



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

# SIÇANLARDA PRENATAL SERTRALİN'E MARUZİYETİN MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mahdieh MALEKISANIMALEKI

Samsun  
Temmuz-2019





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ TIBBİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PRENATAL SERTRALİN'E MARUZİYETİN  
MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Mahdieh MALEKISANIMALEKI**

**Danışman  
Prof. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE**

**Samsun**

**Temmuz-2019**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Mahdieh Maleki Sani Maleki tarafından Prof.Dr.S.Sırrı BİLGE Danışmanlığında hazırlanan "SIÇANLARDA PRENATAL SERTRALİN'E MARUZİYETİN MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 25 Temmuz 2019 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr.S.Sırrı BİLGE

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Osman KUKULA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi İlknur ERKÖSEOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi

ONAY:

Bu Tez , Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

...../...../.....

Prof.Dr.Ahmet UZUN

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

**“İlim ilim bilmektir, ilim kendini bilmektir. Sen kendini bilmez isen bu nice okumaktır”** **Yunus Emre**

Derin ilim bilgisiyle Farmakoloji alanına hayranlık duymama vesile olan, eğitimim yolunda bana yol gösteren ve hayat tecrübesi kazandıran Sayın hocam Prof. Dr. Yüksel KESİM’e

Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı vazifesini yerine getirdiği sırada tez danışmanlığımı yürüten ve yüksek lisans eğitimim sırasında yoluma ışık tutan Sn. hocam Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE’ye,

Tez yazım ve uygulama aşamasında tecrübelerini benimle paylaşan Sn. hocam Doktor Öğretim Üyesi Arzu ERDAL’a,

Farmakoloji arkadaşlarım sevgili Doktora Öğrencisi Hakan BALCI, sevgili Arş. Gör Bahar ŞAHİNKAYA’ya,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi eğitimimin de her aşamasında her anlamda yanımda olan biricik ablam Tina’ya ve Farmakoloji ile ilgili kitapları sayesinde çocukluğumdan beri bu alanla tanışmamı ve ilgimi duymamı sağlayan sevgili Aileme,

şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma, PYO.TIP.1904.15.023 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

### SIÇANLARDA PRENATAL SERTRALİN'E MARUZİYETİN MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

**Amaç:** Seçici serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) gebelikte depresyon tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte, literatürde SSRI'ların teratojenik etkileri hakkında çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sertralin'e prenatal maruziyetin sıçan yavrularının gelişim, refleks, motor ve kognitif fonksiyonlarına etkisini araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Deneyde 12-14 haftalık Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı ve her bir sıçan ayrı kafese yerleştirildi. Tedavi gruplarına 1 ile 18. gestasyonel günleri arasında orogastrik gavaj ile 5 ve 20 mg/kg/gün sertralin, kontrol grubuna aynı hacimde salin (1 ml/kg /gün)verildi. Doğum sonrası, gebelik süresi, canlı ve ölü yavru sayısı ve brüt malformasyon değerlendirildi. Gelişim parametreleri (gözlerin açılması, kilo gelişimi, tüylenme ve kesici dişlerin çıkması) izlendi. Refleks gelişim ölçütü olarak Righting refleks (postnatal gün-PND 2-6), negatif geotaksi (PND 3,5,7,9) ve grip response (PND 3-7) refleksleri değerlendirildi. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için T maze, Y maze, holeboard, lokomotor aktivite ve pasif sakinme testleri yapıldı.

**Bulgular:** Sıçanların gebelik süresinde, canlı veya ölü doğan yavru sayısında hiçbir grupta istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. Gözlerin açılması, kilo alımı, tüylenme, kesici dişlerin çıkması gibi fiziksel gelişmeler karşılaştırıldığında, tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi. Yavruların righting refleks, negatif geotaksi ve grip response test değerlendirmeleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve tedavi grubu arasında farklılık görülmedi. Kognitif fonksiyonlar açısından her iki grup arasında fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmanın sonuçları sertralin'e prenatal maruziyetin sıçan yavrularının gelişim, motor ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Depresyon; Antidepresan; Sertralin; Teratojenite; Sıçan

Mahdieh MALEKİSANİMALEKİ, Yüksek Lisans Tezi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2019

## ABSTRACT

### EFFECT OF PRENATAL SERTRALINE EXPOSURE ON MOTOR AND COGNITIVE FUNCTIONS OF RATS

**Introduction:** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most commonly used medications in the treatment of depression in pregnancy. However, there are few data on the teratogenic effects of SSRIs. The aim of this study is to investigate the effects of prenatal exposure to sertraline on developmental characteristics, reflex, motor and cognitive functions of rat offspring.

**Materials and Methods:** In this experiment 12-14 weeks pregnant Sprague-Dawley rats were used. The rats were divided into 3 groups and each rat was placed in a separate cage. Treatment groups were received 5 and 20 mg / kg / day sertraline with orogastric gavage between 1 and 18 days of gestation and the same volume of saline (1 ml /kg / day) was given to the control group. After birth gestational age, number of live and dead offspring and gross malformation were evaluated. Developmental parameters were monitored as eye opening, pinna detachment, incisor eruption and fur development. as In order to measure reflexes development, righting reflex (postnatal day-PND 2-6), negative geotaxis (PND 3,5,7,9) and grip response (PND 3-7) were evaluated.

**Results:** No statistically significant difference was found in the duration of pregnancy or the number of live /dead born offspring between any groups.. No significant difference was observed between the treatment and control groups when the physical developments such as eye opening, pinna detachment, incisor eruption, fur development and weight gain were compared. Also when the righting reflex, negative geotaxis and grip response tests of the offspring were compared, no significant difference was observed between the control group and the treatment group.

**Conclusion:** The results of study show that prenatal exposure to sertraline has no effect on coordination and motor development of rat pups.

**Key words :** Depression; Antidepressant; Sertraline; Teratogenicity; Rat

Mahdieh MALEKISANIMALEKI, Master's Thesis  
Ondokuz Mayıs University, 2019

## SİMGE VE KISALTMALAR

**SSRI:** Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü

**SNRI:** Selektif Norepinefrin Reuptake İnhibitörü

**PND:** Post-Natal Day

**BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği

**CYP450:** Sitokrom P450 Enzimi

**ICPE:** Uluslararası psikiyatrik epidemiyoloji konsorsiyumu

**OKB :** Obsesif Kompulsif Bozukluk

**5-HT:** 5 Hidroksitriptamin (Serotonin)

**GABA:** Gama Amino Bütirik Asit

**FDA:** Food And Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç idaresi)

**TCAs:** Trisiklik Antidepresanlar

**ASD:** Otizm spektrum bozukluğu

**TİR:** Türk İlaç Rehberi



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Depresyon .....	3
2.2. Gebelik ve Depresyon.....	3
2.3. Teratojenite .....	6
2.3.1. Tanımı.....	6
2.3.2. İlaçların plasentadan geçişi.....	7
2.3.3. Sertralin .....	8
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>12</b>
3.1. Materyal .....	12
3.1.1. Deney Hayvanları.....	12
3.2. Deney grupları .....	12
3.3. Deneysel uygulamalar.....	12
3.3.1. Righting Refleks Testi:.....	13
3.3.2. Negatif Geotaksi Testi:.....	13
3.3.3. Grip Strenght Response:.....	14
3.3.4. T-maze Testi:.....	14
3.3.5. Holeboard Testi: .....	15
3.3.6. Y-maze Testi: .....	15
3.3.7. Lokomotor Aktivite: .....	16

3.3.8. Pasif Sakınma Testi: .....	16
3.4. İstatistiksel analiz.....	17
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
4.1. Ağırlık ve fiziksel gelişim: .....	18
4.2. Refleks Testleri .....	18
4.3. Motor ve Kognitif Testler .....	21
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>29</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>30</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>40</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>41</b>

## 1.GİRİŞ

Depresyon tüm dünyada sık görülen psikiyatrik bir bozukluktur. Kadınların yaşamları boyunca yaklaşık %20'sini etkiler, insanın yaratıcılığını, mutluluğunu ve işlevselliğini etkileyerek yaşam kalitesini düşürür ve işgücü kayıplarına yol açabilmektedir (Ajinkya ve ark., 2013; Wichman ve ark., 2015). Uluslararası yapılan çalışmalar depresyon oranlarının gebelik, doğum, lohusalık gibi doğurganlık süreçlerini içine alan 18-44 yaş arası kadınlar arasında en yüksek olduğunu belirtmektedir (Stewart, 2005; Muzik ve ark., 2009). Gebelik kadınlar için hormonal değişikliklerin ve psikososyal değişimlerin eşlik ettiği kaygı ve stres oluşturabilecek birçok etkenle karşılaşma riskinin yüksek olduğu bir dönemdir (Vırt ve ark., 2008). Gebelikte depresyon başta anne sağlığı olmak üzere fetüs sağlığı için de tehdit oluşturabilmektedir, bu nedenle erken teşhis ve doğru tedavi edilmesi önemlidir. Prensipten olarak gebelikte ilaç kullanılmaması genel olarak kabul edilse de; anne sağlığını tehdit eden hastalık durumlarında hekimler tarafından ilaç kullanımı önerilmektedir. Bu nedenle gebelikte antidepresan ilaç kullanımının güvenliği önemli bir sağlık sorunudur (Simon ve ark., 2011). Psikotropikler arasında depresyon, panik ve fobik bozukluklar ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi mentalk hastalıklarda selektif serotonin reuptake inhibitör (SSRI)'lar / Selectif norepinefrin reuptake inhibitör (SNRI)'lar kullanılmaktadır, bu ilaçlar aynı zamanda gebelikte en sık kullanılan ilaçlar olarak bilinmektedir (Çetin, 2011). Sertralin de beyinde serotonin (5-HT) seviyelerini artırarak etki gösteren gebelikte en yaygın kullanılan bir SSRI'dır (Çalık ve Aktaş, 2011; NIH, 30.10.2018). SSRI'ların 2000'li yıllara kadar gebelikte kullanılabilir güvenli antidepresanlar olduğu kabul edilmiştir (Savrun ve ark., 1999). Ancak 2005 yılında FDA büyük bir veri tabanının bir retrospektif analizine dayanarak bazı SSRI'ların teratojenite riskini C'den D'ye yükseltmiştir (Çetin, 2011). Sertralin'in diğer SSRI'lara göre en düşük plasental geçiş oranına sahip olduğu bilinmektedir (Paulzen ve ark., 2017). Bazı çalışmalarda ise fluoksetin, sertralin ve sitalopram gibi SSRI'larının perinatal kullanımı, fetal kardiyak defekt risklerinin artışından sorumlu tutulmuştur (Bérard ve ark., 2015- Shen, 2017).

SSRI'lara gebelikte maruziyetin çeşitli konjenital malformasyonlara yol açabileceği ileri sürülmüş olsada bu alandaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Bérard

ev ark., 2015). Gebelik sırasında antidepresan ilaç tedavisi kullanılması, teratojenite, neonatal toksisite ve çocuğun gelişimi üzerinde olumsuz etkiler oluşturma riskleri taşımaktadır (Sağduyu ve ark., 2000). Ancak Bu ilaçlara prenatal dönemde maruz kalmış infantlarda gelişimsel özelliklerin ve kognitif fonksiyonların etkilenmesiyle ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı; gebelikte en sık kullanılan ilaçlardan olan sertralin'e prenatal dönemde maruz kalmış sıçan yavrularının motor ve kognitif fonksiyonlarında bozukluk olup olmadığını belirlemektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Depresyon**

#### **2.1.1. Tanımlar**

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılında elde etmiş olduğu verilere göre dünya çapında 300 milyondan fazla insanın depresyondan etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu rakam dünya nüfusunun % 4.4'üne eşdeğerdedir (WHO, 2017). Bu veriler doğrultusunda Dünya Sağlık Örgütü yetişkin nüfusun %15'inin yaşamları boyunca depresyon yaşayabileceğini tahmin etmektedir (WHO, 2017). Depresyon kadınlarda (% 5.1) erkeklerden (% 3.6)daha yaygındır (WHO, 2017).

Depresyon sözcüğünün Latince kökü 'Depressus' olup, aşağı doğru bastırmak, çekmek, bitkin, gamlı, kederli anlamına gelir. Derin üzüntülü bir duygu durum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık, intihar gibi duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren ciddi ve yaygın mental bir hastalıktır. Bu sendrom, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili bir çok belirtiyi kapsamaktadır. Bu belirtiler hafif düzeyden başlayıp şiddetli düzeye kadar ilerleye bilmektedir (ICERWatch, 2019). Depresyon, birincil bir duygu durum bozukluğu biçiminde ortaya çıkabileceği gibi, bir çok psikiyatrik ve tıbbi duruma ikincil olarak da görülebilmektedir. Depresyon aynı zamanda yaygınlık, kronikleşme, tekrarlama oranlarının yüksek olması, iş gücü kaybı ve intihar riskini de artırması nedeniyle önemli sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Alqahtani ve ark., 2018).

### **2.2. Gebelik ve Depresyon**

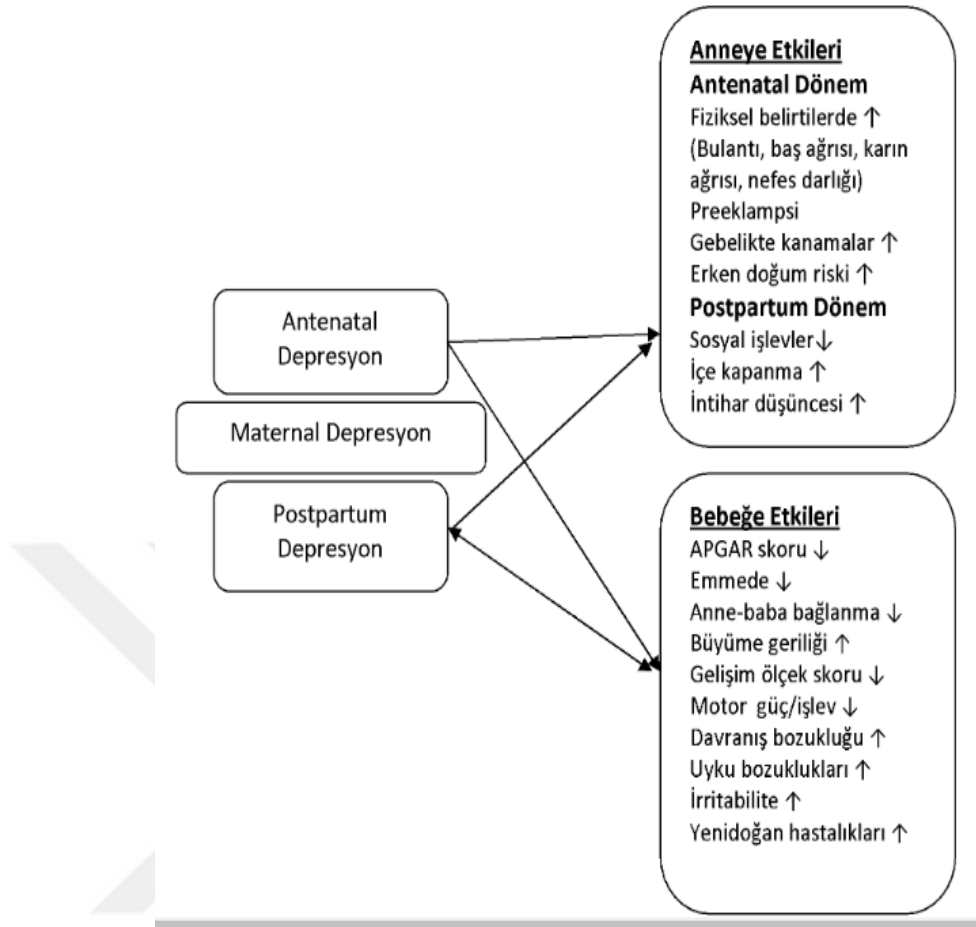
Gebelikte depresyon ve depresif semptomların görülme sıklığı %5-51 arasında değişiklik göstermektedir (Marakoğlu ve Şahsıvar 2008; Alqahtani ve ark., 2018).

Yapılan çalışmalar depresyonun büyük çoğunluğunun 18-44 yaş aralığındaki kadınlarda görüldüğünü belirtmektedir (Stewart, 2005; Muzik ve ark., 2009). Türkiye'de bu konuda yapılmış yeterince çalışma olmaması ile birlikte yapılan bir çalışmada Beck depresyon ölçeğine (BDÖ)göre (kesme değeri 17 ve üzeri) depresyon semptom görülme prevalansı %12-36 bulunmuştur (Cebeci ve ark., 2002).

Literatürde gebelik depresyonunun birinci ve üçüncü trimesterlerde ikinci trimestere göre daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Sevindik, 2005; Vırit ve ark.,

2008; Aktaş ve ark. 2009). Depresyon yaygınlığını araştıran bir çalışma; gebelik depresyonunun ilk trimesterinde %7.4, ikinci trimesterde %12.8 ve üçüncü trimesterde %12 olarak bildirilmiştir (Bennett ve ark. 2004). Başka bir çalışma; gebelik depresyonunun en yüksek ilk trimesterde görüldüğünü, bunun sebebini de gebeliğin plansız geliştiğini, düşük gelir seviyesi ve düşük eğitim seviyesi ile ilişkili olduğunu saptamıştır (Bunevicius ve ark. 2009). Üçüncü trimesterde (36 hafta ve üzeri) gebelik depresyon sıklığını araştıran diğer bir çalışmada ise; gebelerin %42.3'ünde hafif, %39.4'ünde orta ve %18.3'ünde şiddetli ve ağır depresyon belirtilerine raslanmıştır (Akbaş ve ark., 2008).

Depresyonun gebelikte anne sağlığını etkileyen olumsuz sonuçlar doğurabileceği gibi, tedavi almayanlarda maternal morbidite ve mortalite hızını arttırdığı bilinmektedir (Marakoğlu ve şahsıvar 2008; Muzik ve ark., 2009). Depresyona bağlı olarak gebelerde norepinefrin ve kortizol düzeyleri yükselmekte, bu süreçte yükselmiş norepinefrin ve kortizol uterusu olan kan akımını azaltarak hem gebe, hem fetüs üzerinde çok ciddi obstetrik ve neonatal sonuçlar doğurabilmektedir (Bowen ve Muhajarine, 2006; Diego ve ark., 2009; Muzik ve ark., 2009). Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde görülen depresyon, hem gebeyi hem de fetüsü uzun dönemde de olumsuz etkilemektedir (alık ve Aktaş, 2011). Anne ya da bebeğe bu sürecin olumsuz etkilerinin bazıları: gebelikte hipertansif hastalıkları (preeklampsi-eklampsi), spontan abortus, antenatal kanama, artmış uterin arter direnci, düşük apgar skoru, neonatal yoğun bakım gerektiren durumlar, neonatal büyüme geriliği, erken doğum, fetal ölüm, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma, gestasyon yaşına göre küçük bebek doğurma, perinatal ve doğum komplikasyonları, preterm eylem ve yüksek kortizol düzeyine sahip bebek doğurmak olabilir. Ayrıca gebelik (antenatal)depresyonu lohusalık depresyonunun (pospartum depresyon) gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (Özkan, 1993; Bowen ve Muhajarine, 2006; Marakoğlu ve şahsıvar, 2008; Muzik ve ark., 2009).



Şekil 1. Gebelik Depresyonunun Anneye ve Bebeğe Etkileri ( Çalık ve Aktaş'tan, 2011)

Literatürde gebelik depresyonunun sonuçlarına ilişkin önemli çalışmalar mevcuttur. Amerika'da BDÖ ile yapılan bir izlem çalışmasında; gebelik döneminde depresyon yaşayan kadınlarda depresyon yaşamayanlara göre erken doğum görülme insidansının %13, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma insidansının %15 oranında arttığı saptanmıştır (Diego ve ark., 2009). Yine aynı çalışmada, gebelik depresyonu tanısı alanlarda prenatal kortizol düzeylerinin daha yüksek, fetüslerin gestasyon haftasına göre daha küçük, fetüsün büyüme hızının daha yavaş ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (Diego ve ark., 2009).

Gebelik döneminde depresyonun tanımlanması, önlenmesi, tedavisi ve tekrarlamasındaki risk etmenlerinin belirlenmesi özel bir önem arz etmektedir (Mergen ve Ongel, 2009).

Gebelikteki sosyodemografik ve obstetrik faktörler gebelik depresyonunu etkileyebilmektedir (Özkan, 1993). Tablo.1.'de başlıca risk faktörleri ve kısa açıklamaları gösterilmiştir.

**Tablo.1.** Gebelik Depresyonunda Başlıca Risk Faktörleri (Çalık'tan, 2011).

Genetik Faktörler	Bu zamana kadar bilinen bilgilere göre gebelik/lohusalık depresyonunun yaklaşık %40-50'sinin genetik faktörle ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Literatürde genetik faktörle çevresel faktörlerin iç içe olduğu ve araştırılırken bu iki faktörün birlikte ele alınması gerektiğine dikkat edilmelidir.
Psikolojik Faktörler	Gebenin halız-hazırda veya geçmişte depresyon hikayesinin olması, gebeliğine yönelik zıt duygular, geçmişinde psikiyatrik hastalıkların varlığı gibi nedenler gebelik depresyonunu etkileyen psikolojik faktörlerdendir. Psikolojik ve sosyal faktörler gebelik depresyonunu en çok etkileyen unsurlardır.
Çevresel Faktörler	Stres, fiziksel, duygusal ve mental travma, viral enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, oral kontraseptifler, bazı sedatif ilaçlar gebelik depresyonuna zemin hazırlayan çevresel faktörlerdendir. Çevresel faktörler gebelik depresyonun oluşmasında tek faktör olmayıp, genetik eğilimle birlikte depresyon riskini arttırmaktadır.
Sosyal Faktörler	Partner yokluğu, evlilik sorunları, yalnız yaşama, boşanma, ekonomik düzeyin düşüklüğü, sosyal destek azlığı veya yokluğu, sosyal izolasyon, aile içi şiddet yaşama, geçmişinde: fiziksel, duygusal ve cinsel şiddet öyküsünün bulunması, yaşamdaki majör olaylar, sigara tüketimi, alkol ve yabancı maddekullanımı gebelik depresyonuna etki eden sosyal faktörlerdendir.
Biyolojik Faktörler	Biyolojik faktörlerle maternal depresyonun (gebelik/lohusalık) ilişkisinin belirlemek zordur. Biyolojik faktörler hormonlara etki ederek maternal depresyona zemin hazırlarlar. Malnütrisyon veya yetersiz/dengesiz gıda alımı nedeniyle gebedeki beslenme bozukluğu, nörotransmitter ve hormonal fonksiyonları bozarak maternal depresyonun patofizyolojisinin oluşmasına zemin hazırlamaktadır.
Hormonal Faktörler	Gebelikte; östrojen, progesteron, prolaktin ve tiroid stimulan hormon (TSH), triiodotironin / tiyoksin hormon düzeylerinde ciddi değişiklikler görülür. Gebelikte östrojen ve progesteron düzeyindeki artışla maternal depresyon arasında ilişki bulunmadığı ancak yükselmiş TSH hormonu ile gebelik depresyonu arasında güçlü bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir.

## 2.3. Teratojenite

### 2.3.1. Tanımı

Gebelik döneminde kullanılan ilaç veya diğer ksenobiyotiklerin plasentadan fetüse geçerek çeşitli malformasyonlar veya ölüme neden olmasına teratojenite, bu duruma neden olan kimyasallar, mikroorganizmalar (bakteriler, virüsler gibi), çevresel ajanlar (UV ışınları, X ışınları gibi) ya da ilaçlara ise teratojenler denir (Kayaalp, 2012). Teratoloji ise teratojenlere maruziyet sonucu oluşan prenatal gelişim bozukluklarının



nedenlerini, mekanizmalarını ve kalıplarını inceleyen bilim dalıdır. Toksikoloji biliminin alt dalı olarak kabul edilir (Palmieri ve Canger, 2002).

Tüm gebeliklerin % 3-4'ünde doğumsal kusurlu doğum ile sonuçlanma riski vardır. Bu riskin % 20'si genetik nedenlere, % 3-5'i kromozomal anomalilere, % 2-3'ü rubella, sitomegalovirüs gibi viral ajanların neden olduğu maternal enfeksiyonlara, % 2-3'ü ise teratojenlere bağlı olarak gelişmektedir. % 70 lik bir bölümünde etyolojik neden bilinmemektedir (Finnell ve ark., 1999; Tanrıverdi, 2013).

### **2.3.2. İlaçların plasentadan geçişi**

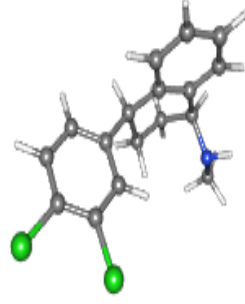
Plasenta gelişmekte olan fetüs için oldukça önemlidir. Tüm besin ve atık ürünlerin geçmesi için gereken yarı geçirgen bir yapısı bulunmaktadır (Özcan ve Ark. 2007). Fetüs için gerekli maddeler (vitamin, aminoasit, şekerler) aktif transport ile plasentayı geçerek anneden fetüseye, birçok toksik maddenin ise basit difüzyon ile fetüsten anneye geçmektedir (Stamilio, 2004). Birçok ksenobiyotik, virüsler, bakteriler, antikor globulinler ve eritrositler fetüseye geçebilmektedir. Anne kanı fetal kandan villuslar içindeki bariyerle ayrılır. Bu bariyer, sinsitotrofoblast, sitotrofoblast, bağ doku ve endotelden oluşmaktadır. 16. gebelik haftasından sonra sitotrofoblast tabakasının kısmen kaybı term plasentanın preterm plasentaya kıyasla çok daha geçirgen olmasını sağlar. Ayrıca terme doğru fetal ağırlık artışı ile birlikte plasenta yüzey alanında villus yüzey alanı artar. Bu durum hem gerekli besinlerin hem de ilaçların geçiş yüzeyini genişletir (Garland ve Ark., 1998). Annenin maruz kaldığı pek çok ilaç ve çevresel ürün fetüseye aktarılarak gelişme ve büyüme sürecini etkileyebilmektedir (Myren ve ark., 2007). İlaçların plasentadan geçişleri ve fetal maruziyetin boyutlarını belirlemek gebe kadınların tedavisinde önemli bir yönlendirici faktördür. İlaçların çoğu konsantrasyon derecesine göre pasif difüzyonla geçmesine rağmen çeşitli faktörler ilaçların plasentadan geçme durumunu etkilemektedir. Plasentadan geçebilen ilaçlar genellikle lipofilik, maternal kanda iyonize, düşük molekül ağırlıklıdır (<600 daltons)ve proteine bağlanma afinitesi yüksektir (Burkey ve Holmes, 2013).

Plasentada büyük oranda madde geçişine izin verildiği halde fetüsü zararlı maddelerden koruyabilmek adına bazı ilaç ve kimyasalların geçişini önlemeye yönelik mekanizmaların olduğu bilinmektedir (Iqbal ve ark., 2012). Plasentada ilaçları metabolize ederek fetüseye ulaşan miktarı azaltan bazı enzimlerin bulunduğu bilinmektedir. Fakat bu metabolizasyon çok düşük boyutlarda gerçekleşmektedir ve ilaç

geçişini sınırlamada ciddi bir rol almamaktadır (Syme ve ark., 2004). Dolayısıyla annenin gebelikte kullandığı pek çok ilaç çeşitli oranlarda fetüse ulaşarak etki yaratabilmektedir. Literatürdeki çalışmalar bütün SSRI'ların plasentadan fetüse geçtiğini göstermektedir (Whitaker-Azmitia ve ark., 1995- Zeskind ve ark., 2004- Oliver ve Ark. 2013). Ancak sertralin fetüse erişim yönünden en düşük orana sahip antidepressan olarak bilinmektedir (Paulzen ve ark., 2017). İdeal olan fetüsü bu maruziyetlerden korumak için mümkün olduğu kadar gebelikte ilaç kullanmaktan kaçınmak olsa da gebe kadınların yaklaşık üçte ikisine gebelikleri boyunca çeşitli ilaçlar reçete edilmektedir (Friedman, 2012). Bir ajanın teratojenik etkisinin boyutunu birçok faktörün etkilediği ileri sürülmektedir. Özellikle ilaçların teratojenik potansiyelleri plasental geçişe bağlı olduğu kadar maternal doz, uygulama yolu, ilacın fiziksel özellikleri ve sistemik dolaşıma geçiş oranına da bağlıdır (Palmieri ve Canger 2002).

### **2.3.3. Sertralin**

Sertralin, ekimolar miktarlarda sertralin ve hidrojen klorürün reaksiyonundan kaynaklanan naftalenaminin sentetik bir türevi olan sertralin'in hidroklorür tuzudur. 342.688 g/mol molekül ağırlığı olup beyaz katı bir kristal veya tozudur. Suda çözünür ve izopropil alkolde az çözünür (NIH, 27.04.2019). Santral sinir sisteminde sinaptik aralıkta 5-HT geri alımını bloke ederek oral uygulanabilen bir seçici 5-HT reuptake inhibitörüdür. Etkileri beyindeki 5-HT düzeylerini artırması ile ilişkilidir. Sertralin, 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylanmıştır ve yılda yaklaşık 40 milyon reçetede yer almıştır (NIH, 30.10.2018). Sertralin majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), panik bozukluğu ve sosyal kaygı, major anksiyete bozukluğu, baş ağrısı, adet öncesi disforik bozukluk, diyabetik nöropati ve erken boşalma tedavisinde endikedir. Uyuşukluk, dispepsi, mide bulantısı, baş ağrısı, terleme artışı, iştah artışı, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir (Chen ve Ark., 2006; NIH, 30.10.2018). Yetişkinlerde depresyon için önerilen doz, günde bir kez 50 veya 100 mg'dır ve dozajı 25 veya 50 mg arttırarak maksimum 200 mg'a yükselir (NIH, 30.10.2018). Gebelik sırasında 150 mg'ın altında önerilmektedir (Roca ve ark., 2011; Gadzhanova ve Roughead, 2015; Reefhuis ve ark. 2015).



Şekil 2. Sertralin hidroklorür 3 boyutlu kimyasal yapısı C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N (NIH'den, 27.04.2019).

Sertralin 5-HT reuptake üzerine yaptığı selektif inhibisyon ile uyumlu olarak, katekolaminerjik aktiviteyi artırır. İn vitro çalışmalar, sertralin'in muskarinik (kolinerjik), serotonerjik, (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) dopaminerjik, adrenerjik (alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta), histaminerjik, GABA veya benzodiazepin reseptörlerine belirgin afinitesi olmadığını göstermiştir (Grimsley ev ark., 1992). Sertralin'in monoamin oksidaz'ı inhibe etmemektedir (Gupta ve ark., 1994). Bahsedilen reseptörlerin diğer antidepresan ilaçlarla antagonizmasının çeşitli antikolinerjik, sedatif ve kardiyovasküler etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Hayvanlarda sertralin'in majör depresyon tedavisinde kullanılması, aynı zamanda beyin norepinefrin reseptörlerinin azalması (down-regülasyon) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda sertralin, alprazolam ve d-amfetaminin suistimal eğiliminin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada, sertralin suistimal potansiyelinin pozitif subjektif belirtilerine raslanmamıştır (TİR, 28/12/2017).

Sertralin'in doğrusal bir farmakokinetik profili olup 26 saatlik bir yarı ömrü vardır. Yapılan literatür taramaları sertralin'in yaklaşık % 98'inin kandaki plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir (Pfizer Inc., 2018). Hayvan çalışmaları sertralin'in büyük bir dağılım hacmi olduğunu göstermektedir. İnsanlarda, sertralin 14 gün süresince, günde bir kez 50-200 mg dozunda oral alındıktan sonra, yaklaşık 4.5-8.5 saat içinde doruk plazma konsantrasyonuna erişir. Sertralin, çoğunlukla sitokrom P450 (CYP450) sistemi yoluyla karaciğerde metabolize edilir. Sertralin'in temel metabolizma yolağı N-demetilasyon olup, karaciğerde çoklu biyotransformasyon yolakları (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6) aracılığıyla metabolize edildiği saptanmıştır. N-

desmetilsertralin sertralin'in plazmadaki ana metaboliti olup, in-vitro olarak yaklaşık 20 kat sertralinden daha az aktiftir. İkiside yoğun bir şekilde metabolize olup, oluşan metabolitler idrar ve feçes yoluyla eşit miktarlarda atılır. Sertralin'in sadece çok az bir miktarı (< %0.2)değişmeden idrarla atılır (DeVane, 1999; Obach, 2005).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sertralin'in güvenli doz aralığınının 5 katına çıkılması durumunda bile genellikle iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ayrıca sertralin'in mutajenik etkilerine rastlanmamıştır. Kemirgen veya kemirgen olmayan hayvan çalışmalarında fertilité üzerinde herhangi bir etki bulunmamıştır (FDA, 24/01/2018). Tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenez çalışmalarından elde edilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda erkek fertilitésini üzerinde advers etki göstermemiştir (CASEY, 1994). Fötotoksisitenin maternal toksisite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Davies ve ark., 1998; TİR, 01/03/2019). Yapılan çalışmalar sertralin'in gebelikte günlük dozajın 150 mg altında olduğu takdirde güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ve yaygın olarak reçete edildiği göstermektedir (Roca ve ark., 2011).

Sertralin etkilerininin gebe kadınlarca kullanımına ilişkin yeterli ve kontrollü çalışmalar mümkün olmadığından bu alanda daha çok kohort çalışmalar mevcut olup, hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar önemini sürdürmektedir. Ancak hayvan deneyleri insan cevabı için her zaman bir kanıt olmadığından, sertralin gebelerde sadece beklenen yarar öngörülen riskten fazla olacak takdirde kullanılmalıdır. Bu nedenle gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır (Louik ve ark., 2007; Bérard ve ark., 2015). Jimenez-Solem ve arkadaşlarının (2013) Danimarka'da ülke çapında yaptıkları kohort çalışmasında 1997-2010 yılları arasında gebelik sırasında antidepresan kullanımının yaygınlığını ele almış olup, 1997 yılından 2010 yılına bakıldığında, gebelik sırasında tercih edilen SSRI'lerden sertralin'in %26.8 oranına yükseldiğini gösteren önemli sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışma Ocak 1997 ve Ocak 2010 tarihleri arasında antidepresana maruz kalan hamile kadınların yüzdesi, 1997 yılının başında %0.2 iken Aralık 2009'da %3.2'ye (16 kat artış) yükseldiğini göstermektedir. Aralık 2009'da hamile kadınlar tarafından kullanılan trisiklik antidepresanlar (TCAs) ve diğer antidepresanların kullanım oranı sırasıyla %3.8 ve %7.5 iken SSRI'ların kullanım oranı %88.7'ye yükselmiştir. 1997 yılında, gebelik sırasında tercih edilen SSRI'ların kullanım oranları sırasıyla sitalopram için %48.6, fluoksetin için %31.9, sertralin için

%9.7 ve paroksetin için %9.7 olarak elde edilmiştir. 2002 yılında gebelerin fluoksetin ve sitalopram kullanımı sırasıyla %34 ve %26.9'a azalmışken, sertralin, paroksetin ve escitalopram kullanım oranları sırasıyla %20.3, %18.5 ve %0.3'e yükselmiştir,. Aralık 2009'da prevalans tekrar değişiklik göstermiştir; fluoksetin (%15.7), sitalopram (%47.4), sertralin (%26.8), paroksetin (%1.8)ve escitalopram (%8.2). Bu nedenle daha fazla sayıda güvenilirlik araştırmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışma gebelikte depresyon tedavisi amacıyla sık kullanılan sertralin'e prenatal dönemde maruziyet sonucu yavru sıçanların motor ve kognitif fonksiyonlarına etkisini araştırmaktadır.



### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Deney Hayvanları**

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan 31.03.2015 tarihli ve 2015/23 sayılı izinle gerçekleştirildi (EK-1).

Kullanılan hayvanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 15 adet dişi Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar ısı ve nem kontrollü (22°C ve 60 ± 5%), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsüne sahip bir ortamda barındırıldı ve çeşme suyu ve standart yem ile serbest olarak beslendi.

##### **3.2. Deney grupları**

- 1)Sertralin 5 mg/kg intragastrik (n=5)
- 2)Sertralin 20 mg/kg intragastrik (n=5)
- 3)Kontrol grubu 1 ml/kg serum fizyolojik intragastrik (n=5)

##### **3.3. Deneysel uygulamalar**

Çiftleştirilmek üzere her bir dişi sıçan bir erkek sıçanla aynı kafese konuldu ve gebe kalmaları sağlandı. Çiftleşen sıçanlardan rastgele olarak her biri 5 hayvandan oluşacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Bu gruplardan birisi kontrol grubu diğer 2 grup ilacın 2 farklı dozda uygulanacağı tedavi grubu olarak belirlendi. Deneyler süresince tüm hayvanlar tekli kafeslerde barındırıldı. Gebeliğin 1 ile 18. günleri arası ilaç grubundaki sıçanlara 2 ayrı dozda (5 ve 20 mg/kg intragastrik)sertralin, kontrol grubundaki sıçanlara (1 ml/kg) Salin ( her gün aynı saatte olmak üzere)uygulandı.

18. gebelik gününden doğuma kadar hayvanlar takip edildi ve doğumun gerçekleştiği gün postnatal 1. gün olarak tanımlandı (PND 1).

Doğumdan hemen sonra yavrular numaralandırılıp tartıldı ve malformasyon yönünden incelendi. PND 1'i takiben 2, 4, 7, 14 ve 28. günlerde ağırlık ölçümleri yapıldı. Yavrular laktasyon süresi boyunca anne ile aynı kafeste barındırıldı ve refleks gelişimi, kulak kepçesinin belirmesi, kesici dişlerin çıkması, göz ve kulakların açılması

gibi gelişimsel parametreler açısından izlenildi. Takip eden günlerde refleks, motor ve kognitif testler yapıldı.

### 3.3.1. Righting Refleks Testi

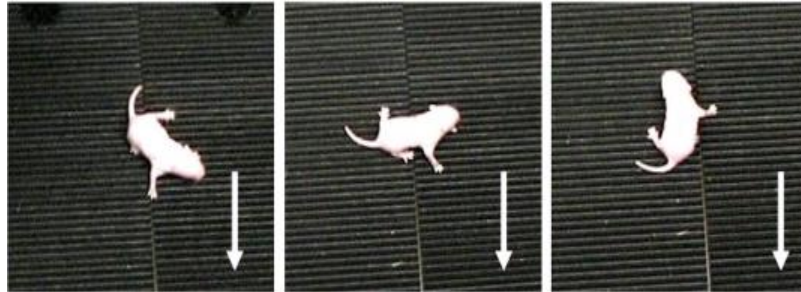
PND 2 ve 6 arasında uygulanan bu test motor fonksiyon ve koordinasyon değerlendirmesi için yapıldı. Hayvanlar tek tek düz bir zemine sırt üstü bırakılarak dört bacağına üzerine dönme süresi izlendi ve kaydedildi. Maksimum bekleme süresi 60 saniye (sn)olarak kabul edildi. Dönmeyen hayvan için deney sonlandırıldı ve o yavru için süre 60 sn. olarak kaydedildi. Bir anneden doğan yavruların ortalaması o grubun değeri kabul edildi (Şekil 3).



Şekil 3. Righting refleks testi

### 3.3.2. Negatif Geotaksi Testi

PND 3, 5, 7 ve 9 da vestibuler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek için yapıldı. Bu deneyde her bir hayvan 25 derecelik açıyla yerleştirilmiş olan tel zemine baş aşağı olacak şekilde yerleştirildi, baş yukarı dönme süresi kaydedildi. 180 sn. içinde dönmeyen yavrular için deney sonlandırıldı ve o yavru için süre 180 sn. olarak kaydedildi. Bir anneden doğan yavruların ortalaması o grubun değeri olarak kabul edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Negatif geotaksi testi.

### 3.3.3. Grip Strength Response

PND 3 ve 7 arasında kas gücünü değerlendirmek için uygulandı. Yavrular yüzeyden yaklaşık 30 cm yükseklikte yatay bir tele ön pençeleriyle tutunmayı başaranların yüzdesi belirlendi (Şekil 5).



Şekil 5. Grip strength response testi.

PND 23’de her gruptan 2 erkek yavru seçilerek işaretlendi. Deneyin devamı seçilen bu erkek yavrularda sürdürüldü.

### 3.3.4. T-maze Testi:

PND 28’de uygulanan bu test ile uzaysal hafıza değerlendirildi. Adını T harfinden alan bu labirent 20 cm uzunluğunda iki kısa kol ve 40 cm uzunluğunda bir uzun koldan oluşmaktadır. Kollar 10 cm genişliğinde ve 25 cm yüksekliğindedir. Kısa kollarından biri kapatıldı ve yavru labirentin uzun koluna bırakılıp 10 dakika boyunca serbestçe dolaşmasına izin verildi. Daha sonra kendi kafesine konularak dinlendirildi. Bu denemeden 1 saat sonra kapalı olan kısa kol açıldı ve hayvan tekrar labirente bırakılarak 2 dakika boyunca hareketleri izlendi. Kollara giriş sayıları ve o kollarda geçirdiği süre kaydedildi. Yeni açılan kola giriş sayısı ve bu kolda harcanan sürenin eski kola giriş sayısı ve süresine oranları belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. T-maze testi.



### 3.3.5. Holeboard Testi

PND 29'da araştırma davranışını değerlendirmeye yönelik uygulandı. 40x40 cm boyutlarında ve 2 cm kalınlığında, üzerinde 3 cm çaplı 16 adet delik bulunan bir tahtanın üzerine bırakılan yavrular 5 dakika boyunca izlendi ve deliklere başını sokma sayısı ve süresi belirlendi. Hayvanın her iki gözü de delikte kaybolduğunda başını sokmuş kabul edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Holeboard testi.

### 3.3.6. Y-maze Testi

PND 30'da uzaysal hafızayı değerlendirmeye yönelik yapıldı. Adını Y harfinden alan bu labirent 40 cm uzunluğunda, 13 cm yüksekliğinde ve 10 cm genişliğinde 3 koldan oluşmaktadır. Kollar sırasıyla numaralandırıldı ve her hayvan labirentin 1 numaralı kolunun sonuna bırakılıp 8 dakika boyunca izlendi. Bu sürede yavrunun sırasıyla girip çıktığı kolların numaraları not edildi. Birbirini takip eden sırayla her üç kola girme sayıları belirlendi (Şekil 8).



Şekil 8. Y-maze testi.

### 3.3.7. Lokomotor Aktivite

PND 31’de yapılan bu test yavrunun motor aktivitesini değerlendirmek ve hareket bozukluğunu belirlemek amaçlı yapıldı. Altı ızgaralı 39x 28x 26 cm boyutlarında kapalı kutu şeklinde olan lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya)zeminindeki hareket sensörleriyle yavrunun yatayda yaptığı her bir gezinme hareketini kaydetmektedir. Hayvan lokomotor aktivite cihazına koyularak 5 dakika boyunca yaptığı hareketlerin sayısı kaydedildi (Şekil 9).



Şekil 9. Lokomotor aktivite cihazı.

### 3.3.8. Pasif Sakınma Testi

PND 32 ve 33’te öğrenme ve hafızayı değerlendirmeye yönelik yapıldı. Pasif sakınma cihazı giyotin bir kapıyla ayrılmış olan 25x15x15 cm boyutlarında biri aydınlık diğeri karanlık olmak üzere pasif sakınma cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya)iki bölmeden oluşmuştur. Öğrenme günü (32. Gün)yavru aydınlık tarafa konuldu ve ortama alışması için verilen 30 sn’lik bekleme süresinden sonra aradaki giyotin kapı otomatik olarak açılarak yavrunun karanlık bölmeye geçişine izin verdi. Yavru karanlık tarafa geçtikten sonra kapı kapandı ve hayvan hafif bir elektrik şokuna (0.5 mA, 3 sn)maruz bırakıldı. Yavrunun aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçiş süresi T1 değeri olarak kaydedildi. Daha sonra yavrular kafeslerine yerleştirilerek kaldırıldı. Bu uygulamadan 24 saat sonra aynı işlem tekrarlanarak yavruların karanlık bölmeye geçiş süresi T2 olarak kaydedildi. Maksimum bekleme süresi 300 sn, olarak belirlendi ve bu süre boyunca geçmeyen yavrular için deney sonlandırılarak T2 değeri 300 sn olarak kabul edildi (Şekil 10).



Şekil 10. Pasif sakınma testi.

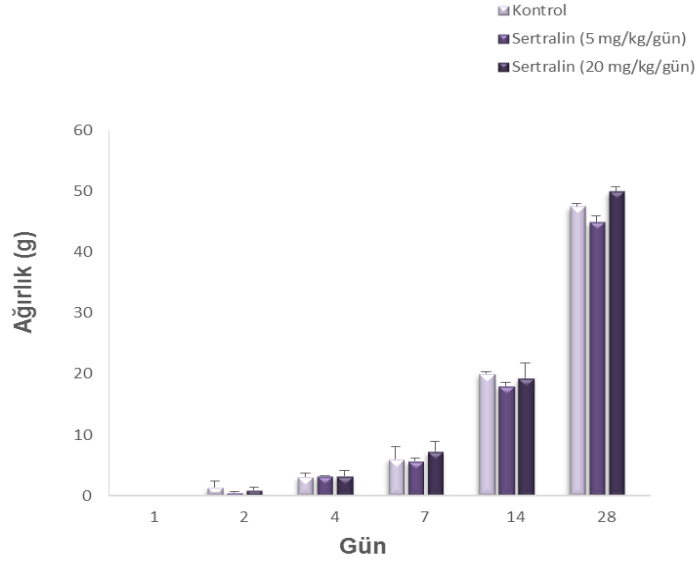
### 3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism demo (v6) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede iki yönlü veya tek yönlü varyans analizini takiben tukey kremer post hoc test uygulandı. Tablo ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler, ortalama  $\pm$  standart hata (SEM)olarak ifade edildi.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Ağırlık ve Fiziksel Gelişim:

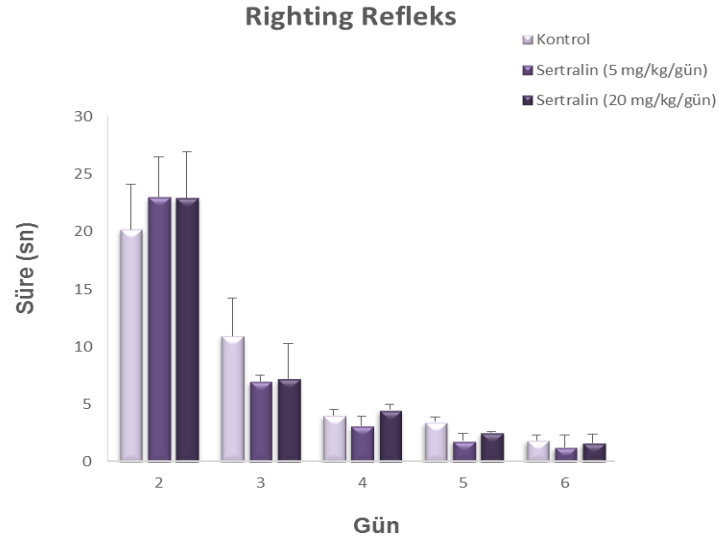
İlaç uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gebelik sürelerini etkilemediği görüldü. Canlı doğan yavru sayıları açısından sertralin 5 ve 20 mg/kg grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Fiziksel gelişim parametreleri açısından değerlendirildiğinde sertralin maruziyetinin kulak kepçesinin belirmesi, kesici dişlerin çıkması, gözlerin açılması, tüylenmenin başlaması gibi fiziksel özelliklerin zamanlaması üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Ağırlık artışının takibinde 2, 4, 7, 14 ve 28. günlerde tekrarlanan ölçümlerde de gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 11).



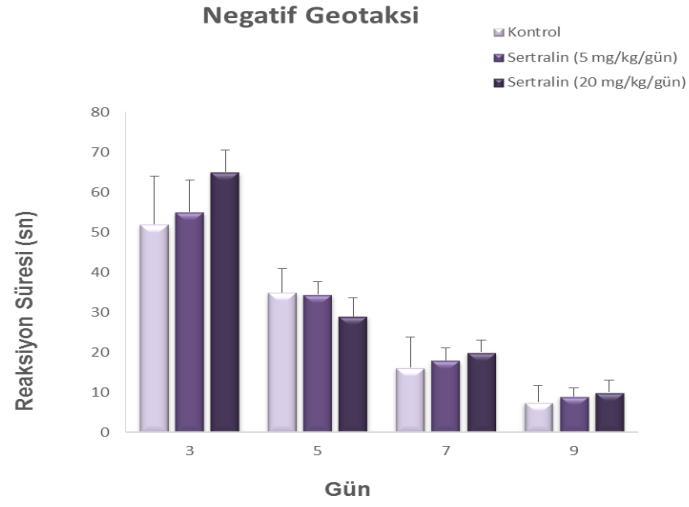
Şekil 11. Prenatal sertralin maruziyetinin ağırlık üzerine etkisi.

### 4.2. Refleks Testleri

Righting refleks ve negatif geotaksi değerlendirmesinde tüm gruplarda yüzüstü ve baş yukarı dönüş sürelerinde takip eden günlerde anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 12,13).

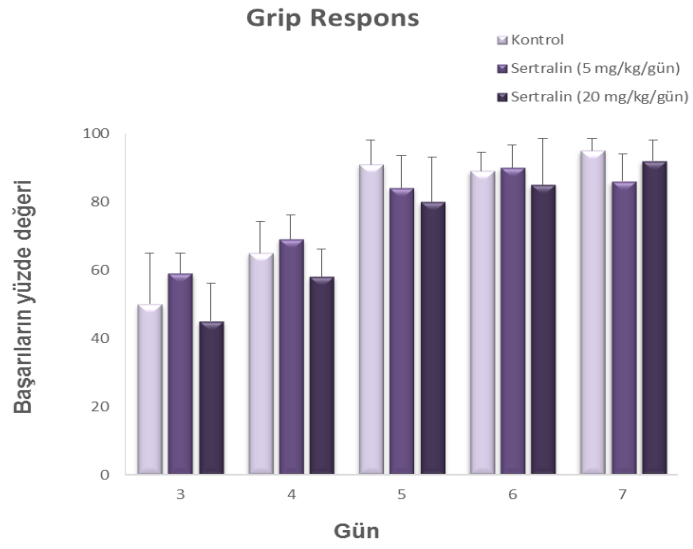


Şekil 12. Prenatal sertralin maruziyetinin righting refleksi üzerine etkileri.



Şekil 13. Prenatal sertralin maruziyetinin negatif geotaksi üzerine etkileri.

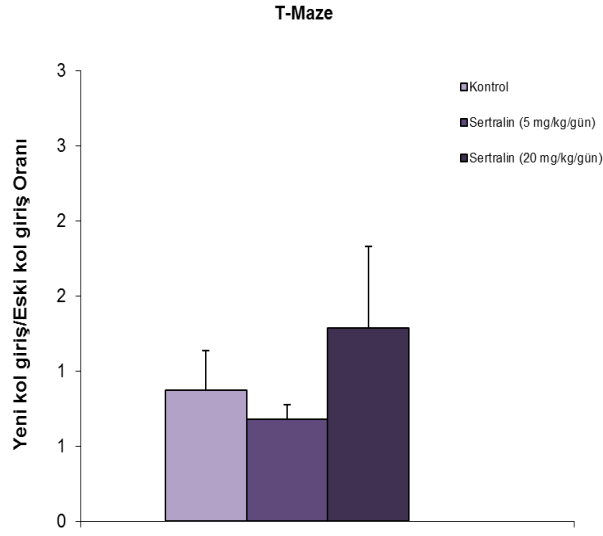
Grip response değerlendirmesine bakıldığında tutunmayı başaran yavruların sayısı her grupta takip eden günlerde artış gösterdi. Sertralin 5 ve 20 mg/kg/gün grubunda tutunmayı başaran yavruların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermedi (şekil 14)



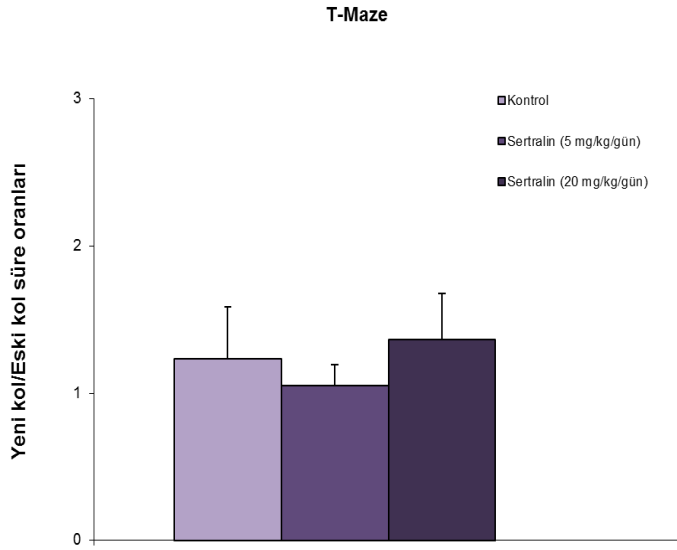
**Şekil 14.** Prenatal sertralin maruziyetinin grip response üzerine etkileri.

### 4.3. Motor ve Kognitif Testler

T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısı ve bu kolda geçirilen süre ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 15 ve Şekil 16).

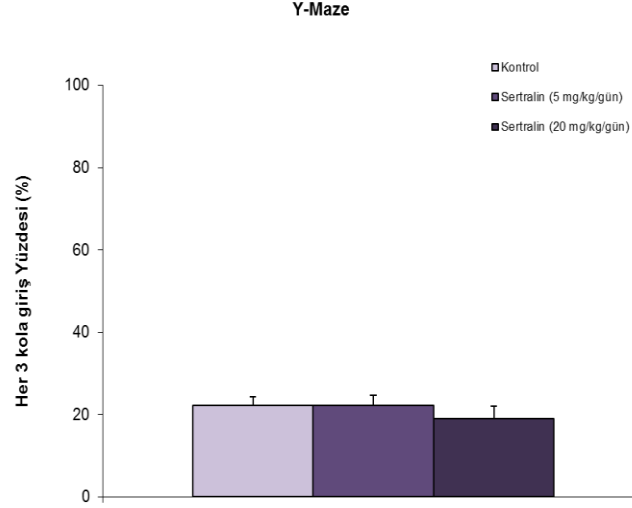


Şekil 15. Prenatal sertralin maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısının eskiden açık olan kola giriş sayısına oranı üzerine etkisi.

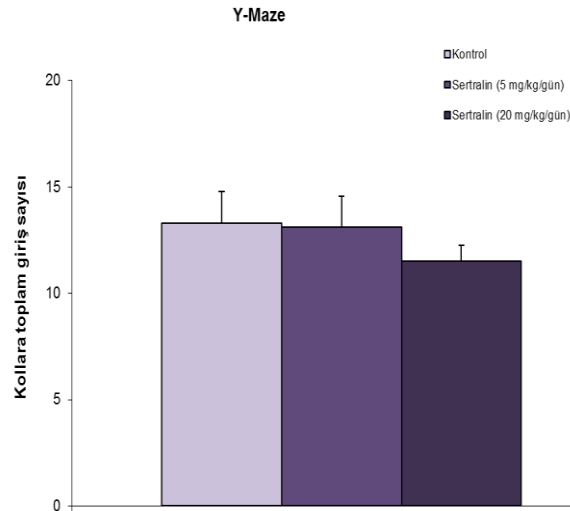


Şekil 16. Prenatal sertralin maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kolda geçirilen sürenin eskiden açık olan kolda geçirilen süreye oranı üzerine etkisi.

Y maze testinde de yavruların birbirini takip eden sırayla her üç kola girme oranları ve kollara toplam giriş sayısı değerlendirildiğinde kontrol grubu ile ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 17 ve 18).



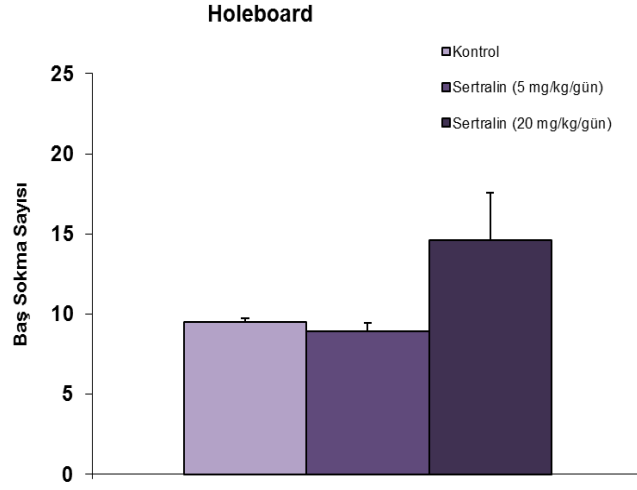
Şekil 17. Prenatal sertralin maruziyetinin Y maze testinde birbirini takip eder sırayla her üç kola girme oranları üzerine etkisi.



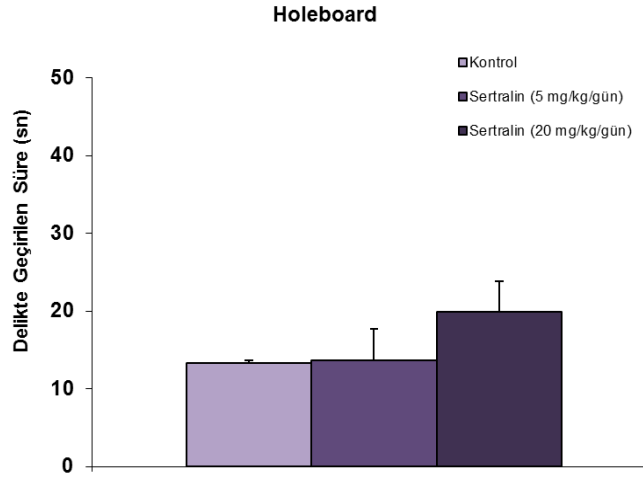
Şekil 18. Prenatal sertralin maruziyetinin Y maze testinde kollara toplam giriş sayısı üzerine etkisi.



Holeboard testinde deliklere baş sokma sayısı ve başın delikte kaldığı toplam süre değerlendirildiğinde kontrol grupları ve ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 19 ve 20).

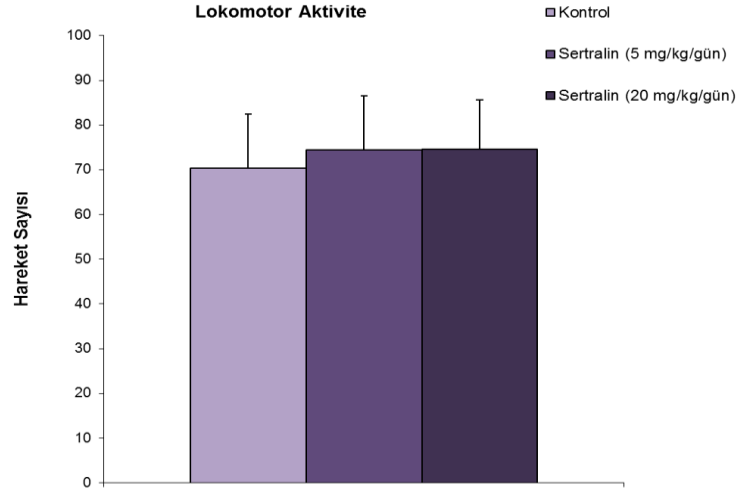


Şekil 19. Prenatal sertralin maruziyetinin holeboard testinde yavruların deliklere baş sokma sayısı üzerine etkisi.



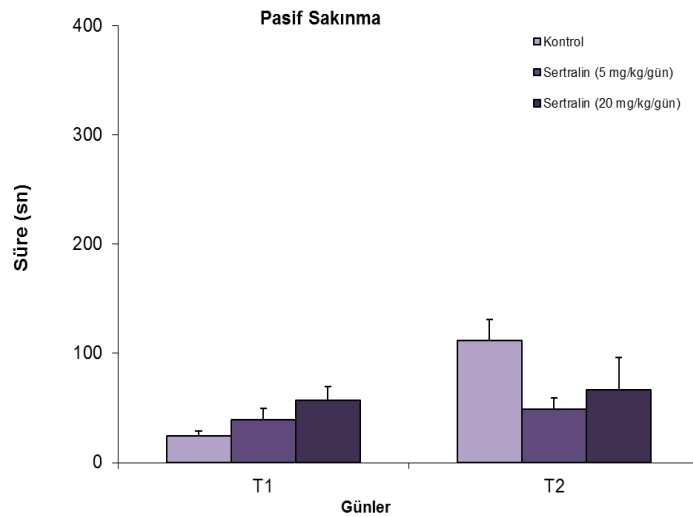
Şekil 20. Prenatal sertralin maruziyetinin holeboard testinde yavruların başlarını delikte geçirdikleri süre üzerine etkisi.

Lokomotor aktivite değerlendirmesinde yavruları 5 dakikada toplam hareket sayıları kontrol grubu ve ilaç grupları arasında istatistiksel açıdan fark görülmedi (Şekil 21).



Şekil 21. Prenatal sertralin maruziyetinin yavruların 5 dakikadaki hareket sayıları üzerine etkisi.

Pasif sakinma testinde öğrenme uygulamasından sonra, ikinci gün yavruların karanlık bölmeye geçiş süreleri karşılaştırıldığında ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 22).



Şekil 22. Prenatal sertralin maruziyetinin yavruların karanlık bölmeye geçiş süreleri üzerine olan etkisi.

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışma sertralin'in gebelik döneminde maruz bırakılan anne sıçanların yavrularının motor ve kognitif fonksiyonlarında etkisi olmadığını göstermiştir.

Yapılan çalışmalarda depresyonun genel popülasyon arasında çok yaygın bir hastalık olduğu ve gebelikte de sıklıkla karşılaştığı görülmektedir (Alqahtani ve ark., 2018). Uluslararası psikiyatrik epidemiyoloji konsorsiyumu (ICPE) Amerika Birleşik Devletleri'nde depresyonun yaşam boyu görülme sıklığını % 16,9 olarak tahmin etmektedir. Son yıllarda gebelikte depresif bozuklukların ve antidepresan ilaç kullanımının artmış olmasına rağmen (Jimenez-Solem ve ark., 2014; Kallen ve ark., 2013; Thomas ve Yates, 2012), antidepresan ilaçlara maruz kalan yavruların güvenliği ile ilgili veriler yetersiz olup, gebelik sırasında antidepresan ajanların reçete stratejilerini destekleyen kanıtlar da yetersiz kalmaktadır (Schaefer ve ark., 2011). Buna göre, gebelik sırasında antidepresan ilaç tedavisinin hem güvenliğini hem de etkinliğini arttırmak için, gebelik sırasında antidepresan maruziyetinin kısa ve uzun vadeli etkileri hakkında daha kapsamlı verilere ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalar SSRI'ların fetal nörodavranışsal gelişimi değiştirebildiğini ileri sürmüştür (Mulder ve ark., 2011). Gebelikte ilaç kullanımının güvenirliliği ile ilgili çalışmalar daha çok retrospektif özellikte olup güvenilir veri elde edebilmek için hayvan çalışmaları önemini korumaktadır. Biz de bu nedenle sertralin'e maruz kalan sıçanlardan doğan yavruların gelişimsel, motor ve kognitif fonksiyonlarını inceledik.

Bu çalışmada sertralin uygulanan sıçanların gebelik süreleri ile canlı ve ölü doğan yavru sayılarında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı, doğumda ve takip eden günlerde yavruların ağırlıklarında kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca yavru sıçanların gelişim özellikleri, kas gücü, koordinasyon ve motor fonksiyonlarında ilaç ve kontrol grupları benzer sonuçlar vermiştir; kesici dişlerin belirme zamanı, kulak kepçesi ayrılması, gözlerin açılması ve tüylenmenin başlangıç sürelerinde kontrol grubu ile sertralin 5 ve 20 mg/kg/gün maruziyeti olan yavrular arasında fark bulunamamıştır. İnsanlarda yapılan gebelik dönemlerinde antidepresan kullanımına dayalı kohort çalışmalarda, gebelik sürelerinde azalma, düşük doğum ağırlıklarında artış, solunum yetmezliği, yenidoğanlarda dirençli pulmoner hipertansiyon (YDPH) gibi olumsuz sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (Oberlander ve ark., 2008). Masarwa ve arkadaşları (2019) yaptığı

reprospektif kohort çalışmada yenidoğanlarda gelişen persistan pulmoner hipertansiyonu SSRI'lara veya SNRI'lara prenatal dönemde maruz kalma ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca, sertralin'in yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu için diğer SSRI'lara kıyasla en düşük riske sahip olduğunu ve gebelikte en iyi güvenlik profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu sonuçları kesin olarak belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir diğer çalışmada in-utero sertralin maruziyet sonucu, köpek yavrularında canlı doğum sayısında azalma olduğu saptanmıştır, fakat bu etkilerin klinik henüz önemi bilinmemektedir (Jimenez-Solem , 2013; FDA, 2016). FDA kısa ilaç verilerinde sıçanlarda ve tavşanlarda, üreme çalışmalarında doza bağlı teratojenite delillerine rastlanmamıştır. Sertralinin insan dozunun yaklaşık beş misli doz seviyelerinde ana hayvana uygulandığında, canlı doğum sayısında azalmama olduğu görülmüştür. Diğer SSRI'lar için benzer etkiler tanımlanmıştır. Fakat bu etkilerin klinik önemi henüz bilinmemektedir (FDA, 2016).

Gebeliğin ilk trimesterinde sertralin'e maruz kalan 366 kadında yapılan bir çalışmada majör konjenital malformasyon riskinin maruz kalmayanlara kıyasla artmadığı ancak, atriyal ve/veya ventriküler defekt riskin ve kraniyosinostozis riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (Bérard ve ark., 2015). Yapılan meta-analiz çalışmasında da prenatal antidepresan maruziyeti ile majör konjenital malformasyon riskinin artmadığı ancak septal defekt gibi kardiyovasküler malformasyonlarda artış olduğu gösterilmiştir (Shen ve ark., 2017). Başka bir çalışmada gebelik döneminde sertralin'e prenatal dönemde maruz kalmış bebeklerde çarpık bacak ve anal atrezi görülme sıklığının arttığı görülmüştür (Furu ve ark., 2015). Colvin ve arkadaşlarının (2011) yaptığı bir çalışmada sertraline maruz kalmış bebeklerin diğer SSRI'lara (sitalopram, paroksetin, fluksetin)maruz kalmış bebeklere kıyasla daha yüksek doğum ağırlığına ve daha yüksek boy'a sahip oldukları tespit edilmiştir. Bizim çalışmada majör malformasyon görülmemiştir, buda Shen ve Colvin'nin elde ettiği sonuçları destekler niteliktedir. Ancak yine de organların ayrıntılı histopatolojik incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca Sertralin'e maruz kalan sıçan yavrularının motor fonksiyon ve koordinasyonu değerlendirmek amaçlı araştırılan righting refleksi testi, vestibüler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek amaçlı yapılan negatif geotaksi testi, kas gücünü değerlendirmek amaçlı yapılan grip respons testi, yine hayvanların motor fonksiyon ve koordinasyonları değerlendirmek amaçlı yapılan lokomotor aktivite

değerlendirmelerinde kontrol grubu ile sertralin 5 ve 20 mg/kg grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Prenatal dönemde SSRI'lara maruz kalan 96 fetüsün intrauterin motor davranışını karşılaştıran prospektif bir çalışmada gebeliklik döneminde SSRI'lara maruziyetin motor gelişimi etkilediği gösterilmiştir (Mulder ve ark., 2011). SSRI'lara maruz kalan fetüslerde, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde doza bağlı olarak motor aktivitede artış gösterilmiştir. Bu değişikliklerin doğum sonrası davranışlarını etkileyip etkilemeyeceği henüz bilinmemektedir.

Kognitif fonksiyonların incelendiği holeboard, T maze, Y maze, pasif sakınma testlerinde sertralin'e maruz kalan sıçan yavruları ile maruz kalmayan yavrular arasında fark olmadığı görülmüştür. Prenatal SSRI maruziyetinin nöro ve psikomotor gelişim üzerine olası uzun vadeli etkileri konusundaki veriler çok seyrek olmakla birlikte, yayınlanmış çalışmalarda IQ değerleri, bilişsel, duygusal veya davranışsal gelişim üzerinde uzun vadeli etkiler bulunmamıştır (Nordeng ve ark., 2005; Gentile ve ark., 2011). Ancak bir çalışmada sertralin'e maruz kalan bebekler diğer SSRI'lara maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında motor hareket kontrolünde bazı ince etkiler olduğu tespit edilmiştir (Casper ve ark., 2003). Walkup ve arkadaşları (2008) yaptığı bir çalışmada bilişsel davranışçı terapi modeli ile sertralin'in monoterapik ve kombine etkilerini araştırmıştır, çalışmada anksiyete bozukluğu tanısı konan 7-17 yaşları arasında 488 çocuktan, iyileşme gösteren çocukların yüzdesi; bilişsel davranışçı terapi için % 59.7 ve sertralin için % 54.9 iken kombinasyon terapisi için %80.7 bulunmuştur. Hem bilişsel davranışçı terapisi hem de sertralin, kaygı bozukluğu olan çocuklarda kaygı şiddetini azaltmıştır; iki terapinin bir kombinasyonu daha üstün bir cevap oranını öne sürmüştür.

Başka bir çalışmada sertralin'in diğer tedavi yöntemlerine dirençli olan çocuklarda ve ergenlerde tekrarlayan nörokardiyojenik senkopun önlenmesinde etkili olabileceğini öne sürülmüştür (Grubb, 1949). FDA'nın (2016) derlediği verilerde organogenez döneminde sertralin'e maruz bırakılan hamile sıçanlar ve tavşanlarda, fetüslerde gecikmiş ossifikasyon (kemikleşme) görüldüğü tespit edilmiştir.

SSRI'ların eski antidepresanlara oranla daha az ilaç etkileşimlerine ve SSRI'lar arasında sertralin'in fetüse erişim yönünden en düşük orana sahip olduğu tespit edilmiştir (Paulzen ve ark., 2017). Aynı zamanda sertralin'in diğer SSRI'lara veya TSA'lara kıyasla iyi tolere edildiği ve güvenli bir anti-depresan olduğu ilinmektedir (Goldstein ve Goodnick, 1998). Sertralin ve Desmetilsertralin ile yapılan bir çalışmada

yetişkinler, çocuklar (6-12 yaş arası) ve ergenler (13-17 yaş arası) arasında farmakokinetik parametreler incelenmiş; Yaş grupları arasında ve titrasyona bağlı farmakokinetik farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları sertralin'in çocuklar ve ergenler tarafından iyi tolere edildiğini ve pediatrik hastalarda güvenle uygulanabileceğini öne sürmüştür (Alderman ve ark., 1998).

Nöro-gelişimsel değerlendirme yapan bazı kohort çalışmalarının sonuçları kafa karışıklığına yol açmıştır. Prenatal dönemde SSRI'lara in-utero maruz kalan yenidoğanlarda konvülsiyon, sinirlilik, anormal ağlama ve titreme ile karakterize yenidoğan yoksunluk sendromu semptomları görülmüştür (Levinson-Castiel ve ark., 2006; Sanz ve ark., 2005). Başka bir çalışmada Bayley Bebek Gelişim Ölçeği (BSID-II) kullanılmıştır, SSRI'lara maruz kalan bebekler, maruz kalmayanlara kıyasla motor, sosyal duygusal ve adaptif davranışlarda daha düşük puan almıştır (Casper ve ark., 2011; Hanley ve ark., 2013). Aynı ölçeği (BSID-II) kullanarak, farklı bir çalışmada maruz kalan ve maruz kalmayan çocuklar arasında nörogelişimsel fark bulunmamıştır (Austin ve ark., 2013). Ayrıca, geniş popülasyon bazlı bir kohort çalışmada, prenatal dönemde SSRI maruziyeti ile gecikmiş motor gelişimi arasında sadece zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Handal ve ark., 2015).

Diğer bir çalışmada prenatal olarak SSRI'lara maruz kalan okul öncesi çocuklarda (4-6 yaş) içselleşme artmış ve dışsallaştırma davranışı (Misri ve ark., 2006; Oberlander ve ark., 2007) gösterilmiştir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar, çocukluk dönemi otizm spektrum bozukluğu riski (ASD) ile doğum öncesi SSRI maruziyeti arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Croen ve ark., 2011; Rai ve ark., 2013; Sorensen ve ark., 2013; El Marroun ve ark., 2014; Gidaya ve ark., 2014; Harrington ve ark., 2014). Daha spesifik olarak, Rai ve meslektaşlarının çalışması, SSRI kullanımının zihinsel engelli olmadan ASD ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Rai ve ark., 2013). Bununla birlikte, doğum öncesi SSRI maruziyeti ile ASD arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmaların varlığı (Hviid ve ark., 2013; Ostuzzi ve Barbui, 2014). Kısaca, prenatal dönemde antidepresan ilaç kullanımı ve nörogelişimsel parametrelerin incelendiği çalışmalarda fikir karmaşası bulunmaktadır. Ancak araştırmaların büyük çoğunluğunda antidepresanlara maruz kalan çocuklarda normal bilişsel değerler bulunmuştur (Ornoy, 2017).

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

a. Çalışmamız prenatal dönemde sertralin'e maruz bırakılan yavru sıçanların gelişim, motor ve kognitif fonksiyonlarında bozukluk olmadığını göstermektedir.

b. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler teratojenite ve embriyotoksisite açısından önemli olup, ancak hayvan çalışmalarında maruziyetin derecesi kontrol edilebilir, motor ve kognitif fonksiyonlar daha detaylı değerlendirilebilir.

c. Konjenital malformasyon tespiti için histopatolojik çalışmaların yapılması uygundur.



## KAYNAKLAR

- Akbaş A, Vırit O, Kalenderoğlu A, Savaş H, Sertbaş G. Gebelikte sosyodemografik değişkenlerin kaygı ve depresyon düzeyiyle ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45:85-91.
- Aktaş S, Yeşilçiçek Çalık K, Dinçkol M, Kara H, Budak S, Güney S. Gebelikte depresyon, depresyona etki eden faktörler ve gebelik depresyonu ile sosyal destek arasında ilişki. 9. Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi, 15-18 Ocak 2009; 459-460.
- Ajinkya S, Jadhav PR, Srivastava NN. Depression during pregnancy: Prevalence and obstetric risk factors among pregnant women attending a tertiary care hospital in Navi Mumbai. *Industrial Psychiatry Journal* 2013 Jan;22(1):37.
- Alberts KR, Bradley LA, Alarcón GS, Mountz JM, Ford CV, Deutsch G, Sotolongo A, Liu HG. Sertraline Hydrochloride (zoloft®) Alters Pain Threshold, Sensory Discrimination Ability, And Functional Brain Activity In Patients With Fibromyalgia [fm]: A Randomized, Controlled Trial [rct]. *Arthritis & Rheumatism* 1998 Sep 1;41(9):S259.
- Alqahtani AH, Al Khedair K, Al-Jeheiman R, Al-Turki HA, Al Qahtani NH. Anxiety and depression during pregnancy in women attending clinics in a University Hospital in Eastern province of Saudi Arabia: prevalence and associated factors. *International Journal of Women's Health* 2018;10:101.
- Andrade L<sup>1</sup>, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):3-21.
- Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1998 1;37(4):386-94.
- Austin MP, Karatas JC, Mishra P, Christl B, Kennedy D, Oei J. Infant neurodevelopment following in utero exposure to antidepressant medication. *Acta Paediatrica* 2013;102(11):1054-9.
- Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2004 1;103(4):698-709.
- Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *American journal of obstetrics and Gynecology* 2015 1;212(6):795-e1.



- Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 1;24(2):490-4.
- Bowen A, Muhajarine N. Antenatal depression. *Canadian Nurse*. 2006 Nov 1;102(9).
- Bunevicius R, Kusminskas L, Bunevicius A, Nadisauskiene RJ, Jureniene K, Pop VJ. Psychosocial risk factors for depression during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:599-605.
- Burkey B, Holmes A. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18(3):247–258.
- CASEY DE. Striking a balance between safety and efficacy: experience with the SSRI sertraline. In *Past, Present and Future of Psychiatry: (In 2 Volumes)* 1994:929-936).
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *The Journal of pediatrics* 2003;142(4):402-8.
- Casper RC, Gilles AA, Fleisher BE, Baran J, Enns G, Lazzeroni LC. Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. *Psychopharmacology* 2011;217(2):211-9.
- Cebeci SA, Aydemir Ç, Göka E. Puerperal dönemde depresyon semptom prevalansı: obstetrik risk faktörleri, kaygı düzeyi ve sosyal destek ile ilişkisi. *Kriz Derg* 2002;10:11-8.
- Chen LL, Tao L, Liang A, inventors; Lavipharm Laboratories Inc, assignee. Water soluble and palatable complexes. United States patent US 7,125,564. 2006 Oct 24.
- Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2011;91(3):142-52.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of general Psychiatry* 2011 7;68(11):1104-12.

- Çalık KY, Aktaş S. Gebelikte Depresyon: Sıklık, Risk Faktörleri ve Tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(1):142-162.
- Davies TS, Klowe WM. Preclinical toxicological evaluation of sertraline hydrochloride. *Drug and chemical toxicology*. 1998;21(2):163-79.
- DeVane CL. Metabolism and pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Cellular and molecular neurobiology*. 1999;19(4):443-66.
- Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Gonzalez-Quintero V. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev* 2009; 85:65-7.
- El Marroun H, White TJ, Van Der Knaap NJ, Homberg JR, Fernandez G, Schoemaker NK, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Hudziak JJ, Stricker BH. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205(2):95-102.
- Finnell RH, Waes JG, Eudy JD, Rosenquist TH. Molecular basis of environmentally induced birth defects. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2002;42(1):181-208.
- Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, Valdimarsdottir UA, Zoega H, Artama M, Gissler M, Malm H. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *bmj*. 2015;350:h798.
- Gadzhanova S, Roughead E. Use of prescription medicines in Australian women of child-bearing age. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2015 ;16(1):33.
- Garland M. Pharmacology of drug transfer across the placenta: substance abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:1128-37.
- Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2011;128(1-2):1-9.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2014 ;44(10):2558-67.
- Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and

pharmacoeconomics. Journal of Psychopharmacology 1998 ;12(4\_suppl):55-S87.

Grimsley SR, Jann MW. Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. Clinical Pharmacy 1992;11(11):930-57.

Gupta RN, Dziurdzy SA. Therapeutic monitoring of sertraline. Clinical Chemistry 1994;40(3):498-9.

Hansen JM, Harris C. Redox control of teratogenesis. Reproductive Toxicology 2013;35:165-79.

Handal M, Skurtveit S, Furu K, Hernandez-Diaz S, Skovlund E, Nystad W, Selmer R. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016 ;123(12):1908-17.

Hanley GE, Brain U, Oberlander TF. Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. Early Human Development. 2013;89(8):519-24.

Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. Pediatrics 2014;133(5):e1241.

Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. New England Journal of Medicine 2013;369(25):2406-15.

ICER 2019. Depression 2019.  
<https://icerwatch.org/depression-2019>. Erişim tarihi : 16.04.2019.

Iqbal M, Audette MC, Petropoulos S, Gibb W, Matthews SG. Placental drug transporters and their role in fetal protection. Placenta 2012;33(3):137-42.

Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. PloS one. 2013 25;8(4):e63034.

Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2012; 45

Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. Archives of Pediatrics & Adolescent

Medicine. 2006;160(2):173-6.

Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 15):26-32.

Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine* 2007;356(26):2675-83.

MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Reviews* 2001;7(1):1-24.

Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2019;220(1):57-e1.

Marakoğlu K, Şahsıvar MŞ. Gebelikte depresyon. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28:525-532.

Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, Barry KL. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *J Womens Health (Larchmt)*2003;12:373-80.

Marina Marcus, M. Taghi Yasamy, Mark van Ommeren, and Dan Chisholm, Shekhar Saxena, "Depression a global public health concern. [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/who\\_paper\\_depression\\_wfmh\\_2012.pdf](https://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf), 2012. Erişim tarihi : 15.04.2019.

Mergen H, Ongel K. Factors associated with depression among Turkish Faculty Of Education freshmen by Beck-Depression Inventory-II-Turkish. *Zdravniski Vestnik* 2009; 77:548- 54.

Mesut Çetin, Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı, *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2011;21(2):161-73.

Misri S, Reebye P, Kendrick K, Carter D, Ryan D, Grunau RE, Oberlander TF. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(6):1026-32.

Mulder EJ, Ververs FF, De Heus R, Visser GH. Selective serotonin reuptake inhibitors affect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(10):1961.

- Muzik M, Marcus SM, Heringhausen JE, Flynn H. When depression complicates childbearing: guidelines for screening and treatment during antenatal and postpartum obstetric care. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2009;36(4):771-88.
- Myren M, Mose T, Mathiesen L, Knudsen LE. The human placenta—an alternative for studying foetal exposure. *Toxicology in Vitro* 2007;21(7):1332-40.
- Niyomnaitham S, Chatsiricharoenkul S, Sathirakul K, Pongnarin P, Kongpatanakul S. Bioequivalence study of 50 mg sertraline tablets in healthy Thai volunteers. *Medical journal of the Medical Association of Thailand* 2009;92(9):1229.
- Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. *Drug Safety* 2005;28(7):565-81..
- Oberlander TF, Reebye P, Misri S, Papsdorf M, Kim J, Grunau RE. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(1):22-9.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *The British Journal of Psychiatry* 2008;192(5):338-43.
- Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metabolism and Disposition* 2005;33(2):262-70.
- Ornoy A. Neurobehavioral risks of SSRIs in pregnancy: Comparing human and animal data. *Reproductive Toxicology* 2017;72:191-200.
- Ostuzzi G, Barbui C. Autism spectrum disorders: weighing the risk of SSRI exposure in pregnancy. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2014;23(3):231-3.
- Özcan T, Akçay B, Seyis S. Gebelikte hipertansiyon ve antihipertansif tedavi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2007; 19: 56-67.
- Özkan S. Psikiyatrik tıp. Konsültasyon-Liye-zon Psikiyatrisi Kitabı. 1.Baskı. İstanbul: Roche; 1993;201-9.
- Palmieri C, Conger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2002;16(11):755-64.

- Paulzen M, Goecke TW, Stickeler E, Gründer G, Schoretsanitis G. Sertraline in pregnancy–Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Journal of Affective Disorders* 2017;212:1-6.
- Pfizer Canada Inc. 2018, Product Monograph of ZOLOFT® (Sertraline hydrochloride).  
[https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10050796/f/201901/Zoloft\\_PM\\_E\\_208736\\_24Jan2018.pdf](https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10050796/f/201901/Zoloft_PM_E_208736_24Jan2018.pdf), 2018. Erişim tarihi : 20.04.2019
- Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *Bmj* 2013 19;346:f2059.
- Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015;351:h3190.
- Sağduyu A, Ögel K, Özmen E, Boratav C. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon. *Turk Psikiyatri Derg* 2000; 11:3-16.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *The Lancet* 2005;365(9458):482-7.
- SAVRUN BM, GÜNEL NB, Balcıoğlu İ. Gebelik ve laktasyonda psikotrop ilaç kullanımı. *Perinatoloji Dergisi* 1999;7(1):3-8.
- Sevindik F. Elazığ İlinde Gebelikte Depresyon Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. FÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Elazığ,(Danışman: Yrd. Doç. Dr. F. Oğuzöncül). 2005.
- Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC, Zhang Y, Gong TT, Xu X, Ji C, Wu QJ. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *British journal of Clinical Pharmacology* 2017;83(4):909-22.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055-61.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, Pedersen LH. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clinical Epidemiology* 2013;5:449.
- Weiner CP, Buhimschi C. *Drugs for pregnant and lactating women*. Gulf Professional Publishing; 2004.

Stewart D. Depression during pregnancy. Can Fam Physician 2005; 51:1061-1063.

Tanrıverdi HA. Gebelikte Toksikite ve Teratojenitenin Temelleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):1-6.

TİR 2017. Lustec® 100 mg Film, Tablet Kısa Ürün Bilgisi. [http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi-2018/Lustec%20100%20mg%20FT\\_KUB.pdf](http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi-2018/Lustec%20100%20mg%20FT_KUB.pdf), 2017. Erişim tarihi : 28.12.2017.

TİR 2019. Lustral® 50 mg Film, Tablet Kısa Ürün Bilgisi. Bilgisi. <https://pdf.ilacprospektusu.com/2921-lustral-special-50-mg-centikli-film-tablet-kub.pdf>, 2019. Erişim tarihi : 01/03/2019.

FDA 2016, ZOLOFT® (Sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/019839S74S86S87\\_20990S35S44S45lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019839S74S86S87_20990S35S44S45lbl.pdf). 2016, Erişim tarihi: 12/2016.

National Library of Medicine (NIH) 2018, Drug Record Sertraline Overview, Livertox, Clinical And Research Information On Drug-Induced Liver Injury. <https://livertox.nlm.nih.gov/Sertraline.htm>. Record updated: 30 October 2018.

NIH 2019, Compound Summary of Sertraline hydrochloride, Pub Chem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sertraline-hydrochloride>. Record Update: 27 April 2019.

Vırıt 0, Akbaş E, Savaş HA, Sertbaş G, Kandemir H. Gebelikte depresyon ve kaygı düzeylerinin sosyal destek ile ilişkisi. Noropsikiyatri Arşivi 2008; 45:9-13.

Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, Ginsburg GS, Rynn MA, McCracken J, Waslick B, Iyengar S. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. New England Journal of Medicine 2008;359(26):2753-66.

Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, Zhu Y, Chen C, Zhong X, Liu Z, Wang D. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2017;7(8):e017173.

Whitaker-Azmitia PM, Druse M, Walker P, Lauder JM. Serotonin as a developmental signal. Behavioural brain research. 1995;73(1-2):19-29.

Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and treating depression during pregnancy.  
The primary care companion for CNS disorders. 2015;17(2).

WHO 2017, Depression and Other Common Mental Disorders.  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>, 2017. Erişim tarihi : 27.04.2019





Etik kurul belgesi eklenecek



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mahdieh MALEKISANIMALEKI

Doğum Yeri: İran

Doğum Tarihi: 24.06.1989

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce, Farsça, Arapça

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Lisans 2006-2011
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans 2012-2019

E-posta: mahdieesanii@gmail.com