



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PRENATAL SİTALOPRAM'A  
MARUZİYETİN MOTOR VE KOĞNİTİF FONKSİYONLARA  
ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ayşenur ZAIMOĞLU**

**Samsun  
Kasım-2017**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA PRENATAL SİTALOPRAM'A  
MARUZİYETİN MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA  
ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ayşenur ZAIMOĞLU**

**Danışman  
Doç. Dr. Süleyman Sırrı BİLGE**

**Samsun  
Kasım-2017**

# ONAY SAYFASI



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve deneyimini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve tüm içtenliğiyle paylaşan değerli tez danışmanım ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.S.Sırrı BİLGE'ye; bilgisi, deneyimi anlayışıyla bu güne ulaşmamda büyük katkısı olan, her zaman desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Ayhan BOZKURT'a, bilgisiyle her zaman olumlu bakış açısı ve yardımseverliğiyle bana her zaman yardımcı olan hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Arzu AĞRI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında her türlü stres ve sıkıntıları benimle yaşayan, gülümlerini ve desteklerini hiçbir zaman üstümden çekmeyen, bugünlere gelmemde katkısı her birinin ayrı olan canım arkadaşlarım Arş. Göv. Bahar AKYÜZ, Arş. Göv. Özge DARAKCI, doktora ögr. Hakan BALCI, yüksek lisans ögr. Cansu AKINÖZEL'e; her türlü sıkıntım da stresimde manevi desteği ve samimiyetiyle her zaman yanımda olan anabilim dalı sekreterimiz Elvan YILMAZ'a; bana yardımcı ve destek olan doktora ögr. Caner GÜNAYDIN ve Arş. Göv. Deniz GÜNDOĞDU ARSLAN'a; çalışmalarımda desteği ve katkısı olan personelimiz Selami TÜREL'e sonsuz teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük role sahip aileme ve en büyük destekçim olan sevgili eşim Ahmet Emre ZAIMOĞLU'na; emekleri, sevgi ve sabırları için teşekkür ederim.

Bu çalışma, PYO.TIP.1904.15.024 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

### SIÇANLARDA PRENATAL SİTALOPRAMA MARUZİYETİN MOTOR VE KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

**Amaç:** Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gebelerde depresyonda en sık kullanılan ilaçlardır. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerin teratojenik etkilerine dair çok az sayıda yayın vardır. Bu çalışma, seçici serotonin geri alım inhibitörü olan sitoloprama prenatal dönemde maruziyete uğramış sıçan yavrularının motor ve kongnitif fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Materyal ve Metot:** Deneylerde 12-14 haftalık gebe Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Tedavi gruplarına, 1 ile 18 gün arasında orogastrik gavaj ile 5 ve 20 mg/kg/gün sitalopram, kontrol grubuna ise aynı miktarda tuzlu su (2 ml/kg/gün) verildi. Doğumdan sonra gebelik süresi, canlı ve ölü yavru sayısı ve brüt malformasyon değerlendirildi. Sıçanların yavrularında göz açma, tüylenme, kesici diş çıkımı ve kilo alımı değerlendirildi. Righting refleksi (postnatal gün 2-6), negatif geotaksi (postnatal 3, 5, 7, 9) ve grip response (postnatal 3-7) refleksi gelişimi değerlendirmek için yapıldı. Kongnitif fonksiyonların değerlendirilmesi için holeboard, T-maze, Y-maze, lokomotor aktivite ve pasif sakınma testleri yapıldı.

**Bulgular:** Yavrularda; göz açma, tüylenme, kesici dişlerin çıkması ve kilo alma gibi fiziki gelişimler karşılaştırıldığında, tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yavruların righting refleksi, negatif geotaksi ve grip response değerlendirmeleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı değildi. Holeboard, T-maze, Y-maze, lokomotor aktivite ve pasif sakınma testleri kontrol gruplarından farklı değildi.

**Sonuç:** Sitaloprama maruziyetin yavrularda motor ve kongnitif fonksiyonlarda bozukluğa sebep olmadığı gösterildi.

**Anahtar Kelimeler** Depresyon; selektif serotonin geri alım inhibitörleri; sitalopram; teratojenite; sıçan

AYŞENUR ZAIMOĞLU, Yüksek Lisans Tezi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Kasım-2017

## ABSTRACT

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

**Aim:** Selective serotonin reuptake inhibitors are the most commonly used medications in the treatment of depression in pregnancy. However, there are few data on the teratogenic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. Citalopram is one of the most prescribed selective serotonin reuptake inhibitors all over the world. The aim of this study is to investigate the effects of prenatal exposure to citalopram on developmental characteristics, reflex and motor functions of rat pups.

**Material and Method:** 12-14 weeks pregnant Sprague-Dawley rats were used in the experiments. Rats were divided into 3 groups and each rat was housed separately. When treatment groups were received 5 and 20 mg/kg/d citalopram by orogastric gavage from gestational days 1 to 18, control group was received same volume of saline (2 ml/kg/d). After birth duration of gestation, number of live and dead pups and gross malformation are evaluated. Developmental parameters were monitored as eye opening, pinna detachment, incisor eruption and fur development. Righting reflex (postnatal day-PND 2-6), negative geotaxis (postnatal 3, 5, 7, 9) and grip response (postnatal 3-7) were evaluated as measures of the development of reflexes.

**Results:** When rats compared by physical landmark developments such as eye opening, pinna detachment, incisor eruption, fur development and weight gain, there was no significant difference between treatment and control groups. Righting reflex, negative geotaxis and grip response assessments of pups was not significantly different from control group. Holeboard, T-maze, Y-maze, locomotor activity and passive avoidance tests were not different to control groups.

**Conclusion:** The results of study shows that prenatal exposure to citalopram has no effect on motor and cognitive functions of rat offspring.

**Keywords:** Citalopram; depression; selektif serotonin re-uptake inhibitör; teratojenite; rat

Ayşenur ZAIMOĞLU, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, November-2017

## SİMGE VE KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
5-HTT	: Serotonin taşıyıcısı
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi
HPA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen
PND	: Postnatal Gün
PPD	: Post partum depresyon
SNRI	: Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1.Depresyon .....	3
2.1.1.Tanımlar .....	3
2.2. Gebelik ve depresyon .....	3
2.3.TERATOJENİTE .....	5
2.3.1. Tanımlar .....	5
2.3.2. İlaçların plasentadan geçişi.....	6
2.3.3. Sitalopram.....	9
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>11</b>
3.1.MATERYAL.....	11
3.1.1. Deney Hayvanları .....	11
3.1.2.Deney Grupları .....	11
3.2.METOT .....	12
3.2.1. Deney Protokolü .....	12
3.2.2. İstatiksel Değerlendirme.....	16
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>17</b>
4.1. Ağırlık ve fiziksel gelişim .....	17
4.2. Refleks testleri.....	18
4.3. Motor ve kognitif testler.....	19
<b>5.TARTIŞMA</b> .....	<b>24</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>28</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>29</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>34</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>35</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon bir duygudurum bozukluğudur (Aslan ve ark., 2012). Depresyon dünyada sık görülen bir ruh sağlığı hastalığı olmakla birlikte, insanın yaşam kalitesini düşürmekte ve işgücü kayıplarına yol açmaktadır. Depresyon prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (Sprowles ve ark., 2017). Genelde kadınlarda gebelik, doğum, lohusalık gibi doğurganlık süreçlerini içine alan 18-44 yaşları arası görülmektedir (Murray ve Lopez, 1996). Gebelik sırasında depresyon; fetüsü ve anneyi olumsuz etkilemesi ve postpartum depresyona neden olmasından dolayı üzerinde önemle durulması ve erken tanı koyulup tedavi edilmesi gereken bir durumdur (Bunevicius ve ark., 2009). Gebelik sırasındaki depresyonun prematüre doğum riski, düşük doğum ağırlığı ve diğer yeni doğan komplikasyonları yanı sıra annede doğum sonrası depresyon riski ve bebekle bağ oluşturmada zorlanma riski oluşmasına neden olmaktadır (Kang ve ark., 2017).

Araştırmalar depresif belirtilerin gebelik sırasında doğum sonrası dönemden daha yaygın olduğunu göstermiştir (Bunevicius ve ark., 2009). Gebelikte depresyon, tüm aile bireyleri için ciddi etkilere neden olabilmektedir. Depresyon fetal, neonatal ve daha sonraki çocuk gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir (Dimidjian ve Goodman, 2009). Perinatal depresyonun ciddi ve potansiyel olarak devam eden sonuçları göz önüne alındığında etkin tedavinin önemli olduğu ileri sürülmektedir (Dimidjian ve Goodman, 2009). Gebelik sırasındaki depresyon için ilaçla tedavi ve ilaç dışı tedavi olmak üzere farklı yaklaşımlar vardır (Dimidjian ve Goodman, 2009). Farmakolojik yaklaşımlar genellikle depresyonun tedavisinde standart olarak kabul edilmekte ve perinatal dönemde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dimidjian ve Goodman, 2009). Hafif düzeydeki depresyonda ilk seçenek olarak psikoterapi ve ilaç dışı tedavilerin uygulanması önerilirken, orta ve şiddetli depresyonda ilaçla tedavi öne çıkmaktadır (Dimidjian ve Goodman, 2009). Gebelik sırasındaki depresyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç grupları sırasıyla selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve trisiklik antidepresanlardır (Ram ve Gandotra, 2015). Trisiklik grubu antidepresan ilaçlar yan etkileri nedeniyle artık pek tercih edilmemektedir.

Gebelik sırasında antidepresan ilaç kullanımının teratojeniteye, neonatal adaptasyon bozukluğuna ve çocuğun gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği ileri sürülmektedir (Ram ve Gandotra, 2015). Bazı çalışmalarda, prenatal SSRI maruziyeti ile ilişkili olarak otizm spektrum bozukluğu prevalansının iki katına çıktığı gösterilmiştir (Sprowles ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada fluoksetine maruz kalan bebeklerde birden fazla minör malformasyon riskinde artış olduğu görülmüştür. SSRI'ların konjenital malformasyonlara neden olduğuna yönelik bazı çalışmalar yapılsa da, yapılan çalışmalarla bu grup ilaçların konjenital malformasyonlara neden olmadığı gösterilmiştir (Ram ve Gandotra, 2015). Bir çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde paroksetin kullanımı ile fetal anensefali ve omfalosel gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan Slone Epidemiyolojik Doğum Defektleri merkezindeki yapılan çalışmalarda ise SSRI kullanımının fetusta kalp defektleri, omfalosel ve kraniostosis riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (Louik ve ark., 2007). Bazı kaynaklar fluoksetin ve sertralinin vücut tarafından iyi tolere edildiği, yeni çıkan ilaçlara göre daha fazla veri tabanına sahip olduğu ve bu yüzden de gebelikte kullanımının diğer antidepresanlara göre daha güvenli olduğunu ileri sürmüşlerdir (Ram ve Gandotra, 2015). Sitalopram kullanımı ile konjenital anomaliler arasındaki ilişkiyi kanıtlamayı amaçlayan bir metaanaliz çalışmasında sitalopram'ın majör konjenital malformasyonlar ve kardiyak malformasyonlarla ilişkisi tespit edilememiştir (Kang ve ark., 2017). Bu çalışma şimdiye kadar yapılmış sitalopramla ilgili en büyük meta analiz olması açısından önemlidir. Gebelikte SSRI'ların güvenliği ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır (Ram ve Gandotra, 2015). Sitalopram ve essitalopram günümüzde sık kullanılan antidepresanlardır (Cipriani ve ark., 2009). Fluoksetin ve sertralin ile karşılaştırıldığında sitalopram'ın gebelerde güvenli kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Bu ilaca prenatal dönemde maruz kalmış infantlarda gelişimsel özelliklerin ve kognitif fonksiyonların etkilenmesiyle ilgili yeterli sayıda veri mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı sitaloprama prenatal dönemde maruz kalmış sıçan yavrularının motor ve kognitif fonksiyonlarını araştırmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Depresyon**

#### **2.1.1.Tanımlar**

Depresyon; 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 bir sendromdur. Depresyon aynı zamanda yaygınlık, kronikleşme, tekrarlama oranlarının yüksek olması, iş gücü kaybı ve intihar riskini de artırması nedeniyle önemli sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Murray ve Lopez, 1996). Bu sendrom, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili bir çok belirtiyi kapsamaktadır (Köroğlu, 2001; Aslan ve ark., 2012 ). Major depresyonun görülme sıklığı kadınlar için %10-25, erkekler için %5-12 olarak bulunmuştur (Karamustafalıoğlu ve Yumrukal, 2011). Yapılan çalışmalar depresyonun genelde 18-44 yaş arası bayanlarda görüldüğünü ve bu yaşlarda yaşadıkları doğum, lohusalık gibi süreçlerde hormonal ve fiziksel değişikliklerden dolayı sıklığının arttığını göstermiştir (Murray ve Lopez, 1996).

#### **2.2. Gebelik ve depresyon**

Perinatal dönem, duygusal hastalığa karşı ciddi hassasiyetlerin bulunduğu bir dönemdir. Perinatal dönemde gonadal hormonlardaki dalgalanmalar, duygusal hastalıklara zemin hazırlamaktadır (Marcus, 2009). Gebelik sırasında hormon seviyelerindeki değişiklikler ve doğum sonrası hızlı düşüş bu süre boyunca duygudurum bozukluklarının yaygınlığını arttırmaktadır (Marcus, 2009). Depresyon, tüm gebeliklerin yaklaşık % 7 ile 18'inde ortaya çıkmakta ve doğum sonuçlarını, yenidoğan davranışlarını değiştiren perinatal bir faktör olarak bilinmektedir (Oberlander ve ark., 2006; Diego ve ark., 2009). 1988'de SSRI grubu antidepresanların piyasaya çıkmasından kısa bir süre sonra bu ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar ortaya çıkmıştır (Oberlander ve ark., 2006). Kadınların %40'ından fazlası gebelik sırasında depresyon belirtileri göstermektedir (Diego ve ark., 2009). Postpartum depresyon(PPD) prevalansı için 201 hamile kadınla yapılan bir çalışmada; ilaçlarını gebelik süresince devam ettiren 82 kadından 21'inde (% 26), ilaç kullanmayı bırakan 65 kadından 44'ünde (% 68) depresyon tekrarlamıştır (Cohen ve ark., 2006). Bir metaanaliz, kadınların yaklaşık % 20'sinin doğumdan sonraki ilk 3 ay içinde majör veya

minör depresyonla yüz yüze kaldığını göstermektedir (Sexton ve ark., 2012). Gebelik depresyonu, hem annenin hem de çocuğun sağlığını etkileyen ve sık görülen bir ruhsal bozukluktur. Gebelik; PPD riskini artırma potansiyeli nedeniyle de çok önem taşımaktadır (Ayvaz ve ark., 2006). Gebeliğin erken dönemlerinde görülen depresyon, hem gebeyi hem de fetüsü uzun dönemde olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle gebelik depresyonunun erken tanınip, tedavi edilmesi anneye ve fetüse ait oluşabilecek riskleri azaltacaktır. Birçok araştırma, majör depresif bozukluk kriterlerine uyan az sayıda (% 18) kadının gebelik ve doğum sonrası tedaviye başvurduğunu ortaya koymaktadır (Marcus, 2009). Post partum depresyon, doğumların % 15'inde görülen yaygın bir klinik bozukluktur (Marcus, 2009; Brenda ve ark., 2009). Yapılan çalışmalar, postpartum dönemde depresyonun doğumdan sonra aylarca hatta yıllarca sürebileceğini göstermektedir (Brenda ve ark., 2009). Post partum depresyon çocukların ileri yaşamına ait olumsuz etkilenme riskini de artırmaktadır. Bu olumsuz etkiler anne-bebek bağının kurulmasında sorunların oluşması, büyümede gerilik, motor ve dil gelişiminde gecikme, duygusal gelişimde bozukluk ve davranış problemleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Brenda ve ark.,2009).

Prenatal depresyonun fetal gelişim üzerine olan etkilerinin, gebelik sırasında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA) hiperaktivasyonu ile ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (Diego ve ark., 2009). Gebelerde depresyonla birlikte yükselmiş norepinefrin ve kortizol uterusu olan kan akımını azaltarak hem gebe hem fetüs üzerinde çok ciddi obstetrik ve neonatal sonuçlar doğurmaktadır (Diego ve ark., 2009). Hamilelik dönemindeki depresyon, düşük fetal ağırlık, daha küçük fetal baş çevresi, düşük doğum ağırlığı ve insanlardaki prematüre doğum ile ilişkilidir ve doğum öncesi yüksek maternal kortizol düzeyleri bu durumlara sebep olmaktadır (Diego ve ark., 2009).

Güncel veriler, gebelerde SSRI kullanımının % 5-10 arasında değişen oranlarda olduğunu göstermektedir (Rayen ve ark., 2011). Yine yapılan bir çalışmada 2001-2013 yılları arası hamilelik süresince SSRI'ya maruz kalma oranının % 6 olduğu ileri sürülmüştür. Bu oran 2013 yılında % 5,4 olarak tespit edilmiştir (Andrade ve ark., 2016).

Prenatal dönemde ortaya çıkan depresyon tedavisinde farmakolojik tedavinin yararlılığı üzerine çelişkili bilgiler mevcuttur. Depresyon süresince tedavi

alınmamasının ciddi sonuçlara neden olabileceği dikkat çekilmiştir (Rayen ve ark., 2011). Son yıllarda yapılan bir çalışmada gebeliğin 7. gününden doğumdan sonraki 21. güne kadar oral yoldan verilen sitalopram'ın, stresli annelerde kaygı artışını engellediği ancak yavrularında anksiyete ve depresif davranışları azaltmadığı görülmüştür (Zohar ve ark., 2016). Selektif serotonin geri alım inhibitör grubu ilaçların konjenital malformasyonlara neden olduğuna yönelik bazı hipotezler ileri sürülse de son çalışmalar bu ilaçların büyük konjenital malformasyon oluşma riskini artırmadığını göstermektedir (Ram ve Gandotra, 2015). Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi (FDA) 2006'da gebeliğin 20. haftasından sonra SSRI kullanımı ile bağlantılı artmış pulmoner hipertansiyon riskiyle ilgili bir Halk Sağlığı Danışma Belgesi yayınlamıştır (FDA, 2011). Gebelikte antidepresan ilaç kullanımının bebekler üzerindeki kısa dönemdeki etkilerini gösteren çalışmalar olduğu gibi, uzun dönem etkilerini de gösteren izleme dayalı çalışmalar mevcuttur (Rayen ve ark., 2011). Fakat, Anne depresyonunun ve prenatal dönemde SSRI maruziyetinin yavrular üzerinde uzun dönemdeki etkileri üzerine çok az çalışma yapılmıştır (Rayen ve ark., 2011).

## **2.3.TERATOJENİTE**

### **2.3.1. Tanımlar**

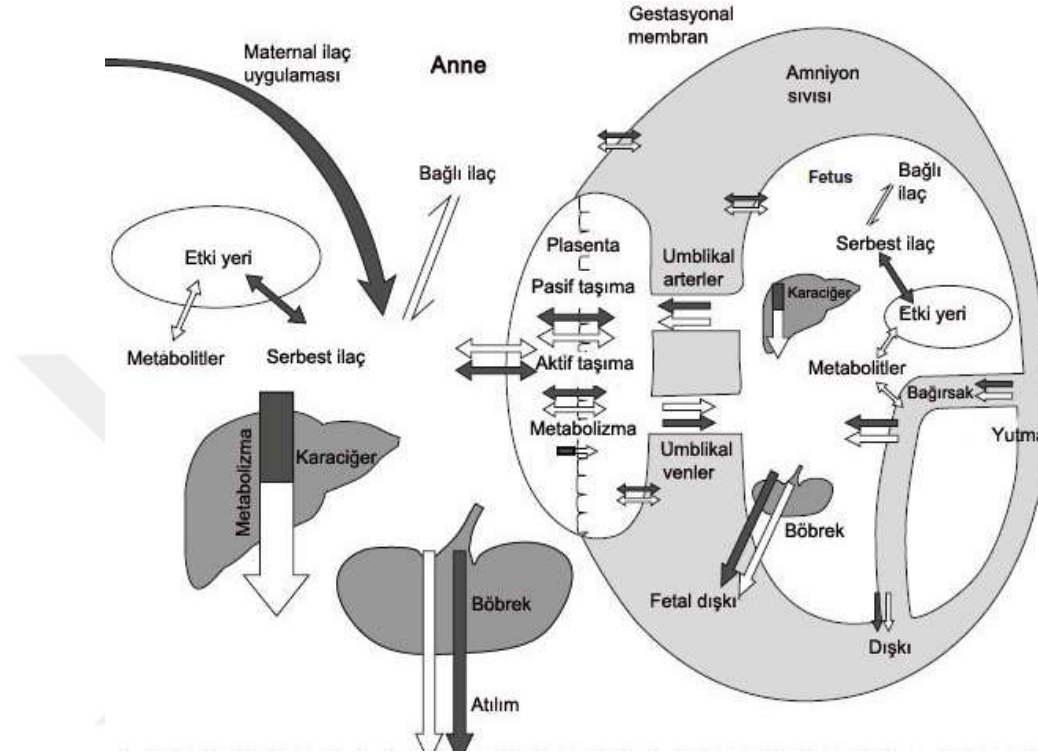
Gebeliğin herhangi bir döneminde kullanılan ilaç ya da diğer ksenobiyotiklerin plasentadan fetüse geçerek doğum esnasında veya doğumdan sonra farkedilen morfolojik, biyokimyasal veya davranışa ait her türlü bozukluğa teratojenesis, bu duruma neden olan maddelere teratojen adı verilir. Teratoloji, prenatal yapısal fonksiyonel gelişme anormalliklerinin nedenlerini ve mekanizmalarını inceleyen bir bilimdir (Vural, 2005). Günümüzde insanda bilinen tüm konjenital malformasyonların yaklaşık %10'unun çevresel faktörler, %10'unun genetik faktörler ve kalanının da hem çevresel hem de kalıtsal faktörlerin etkileşimi ile oluştuğu bilinmektedir (Vural, 2005). Enfeksiyöz ajanlar (rubella, sitomegalovirüs), radyasyon, kimyasal ajanlar, ilaçlar, hormonlar, beslenme bozuklukları, hipoksi teratojeniteye neden olan başlıca çevresel faktörlerdir (Vural, 2005).

### 2.3.2. İlaçların plasentadan geçişi

Plasenta, yavru ile anne arasında metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan extraembriyonal bir dokudur. İmplantasyon sırasında, blastosistin implante olan embriyonik kutubundaki trofoblast hücreleri, artan bir proliferasyon göstererek çift tabakalı bir trofoblast dizisi oluştururlar. Bunlardan iç tabakadaki tek çekirdekli hücreler sitotrofoblast, bunların çoğalması ve kaynaşmasıyla daha ilerde maternal doku ile direkt olarak yüzleşen, çok çekirdekli, sinsisyotrofoblast olarak adlandırılan sinsisyal dış tabakayı meydana getirmektedir (Smith ve ark., 1992). İnsan plasentasının makro ve mikro yapısı karmaşıktır (Klaassen ve Lu, 2008).

Plasentanın başlıca işlevi; besin maddelerini ve oksijeni anneden fetüse taşımak, artık maddeleri de fetüsten anneye taşıyarak çıkarılmasına yardımcı olmaktır (Pacifici ve Nottoli, 1995). Buna ek olarak plasenta, başarılı bir gebelik için hormonların, peptitlerin ve steroidlerin sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Plasenta iki ayrı bireyin dolaşimleri arasında bağlantı kurarken aynı zamanda maternal kandaki ksenobiyotiklerden fetüsü korumak için bir bariyer görevi yapmaktadır. Ancak plasentanın çoğu ilaca karşı geçilmez bir bariyer olduğu kanısı yanlıştır. Hamilelik sırasında verilen tüm ilaçlar pasif difüzyon yoluyla fetüs dolaşımına belli bir miktara kadar geçtiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Pacifici ve Nottoli, 1995). Plasenta, gebelik sırasında fetal SSRI maruziyetlerini etkilemektedir. Son yıllarda yapılan fare modeline dayalı bir çalışmada sitalopram'ın ve birincil metaboliti desmetilsitalopram'ın kolayca plasentayı geçerek fetal bölüme ulaştığını göstermektedir (Velasquez ve ark., 2016). Endojen ve eksojen bileşikler plasentadan geçişte özel taşıyıcı proteinler kullanmaktadır (Klaassen ve Lu, 2008). Ek olarak bazı ilaçlar trofoblast tabakasının fetal ve maternal tarafında bulunan çeşitli aktif taşıyıcılar tarafından plasentaya pompalanmaktadır (Syme ve ark., 2004). Plasentadan ilaç geçişinin büyük kısmı pasif taşıma şeklinde olmaktadır (Sanaalarab ve ark., 2016). İlaçlar plasentayı geçerken, geçen ilaç miktarı maternal dolaşımdaki ilaç konsantrasyonuna, fizikokimyasal özelliklerine, ilacın ne kadar hızlı geçeceğini belirleyen plasentanın özelliklerine bağlıdır. Çoğunlukla non-iyonize, yüksek oranda lipid-çözünür ve düşük molekül ağırlıklı ilaçlar için pasif difüzyon kullanılır. Bazı çalışmalar antidepresanların plasentayı değişken derecede geçebildiğini göstermektedir. Sitaloprama maruz kalmış gebelerde yapılan bir çalışmada maternal kan, annenin serum konsantrasyonları, kordon

kanındaki sitalopram konsantrasyonları ile fetal dolaşıma penetrasyon oranının doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Amniyotik sıvı ve kordon kanı içindeki sitalopram konsantrasyonları annenin aldığı sitalopramın amniyon sıvısı yoluyla fetüse sürekli ulaşabildiğini göstermesi açısından önemlidir (Paulzen ve ark., 2017).



Şekil 1. İlaçların plasentadan geçiş mekanizması

Gebelik sırasında alınan ilaçların konjenital anomalileri üretebilme ihtimali 1961 yılında talidomid embriyopatisinin tanımıyla daha fazla anlaşılmıştır (Stahl, 2015). Pazarlamadan önce teratojenik potansiyel için ilaçların test edilmesine duyulan ilgi giderek artmış ve birçok ülkedeki düzenleyici kurumlar 1960'ların sonuna kadar test gereksinimlerini kabul etmiş ya da yeniden yazmışlardır (Stahl, 2015). Deneysel hayvan verileri ve insan gebelik sonuçları üzerine raporlamadaki artışın bir sonucu olarak; FDA gebelik risk kategorilerini (1979) yayınlarak standardizasyon getirmiştir.



**Tablo 1.** FDA gebelik risk grupları

<b>A</b>	Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir.
<b>B</b>	Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
<b>C</b>	Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
<b>D</b>	Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilir ilaçlardır.
<b>X</b>	Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

1990'lı yılların ortalarına doğru FDA gebelik risk kategorilerinin önemli eksiklikleri olduğu yapılan sempozyumlarda dile getirilmeye ve tartışılmaya başlanmıştır (Teratology Society, 2007). FDA yetkilileri söz konusu eksiklikleri tartışmak için 1997 Eylül'ünde bir forum düzenlemiştir. Bu toplantıda gündeme getirilen konular şunlardır.

1. Kategoriler, fazlasıyla basitleştirilmiş bir risk anlatımı nedeni ile riski iletmekte yetersiz kalmaktadır.
2. Kategoriler A'dan X'e gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkarmaktadır.
3. Kategoriler aynı kategoride yer alan ilaçların teratojenik etki potansiyellerinin benzer olduğuna dair yanlış bir algıya neden olmaktadır.
4. Kategoriler olası istenmeyen etkileri, etkinin şiddeti, insidans ya da maruziyet dozu, süresi, sıklığı, kullanım yolu, maruziyet zamanı ya da etki tipi açısından ayırt ettirici değildir.
5. Kategoriler, gebeliğin farkında olmadan ilaç kullanımına dair riskleri tanımlamakta yetersizdir ve planlanmış gebeliklerde kullanılacak ilaçların seçimine odaklanmaktadır.
6. Kategoriler hayvan ve insan verileri arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmakta yetersizdir.

Bu eleştiriler dikkate alınarak yeni anlatım modelinin duyurusu 29 Mayıs 2008'de Amerikan Resmi Gazetesi'nde yayınlanan yönetmelik ile yapılmıştır. Yeni anlatım modeli aşağıdaki gibi hekimde olan bir değerlendirme formundan oluşmaktadır.

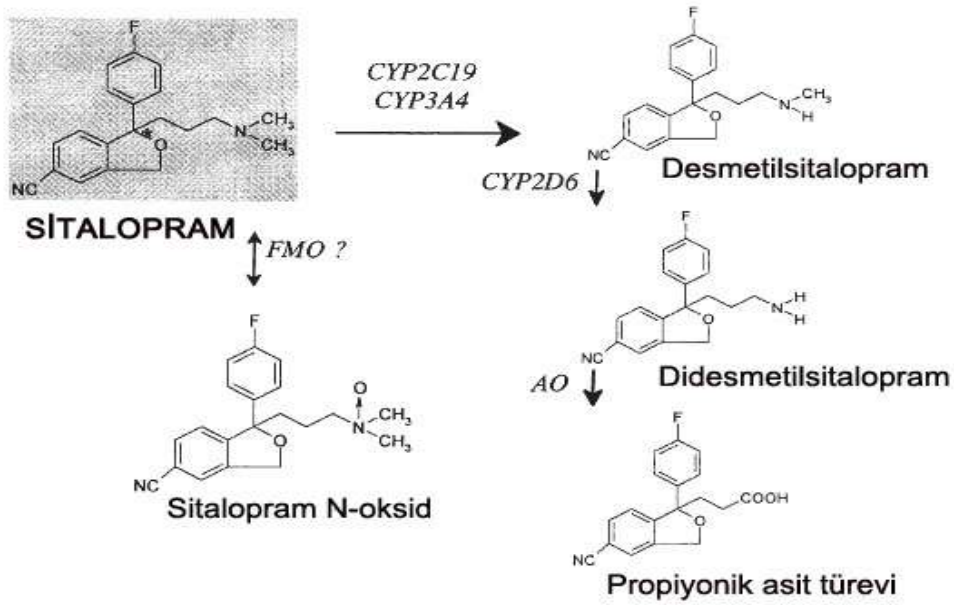
**Tablo 2.** Yeni anlatım modeli ile ilgili form ve kapsamı

BAŞLIK	KAPSAM
<b>Gebelik kayıt sistemi ifadesi</b>	İlacın gebelikteki maruz kalımına dair mevcut bir kayıt sistemi ya da çalışma var ise kaydolmak isteyen gebeler için iletişim bilgileri
<b>Gebeliğe dair bazal risk ifadesi</b>	"Tüm gebeliklerde ilaç kullanımından bağımsız olarak belirli bir oranda doğum defekti, kayıp ya da diğer istenmeyen sonuç riskleri bulunmaktadır. Aşağıdaki fetal risk özeti A ilacının gelişimsel anormallikleri bu bazal riskin ne kadar üzerine çıkarma potansiyeli olduğunu tanımlamaktadır." gibi bir ifade yer alacaktır.
<b>Fetal risk özeti</b>	Bu bölümde mevcut veriler üzerinden ilacın insanlarda gelişimsel anormallikleri ne ölçüde arttırabileceği karakterize edilecektir. İlaçların hangi yol (sistemik, topikal vb.) ile kullanıldıkları da gözönüne alınacaktır.
<b>Klinik değerlendirmeler</b>	Bu bölümde aşağıdaki konularda bilgiler olacaktır. <ul style="list-style-type: none"><li>• İstemedi maruz kalım (gebelik henüz öğrenilmeden önceki maruz kalımlar)</li><li>• Gebelere yönelik reçeteleme kararları</li><li>- İlacın kullanılacağı hastalığın gebe ve fetüs üzerindeki riskleri</li><li>- Gebelikte doz ayarlanmasına dair bilgiler</li><li>- Gebelikte sıklığı artan ya da gebeliğe özgü anneye ait istenmeyen etkiler</li><li>- İlacın maruz kalım dozu, zamanı ve süresinin etkileri</li><li>- Olası yenidoğan komplikasyonları ve müdahale yöntemleri</li><li>• İlacın doğum esnasındaki etkileri</li></ul>
<b>Veriler</b>	İnsan ve hayvan verileri, insan verileri önce olacak şekilde gösterilecektir. <ul style="list-style-type: none"><li>• Çalışmanın tipi, maruz kalıma dair bilgiler (doz, süre, zaman) ve fetüste tanımlanmış herhangi bir gelişimsel anormallik ya da diğer istenmeyen etkiler</li><li>• Pozitif ve negatif tecrübeleri kapsayan insan verileri, çalışmaya alınan olgu sayısı ve çalışmanın süresi</li><li>• Çalışılan türleri ve çalışılan dozu insan dozu eşdeğerinde tanımlayan hayvan verileri</li></ul>

### 2.3.3. Sitalopram

Sitalopram, serotonin geri alımını inhibe etmek için bugüne kadar en yüksek seçiciliğe sahip ilaçtır (Owens ve ark., 1997). Bir rasemat olarak pazarlanmaktadır, ancak farmakolojik etkileri neredeyse tamamen S-(1) enantiyomerine atfedilmektedir (Hiemke ve Hartter, 2000). Bu SSRI, biri diğerinin aynadaki görüntüsü gibi olan R ve S olmak üzere iki enantiomere sahiptir. Bu enantiomerlerin karışımı rasemik sitalopram veya genel olarak yalnızca sitalopram olarak bilinir ve R enantiomeri hafif antihistaminik özelliğe sahiptir (Stahl, 2015).

Plazmada ölçülebilen sitalopram'ın ana metaboliti, aynı zamanda ana ilacı ile aynı enantiomerik diferansiyeli gösteren bir SSRI olan N-desmetilsitalopram'dır (Noble ve Benfield, 1997). Serotonin geri alımını inhibe etme kabiliyetine ek olarak, sitalopram,  $\alpha$ -1 adrenoseptörlere bir miktar afinite ve hafif bir histamin H<sub>1</sub>-reseptör blokör etkisi vardır (Owens ve ark., 1997). Diğer lipofilik ilaçlar gibi, sitalopram'ın gastrointestinal sistemden emilimi tama yakındır (Noble ve Benfield, 1997). Sitalopram metabolizması iki farmakolojik olarak aktif metabolitlere her biri için iki enantiyomer ile yol açar (Baumann ve Larsen, 1995).



Şekil 2. Sitalopram metabolizması ve faz I reaksiyon basamağı

Sitalopram için olduğu gibi, her metabolitin yalnızca S-(1) enantiyomerleri serotonin geri alım inhibe edici özelliğe sahiptir (Hiemke ve Hartter, 2000). Oral uygulamadan sonra emilen bir lipofilik bileşiktir. Besinler biyoyararlanımını etkilememektedir (Gareri ve ark., 2000). Plazma tepe konsantrasyonuna  $2 \pm 4$  saat sonra ulaşılır ve yarı ömrü yaklaşık 35 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına  $1 \pm 2$  hafta tedaviden sonra ulaşılmaktadır. Sitalopram ve metabolitleri yaklaşık % 80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Sitalopram, demetilasyon, deaminasyon ve N-oksidasyon ile karaciğer metabolizmasına uğrar, bu idrarda hızla atılan daha az lipofilik bileşiklere yol açar, oral dozun% 65'ine kadar dışkı ile atılır (Gareri ve ark., 2000). Farmakokinetik ilaç etkileşimleri oldukça düşüktür (Hiemke ve Hartter, 2000).

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

#### **3.1.MATERYAL**

##### **3.1.1. Deney Hayvanları**

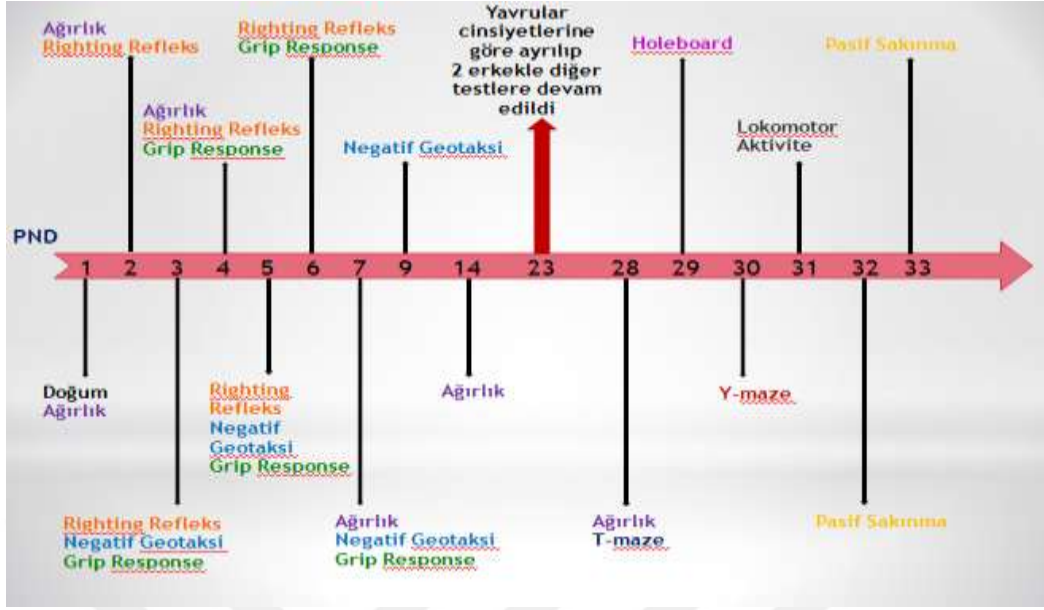
Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulundan alınan 31.03.2015 tarihli ve 2015/22 sayılı izinle gerçekleştirildi.

200-250 gr ağırlığında 15 adet dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıcaklık (22°C) ve nem kontrollü (% 60 ± 5) ortamda barındırılan hayvanlara; yiyecek ve su gece-gündüz (12:12) döngüde serbest olarak verildi.

##### **3.1.2.Deney Grupları**

Erkek ve dişi sıçanlar bir kafese konularak çiftleşmeleri sağlandı. Daha sonra hayvanlar randomize şekilde her grupta 5 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Bu gruplardan birisi kontrol grubu diğer 2 grup ilacın 2 farklı dozda uygulanacağı tedavi grubu olarak belirlendi. İlaç grubundaki sıçanlara (gebeliğin 1 ve 18. günleri arası) 2 dozda (5 ve 20 mg/kg intragastrik) sitalopram oral gavaj ile uygulandı. Kontrol grubuna oral gavaj ile ilaçlarla (2 ml/kg/gün) aynı hacimde salin verildi. 18. gebelik gününden doğuma kadar hayvanlar takip edildi ve doğumun gerçekleştiği gün postnatal 1. gün olarak tanımlandı (PND 1).

### 3.2.METOT



Şekil 3. Deney protokolü zaman çizelgesi

#### 3.2.1. Deney Protokolü

Doğumdan hemen sonra her bir yavru tartıldı ve anatomik anomaliler açısından incelendi. Yavru vücut ağırlıklarının ölçümü PND 2, 4, 7, 14 ve 28. günlerde tekrar edildi. Ayrıca yavrular fiziksel gelişim parametreleri açısından izlendi ve kulak kepçesi açılımı, üst ya da alt diş çıkışı, tüy gelişimi ve her iki gözün açıldığı gün sayısı kayıt edildi. Takip eden günlerde refleks, motor ve kognitif testler yapıldı.

##### Righting refleks testi

Postnatal 2 ve 6. günler arasında uygulandı. Bu test motor fonksiyon ve koordinasyonu değerlendirmek için yapıldı. Hayvanlar sırayla düz bir zemine sırt üstü bırakıldı ve dört bacağının üzerine dönme süresi kaydedildi. Hayvan 60 saniye içinde dönmez ise deney sonlandırıldı. Bir anneden doğan yavruların ortalaması o grubun değeri kabul edildi.

##### Negatif geotaksi testi

PND 3, 5, 7 ve 9. günlerde yapıldı. Bu test vestibuler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek için yapıldı. Tel bir zemine hayvanlar baş aşağı bırakılarak baş yukarı dönme süreleri hesaplandı. Hayvanlar 180 sn içinde dönmezse deney

sonlandırıldı. Bir anneden doğan yavruların ortalaması alınarak o grubun değeri olarak kabul edildi.

### **Grip response test**

PND 3 ve 7. günler arası yapıldı. Bu test kas gücünü değerlendirmek için yapıldı. Hayvanlar yüzeyden yaklaşık 30 cm yükseklikte yatay bir tele ön pençeleriyle tutunanların yüzdesi hesaplandı.

PND 23. günde yavrular cinsiyetlerine göre ayrılarak her gruptan 2 erkek yavru seçildi ve çalışmalara bu yavrularla devam edildi.

### **T-maze testi**

PND 28. günde yapıldı. Bu testin amacı araştırma davranışını değerlendirmektir. Hayvanın 20 cm uzunluğunda iki kısa kol ve 40 cm uzunluğunda bir uzun koldan oluşan T şeklindeki labirentin kısa kollarından biri kapalı konumdayken labirentte bırakılıp 10 dk boyunca serbestçe dolaşması sağlandı. 1 saat sonra kapalı olan kısa kol açılarak hayvan tekrar labirente bırakıldı ve 2 dk boyunca kollara giriş sayıları ve o kollarda geçirdiği süreler kaydedildi. Yeni açılan kola giriş sayısı ve bu kolda harcama süresinin eski kola giriş sayısı ve süresine oranı hesaplandı.



Şekil 4. T-maze test düzeneği

### **Holeboard Testi**

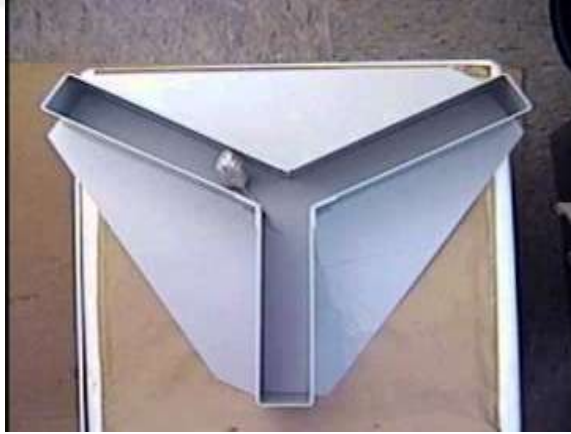
PND 29. günde yapıldı. Bu testin amacı araştırma davranışını değerlendirmektir. 40x40 cm boyutlarında, 2 cm kalınlığında, üzerinde 3 cm çaplı 16 delik bulunan bir tahtanın üzerine bırakılan hayvanların 5 dk. boyunca deliklere başını sokma sayısı ve deliklere bakma süresi kayıt edildi.



Şekil 5. Holeboard Testi

### **Y-maze testi**

PND 30. günde yapıldı. Bu testin amacı uzaysal hafızayı değerlendirmektir. Test 40 cm uzunluğunda, 13 cm yüksekliğinde ve 10 cm genişliğindeki 3 koldan oluşan Y şeklinde bir labirentten oluşmaktadır. Kollar numaralandırılarak, her hayvan labirentin 1 numaralı kolunun sonuna bırakılarak 8 dk boyunca serbest olarak gezinmesine izin verildi. Bu süre sonunda sırasıyla girip çıktığı kolların numaraları not edilerek her üç kola girme sayıları belirlendi.



Şekil 6. Y maze test düzeneği

### **Lokomotor aktivite**

PND 31. günde yapıldı. Bu çalışmanın amacı motor aktiviteyi değerlendirmektir. Altı ızgaralı 39x28x26 cm boyutlarında hareket algılayıcı sensörleri olan kapalı bir kutu şeklindeki lokomotor aktivite cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya) kullanarak hayvanın yaptığı motor aktivite 5 dk. boyunca kaydedildi.



Şekil 7. Lokomotor aktivite cihazı

### **Pasif Sakınma Testi**

Öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için PND 32 ve 33. günlerde yapıldı. Pasif sakınma cihazı (Ugo Basile, Varese, İtalya) giyotin bir kapıyla ayrılmış olan 25x15x15 cm boyutlarındaki biri karanlık diğeri aydınlık olan iki bölmeden oluşmaktadır.

PND 32. gün hayvan aydınlık tarafa konuldu ve ortama alışması için 30 sn. lik bir süre sonunda aradaki kapı otomatik olarak açılarak hayvanın karanlık bölgeye geçişi izlendi. Hayvan karanlık bölgeye geçtikten sonra kapı kapandı ve hafif bir elektrik şokuna (0,5 mA, 3s) maruz bırakıldı. Hayvanın karanlık bölgeye geçiş süresi T1 olarak kayıt edildi. Bu uygulamadan 24 saat sonra aynı işlem tekrarlanarak hayvanların karanlık bölgeye geçiş süresi T2 olarak kayıt edildi. Maximum bekleme süresi 300 sn olarak belirlendi ve bu süre sonunda geçmeyenler için deney sonlandırılarak T2 değeri 300 sn olarak kabul edildi.



Şekil 8. Pasif sakınma cihazı



### 3.2.2. İstatiksel Değerlendirme

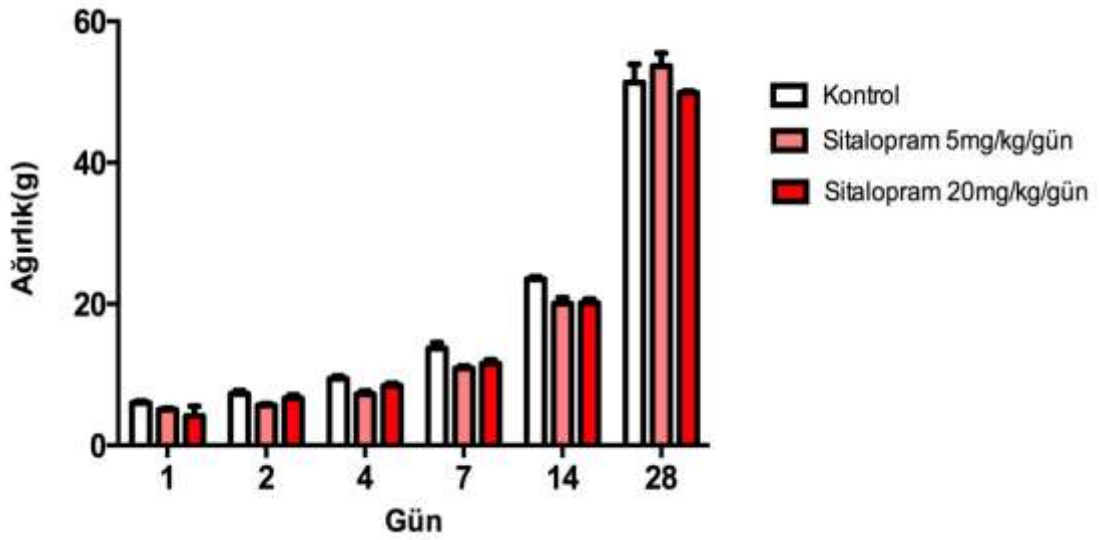
GraphPad Prism (v 5.0) programı kullanılarak analiz yapıldı. Deęerlendirmede iki yönlü veya tek yönlü varyans analizi takiben Tukey-Kramer post hoc testi yapıldı. Tablo ve metin içerisinde kullanılan deney gruplarına ait değerler ortalama  $\pm$  standart hata (SEM) olarak ifade edildi,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Ağırlık ve fiziksel gelişim

Sitalopram uygulanan sıçanların gebelik süreleri ile canlı ve ölü doğan yavru sayıları açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Sitalopram 5mg/kg/gün ve 20mg/kg/gün maruziyeti olan sıçan yavrularının 2, 4, 7, 14 ve 28. günlerde yapılan vücut ağırlıkları kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 9). Sitaloprama maruziyetin kulak kepçesinin belirmesi, kesici dişlerin çıkması, gözlerin açılması, tüylenmenin başlaması gibi fiziksel özelliklerin zamanlaması üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 3).



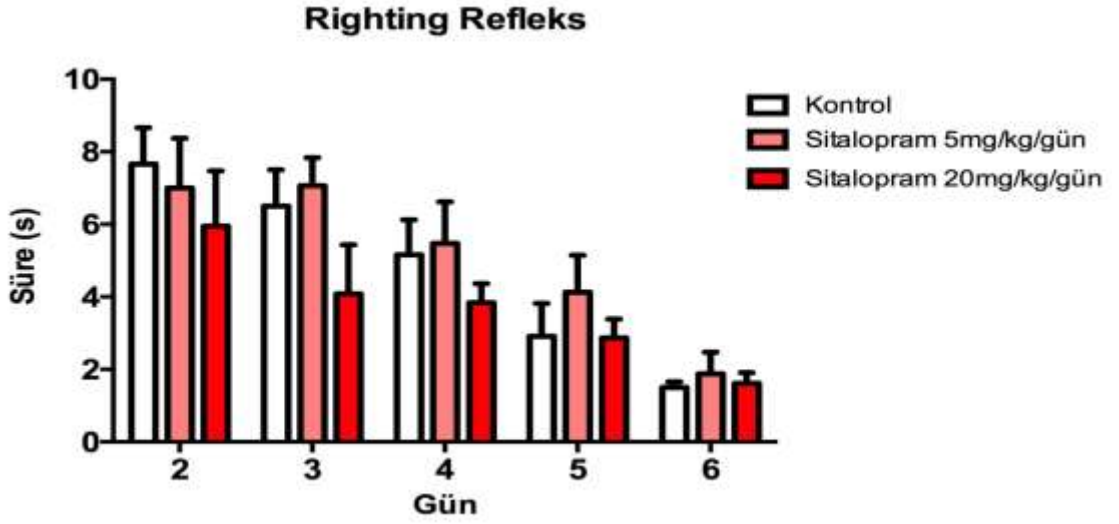
Şekil 9. Prenatal sitalopam maruziyetinin ağırlık artış oranı üzerine etkisi

Tablo 3. Prenatal sitalopram maruziyetinin yavruların fiziksel gelişimlerine etkisi

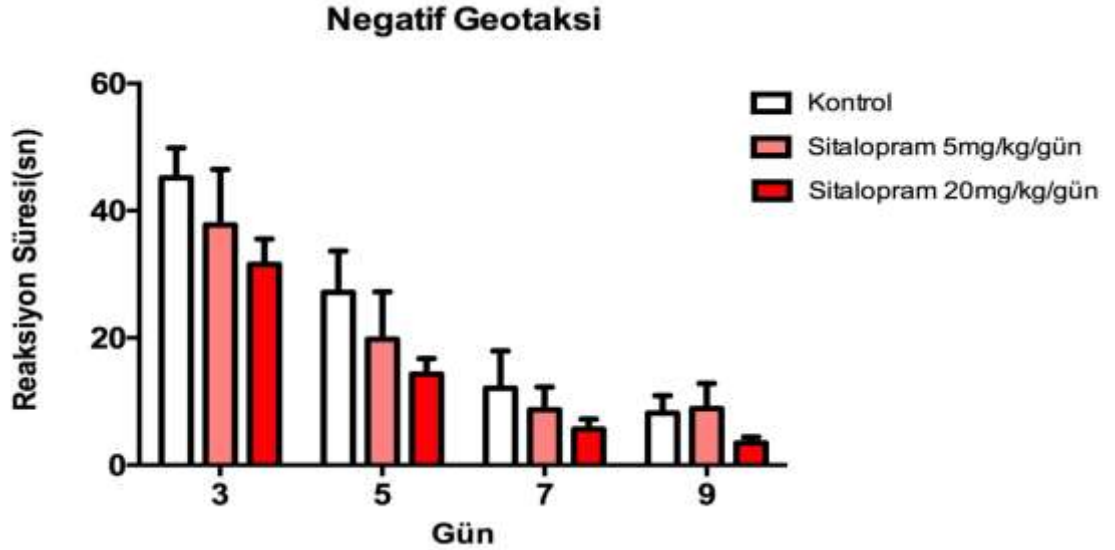
Gruplar	Kulak kepçesinin ayrılması (gün)	Kesici dişlerin çıkması (gün)	Tüylenmenin başlaması (gün)	Gözlerin açılması (gün)
Kontrol	3.72 ± 0.72	11.87 ± 0.75	8.78 ± 0.79	15.69±0.82
Sitalopram 5 mg/kg	2.90 ± 0.59	11.28 ± 0.98	8.15 ± 0.80	15.65±0.65
Sitalopram 20 mg/kg	2.81 ± 0.55	11.20 ± 0.61	8.18 ± 0.96	16.10±0.88

#### 4.2. Refleks testleri

Righting refleks ve negatif geotaksi testlerinde tüm gruplarda yüzüstü ve baş yukarı dönüş süreleri, takip eden günlerde azalma gösterdi. Ancak 5 ve 20 mg/kg/gün sitalopram uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 10 ve Şekil 11).

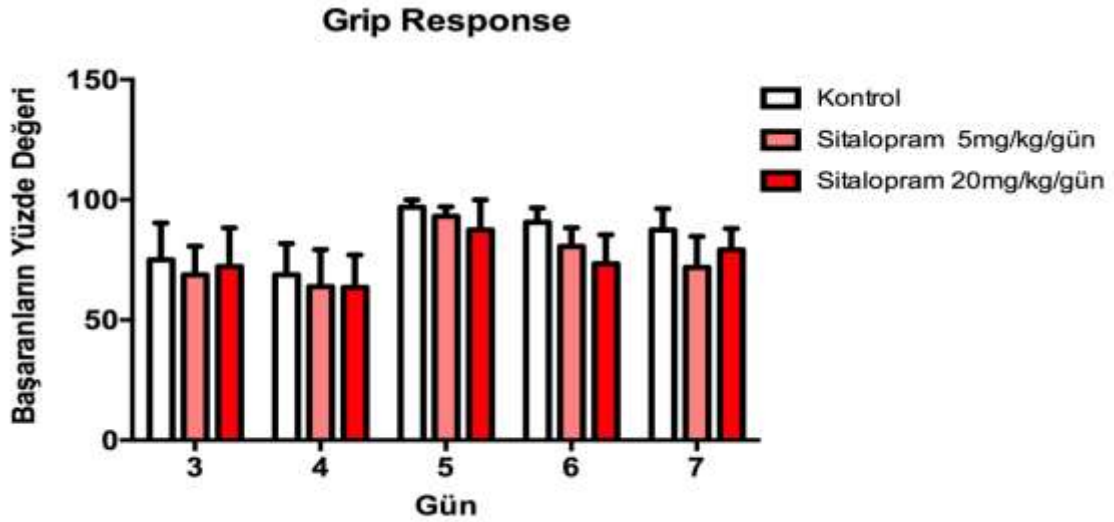


Şekil 10. Prenatal sitalopram maruziyetinin righting refleks üzerine etkisi



Şekil 11. Prenatal sitalopram maruziyetinin negatif geotaksi üzerine etkisi

Grip response testinde sitalopram 5 ve 20 mg/kg/gün grubunda tutunmayı başaran yavruların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermedi (Şekil 12).



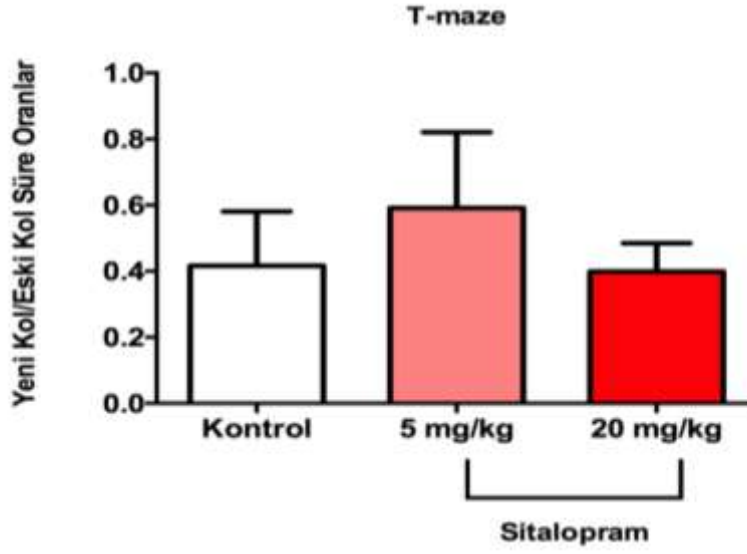
Şekil 12. Prenatal sitalopram maruziyetinin grip response üzerine etkisi

#### 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 13 ve Şekil 14)

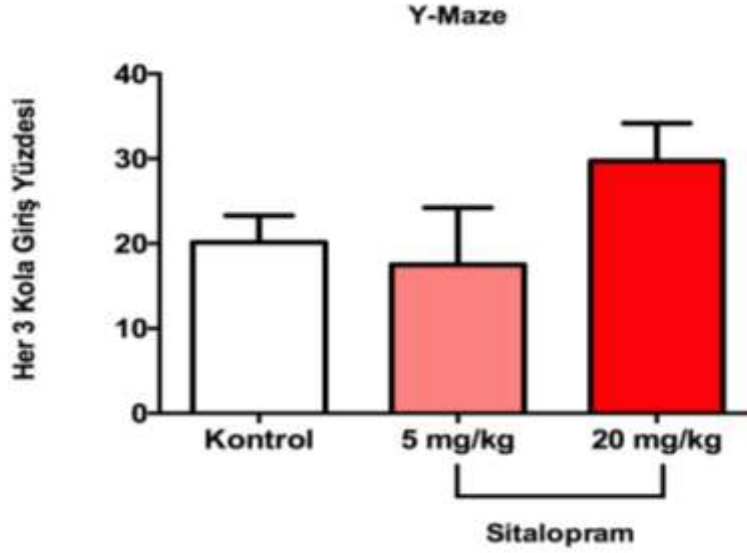


Şekil 13. Prenatal sitalopram maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kola giriş sayısının eskiden açık olan kola giriş sayısına oranı üzerine etkisi

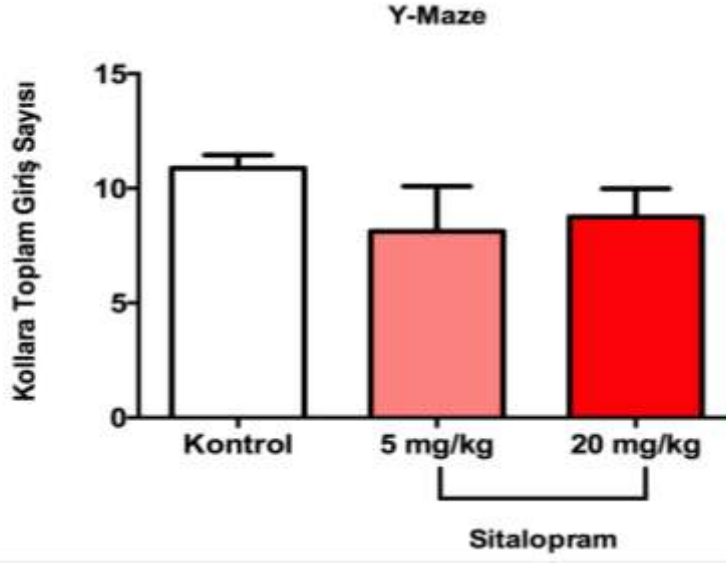


**Şekil 14.** Prenatal sitalopram maruziyetinin T maze testinde yeni açılan kolda geçirilen sürenin eskiden açık olan kolda geçirilen süreye oranı üzerine etkisi

Y maze testinde de hayvanların 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 15 ve 16).

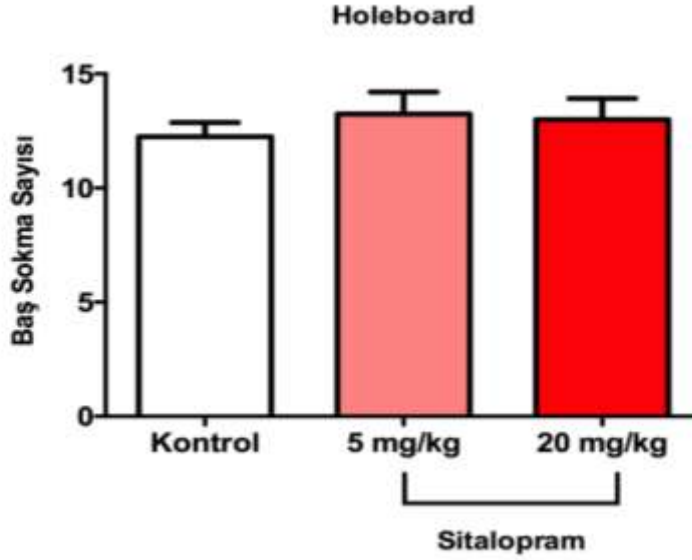


**Şekil 15.** Prenatal sitalopram maruziyetinin Y maze testinde birbirini takip eder sırayla her üç kola girme oranları üzerine etkisi

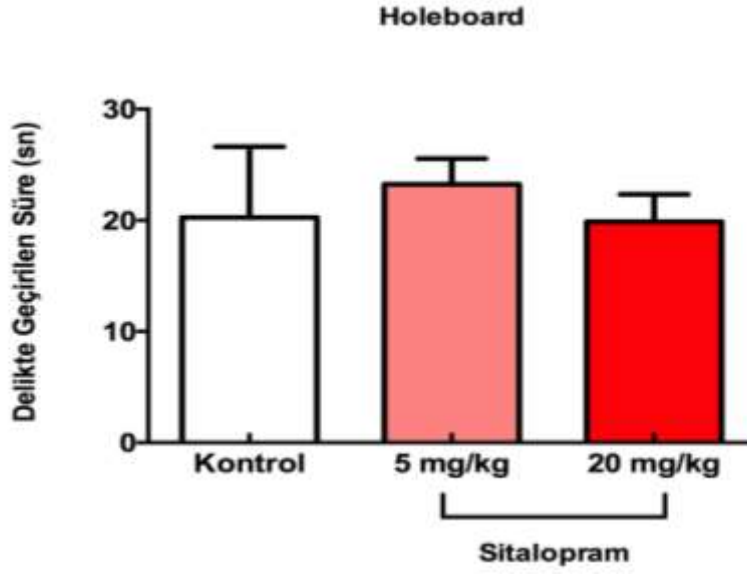


**Şekil 16.** Prenatal sitalopram maruziyetinin Y maze testinde kollara toplam giriş sayısı üzerine etkisi

Hayvanların araştırma davranışını değerlendiren holeboard testinde deliklere baş sokma sayısı ve başın delikte kaldığı toplam süre değerlendirildiğinde kontrol grupları ve ilaç grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 17 ve 18).

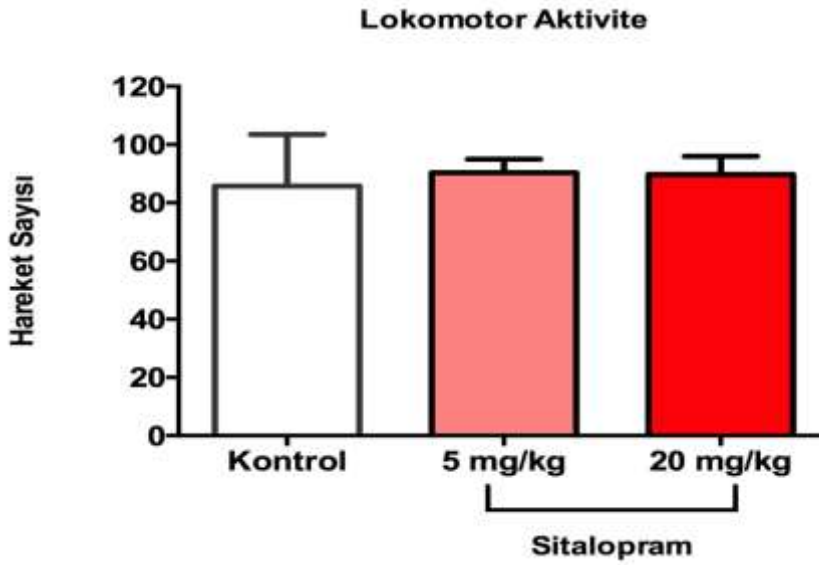


**Şekil 17.** Prenatal sitalopram maruziyetinin holeboard testinde hayvanların deliklere baş sokma sayısı üzerine etkisi



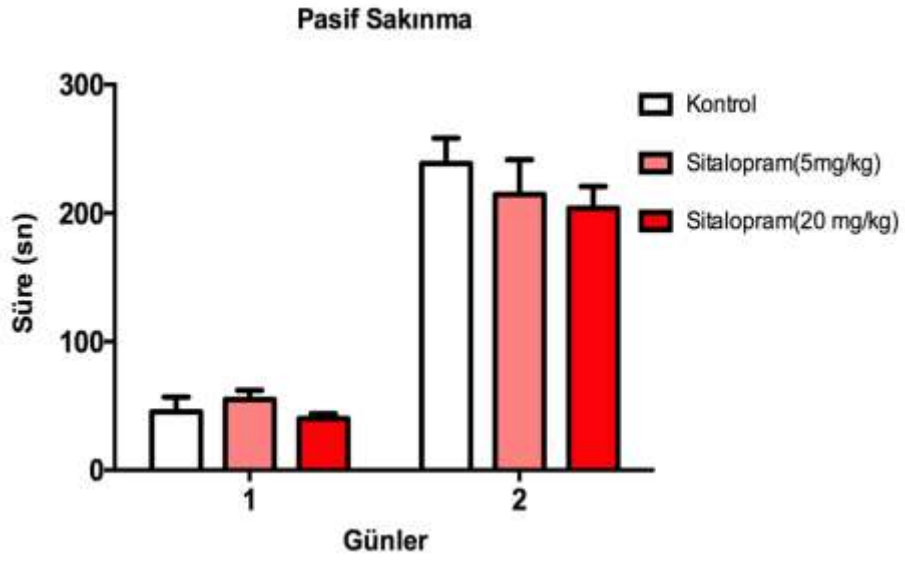
**Şekil 18.** Prenatal sitalopram maruziyetinin holeboard testinde hayvanların başlarını delikte geçirdikleri süre üzerine etkisi

Hayvanları lokomotor aktivite değerlendirmesinde 5 dakikada toplam hareket sayıları kontrol grubu ve ilaç grupları arasında istatistiksel açıdan fark görülmedi (Şekil 19).



**Şekil 19.** Prenatal sitalopram maruziyetinin hayvanların 5 dakikadaki hareket sayıları üzerine etkisi

Pasif sakınma testinde öğrenme uygulamasından sonra, ikinci gün hayvanların karanlık bölmeye geçiş süreleri karşılaştırıldığında ilaç grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 20).



**Şekil 20.** Prenatal sitalopram maruziyetinin hayvanların karanlık bölme geçiş süreleri üzerine olan etkisi



## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada gebelikte en sık kullanılan antidepresanlardan biri olan sitaloprama maruz kalan sıçan yavrularının fiziksel, motor ve kognitif gelişimleri araştırılmıştır.

Hamilelik ve doğum sonrası dönemde depresyon, kadınların %20 sini etkileyen bir sağlık problemidir (Rayen ve ark., 2011). Araştırmalar gebelikte depresyon prevalans oranının yaklaşık olarak %7-12 olduğunu ileri sürmektedir. Gebelikte antidepresan kullanım sıklığı %2 ile %6 oranında değişmektedir (Diav-Citrin ve Ornoy, 2012). Tedavide en sık SSRI kullanıldığı bildirilmektedir (Bakker ve ark., 2008; Petersen ve ark., 2011). SSRI ve SNRI' lar trisiklik antidepresanlara kıyasla daha iyi tolere edilebilirlik ve güvenliliğe sahiplerdir (Diav-Citrin ve Ornoy, 2012). Fluoksetin ve fluvoksamin gibi SSRI'ler, serotonin taşıyıcısına (5-HTT) bağlanarak presinaptik nörona serotonin (5-HT) geri alımını inhibe etmektedir. SSRI'lerin trisiklik antidepresanlardan farklı olarak diğer monoamin taşıyıcıları üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Toksik doz eşiği çok daha yüksek ve daha zayıf yan etkilere sahip olan SSRI'ler trisiklik antidepresanlara kıyasla çok daha güvenli kabul edilmektedir. Bununla birlikte, gebelik sırasında antidepresan ilaçlara maruz kaldıktan sonra, yavruların güvenliği konusunda hala bir belirsizlik vardır (Cornelle ve ark., 2009). Bazı çalışmalarda SSRI ve SNRI'lerin erken embriyonik ve fetal beyin gelişimini değiştirebildiği ayrıca nörodavranışsal ve duygusal değişimlere neden olduğu ileri sürülmektedir (Oberlander, 2012). Gebelikte ilaç kullanımının güvenirliliği ile ilgili çalışmalar daha çok retrospektif özelliktedir. Güvenilir veri elde edebilmek için hayvan çalışmaları önemli yer tutmaktadır. Biz de bu nedenle sitaloprama maruz kalan sıçanlardan doğan yavruların gelişimsel, motor ve kognitif fonksiyonlarını inceledik.

Yaptığımız çalışmada sitalopram uygulanan sıçanların gebelik süreleri ile canlı ve ölü doğan yavru sayıları açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Sitaloprama maruz kalan sıçan yavrularının doğumda ve takip eden günlerde ağırlıkları ölçüldüğünde kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca yavru sıçanların gelişim özellikleri ilaç ve kontrol gruplarında benzer sonuçlar vermiş, kesici dişlerin belirme zamanı, kulak kepçesi ayrılması, gözlerin açılması ve tüylenmenin başlangıç sürelerinde

kontrol grubu ile sitalopram 5 ve 20 mg/kg/gün maruziyeti olan yavrular arasında fark bulunamamıştır. İnsanlarda yapılan doğum öncesi antidepresan maruziyetine dayalı gözlemsel çalışmalarda, gebelik süresinde azalma, düşük doğum ağırlığı, fetal kafa büyümede azalma ve kalp septum defektleri de dahil olmak üzere olumsuz gelişmeler, persistant pulmoner hipertansiyon, ve doğumda malformasyonlar gibi sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (Viktorin ve ark., 2017).

Sitalopram`ın bu alandaki etkileriyle ilişkili olarak elde yeterli veri olmamakla birlikte diğer SSRI`lerin etkilerine bakıldığında benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde fluoksetine maruz kalan 228 kadında yapılan bir araştırmada ölü doğum, düşük gibi kayıpların maruz kalmayanlar ile farklı olmadığı sadece fluoksetine maruz kalan 94 kadının bebeklerinde siyanoz, solunum ve emme güçlüğü gibi minör anomalilerin olduğu tespit edilmiştir (Chambers ve ark., 1996). Depresyonlu 13 anneden doğan bebeklere kıyasla, gebelik boyunca SSRI`lere (sertralin, fluoksetin, paroksetin ve fluvoksamin) maruz kalan depresyonlu 31 anneden doğan bebeklerde yapılan bir diğer çalışmada, önemli bir malformasyon görülmemiştir (Casper ve ark., 2003). Yapılan metaanaliz çalışmasında da prenatal antidepresan maruziyeti ile majör konjenital malformasyon riskinin artmadığı ancak septal defekt gibi kardiyovasküler malformasyonlarda artış olduğu gösterilmiştir (Grigoriadis ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda majör malformasyon görülmemiş olması bu sonuçları destekler niteliktedir. Ancak organların ayrıntılı histopatolojik incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca sitaloprama maruz kalan sıçan yavrularının refleks gelişim, kas gücü, koordinasyon ve motor fonksiyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Motor fonksiyon ve koordinasyonu değerlendirmeye yönelik righting refleksi testi, vestibüler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirmek için yapılan negatif geotaksi testi, kas gücünü değerlendiren grip response testi, yine hayvanların motor fonksiyon ve koordinasyonları değerlendiren lokomotor aktivite değerlendirmelerinde sitalopram 5 ve 20 mg/kg grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Prenatal olarak SSRI'lere maruz kalan 96 fetusun intrauterin motor davranışını karşılaştıran prospektif bir çalışmada hamilelik sırasında SSRI'lere maruziyetin motor gelişimi etkilediği gösterilmiştir (Mulder ve ark., 2011). SSRI'lere maruz bırakılan fetüsler, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde doza

bağlı artmış motor aktivite sergilediği gösterilmiştir. Bu değişikliklerin doğum sonrası davranışlarını etkileyip etkileyemeyeceği hala açık değildir.

Kognitif fonksiyonların incelendiği holeboard, T maze, Y maze, pasif sakınma testlerinde sitaloprama maruz kalan sıçan yavruları ile maruz kalmayan yavrular arasında fark olmadığı görülmüştür. Konu ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda farelerde paroksetine prenatal maruziyetin sosyal oyun veya lokomotor keşif faaliyetleri gibi erken gelişimsel görevlerde hiçbir fark gözlenmemiştir. Ancak ağırlıklı olarak yetişkin erkeklerdeki anksiyete ve saldırgan davranışlarda bir miktar artış olduğu ileri sürülmüştür (Coleman ve ark., 1999). Christensen ve ark. hamilelik öncesi ve sırasında farelerin yemeğine paroksetin ekleyerek doğan yavruları yetişkinliğe kadar incelemiştir. Yetişkinlikte de nörodavranışsal ve bilişsel testlerin çoğunda fark bulunmamıştır (Christensen ve ark., 2000). Diğer bir çalışmada prenatal fluoksetine maruz kalan sıçanların ergenlik döneminde yavruların sosyal oyun davranışını azalttığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri etki göstermişlerdir. Yetişkin hayvanlarda sosyal keşif azalmış ve diğer sıçanlarla temaslarında azalma meydana gelmiştir. Bu değişiklikler otizmlili kemirgenlerde tarif edilen davranışsal değişikliklere benzemektedir (Olivier ve ark., 2011). Gebe sıçanlara gebelik boyunca fluoksetin uygulamasının yavrularda cinsiyete bağlı davranışsal farklılıklara neden olduğu gösterilmiştir. 49-52 günlük yetişkin erkeklerde saldırganlığın arttığını gözlemlemişler ancak sosyal arama ve hafızada herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Svirsky ve ark., 2016).

İnsan verileri incelendiğinde bir çalışmada fluoksetine veya trisiklik antidepressanlara maruz kalan çocuklar 16-86 aylıkken incelenmiş, gruplar arasında bilişsel yetenekleri, dil gelişim davranışları arasında fark bulunmamıştır (Nulman ve ark., 1997). Diğer bir çalışmada anneleri gebelik sırasında fluoksetin kullanan 40 çocuk ve maruz kalmayan 36 çocuk arasında nörodavranışsal puanlarda anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir (Nulman ve ark., 2002). Aynı araştırmacılar depresyonu olup tedavi görmeyen annelerin çocukları ya da prenatal olarak bir SNRI olan venlafaksine maruz kalan 62 çocuğu incelediklerinde annenin hastalık derecesinin çocuğun gelişiminde önemli bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (Nulman ve ark., 2012). Bu gruptan daha güncel bir çalışmada ise SSRI'lara maruz kalan çocuklar ile kalmayanlar arasında IQ ortalamasında farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (Nulman ve ark., 2015).

Gelişimsel değerlendirme için yapılan bir diğer prospektif kohort çalışması 23 kontrole kıyasla SSRI'lere prenatal olarak maruz kalan 46 bebekte 2. ve 8. ayda gerçekleştirilmiş ve SSRI'lere maruz kalan ve maruz kalmayan bebekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anormal içselleştirme veya dışa dönük davranışlar prenatal olarak SSRI'lere maruz kalmış veya maruz kalmamış olan depresyon ya da anksiyeteli annelerin çocuklarında gözlenmiştir (Oberlander, 2007). Otizm spektrum bozukluğu gebelik sırasında maternal antidepresan ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (Viktorin ve ark., 2017). Kemirgen yavrularında perinatal olarak sitaloprama maruziyetin otizm spektrum bozukluğu benzeri birçok davranışa sebep olduğu gösterilmiştir (Sprowles ve ark., 2017). Hanley ve ark. gebelik sırasında SSRI alan 31 depresif anneden doğan ve SSRI kullanmayan 52 anneden doğan 10 aylık bebekleri incelemiş ve SSRI kullanan annelerden doğan bebeklerin Bailey'in kaba motor alt ölçeklerinde daha az puan aldığını göstermişlerdir. Gruplar arasındaki bilişsel, iletişimsel veya ince motor becerileri arasında bir farklılık bulunamamıştır (Hanley ve ark., 2013). Diğer bir çalışmada prenatal olarak SSRI'lara maruz kalan 2.5-5.5 yaşları arasındaki çocukların normal bilişsel davranışlara sahip olduğunu gözlemlenmiştir (Johnson ve ark., 2016). SSRI'lara in-utero maruz kalan çocukların nöro-gelişimini değerlendiren çalışmada ise annelere en az bir SSRI reçetesi verilenleri, SSRI'lara prenatal maruz kalma olarak tanımlamışlardır. SSRI maruziyeti olan çocukların konuşma bozuklukları olduğu ve akademik başarılarında daha düşük becerilere sahip oldukları görülmüştür (Brown ve ark., 2016). Ancak çalışmanın in utero maruziyetin derecesini gösterememesi sorun olarak görülebilir. Özetle, prenatal antidepresan kullanımı ile nörogelişimsel etkilerin incelendiği çalışmalarda karşıt fikirler bulunmaktadır. Ancak araştırmaların büyük çoğunluğu antidepresanlara maruz kalan çocuklarda normal bilişsel ve dil yetenekleri bulunmuştur (Ornoy, 2017).

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

a. Çalışmamız prenatal sitaloprama maruziyetin yavru sıçanlarda gelişim motor ve kognitif fonksiyonlarda bozukluğa neden olmadığını göstermektedir.

b. Hayvan çalışmalarının sonuçları teratojenite açısından önemlidir. Çünkü maruziyetin derecesi kontrol edilebilir, motor ve kognitif fonksiyonlar deneysel yöntemlerle daha net değerlendirilebilir.

c. Antidepresan ilaç maruziyet süresinin artırılmasının araştırılması gerekir

d. Konjenital malformasyon tespiti için histopatolojik çalışmaların yapılması uygundur.

## KAYNAKLAR

- Administration USFAD 2011. FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283375.htm>, 2011.
- Andrade SE, Reichman ME, Mott K, Pitts M, Kieswetter C, Dinatale M, Stone MB, Popovic J, Haffenreffer K, Toh S. Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in women delivering liveborn infants and other women of child-bearing age within the U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19:969–977.
- Aslan AA, Sarı BA, Kuruoğlu A. Depresif duygudurumdan majör depresyona klinik spektrum. *Klinik Psikiyatri* 2012; 15:56-64.
- Ayvaz S, Hocaoğlu Ç, Tiryaki A, Ak İ. Trabzon il merkezinde doğum sonrası depresyon sıklığı ve gebelikteki ilişkili demografik risk etmenleri. *Türk Psikiyatri Derg* 2006; 17:243-251.
- Bakker MK, Kölling P, Van Den Berg PB, De Walle HEK, De Jong VB, Lolkje TW. Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade, a population-based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:600–606.
- Baumann P, Larsen F. The pharmacokinetics of citalopram. *Rev. Contemp Pharmacother* 1995; 6(6):287-95.
- Brenda M, Leung Y, Bonnie ND, Kaplan J. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link-a review of the literature. *J Am Diet Assoc* 2009; 109:1566-1577.
- Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, McKeague IW, Hinkka-Yli-Salomäki S, Artama M, et al., Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring. *JAMA Psychiatry* 2016; 73(11):1163–1170.
- 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.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatr* 2003; 142:402-408.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335:1010-1015.

- Christensen HD, Rayburn WF, Gonzalez CL. Chronic prenatal exposure to paroxetine (Paxil) and cognitive development of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22 (5):733–739.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:746-58.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295:499-507.
- Coleman FH, Christensen HD, Gonzalez CL, Rayburn WF. Behavioral changes in developing mice after prenatal exposure to paroxetine (Paxil). *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181:1166–1171.
- Cornelle WN, Frederique FTV, Peter GJ, Cees JA, Van E, Gerard HAV, Marten P. Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. *PLoS One* 2009; 4(9): 10.1371.
- Diav-Citrin O, Ornoy A. Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: to treat or not to treat. *Obstet Gynecol Int* 2012; 1–12.
- 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.
- Dimidjian S, Goodman S. Nonpharmacologic intervention and prevention strategies for depression during pregnancy and the postpartum. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52:498-515.
- Gareri P, Falconi U, De Fazio P, De Sarro G. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Prog Neurobiol* 2000; 61:353±396.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A, Ross LE. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(4):e293-308
- Hanley GE, Brain U, Oberlander TF. Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. *Early Hum Dev* 2013; 89(8)519–524.
- Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85 11–28.
- Johnson KC, Smith AK, Stowe ZN, Newport DJ, Brennan PA. Preschool outcomes following prenatal serotonin reuptake inhibitor exposure: differences in language

- and behavior, but not cognitive function. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(2) e176–e182.
- Kang HH, Ahn KH, Hong SC, Kwon BY, Lee EH, Lee JS, Oh MJ, Kim HJ. Association of citalopram with congenital anomalies: A meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(2):145-153
- Karamustafalıoğlu O, Yumrukal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2011; 45(2):65-74.
- Klaassen CD, Lu H. Xenobiotic transporters: ascribing function from gene knockout and mutation studies. *Toxicol Sci* 2008; 101:186–196.
- Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR), Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2001.
- Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell A. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356:2675-2683.
- Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences – Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16:15-22.
- Mulder EJH, Ververs FFT, Heus R, Visser GHA. Selective serotonin reuptake inhibitors effect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36 (10):1961–1971.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020. In: Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston, Mass: Harvard University Press 1996; 325–395.
- Noble S, Benfield P. Citalopram; A Review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; 8(5):410-431.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JGW, et al., Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressants drugs. *N Engl J Med* 1997; 336, 258–262.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159, 1889–1895.
- Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Pulver A, Streiner D, Feldman B. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selected serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169, 1165–1174.



- Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Streiner DL, Feldman BM. Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective serotoninreuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(7), e842–e847.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:898-906.
- Oberlander TF, Reebye P, Misri S, Rapsdorf M, Kim J, Grunau RE. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161,22–29.
- Oberlander TF. Fetal serotonin signalling: Setting pathways for early childhood development and behavior. *J Adolesc Health* 2012; 51(2)S9–S16.
- Olivier JD, Vallès A, Heesch FV, Afrasiab –Middelmann A, Roelofs J, Jonkers M, et al., Fluoxetine administration to pregnant rats increase anxiety-related behavior in the offspring, *Psychopharmacol* 2011; 217(3)419–432.
- Ornoy A. Neurobehavioral risks of SSRIs in pregnancy: Comparing human and animal data, *Reprod Toxicol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.05.003>.2017.
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 283, 1305–1322.
- Pacifici MG, Nottoli R. Placental Transfer of drugs Administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3):235-269.
- Paulzen M, Goecke TW, Stingl JC, Janssen G, Stickeler E, Güründer G, Schoretsanitis G. Pregnancy exposure to Citalopram–Therapeutic Drug Monitoring in Maternal Blood, Amniotic Fluid and Cord Blood. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 3(79):213-219.
- Petersen I, Gilbert RE, Evans SJW, Man S, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:979–985.
- Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology Public Affairs Committee Position Paper: Pregnancy Labeling for Prescription Drugs: Ten Years Later. *Birth Defects Res (Part A)* 2007;79:627–30.
- Ram D, Gandotra S. Antidepressants, anxiolytics and hypnotics in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry* 2015; 57(2):354-371
- Rayen I, Van Den Hove DL, Prickaerts J, Steinbusch HW, Pawluski JL. Fluoxetine during development reverses the effects of prenatal stress on depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis in adolescence. *PLoS One* 2011; 6(9):e24003.

- Sanaalarab AE, Shariq A, Norah A, Marwa E , Erik R. Placental control of drug delivery. *Adv. Drug Deliv Rev* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016>.
- Sexton MB, Flynn HA, Lancaster C, Marcus SM, McDonough SC, Volling .L, Lopez JF, Kaciroti N, Vazquez DM. Predictors of recovery from prenatal depressive symptoms from pregnancy through postpartum. *J Women Health* 2012; 21(1):43-9.
- Smith CH, Moe AJ, Ganapathy V. Nutrient transport pathways across the epithelium of the placenta. *Annu Rev Nutr* 1992; 12.
- Sprowles JLN, Hufgard JR, Gutierrez A, Bailey RA, Jablonski SA, Williams MT, Vorhees CV. Differential effects of perinatal exposure to antidepressants on learning and memory, acoustic startle, anxiety, and open-field activity in Sprague-Dawley rats. In *J Dev Neurosci* 2017; 61 92–111.
- Stahl MS. *Stahl'in temel psikofarmakolojisi*, 4. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2015; 284-369.
- Svirsky N, Levy S, Avitsur R. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) increases aggression and modulates maternal behavior in offspring mice. *Dev Psychobiol* 2016; 58(1):71–82.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:487–514.
- Velasquez JC, Goeden N, Herod SM, Bonnin A. Maternal pharmacokinetics and fetal disposition of (±)-citalopram during mouse pregnancy. *ACS Chem Neurosci* 2016; 7, 327–338.
- Viktorin A, Uher R, Kolevzon A, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring, *JAMA Psychiatry* doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1727.
- Vural N, *Toksikoloji*, Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:73,2005,153-164.
- Zohar I, Shoham S, Weinstock M. Perinatal citalopram does not prevent the effect of prenatal stress on anxiety, depressive-like behaviour and serotonergic transmission in adult rat offspring. *Eur J Neurosci* 2016; 43, 590–600.

## EKLER



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ayşenur ZAIMOĞLU

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 14.09.1989

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Süleyman Demirel Anadolu Lisesi 2003-2007
- Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2007-2012
- Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans 2013-2017

E-posta: [y.aaysenur@hotmail.com](mailto:y.aaysenur@hotmail.com)

