood disorder during pregnancy and postpartum period but there have been only few studies on anxiety disorders and their relationship with female reproductive functions. Early case reports have reported that pregnancy had a prophylactic effect for panic disorder whereas in postpartum period the risk and severity of panic symptoms increase. Later studies have emphasized that panic disorder could have different prognosis during pregnancy. When studies of the last 30 years have been overviewed, it has been evident that the effect of pregnancy on panic disorder may be quite different and the exacerbation of panic symptoms in postpartum period has important effects on the mental and physical health of the baby and the mother. Studies about the use of psychotropics during pregnancy and puerperium and about their teratogenicity have been overviewed. The effect of anxiety that panic disorder causes on drug free mothers and their babies have been examined.

Key words: postpartum, lactation, pregnancy, panic disorder, psychopharmacology

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:84-92

GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalar gebelik ve doğum sonrası dönemin birçok ciddi psikiyatrik hastalık için özel bir risk oluşturduğunu göstermiştir (1,2). Son 10-15 yıldır özellikle bu konu üzerinde durulmakta ve mekanizmaları açıklanmaya çalışılmaktadır. Özellikle doğum sonrası dönemde psikoz ve duygudurum bozukluklarının görülme sıklığının arttığını bildiren çalışmalar

mevcuttur (1,3,4). Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönem ile anksiyete bozuklukları ilişkisine dair araştırma ise daha azdır.

Genel olarak anksiyete bozukluklarının kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü, başlangıcın doğurganlık yaşlarında olduğu bildirilmektedir (5). Panik bozukluğunun görülme sıklığı %2-3'tür ve yaklaşık olarak kadınların %70'inde 18 ile 35 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır (6). Panik bozukluğu olan birçok kadın benzodiyazepin

¹Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir-Türkiye
²Yrd. Doç. Dr., ³Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Bornova, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Demet Gülpek, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği
Basın Sitesi, İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-244-4444/2581-2681

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drdemetgulpek@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
21 Şubat 2005 / February 21, 2005

ve antidepresan tedavisi alır, ancak üreme çağındaki kadınlarda gebelik ilaç tedavisi açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bütün psikotrop ilaçlar plasentadan geçer ve fetusun gelişimi üzerine etki edebilirler. Bazı kadınlar gebeliklerinde doz azaltarak tedavilerini keserler, ancak yineleme oranları ilaç bırakıldıktan sonra belirgin olarak yüksektir (7-9). Yanısıra kontrol edilmeyen panik belirtileri gebelik süresince fetus gelişimi için risk oluşturabilir (10,11). Klinikyenler gebelik süresince ve doğum sonrası dönemde hastalarının tedavilerini nasıl sürdürecekleri sorusuyla sık sık karşılaşılır. Ruhsal hastalığı olan gebe bir kadına tüm risklerini bilerek psikotrop ilaç başlamak ya da yine panik belirtilerinin hem anneye hem de fetusa verebileceği zararları bilerek tedavisiz bırakmak bir ikilem yaratmaktadır (10-12). Gebeliğin panik bozukluğunun gidişi üzerine olan etkilerinin aydınlatılması böyle bir durumda karar verilmesine ışık tutacaktır.

Gebeliğin ve doğum sonrası dönemin panik bozukluğuna etkileri ile ilgili olarak ilk olgu bildirimlerinde gebeliğin koruyucu bir etkisi olduğundan, doğum sonrası dönemin ise panik bozukluğu riskini ve ciddiyetini arttırdığından bahsedilmiştir (13,14).

Birçok yazar gebelikte panik bulgularındaki değişiklikleri gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ile açıklamaya çalışmışlardır (15,16). Klein gebelikteki hormonal değişikliklerin anksiyolitik etkileri olabileceğinden söz etmiştir (16,17). Bazıları progesteron metabolitlerinin barbitürat benzeri aktiviteleri olduğuna ve bu nedenle de anksiyolitik etkileri olabileceğine değinmişlerdir (18). Gebelik sürecinde sempatik sinir sistemi etkinliğinden de söz edilmektedir. Gebelik, çeşitli ve basit fizyolojik uyaranlara karşı sempato-adrenal yanıtın düzleşmesine yol açar. Kontrollü çalışmalar, gebelik sırasında postural değişikliklere ve izometrik egzersizlere tepki olarak hem kalp hızı hem de noradrenalin salınımının azaldığını ortaya koymaktadır (19,20). Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler, panik bozukluğunda sempatik sinir sistemi işlevinin noradrenerjik kontrolünün daha labil hale gelmesini önleyerek, panik atak sırasında görülen paroksizmal sinir sistemi aktivitesinin ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir (21,22). Tüm bu fizyolojik değişiklikler, panik bozukluğunun gebelik sürecindeki değişikliklerinden sorumlu olabilir.

Gebelik döneminde panik bozukluğu

İlk zamanlar yayınlanmış birçok çalışma ve olgu bildirimlerinde gebelik süresince panik belirtilerinin şiddet ve sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Toplam 33 gebelik geçirmiş 20 kadın hasta ile geriye dönük olarak yapılmış bir çalışmada kadınların büyük kısmında gebelik süresince panik belirtilerinde bir iyileşme olduğu belirlenmiştir (23). Hastaların bir kısmının ilaç tedavisi almadan ve nüks yaşamadan gebeliklerini sürdürebildiklerini bildiren yayınlar vardır (15,24,25). Daha sonraki çalışmalarda ise gebelik boyunca panik bozukluğunun değişik gidişleri olabileceğinden ve de bazı kadınlarda belirtilerin gebelik boyunca da devam edebileceğinden ve hatta doğum sonrası alevlenebileceğinden bahsedilmiştir (26-28).

Genel olarak çalışmalar gebelikte panik bozukluğunun değişik gidişlerine işaret etmektedir; bazı hastaların tedaviyi kesmelerine rağmen belirtisiz kalabildikleri, bir grup hastanın da belirtilerinin devam ettiği veya alevlendiği bildirilmiştir (26,28). Cohen ve arkadaşlarının geriye dönük olarak yaptıkları bir çalışmada, gebelik öncesi panik bozukluğu olan 49 kadının %20'sinde panik bulgularının alevlendiği, %20'sinde iyileştiği ve %60'ında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (26).

Cohen ve arkadaşlarının bir izlem çalışmasında ise, gebelik süresince panik bulgularının azalmadığı gösterilmiş, 10 hastadan 9'u gebelik boyunca panik bozukluğu ölçütlerini karşılamaya devam etmiştir. Hastaların yarısında bulgular alevlenmiş ve aldıkları ilaç dozları arttırılmak zorunda kalmıştır. Bu çalışma küçük bir örneklem grubuyla yapılmakla birlikte panik bozukluğu olan kadınlarda gebeliğin hastalık üzerinde koruyucu bir etkisi olmadığı ve hatta panik bulgularının alevlenebildiğini göstermiştir (29).

Doğum sonrası dönemde panik bozukluğu

Doğum sonrası dönemde panik belirtilerinin arttığı birçok kez bildirilmiştir (24-26,28-30). Literatürde panik bozukluğunun başlangıcının lohusalık döneminde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14,30,31). Sholomskas ve arkadaşlarının çalışmasında, 64 kadın hastanın %10,9'unun ilk kez doğum sonrası dönemde tanı aldığı bildirilmiştir (31). Buna dayanarak lohusalıkta panik bozukluğu sıklığının rastlantısal olmadığı söylene-

bilir. Geriye dönük yapılmış çalışmalarda ise, önceden panik bozukluğu olan kadınlarda doğum sonrası dönemde belirtilerde şiddetlenme olduğu gösterilmiştir (26-28,30). Gebelik öncesi varolan panik bozukluğunun doğum sonrası dönemde şiddetlenmesi ve atakların sıklaşması doğum sonrası dönemde %31 ile %63 oranları arasında değişmektedir (28,30). Gebelik süresince hiç hastalık belirtisi olmadığı halde, doğum sonrası dönemde alevlenme olduğunu bildiren yayınlar vardır (30). Cohen ve arkadaşları gebeliğin 3. trimesterinde panik bozukluğuna yönelik ilaç tedavisi alan kadınların, doğum sonrası dönemde panik belirtilerinde daha az alevlenme olduğunu bildirmişlerdir (27).

Yine Cohen ve arkadaşlarının (29) yaptıkları bir izlem çalışmasında, panik bozukluğu olan kadınların % 90'ının doğum sonrası dönemin 1 ve 3. aylarında aktif olarak panik belirtileri gösterdiği ve bu kadınların büyük çoğunluğunun gebelik öncesinde kullandıkları ilaç dozlarını doğum sonrası dönemde arttırdıkları gösterilmiştir. Bunlara dayanarak lohusalık döneminde panik bozukluğunun şiddetinin gebelik öncesi döneme göre arttığı söylenebilir.

Kapsamlı bir bakış açısıyla bakıldığında psikososyal ve çevresel faktörlerin, biyolojik yatkınlık ve hormonal değişikliklerin doğum sonrası dönemde anksiyete belirtilerinin açıklanmasında önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Doğum sonrası dönemde panik bozukluğunun alevlenmesi çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Doğum çoğu kez stres yaratan bir durumdur ve bu nedenle doğum sonrası dönemde panik bozukluğun ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (21). Doğumu izleyerek serum progesteron düzeylerindeki azalma, bu dönemde panik belirtilerinin gelişimine duyarlılığı açıklayabilir (15). Gebelik sırasında progesteron

düzeylerindeki artış hızlı solunumu uyarır, hızlı solunum sonucu kandaki karbondioksit düzeyleri azalır. Doğumdan sonra progesteron düzeylerindeki ani düşme, kanda karbondioksit düzeylerinde artışa neden olur. Bu durum da kişiyi, panik ataklarının gelişimine yatkın kılabilir (16). Gebelik sürecinde prolaktin ve oksitosin gibi hormonların düzeylerinde meydana gelen artışın bu süreçte stres cevabının baskılanmasına katkıda bulunabildiği ve doğumu takiben bu hormonların azalmasının da panik bozukluğunun alevlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (32).

Gebelikte ve doğum sonrası dönemde panik bozukluğunun tedavisi

Bilindiği üzere panik bozukluğunun tedavisinde ilaçlar ve bilişsel davranışçı terapiler önemli yer tutmaktadır. Psikiyatrik ilaçların fetus üzerindeki teratojenik etkilerine ilişkin bilgiler son derece yetersizdir. Doğumsal anomaliler ve yeni doğanda toksik etkilere ilişkin veriler bulunmakla birlikte, karmaşık nöro-davranışsal etkilerine ilişkin bilinenler çok daha azdır. Gebelik döneminde ilaç tedavisini sonlandırma ya da sınırlı uygulama yönünde doğal bir eğilim vardır. Bu durumda ilaçların son derece yavaş bir şekilde azaltılmasına dikkat edilmelidir. İlaçların ani kesilmesi durumunda bunaltı düzeyleri artabilir ve panik belirtileri ortaya çıkabilir (7-9). Ancak bazen panik belirtileri son derece şiddetli ve inatçı olabilir. Bu nedenle bir grup hastada gebelik ve lohusalık döneminde ilaç tedavisini sürdürmek gerekebilir. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak "Amerikan Gıda ve İlaç Birliği" (FDA) kategorisinde C ve D grubu içinde yer almaktadırlar, tam olarak risk içermeyen hiçbir ilaç bulunmamaktadır. (Tablo-1)

Tablo 1: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Birliği Yönetmeliği'nin (FDA) gebelik esnasında ilaç kullanımını risklere göre sınıflama sistemi

Kategori	Tanım
A	Risk olmadığını gösteren kontrollü çalışmalar vardır (gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda fetusa bir etki gözlenmemiştir).
B	İnsanlarda risk olduğuna dair bir kanıt yoktur (hayvan çalışmalarında risk olduğu gözlenmişse de insan çalışmalarında risk olduğu gözlenmemiştir ya da hayvan çalışmalarında sonuç olumsuzdur, ancak yeterli sayıda insan çalışması yoktur).
C	Risk dışlanamaz (insan çalışmaları eksiktir veya hayvan çalışmaları yeterli sayıda değildir ya da hayvan çalışmalarında fetal risk gözlenmişse de potansiyel riskler yararlar ile karşılaştırılmalıdır).
D	Risk olduğuna dair kanıtlar vardır (araştırmalarda fetusta etkileri görülmüştür; ancak yararı risklere göre daha fazla olabilir).
X	Gebelikte kontrendikedir (hayvan ya da insan çalışmalarında fetus üzerine etkileri saptanmıştır ve risk yarardan önce gelmektedir).

Klinisyen gebe bir kadına ilaç reçete etmeden önce psikotrop ilaçların organ malformasyonu, yenidoğanda toksite ve uzun dönemde çocuk üzerinde olabilecek nöro-davranışsal etkilerini göz önünde tutmalıdır. Halen gebe olan veya gebe kalmayı planlayan ya da gebeliği süren panik bozukluğu tanılı bir kadında tedaviye karar verirken ise sadece doğum öncesinde fetusun çeşitli psikiyatrik ilaçlara maruz kalmasının beraberinde getireceği risklerle birlikte, gebelik sırasında tedavi edilmeyen panik bozukluğunun sonuçları da dikkate alınmalıdır. Tedavi edilmeyen bunalıt ve panik atakları annede ileri derecede rahatsızlığa neden olabilir ve bu durum, fetusu da olumsuz olarak etkileyebilir.

Gebelikte geçirilen panik ataklarının pek masum oldukları söylenemez. Panik atağı sırasında plazma katekolamin ve kortizol düzeylerinde artış oluşur. Bu tür nöroendokrin değişikliklerin, fetusun sağlığı üzerindeki etkisi yeterince incelenmemiştir. Kan kortizol düzeylerindeki artışın, gelişmekte olan insan beyni üzerindeki etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında, gebelik sürecinde yüksek kortizol düzeylerinin fetus beyninde sinir hücresi ölümüne ve sinirsel yapıların gelişiminde anormalliğe neden olduğu gösterilmiştir (33-35).

Gebelik sırasında annenin yaşadığı ve tedavi edilmeyen bunalıtının erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve diğer doğum komplikasyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (11,12). Cohen ve arkadaşları kontrol altına alınmayan panik atak sırasında bir plasental ayrılma olgusu bildirmişlerdir (10). Yine bu konuyla ilgili ilk çalışmalarda doğum sonrası anksiyete bozukluklarının, duygudurum bozuklukları gibi çocuğun gelişimi ve anne-çocuk arasındaki duygusal ilişki üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (36). Hirshfeld-Becker ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında gebeliklerinde strese maruz kalan annelerin çocuklarında anksiyete bozukluğu geliştirme riskinin daha yüksek olduğundan söz etmişlerdir (37). Panik bozukluğu ve Obsessif kompulsif bozukluk nedeniyle tedavi görmekte olan anneler ve çocukları üzerinde yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, annelerin psikiyatrik hastalıklarının, çocukları ile olan ilişkilerini, çocuklarının sosyal ve duygusal işlevselliklerini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir (38).

Gebelik döneminde ilaç tedavisi

Gebelik döneminde panik atakları olan kadınlar için bir tedavi seçeneği ilaç tedavisidir. Tamamen masum bir ilaç bulunmamakla birlikte, gebelikte psikotrop ilaç kullanımına ilişkin yayınlar vardır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) daha az yan etki profiline sahip olmaları nedeniyle ilk tercih edilecek ilaç grubu olabilirler FDA kategorisinde C grubunda yer alırlar. Fluoksetin bu grup içinde gebelikte kullanımına ilişkin en çok yayın olan SSRI'dır. Fluoksetin kullanımında rastlanan organ malformasyonu riski genel popülasyondaki riskten yüksek değildir (39-42). Citalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin kullanan 38 gebe kadının örneklem olarak alındığı bir çalışmada, anne ve fetus göbek kordonundan alınan kan örneklerinde hem ilaçların hem de metabolitlerinin konsantrasyonları ölçülmüş ve tüm antidepresanların göbek kordonundaki konsantrasyonlarının anne kanına göre düşük bulunduğu bildirilmiştir. Ancak içlerinde sertralinin diğerlerine göre daha az oranda göbek kordonuna geçtiği, bu nedenle doğuma yakın dönemde fetusu daha az etkileyebileceğine değerlendirilmiştir (43).

Simon ve arkadaşları gebelik süresince trisiklik antidepresan (TCA) veya SSRI kullanımına maruz kalmış bir grup bebek ile ilaç kullanım öyküsü olmayan diğer bir grup bebeği perinatal dönemde konjenital malformasyonlar ve gelişim defektleri açısından incelemiştir. TCA kullanımına maruz kalma perinatal gelişim açısından anlamlı bir farka yol açmazken, SSRI kullanımının olduğu çocuklarda, kontrol grubuna göre ortalama gestasyonel yaş, ortalama doğum kilosu ve Apgar skorunda düşüklük saptanmıştır. Ancak sadece gestasyonel yaştaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gebelikte TCA ve SSRI'ların uygulanması ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki bildirilmemiştir (44).

Nulman ve arkadaşları kontrollü bir izlem çalışmasında, gebeliğin ilk döneminden itibaren trisiklik antidepresan ve fluoksetin kullanan kadınların çocuklarında zeka düzeyi, dil ve davranış üzerindeki ilaç etkilerini incelemiştir. Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren trisiklik antidepresan veya fluoksetin kullanımının bilişsel gelişim, dil gelişimi ve erken okul döneminde mizaç üzerinde olumsuz etkiye neden olmadığını, aksine annenin depresyonunun çocukların bilişsel iş-

levlerinde ve dil gelişiminde azalmayla ilişkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar gebelik ve doğum sonrası dönemde gerektiği takdirde antidepresan kullanımının hem anne hem de çocuk sağlığı açısından gerekli olduğunu vurgulamışlardır (45).

Citalopram ve metabolitlerinin gebelik ve emzirme döneminde kullanımının etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı kontrollü bir çalışmada ise citalopram tedavisi alan 11 gebe kadında, doğumda ve doğum sonrası 2. ayda anne, bebek serumunda ve anne sütünde ilaç konsantrasyonları karşılaştırılmış, fetus ve çocuk gelişimleri incelenmiştir. Bu çalışmada, örneklem grubunun küçük olduğu vurgulanmakla birlikte, komplikasyonsuz bir doğum ve fetus gelişimi olduğu, çocukların ilk bir yıllık sinir sistemi gelişimlerinin olağan olduğu, ilaçların anne sütüne az bir oranda geçtiği, gelişimsel bir soruna yol açmadığı bildirilmiştir (46).

Intrauterin yaşamda antidepresan kullanımına maruz kalmış bebeklerde gelişebilecek bir başka yan etki de doğum sonrası yoksunluk sendromudur. Gebeliklerinin 3. trimesterinde SSRI kullanmış olan kadınların bebeklerinde yoksunluk sendromu geliştiğini bildiren 5 olguluk bir seride, 3 olguda paroksetin 10 ile 40 mg, 1 olguda citalopram 30 mg ve bir olguda da fluoksetin 20 mg dozunda kullanıldığı bildirilmiştir. Yenidoğanda yoksunluk belirtileri doğumdan sonra ilk birkaç günde başlamış ve ilk bir ay içinde sona ermiştir. Yoksunluk belirtileri iritabilite, tonus artışı, yeme ve uyku bozuklukları, sürekli ağlama, titreme ve konvülsiyonlar olarak tanımlanmıştır (47).

Trisiklik antidepresanlar panik bozukluğu tedavisinde kullanılabilen diğer bir ilaç grubudur. FDA kategorisinde amitriptilin ve imipramin D grubunda, maprotilin B grubunda, diğerleri ise C grubunda yer almakta olmalarına rağmen gebelikte kullanımlarına dair yayınlar mevcuttur.

İlk trimesterde uygulanmaları sonucunda ciddi organ malformasyonlarına yol açtığı bilinmekle birlikte aksini gösteren çalışmalar da vardır (39,40,44,45,48-51). Özellikle tersiyer aminlerin (imipramin, amitriptilin) ortostatik hipotansiyon yapmaları önemli bir sorun olabilmektedir. Yenidoğan toksisitesi gösteren çok sayıda olgu bildirilmiştir. Gebelik sürecinde trisiklik antidepresan kullanmış kadınların çocuklarında yoksunluk sendromu, karakteristik olarak huzursuzluk, iritabilite ve nöbet gibi bulgular gözlenebilir (52,53). Antikolinergik

etkilerine bağlı olarak taşikardi, barsak obstrüksiyonu ve üriner retansiyon da bildirilmiştir (54-56).

Çoğu zaman tek başına antidepresan kullanımı panik bulgularını kontrol altına almakta yetersiz kalabilir ve benzodiazepin kullanımı gerekli olabilir. Klonazepam (C grubu) haricinde diğer benzodiazepinler D grubu ilaçlardır. Son 20 yıldır benzodiazepinlerin doğum öncesi dönemdeki uygulamalarının yol açtığı etkiler araştırılmaktadır. İzlem çalışmalarından elde edilen veriler ilk trimester dışındaki uygulamalarında artmış bir organ malformasyon riski olmadığından bahsetmektedir (57,58). İlk üç aylık dönemde benzodiazepin kullanımına bağlı yarık damak-dudak anomalisi gibi özel organ malformasyonlarına yol açtığını bildiren yayınlara rağmen (48,59), aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (60,61). Bir meta-analizin sonucunda ilk trimesterdeki benzodiazepin kullanımına bağlı %0.7 oranında bir yarık damak-dudak deformitesi saptandığı bildirilmiştir (48). Bu oran genel popülasyonda görülme oranından yaklaşık on kat daha yüksektir (%0.06). Bu konuda yapılmış çalışmaların sonucunda ilk trimesterde benzodiazepin uygulanması sonucunda %1'den az oranda konjenital malformasyon görülme riski olduğu gösterilmiştir. Klinisyen bu riski ve benzodiazepin kullanımının kesilmesi sonucunda hastalığın alevlenebileceğini hasta ile paylaşmalı ve onu bilgilendirmelidir.

Yenidoğanda toksisite belirtileri tıpkı benzodiazepinlerin yoksunluk belirtileri gibi seyretmektedir ve doğumdan sonra ya da doğumda ortaya çıkmaktadır. Ateş düzeyi değişiklikleri, apne, düşük Apgar skoru, kaslarda tonus artışı gibi bulgular olgu sunumlarıyla bildirilmiştir (62,63). Motor ve gelişimsel gerilik birçok çalışmada bildirilmekle beraber (64,65), gelişimsel geriliğe yol açmadığını gösteren çalışmalar da vardır (57). Elde edilen veriler daha çok gebelikte diazepam ve alprazolam kullanımı ile ilgilidir, klonazepam kullanımı ile ilgili çok az bilgi mevcuttur. Weinstock ve arkadaşlarının bir izlem çalışmasında panik bozukluğu nedeniyle sadece klonazepam kullanan 38 gebe kadının (0.5-3.5 mg/gün) bebeğinde hiçbir doğumsal anomaliye rastlanmadığı bildirilmiştir (66). Doğan çocukların Apgar skorları yüksek bulunmuş ve doğum sonrası yoksunluk bulgusu gelişmediği bildirilmiştir.

Genel prensip olarak tüm olgularda mümkün olan en düşük etkin doz kullanılması önerilmektedir. Doğum sonrası dönemde panik belirtilerinin gelişimine

yatkınlık arttığı için, kendilerinde daha önceden panik bozukluğu bulunan bir çok kadın doğumdan sonra ilaç kullanmak zorunda kalabilir.

Doğum sonrası dönemde ilaç tedavisi

Emzirme hem anne hem de bebek için çok önemlidir. Emziren kadınlarda herhangi bir özgül ilacın diğerlerinden daha güvenilir olduğuna ilişkin bir veri bulunmamaktadır (67). Geçmişte o kişinin tedavisinde etkili olmuş ve kişinin yan etkilerini kolayca tolere edebildiği ilacın seçimi akla uygun gelmektedir. Bir kadın emzirirken ilaç kullanmayı tercih ederse, bebek toksik belirtiler açısından yakından izlenmelidir. Erken doğan bebekte karaciğer metabolizması henüz gelişmediğinden anne sütünden geçen ilacı metabolize edemez. Bu durumda dikkatli olunmalıdır.

Tüm psikotropolar anne sütüne geçtiği için, emzirmeyi planlayan kadınlar bu konuda uyarılmalıdır. Bu ilaçların anne sütündeki konsantrasyonları değişmektedir. Literatürde anne sütünden ilaç geçişiyle ilgili bebekte meydana gelen ciddi etkilere dair az sayıda bildirim vardır. Anne sütünden geçen bu ilaçların yeni doğan üzerindeki etkileri de son derece değişkendir (68,69). Heikkinen ve arkadaşlarının citalopram ve metabolitlerinin gebelik ve emzirme döneminde kullanımıyla ilgili yaptıkları kontrollü bir çalışmada ilaçların anne sütüne az bir oranda geçtiği ve gelişimsel bir sorunla yol açmadığı bildirilmiştir (46). Ciddi komplikasyonlar literatürde nadirdir (67). Ancak bu ilaçların eser miktarlarına bile maruz kalmanın uzun süreli etkileri henüz bilinmemektedir.

Yenidoğanda toksik belirtiler ortaya çıkarsa bebeğin plazmasında ilaç düzeyi belirlenebilir. Yenidoğanda herhangi bir toksik belirti yoksa, emzirmenin sonlandırılması ya da emzirmeden kaçınılmasını gerektiren kesin bir "üst sınır" yoktur. Daha yüksek düzeylerde olasılıkla bebekte toksik belirtiler ortaya çıkacaktır. Ancak eser miktardaki ilacın, gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Annenin emzirmesi sırasında psikiyatrik ilaç kullanma kararı birey bazında ele alınmalıdır.

Bilişsel Davranışçı Terapiler

Bilişsel-davranışçı terapi (BDT) gebelik süresince ter-

cih edilebilecek, farmakolojik olmayan ve panik bozukluğu için oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir (70). Bilişsel-davranışçı terapi, kişilere, tehlike ile ilgili olumsuz düşünce ve buna bağlı davranışların nasıl tanınacağını, değerlendirileceğini, kontrol edilebileceğini ve değiştirileceğini öğretmekle anksiyeteyi azaltmayı amaçlar. Gould ve arkadaşlarının, 1974 ve 1994 yılları arasında yayınlanmış ve BDT ile farmakolojik ajanları kontrollü olarak karşılaştıran çalışmaları inceledikleri bir meta-analizde, her iki tedavi alternatifinin ve kombinasyonlarının kısa vadede etkin oldukları, ancak BDT lehine daha fazla olumlu sonuç bulunduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak izlem çalışmalarının analizi sonucunda, BDT alan hastaların tedavi sonrası uzun süre stabil kaldıkları fakat ilaç tedavisi alan hastaların ilaçların bırakılmasından sonra iyilik hallerinin daha kısa süreli olduğu saptanmıştır (71). Psikofarmakoloji alanındaki hızlı gelişmelere rağmen, Van Balkom ve arkadaşları bilişsel-davranışçı tedavi tekniklerinin, özellikle antidepresan kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında, panik bozukluğu tedavisinde en kısa sürede iyileşmeyi sağlayan etkin bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (72).

Bilişsel-davranışçı terapi ile bazı hastalarda ilaç tedavisi ihtiyacı azalabilmekle birlikte, bazen de gerekli olan ilaç dozu da azaltılabilmektedir. İlaç kullanımının sonlandırılmasının düşünüldüğü durumlarda bilişsel-davranışçı terapinin uygulanması bunaltı belirtilerini azaltabilir ve olası nüks gelişimini geciktirebilir (70,73).

SONUÇ

Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, doğum sonrası dönemin panik bozukluğunun gidişi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu ve de sıklıkla hastalık başlangıcının bu dönemde olabileceğini göstermiştir. Gebelik sürecinin ise panik bozukluğu üzerine olan etkisinin değişken olabileceği görülmektedir. Bir grup hasta için gebelik panik belirtilerini alevlendirmezken, bir başka alt grup hastada ise panik ataklarının şiddetini arttırdığı gözlenmiştir. Hangi hastaların gebelik ve lohusalık döneminde nüks riski taşıdığı henüz açık olarak bilinmemekle birlikte, gebelik öncesi dönemde panik bozukluğu şiddetli seyreden kadınlarda bu dönemlerde hastalıklarının alevlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Panik belirtileri şiddetli olan gebe kadınlarda antidepresan ve ank-

siyolitiklerin kullanılabilmesi ancak dikkatli olunması gerektiği önerilmektedir. BDT'lerin hastalarda panik belirtilerini hafifletmekte ve ilaç dozu gereksinimini azaltmakta etkili bir tedavi seçeneği olduğunun da göz önünde bulundurulmasını vurgulamak gerekir. Halen özellikle antidepressanların süte geçişiyle ve bebek

üzerinde toksik ve teratojenik etkilerine ilişkin literatür bilgisi oldukça yetersizdir. Yapılacak olan yeni çalışmalar özellikle de izlem çalışmaları hastalığın gebelikteki seyrinin daha iyi anlaşılmasına ve de klinisyenlerin uygulanacak tedavi konusunda yeni stratejiler geliştirmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar:

- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150:662-673
- Paffenbarger RA. Epidemiological aspects of mental illness associated with childbearing. *Motherhood and Mental Illness*, Brockington IF, Kumar R (editors), New York: Grune and Stratton, 1992
- Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 1993; 163:27-31
- O'Hara MW, Zekoski EM, Philipps LH, Wright EJ. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Comparison of childbearing and nonchildbearing women. *J Abnorm Psychol* 1990; 99:3-15
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arc Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19
- Robins LN, Helzer JE, Weissman MM. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in the three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-958
- Noyes R, Garvey M, Cook B. Benzodiazepine withdrawal: a review of the evidence. *J Clin Psychiatry* 1988; 40:382-389
- Noyes R, Garvey M, Cook B. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:163-169
- Pollack MH, Smoller JW. The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1995; 18:785-801
- Cohen LS, Rosenbaum JF, Heller VL. Panic attack-associated placental abruption: a case report. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:266-267
- Lobel M. Conceptualisations, measurement and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *J Behav Med* 1994; 17: 225-272
- Bhagwanani SG, Seagraves K, Dierker LJ, Lax M. Relationship between prenatal anxiety and perinatal outcome in nulliparous women: a prospective study. *J Natl Med Assoc* 1997; 89:93-98
- George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. Effect of pregnancy on panic attacks. *Am J Psychiatry* 1977; 144:1078-1079
- Metz A, Sichel DA, Goff DC. Postpartum panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1988;49:278-279
- Villeponteaux VA, Lydiard RB, Laraia MT. The effects of pregnancy on pre-existing panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:201-203
- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:306-317
- Klein DF. Pregnancy and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:293-294
- Majewski MD, Harrison NL, Schwartz RD. Steroid hormone metabolites are barbiturates-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232:1004-1007
- Barron WM, Mujais SK, Zinaman M. ve ark. Plasma catecholamine responses to physiologic stimuli in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:80-84
- Nissel H, Hjemdahl P, Linde B. Sympathoadrenal and cardiovascular reactivity in pregnancy-induced hypertension. II. Responses to tilting. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:554-560
- Atalay ND, Bayraktar E. Panik Bozukluk. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:141* 1992; 241-244
- Charney DS, Heninger GR. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders: effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:1042-1054
- Klein DF, Skrobala AM, Garfinkel RS. Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder. *Anxiety* 1995; 1:227-232
- George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. Effect of pregnancy on panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1078-1079
- Cowley DS, Roy-Byrne PP. Panic disorder during pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1989; 10:193-210
- Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF. Impact of pregnancy on panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry* 1994a; 55:284-288
- Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, Rosenbaum JF. Postpartum course in women with preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1994b; 55:289-292
- Northcott CJ, Stein MB. Panic disorder in pregnancy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:539-542
- Cohen LS, Sichel DA, Faraone SV, Robertson LM, Dimmock JA, Rosenbaum JF. Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study. *Biolog Psychiatry* 1996a; 39:950-954
- Wisner KL, Peindl K, Hanusa BH. Effect of child-bearing on the natural history of panic disorder with comorbid mood disorder. *J Affect Disord* 1996a; 41:173-180

31. Sholomskas DE, Wickamaratne PJ, Dogolo L. Postpartum onset of panic disorder: a coincidental event? *J Clin Psychiatry* 1993; 54:476-480
32. Cloitre M, Yonkers KA, Pearlstein T, Alterus M, Davidson KW, Pigott TA, Shear MK, Pine D, Rose J, Howell H, Brogan K, Rieckmann N, Clemow L. Women and anxiety disorders: implications for diagnosis and treatment. *CNS Spectr* 2004; 9 (9 Suppl):1-16
33. Alves SE, Akbari HM, Anderson GM, Azmitia EC, McEwen BC, Strand FL. Neonatal ACTH administration elicits longterm changes in forebrain monoamine innervation: subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function. *Ann NY Acad Sci* 1997; 814: 226-251
34. Uno H, Eisele S, Sakai A. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994; 28:336-348
35. Peters DAV. Maternal stress increases fetal stress and neonatal cortex 5-hydroxytryptophan synthesis in rats: possible mechanism by which stress influences brain development. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35:943-947
36. Weinberg MK. Impact of maternal psychiatric illness on infants. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, New York 1996
37. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Faraone SV, Robin JA, Friedman D, Rosenthal TM, Rosenbaum JF. Pregnancy complications associated with childhood anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2004; 19(3): 152-162
38. Weinberg MK, Tronick EZ. The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 2: 53-61
39. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246-2248
40. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants: a collaborative study of European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicology* 1996; 10:285-294
41. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010-1015
42. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89:713-718
43. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160:993-996
44. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2055-2061
45. Nulman I, Rovet J, Stewart DE. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine Throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889-1895
46. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:184-191
47. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-291
48. Altshuler LL, Cohen LS, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness in pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606
49. Cohen LS, Altshuler LL. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 4:522-542
50. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 157-171
51. Loebstein R, Koren G. Pregnancy outcome and neurodevelopment of children exposed in utero to psychoactive drugs: the Motherisk experience. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22:192-196
52. Webster PAC. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy. *Lancet* 1973; i:318-319
53. Cowe L, Lloyd DJ, Dawling S. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br Med J* 1992; 284:1837-1838
54. Shearer WT, Schreiner RL, Marshall RE. Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J Pediatr* 1972; 81:570-572
55. Falterman LG, Richardson DJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr* 1980; 97:300-310
56. Ünal S, Yıldız M. Gebelikte psiko trop ilaç kullanımı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7:266-274
57. Hartz SC, Heinonen O, Shapiro S. Antenatal exposure to meprobamat and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and child mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 726-728
58. Clair SM, Schirmer RG. First trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80:843-846
59. Güz H, Dilbaz N. Gebelikte psiko trop ilaç kullanımı. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1998; 8: 1-7
60. Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 309:1282-1285
61. Shiono PH, Mills IL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1984; 311:919-920
62. Rementaria JL, Blatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intra uterine exposure to diazepam. *J Pediatr*, 1977; 90:123-126
63. Fisher JB, Edgren BE, Mammel M. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy: a case report. *Obstet Gynecol* 1985; 66:34-35
64. Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case control study. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:432-441

65. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34:295-305
66. Weinstock L. Clonazepam use during pregnancy. Presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association, New York 1996
67. Wisner K, Perel J, Findling R. Antidepressant treatment during breastfeeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1132-1137
68. Riordan J. Drugs and breastfeeding. In: Breastfeeding and lactation. Riordan J, Auerbach KG, (editors). Boston: Barlett and Jones 1993;135-152
69. Buist A, Norman TR, Dennerstein L. Breastfeeding and the use of psychotropic medication: a review. *J Affect Disord* 1990; 19:197-206
70. Robinson L, Walker JR, Anderson D. Cognitive-behavioral treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Can J Psychiatry* 1992; 37:623-626
71. Gould R, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rew* 1995; 15: 819-844
72. Van Balkom AJLM, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BMJW, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1997; 185:510-516
73. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1485-1490