

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

POVEZAVA MED UPORABO SSRI-JEV MED
NOSEČNOSTJO IN RAZVOJEM OTROKA

KLAVDIJA JEREB

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Povezava med uporabo SSRI-jev med nosečnostjo in razvojem
otroka**

(The connection between the use of SSRIs during pregnancy and the
development of a child)

Ime in priimek: Klavdija Jereb
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, september 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Klavdija JEREB

Naslov zaključne naloge: Povezava med uporabo SSRI-jev med nosečnostjo in razvojem otroka.

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 30 Število slik: 4

Število referenc: 79

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: nosečnost, selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina, depresija, teratogeni dejavniki, prenatalni razvoj, serotonin.

Izvleček: Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), med katere spadajo naslednje učinkovine: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin in citalopram, so rezultat raziskav, usmerjenih v iskanje zdravil, ki so enako učinkovita kot triciklični antidepresivi, vendar imajo manj negativnih posledic. Delujejo tako, da blokirajo črpalko za ponovni privzem serotonina (5-HTT), kar se kaže v povečanju serotonina v sinaptični špranji. SSRI-ji so pogosto predpisani za zdravljenje depresije med nosečnostjo in v obdobju po porodu. Razpoložljive informacije kažejo na to, da lahko ta zdravila privedejo do neugodnih prikritih učinkov na plod in novorojenčka, ki nam še niso popolnoma znani. Ti učinki lahko vključujejo preveliko serotoninergično stimulacijo, pa tudi dolgoročne učinke na vedenje. Uporaba SSRI-jev v nosečnosti je še vedno sporna. Številne študije so preučevale varnost uporabe SSRI-jev med nosečnostjo. Rezultati teh študij nakazujejo, da uporaba SSRI-jev med nosečnostjo ni povezana s povečanim tveganjem za večje ali manjše prirojene malformacije, kadar jih uporabljajo v priporočenih odmerkih. Z izjemo povečanega tveganja za kardiovaskularne malformacije, povezane z uporabo paroksetina, metaanalize ne najdejo pomembne povezave med malformacijami in izpostavljenostjo antidepresivom.

Key words documentation

Name and SURNAME: Klavdija JEREB

Title of the final project paper: The connection between the use of SSRIs during pregnancy and the development of a child.

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 30 Number of figures: 4

Number of references: 79

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD.

Keywords: Pregnancy, selective serotonin reuptake inhibitors, depression, teratogenic factors, prenatal development, serotonin.

Abstract: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which include the following active substances: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline and citalopram, are the results of research aimed at finding the medicine that is as effective as tricyclic antidepressants but has fewer negative effects. They act by blocking the serotonin reuptake pump (5-HTT), which is reflected in the increase of serotonin in the synaptic cleft. SSRIs are often prescribed for the treatment of depression during and after pregnancy. The available information suggests that this medicine can have an effect on the fetus and newborn infant in a way that is not yet fully known to us. These effects may include excessive serotonergic stimulation, as well as long-term effects on behavior. The use of SSRIs during pregnancy is still controversial. A number of studies have studied the safety of the use of SSRIs during pregnancy. The results of these studies suggest that the use of SSRIs during pregnancy is not associated with an increased risk of major or minor developmental malformations when used at recommended doses. With the exception of an increased risk of cardiovascular malformations associated with the use of paroxetine, meta-analysis did not find an important link between malformations and exposure to antidepressants.

ZAHVALA

Rada bi se zahvalila svojemu mentorju prof. dr. Gorazdu Drevenšku za strokovno svetovanje in pomoč pri pripravi zaključne naloge.

Zahvaljujem se mami in očetu, ki sta mi omogočila študij ter mi vsa leta stala ob strani.

Zahvaljujem se tudi svoji sestri Patriciji, ki me je spodbujala, kadar je bilo težko.

Posebna zahvala gre tudi sošolkama Maši Hvala in Gaji Ivančič. Hvala, da sta mi lepšali študijska leta in mi pomagali, kadar sem potrebovala pomoč.

Najbolj pa se zahvaljujem svojemu možu Maticu, ki me je že od samega začetka brezpogojno podpiral in mi pomagal na vse obstoječe načine. Hvala ti, ker si vedno verjel vame.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
1.1	Prenatalni razvoj.....	1
1.2	Teratogeni dejavniki.....	1
2	DEPRESIJA IN NJENO ZDRAVLJENJE	4
2.1	Nastanek depresije.....	4
2.2	Depresija pri ženskah v rodni dobi.....	4
2.3	Antidepresivi	6
2.3.1	Antidepresivi med nosečnostjo	6
2.4	Serotonin	7
2.4.1	Sinteza, transport in razgradnja serotonina	7
2.4.2	Organizacija in delovanje serotonergičnega sistema.....	10
2.5	Serotoninski receptorji	12
2.5.1	Receptor 5-HT _{1A}	12
2.6	Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina.....	13
2.6.1	Fluoksetin	14
2.6.2	Sertralin	15
2.6.3	Paroksetin	16
2.6.4	Citalopram.....	16
2.7	Serotonin in njegova vloga pri razvoju zarodka.....	17
3	OTROKOV RAZVOJ PO PRENATALNI IZPOSTAVLJENOSTI SSRI-JEM.....	18
3.1	Prenatalni vpliv	18
3.2	Perinatalni in postnatalni vpliv.....	19
3.3	Dolgoročni učinki.....	19
4	SKLEPI	22
5	VIRI IN LITERATURA	23

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

<i>Slika 1.01</i> : Kritična obdobja prenatalnega razvoja (povzeto po Sadler, 2012).....	2
<i>Slika 2.01</i> : Serotoninska sinapsa (povzeto po Charney, Mathew in Rot, 2009).....	10
<i>Slika 2.02</i> : Serotonergični sistem (povzeto po Serotonin pathway, 2018).....	12
<i>Slika 2.03</i> : Mehanizem delovanja SSRI-jev (povzeto po Donn, Kaciroti, Kemper, Lattimore, Neal in Vazquez, 2005).....	14

1 UVOD

1.1 Prenatalni razvoj

Prenatalni razvoj pogosto delimo na tri glavne faze (Shaffer in Kipp, 2007). Prva faza, imenovana obdobje zigote, traja od spočetja do implantacije, med katero se razvijajoča zigota pritrdi na steno maternice. To obdobje običajno traja od 10 do 14 dni. Druga faza prenatalnega razvoja se imenuje obdobje zarodka in traja od začetka tretjega do konca osmega tedna (Shaffer in Kipp, 2007). To je čas, ko se pojavijo signali EEG (EEG – elektroencefalografija) in se oblikujejo skoraj vsi glavni organi (Corsini, 1994). Tretja faza, obdobje ploda, traja od devetega tedna nosečnosti do rojstva otroka. V tej fazi pričnejo delovati vsi glavni organski sistemi, razvijajoči se organizem pa hitro raste (Shaffer in Kipp, 2007).

Med tem, ko se oplojena jajčna celica oziroma zigota giblje po jajcevodu proti maternici, se preko mitotskega procesa razdeli v dve celici (Shaffer in Kipp, 2007). Ti nadaljujeta s podvojevanjem in skupaj z ostalimi podvojenimi celicami tvorita žogi podobno strukturo ali blastocisto, ki po štirih dneh od spočetja vsebuje od 60 do 80 celic. Notranja plast blastociste bo postala zarodek, zunanji sloj pa se bo razvil v tkiva, ki bodo zarodek ščitila in negovala (Shaffer in Kipp, 2007).

Obdobje zarodka traja od implantacije do osmega tedna nosečnosti (Shaffer in Kipp, 2007). Do tretjega tedna se embrionalni disk razdeli v tri celične plasti. Zunanja plast ali ektoderm se bo razvila v živčni sistem, kožo in dlake (Shaffer in Kipp, 2007). Iz srednjega sloja ali mezoderma bodo nastali mišice, kosti in cirkulacijski sistem, iz notranjega sloja ali endoderma pa prebavni sistem, pljuča, sečila in drugi ključni organi.

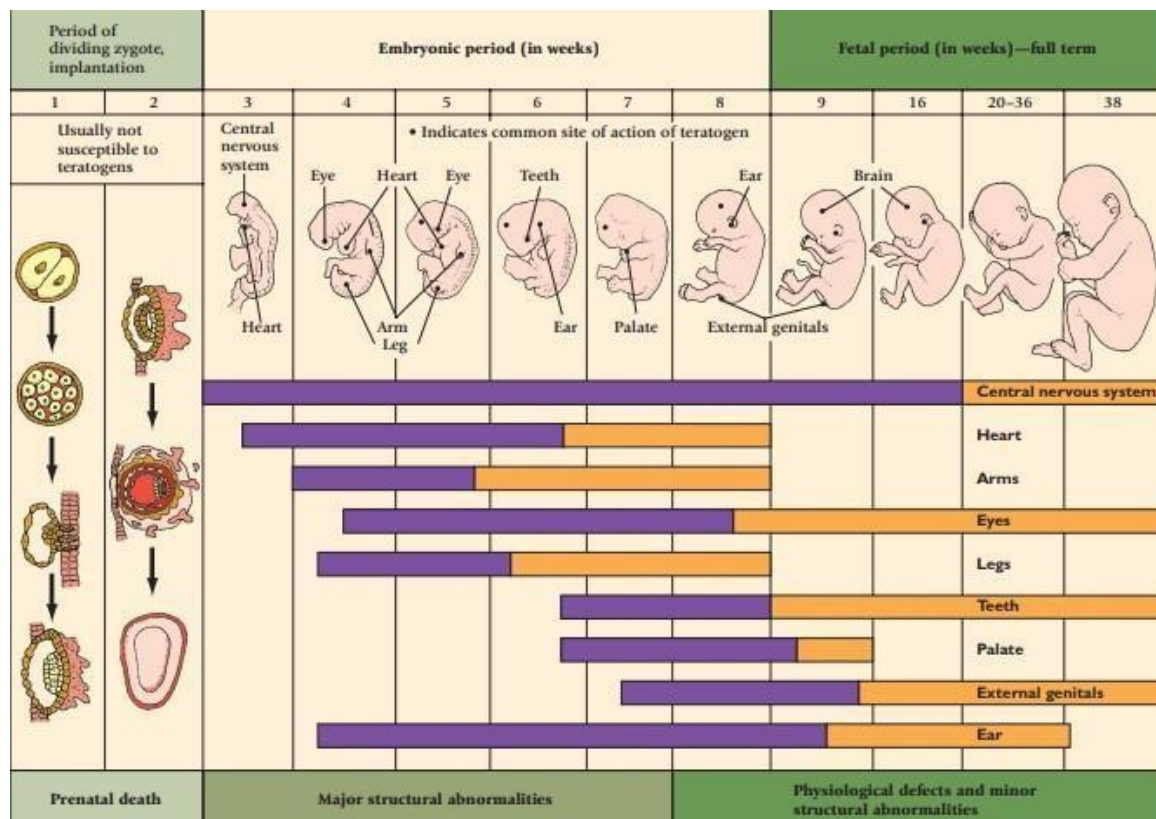
Tri tedne po oploditvi se del zunanje plasti (ektoderma) zvije v nevronske cevke, iz katere kmalu nastanejo možgani in hrbtenjača (Shaffer in Kipp, 2007). Do konca četrtega tedna se izoblikuje tudi srce in prične biti, prav tako pa se začnejo oblikovati oči, ušesa, nos in usta. Pojavijo se tudi brsti, iz katerih se bodo razvile okončine.

Zadnjih sedem mesecev nosečnosti je obdobje hitre rasti in izpopolnjevanja vseh organskih sistemov (Shaffer in Kipp, 2007). To je čas, v katerem pričnejo delovati vsi glavni sistemi organov, plod pa se začne premikati in zaznavati. To je tudi čas, ko se začenja kazati individualnost posameznega ploda, saj razvije edinstvene značilnosti, kot na primer različne vzorce gibanja.

1.2 Teratogeni dejavniki

Napake pri rojstvu, prirojene malformacije in prirojena anomalija so sinonimi, ki se uporabljajo za opis strukturnih, vedenjskih, funkcionalnih in presnovnih motenj, prisotnih

ob rojstvu (Sadler, 2012). Izraz, ki se uporablja za opisovanje študij teh motenj, je teratologija. Pojem »teratogen« se nanaša na katero koli bolezen, zdravilo ali drugo sredstvo, ki lahko povzroči razvojne deformacije, močno upočasnjeno rast, slepoto, poškodbe možganov ali celo smrt razvijajočega zarodka oziroma ploda (Shaffer in Kipp, 2007). Malformacije se pojavijo med nastajanjem struktur, na primer med organogenezo, povzročajo pa jih okoljski in/ali genetski dejavniki (Sadler, 2012). Večina malformacij nastane med tretjim in osmim tednom gestacije.



Slika 1.01: Kritična obdobja prenatalnega razvoja (povzeto po Sadler, 2012).

Teratogeni so snovi, ki lahko povzročijo fizične ali funkcionalne okvare človeškega zarodka ali plodu, če jim je ženska v času nosečnosti izpostavljena (Dutta, 2015). Primer takih snovi sta alkohol in kokain. Teratogeni na plod ali zarodek vplivajo na različne načine, njihovi učinki pa so odvisni od številnih dejavnikov, kot so trajanje izpostavljenosti, količina teratogene snovi in stopnja razvoja zarodka ali ploda v času izpostavljenosti (Mayshar, Yanuka in Benvenisty, 2011). Teratogene snovi delimo v štiri kategorije: fizikalni dejavniki, metabolna stanja, okužbe ter zdravila in kemikalije (Lim idr., 2011).

Uporaba zdravil mora biti v času nosečnosti omejena, še posebej v prvem trimesečju, ko posteljica, ki je kot filter in ščiti pred zdravili ter ostalimi snovmi, še ni popolnoma razvita (Kladnik Jenuš, 2006). Prav zaradi tega zdravila, ki jih jemlje nosečnica, prehajajo tudi v

embrio. Posteljica kasneje že ščiti plod pred določenimi zdravili, vendar nekatera zdravila še vedno prehajajo skozi placentalno pregrado.

Večina študij prenosa zdravil skozi placentalno pregrado je osredotočenih na konec nosečnosti. Malo pa je znano o prenosu snovi v zgodnjih fazah nosečnosti (Miller, Peters in Schaefer, 2007). Posamezni odmerki zdravil niso problematični, dolgotrajno zdravljenje pa lahko pripelje do zapletov.

Posteljica je lipidna pregrada med materinim in embrionalnim oziroma fetalnim obtokom in omogoča enostavnejši prehod zdravil, ki so topna v maščobah (Miller, Peters in Schaefer, 2007). Zato zdravila, ki se jemljejo peroralno in se dobro absorbirajo, prehajajo skozi posteljnično pregrado. Zdravila prehajajo skozi posteljico s procesom pasivne difuzije, neionizirana zdravila z nizko molekulsko maso pa bodo prešla skozi placento hitreje kot polarna zdravila (Miller, Peters in Schaefer, 2007). S časom bo večina zdravil dosegla približno enake koncentracije na obeh straneh posteljice, zato je prenos zdravila na plod praktično neizogiben.

Teratogen lahko s povzročanjem genskih mutacij, kromosomskih zlomov, deplecije (izčrpanja) ali zaviranja prekurzorjev ali substratov, deplecije energijskih virov in zaviranjem encimov potencialno vpliva na embriogenezo (Edwards, 1986). To vodi do celične smrti, zmanjšane delitve celic, neuspešnih interakcij med celicami, motenj migracij celic ali mehanskih motenj. Končni rezultat je navadno organ s premalo celicami, organski sistem pa se ne razvije, saj zaradi pomanjkanja kritične mase indukcija in nadaljnja diferenciacija nista mogoči (Finnell, 1999).

2 DEPRESIJA IN NJENO ZDRAVLJENJE

Med najpogostejše težave v duševnem zdravju pri ženskah v rodni dobi uvrščamo motnje čustvovanja (afektivne motnje), med katere spada tudi depresija (Gavin, Gaynes, Lohr, Meltzer-Brody, Gartlehner in Swinson, 2005).

2.1 Nastanek depresije

Pri nastanku depresije vedno obstaja več dejavnikov, ki se med seboj prepletajo (Greenberg in Watson, 2006). Dejavnike lahko predstavimo s t. i. biopsihosocialnim modelom, ki vsebuje tri komponente nastanka depresije; biološko, psihološko in socialno (Greenberg in Watson, 2006). Pod prvo komponento modela spadajo tisti dejavniki, zaradi katerih je posameznik biološko dovzetnejši za razvoj depresije. Klein in Wender (2005) navajata, da je verjetnost pojava depresije pri starših, sorojencih in otrocih depresivne osebe približno od 20 do 25 %, medtem ko Meyer in Quenzer (2005) pravita, da kljub številnih raziskavam, ki so bile narejene v podporo te teorije, strokovnjaki niso odkrili dominantnega gena, ki bi določal depresijo.

Psihološke teorije pravijo, da moramo vzroke za depresijo iskati v neustreznih adaptacijskih mehanizmih, ki se oblikujejo kot posledica travm iz otroštva (Žvelc, 2011).

Socialna komponenta depresije pa zajema tiste sprožilne dejavnike, ki prihajajo iz našega okolja (Institute of Medicine, 2001).

V raziskavah o depresiji je pogosto omenjena tudi monoaminska hipoteza (Kores Plesničar, 2008). Monoaminska hipoteza kot vzrok za nastanek depresije predvideva zmanjšanje funkcije serotoninergičnih/noradrenergičnih nevronov v možganih (Meyer in Quenzer, 2013). Serotonin je pomemben predvsem zaradi svojega vpliva na občutljivost za bolečino, odziv, čustva, spanec, prehranjevalne vzorce in uravnavanje telesne temperature. Noradrenalin pa je povezan z nevroendokrinim delovanjem, mehanizmom nagrajevanja, pozornostjo, vzburjenjem in stresnim odzivom. Možganske poti noradrenalina in serotonina so med seboj povezane in se na nekaterih delih celo prekrivajo (Meyer in Quenzer, 2013).

2.2 Depresija pri ženskah v rodni dobi

Nek velik življenjski dogodek, kot je nosečnost, lahko sproži ali okrepi simptome depresije. Etiologija depresije še danes ni povsem pojasnjena (Ferk, 2010). Najverjetneje je rezultat kombinacije bioloških in genetskih dejavnikov, dejavnikov okolja, stresa, osebnostnih lastnosti, telesnih bolezni in psihosocialnega vpliva. V nosečnosti ima okoli

20 % žensk simptome, ki nakazujejo na depresijo, okoli 10 % pa jih razvije hudo depresivno epizodo (Kores Plesničar, 2008). Razlogi za povečano tveganje depresije pri ženskah so nejasni, vendar verjetno vključujejo biološke, psihološke in sociokulturne dejavnike (Howell, Lin, Rosenheck, Shao, Smith in Yonkers, 2009b). Povečano tveganje za depresijo pri ženskah je v glavnem posledica hormonskih sprememb, povezanih z reproduktivnim ciklom (Soares in Zitek, 2008). Raven estrogena in progesterona med nosečnostjo nenehno narašča vse do trenutka tik pred rojstvom, serotoninergična aktivnost pa ima prav tako podoben vzorec delovanja. Rezultati živalskih modelov kažejo, da lahko nižja izhodiščna raven serotoninergične aktivnosti povzroči večje tveganje za razvoj depresivnih simptomov (Soares in Zitek, 2008). Prav zaradi izrazitih hormonskih sprememb med nosečnostjo to obdobje predstavlja tveganje za nastanek, ponovitev ali poslabšanje depresije.

Ugotovljeno je bilo, da stopnje depresije v prvem, drugem in tretjem trimesečju znašajo 7,4 %, 12,8 % in 12,0 %, kar kaže na znatno tveganje za nosečnice, zlasti za tiste v drugem in tretjem trimesečju (Soares in Zitek, 2008).

Na podlagi sistematičnega pregleda objavljenih študij je bilo ocenjeno, da približno 18 % žensk trpi za prenatalno depresijo, pri približno 19 % žensk pa se v prvih nekaj tednih po porodu pojavijo njeni simptomi (Gavin idr., 2005). Če bolezen ni pravilno diagnosticirana in zdravljena, ima lahko negativne učinke na mater in otroka (Byatt, Deligiannidis in Freeman, 2013; Gentile, 2017). Ugotovljeno je bilo, da je depresija med drugim povezana s prezgodnjim porodom, nizko porodno težo, neustrezno prehrano, škodljivo zlorabo snovi in večjim tveganjem za hospitalizacijo v oddelku za intenzivno nego novorojenčkov. Ugotovljeno je bilo tudi, da nezdravljena depresija matere med nosečnostjo lahko privede do motenega čustvenega razvoja novorojenčka in lahko poveča tveganje za razvoj duševne motnje (Beydoun in Saftlas, 2008).

Prva stopnja zdravljenja blage do zmerne depresije je psihoterapija (Yonkers idr., 2009a). Ta je priporočena tistim ženskam, ki imajo dostop do kvalificiranega zdravnika, so pripravljene sodelovati v psihoterapevtskih sejah in za katere je psihoterapija finančno dostopna. Pri posameznicah s težko depresivno motnjo, zlasti pri tistih, ki se spopadajo s samomorilnimi mislimi, je potrebna uvedba farmakoterapije (Yonkers idr., 2009a).

Številne študije kažejo, da velik delež žensk, ki se zdravijo zaradi depresije, ob zanositvi preneha z zdravljenjem (Petersen, Gilbert, Evans, Man in Nazareth, 2011). Prav tako je bil ugotovljen visok odstotek (68 %) relapsa pri ženskah z depresijo, ki so prenehale jemati zdravila v prvem trimesečju (Cohen idr., 2006).

2.3 Antidepresivi

Antidepresivi so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje simptomov depresivnih motenj z uravnavo neravnovesij živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju (Jhansi, Vanita, Lavanya in Satya, 2014). Na voljo so v različnih oblikah, vendar vsi delujejo tako, da vplivajo na uravnavo specifičnih živčnih prenašalcev.

So skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja, njihov terapevtski učinek pa se kaže v izboljšanju razpoloženja, uravnoveženju psihomotorike, spanja, vegetativnih funkcij in apetita ter zmanjšanju tesnobe in strahu (Jakovljević, 1996). Zdravila iz te skupine se med seboj razlikujejo po učinku na vegetativne funkcije in na posamezne simptome depresije, zato težko podamo natančno definicijo antidepresivov (Jakovljević, 1996). Nekateri na primer vzpodbujajo, drugi pa zavirajo uživanje in vnos hrane. Danes se med antidepresivi najpogosteje predpisujejo selektivni zaviralci privzema serotonina (5-HT; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) (Ferk, 2010).

2.3.1 Antidepresivi med nosečnostjo

Epidemiološki podatki kažejo, da med nosečnostjo zdravniki predpisujejo zdravila več kot 50 % vseh žensk (Gilboa, Hernández-Díaz, Kelley, Louik, Mitchell in Werler, 2008). Najpogosteje uporabljan razred zdravil, kljub dokazom iz študij na živalih, ki povezujejo izpostavljenost SSRI-jem s povečanim tveganjem za prirojene napake, so selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (Bowden, Sloat in Yih, 2009; Mitchell idr., 2012). Od 8,7 % žensk iz Združenih držav Amerike, ki so med nosečnostjo prejemale antidepresive, jih je 6,2 % prejelo prav SSRI-je (Cooper, Pont in Ray in Willy, 2007).

Sertralin in fluoksetin sta bila na seznamu 20 najpogostejših zdravil, ki so jih prejemale nosečnice v prvem trimesečju med letoma 1997 in 2003 (Mitchel idr., 2008). Vzorec uporabe antidepresivov med nosečnostjo se spreminja; najvišja vrednost je bila ugotovljena za prvo trimesečje, v drugem trimesečju se je zmanjševala, v času okrog poroda pa se je pričela spet povečevati (Andrade idr., 2008).

V študiji je 69 % žensk menilo, da je jemanje antidepresivov nedvomno sprejemljivo za ženske, ki niso noseče oziroma ne dojijo (Goodman, 2009). Kar 33 % žensk pa je menilo, da je to popolnoma sprejemljivo tudi med nosečnostjo.

Za zdaj rezultati nakazujejo na to, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) kažejo najugodnejše ravnovesje med tveganjem in koristmi in se prav zaradi tega najpogosteje uporabljajo pri zdravljenju depresije med nosečnostjo (Zoega idr., 2015).

V skladu s populacijsko študijo so najpogosteje predpisani SSRI-ji med nosečnostjo tista zdravila, ki vsebujejo sertralin, citalopram, escitalopram in fluoksetin (Zoega idr., 2015).

Do nedavnega so bile te učinkovine zaradi svojega teratogenega potenciala obravnavane kot homogena skupina zdravil, vendar so rezultati dveh študij, objavljenih v letu 2017, pokazali na morebitne povezave med uporabo nekaterih SSRI-jev v prvem trimesečju in izbranimi prirojenimi napakami (Bałkowiec-Iskra, Mirowska-Guzel in Wielgoś, 2017).

2.4 Serotonin

Serotonin kot neurotransmitter je prisoten že od samega začetka razvoja ploda in sodeluje pri razvoju možganov (Donn, Kaciroti, Kemper, Lattimore, Neal in Vazquez, 2005).

Njegova natančna vloga še ni dobro opredeljena, vendar se zdi, da avtoregulira razvoj serotoninских nevronov in sodeluje pri razvoju drugih nevronov, ki sproščajo živčne prenašalce.

2.4.1 Sinteza, transport in razgradnja serotonina

Serotonin oziroma 5-hidroksitriptamin (5-HT) je sintetiziran iz aminokislina triptofan, ki ga v naše telo vnašamo s prehrano (Meyer in Quenzer, 2013). Ta biokemijska pot zajema dva koraka. Prvi korak zajema katalizo encima triptofan hidrosilaze, ki pretvori triptofan v 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Na 5-HTP nato vpliva aromatična aminokislinska dekarboksilaza (AADC), zato iz njega nastane 5-HT. Triptofanska hidrosilaza je specifičen marker za nevrone, ki tvorijo 5-HT (Meyer in Quenzer, 2013). Zadnji se imenujejo serotoninergični nevroni.

Sintezo serotonina v živalskih možganih lahko spodbudimo z velikim odmerkom triptofana, vendar je vnos 5-HTP še učinkovitejši, saj se ta hitro in učinkovito pretvori v 5-HT (Meyer in Quenzer, 2013). Obstaja tudi zanimiva povezava med vnosom hrane in sintezo 5-HT, ki sta jo pred mnogimi leti odkrila John Fernstrom in Richard Wurtman (1972, po Meyer in Quenzer, 2013). Izvedla sta poskus, v katerem sta preučevala skupino podgan, ki sta jo hranila z beljakovinsko bogatimi obroki. Raven triptofana v krvi podgan se je povečala, zato sta pričakovala, da se bo povečala tudi raven 5-HT v njihovih možganih. Presenetljivo pa sta Fernstorm in Wurtman ugotovila, da vnos beljakovinsko bogatega obroka ni povečal ne koncentracije triptofana ne 5-HT v možganih, čeprav so bile ravni prvega v krvnem obtoku povišane. Razlaga za to ugotovitev je, da naj bi triptofan tekmoval s skupino drugih aminokislina, imenovanih velike nevtralne aminokislina, za transport iz krvi v možgane skozi krvno-možgansko pregrado (Meyer in Quenzer, 2013). Posledično je razmerje med količino

triptofana v krvi in skupnim zneskom njegovih konkurentov tisto, ki odloča. Večina beljakovin vsebuje večje količine tekmovalnih aminokislin kot pa samega triptofana, zato s takšno beljakovinsko prehrano kritično razmerje bodisi ostane enako oziroma se celo zmanjša.

Vnos ogljikovih hidratov (škroba in sladkorja) v telo sproži izločanje hormona inzulina iz trebušne slinavke (Meyer in Quenzer, 2013). Pomembna funkcija inzulinskega odziva je spodbuditi privzem glukoze iz krvnega obtoka v razna tkiva, kjer se lahko pretvori v energijo. Inzulin pa ne deluje le na glukozo, temveč spodbuja tudi vnos večine aminokislin iz krvnega obtoka, z izjemo triptofana, ki ostane razmeroma nespremenjen. Obrok z nizko vsebnostjo beljakovin in visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov bo povečal razmerje med triptofanom in konkurenčnimi aminokislinami, zato bo več triptofana lahko prečkalo krvno-možgansko pregrado, kar se bo kazalo v večji koncentraciji 5-HT v možganih (Meyer in Quenzer, 2013).

Farmakološko pomanjkanje 5-HT je bilo pogosto uporabljeno za ocenjevanje vloge tega neurotransmiterja pri različnih vedenjskih funkcijah (Meyer in Quenzer, 2013). Ena izmed metod, ki se pogosto uporabljajo pri študijah glodalcev, je vnašanje zdravila paraklorofenilalanin (PCPA), ki selektivno blokira sintezo 5-HT z ireverzibilnim zaviranjem triptofan hidrosilaze. En ali dva visoka odmerka PCPA lahko pri podganah za dva tedna zmanjšata možgansko vrednost 5-HT za kar od 80 do 90 %. Vrednost bo nizka dokler serotoninergični nevroni ne uspejo sintetizirati novih molekul triptofan hidrosilaze, ki niso bile izpostavljene zaviralcu (inhibitorju). PCPA pa lahko povzroči neželene stranske učinke pri ljudeh, zato so raziskovalci razvili alternativni način, ki je bil še posebej koristen za proučevanje vloge 5-HT pri razpoloženju in razpoloženjskih motnjah (Meyer in Quenzer, 2013).

Metoda vključuje uporabo aminokislinskega koktajla, ki vsebuje veliko količino aminokislin razen triptofana (Meyer in Quenzer, 2013). Ta koktajl vodi do začasnega izčrpanja možganskega 5-HT iz dveh razlogov. Prvi razlog je, da val aminokislin v krvnem obtoku stimulira jetrno sintezo beljakovin, kar povzroči, da se raven plazemskega triptofana zniža pod izhodiščno točko. Drugi razlog pa je, da velike nevtralne aminokisliline zavrejo vstop preostalega triptofana v možgane. Izčrpanost 5-HT, ki jo povzroči ta metoda, ni niti tako velika niti tako dolgotrajna kot tista, ki jo proizvede PCPA.

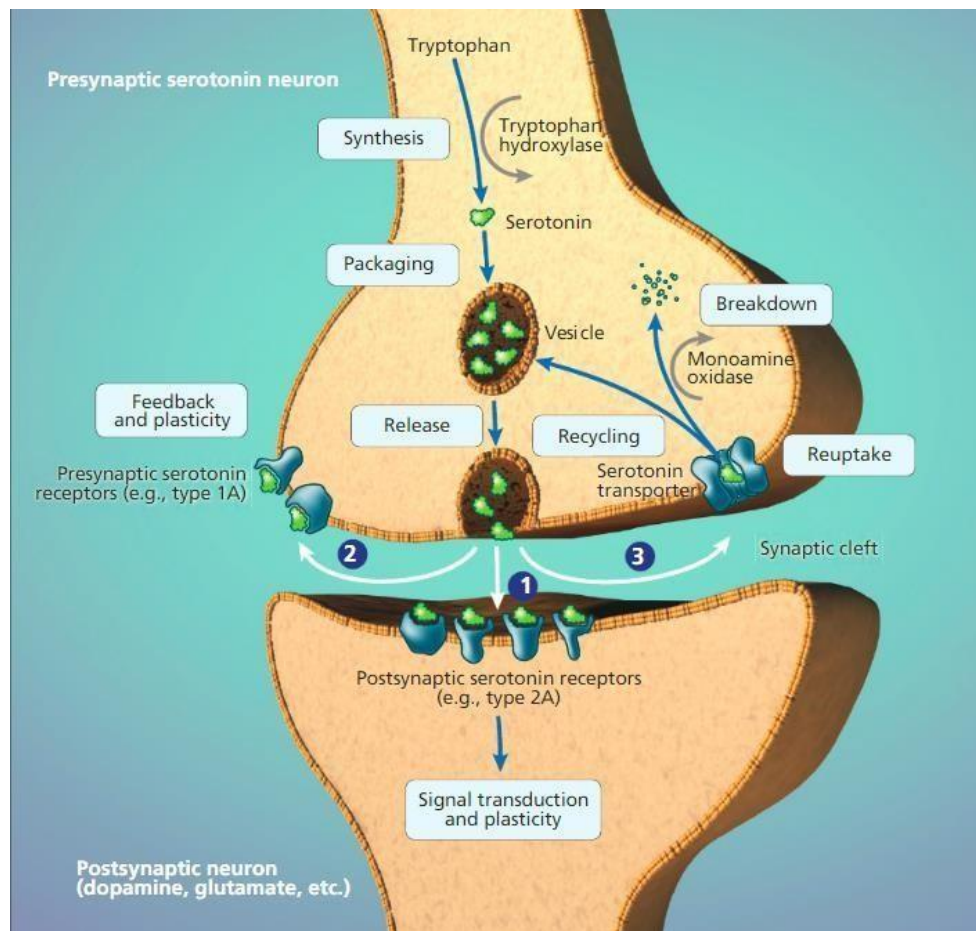
Serotonin se transportira v sinaptične vezikle z uporabo vezikularnega transporterja VMAT2 (vezikularni monoaminski transporter), ki je tudi v dopaminergičnih in noradrenergičnih nevronih (Meyer in Quenzer, 2013). Shranjevanje 5-HT v veziklu je najpomembnejše pri zaščiti prenašalca pred encimsko razgradnjo v živčnem terminalu.

Serotoninergični avtoreceptorji nadzirajo sproščanje 5-HT na naslednji način: Terminalni avtoreceptorji neposredno zavirajo sproščanje 5-HT, medtem ko ostali avtoreceptorji na celičnem telesu in dendritih serotoninergičnih nevronov posredno zavirajo sproščanje preko upočasnjevanja stopnje sprožanja nevronov (Meyer in Quenzer, 2013). Somatodendritični avtoreceptorji so podtipa 5-HT_{1A}, medtem ko so terminalni receptorji bodisi podtipa 5-HT_{1B} ali 5-HT_{1D}.

Sprostitev 5-HT lahko neposredno sproži družina zdravil, ki temelji na strukturi amfetamina (Meyer in Quenzer, 2013). Te spojine vključujejo para-kloroamfetamin, fenfluramin in 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA). Kljub svojim akutnim vedenjskim učinkom lahko ta zdravila (še posebej para-kloroamfetamin in MDMA) povzročijo toksične učinke na serotoninergičnem sistemu.

Ko se 5-HT sprosti v sinapso, se iz nje s procesom ponovnega privzema tudi hitro spet odstrani (Meyer in Quenzer, 2013). Ta mehanizem vključuje protein, znan kot transporter 5-HT, ki leži na živčnem terminalu. Zadnji je ključna tarča za delovanje zdravil.

Razpad serotonina katalizira monoaminska oksidaza (MAO), preko katere nastane metabolit 5-hidroksiindolocetna kislina (5-HIAA) (Meyer in Quenzer, 2013). Raven 5-HIAA v živalskih možganih, ali v cerebrospinalni tekočini ljudi ali živali, se pogosto uporablja kot merilo aktivnosti serotoninergičnih nevronov.



Slika 2.01: Serotoninska sinapsa (povzeto po Charney, Mathew in Rot, 2009).

2.4.2 Organizacija in delovanje serotonergičnega sistema

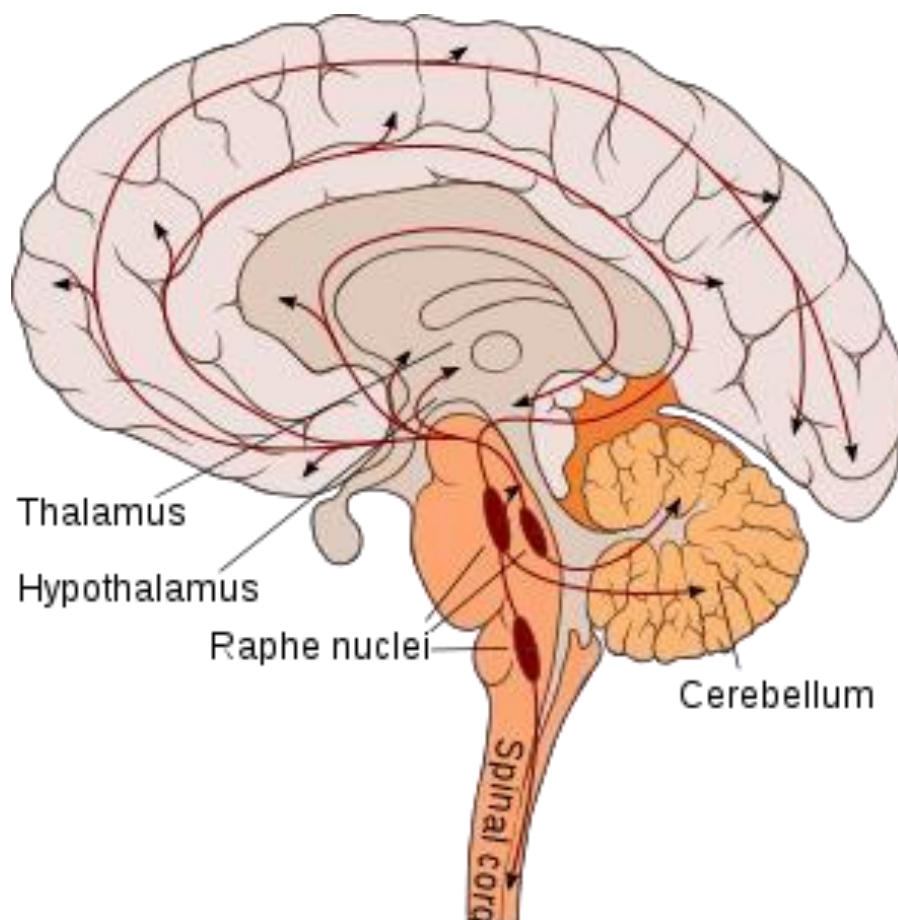
Večina celičnih teles serotonergičnih nevronov je v možganskem deblu, v jedrih raphe, od koder se širijo projekcije v različne predele možganov (Kores Plesničar, 2008). Tiste projekcije, ki segajo do bazalnih ganglijev, so povezane z gibanjem, obsesijami in kompulzijami. Projekcije, ki segajo do limbičnega področja, sodelujejo pri anksioznosti in paniki, tiste, ki segajo v hipotalamus, pa sodelujejo pri regulaciji apetita (Kores Plesničar, 2008).

Barry Jacobs in njegovi kolegi z univerze Princeton so odkrili nekaj zanimivih lastnosti serotonergičnih nevronov iz dorzalnih jeder raphe (Meyer in Quenzer, 2013). Opazovali so sprožanje teh celic pri prosto gibajočih mačkah med različnimi vedenjskimi stanji in ugotovili, da se celice pri budni mački prožijo sorazmerno počasi, vendar zelo redno (podobno kot tiktakanje ure). Ko mačka zaspi in vstopi v fazo počasnih valov, to je faza, v kateri opazimo velike amplitude počasnih elektroencefalografskih (EEG) valov, se proženje serotonergičnih nevronov upočasni in postane bolj neredno. Zanimiva ugotovitev pa je, da je proženje celic skoraj popolnoma zavrto med fazo hitrega očesnega gibanja (REM) (Meyer in Quenzer, 2013).

Ugotovili so tudi, da so se nekateri nevroni iz dorzalnih jeder raphe prožili hitreje med ponavljajočimi se gibi, kot so žvečenje, lizanje ali hoja na mačji progi (Meyer in Quenzer, 2013). V nasprotju s tem pa je bilo proženje celic onemogočeno, ko je bila mačka izpostavljena nenadnemu senzornemu dražljaju (kot je npr. odpiranje vrat), ki je privabil pozornost živali. Zdi se torej, da se serotoninergični nevroni aktivirajo med gibanjem (še posebej če gre za ponavljajoče se gibanje), vendar mirujejo, ko se žival ne giblje in je osredotočena na dražljaj iz okolja (Meyer in Quenzer, 2013).

Preučevanje korelacij med hitrostjo sproščanja nevronov in vedenjskim stanjem je le en način za ugotavljanje možnih vedenjskih funkcij 5-HT (Meyer in Quenzer, 2013). Drugi način je poškodovanje serotoninergičnih nevronov in določitev vedenjskih sprememb, ki jih povzročajo takšne lezije. Omenili smo dve zdravili, para-kloroamfetamin in MDMA, ki imata nevrotoksične učinke na serotoninergični sistem. Še ena spojina, imenovana 5,7-dihidroksitriptamin (5,7-DHT), je bila prav tako široko uporabljena za sprožanje serotoninergičnih lezij na poskusnih živalih, čeprav je omejitev uporabe 5,7-DHT ta, da jo je potrebno vnesti neposredno v možgane, saj ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado (Meyer in Quenzer, 2013). Vsi trije nevrotoksini povzročijo veliko škodo na serotoninergičnih aksonih in živčnih terminalih prednjega dela možganov, medtem ko celična telesa v jedrih raphe običajno ostanejo nepoškodovana.

Različne študije so poročale, da lezije na serotoninergičnem sistemu povzročijo spremembe pri vnosu hrane, reproduktivnem vedenju, občutljivosti na bolečino, anksioznosti, učenju ter spominu (Meyer in Quenzer, 2013). Na podlagi zadnjih ugotovitev in rezultatov drugih poskusov, pri katerih so uporabljali serotoninergične receptorske agoniste in antagoniste, lahko zaključimo, da 5-HT sodeluje pri številnih funkcijah (Meyer in Quenzer, 2013).



Slika 2.02: Serotoninergični sistem (povzeto po Serotonin pathway, 2018).

2.5 Serotoninski receptorji

Ena izjemnih lastnosti 5-HT je število tipov receptorjev, ki jih ima ta živčni prenašalec (Meyer in Quenzer, 2013). Do danes so farmakologi opredelili vsaj 15 receptorskih podtipov 5-HT. Med njimi so velika družina receptorjev (v katero sodijo 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} itd.), manjša družina receptorjev 5-HT₂ in dodatni receptorji, ki jih označujemo s 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ in 5-HT₇. Vsi ti receptorji so metabotropni, razen receptorja 5-HT₃, ki je ekscitatorni ionotropni receptor (Meyer in Quenzer, 2013).

Receptorji za serotonin so strukturno in funkcionalno zelo raznovrstni (Ferk, 2010). Med njimi imajo na odziv na zdravljenje z antidepresivi najpomembnejši vpliv receptorji 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{3B} in 5-HT₆.

2.5.1 Receptor 5-HT_{1A}

Receptor 5-HT_{1A} je najbolj razširjen od vseh 5-HT receptorjev (Meyer in Quenzer, 2013). Ti receptorji se nahajajo na številnih delih možganov, vendar so najbolj koncentrirani v hipokampusu, septumu, delih amigdale in dorzalnih jedrih raphe.

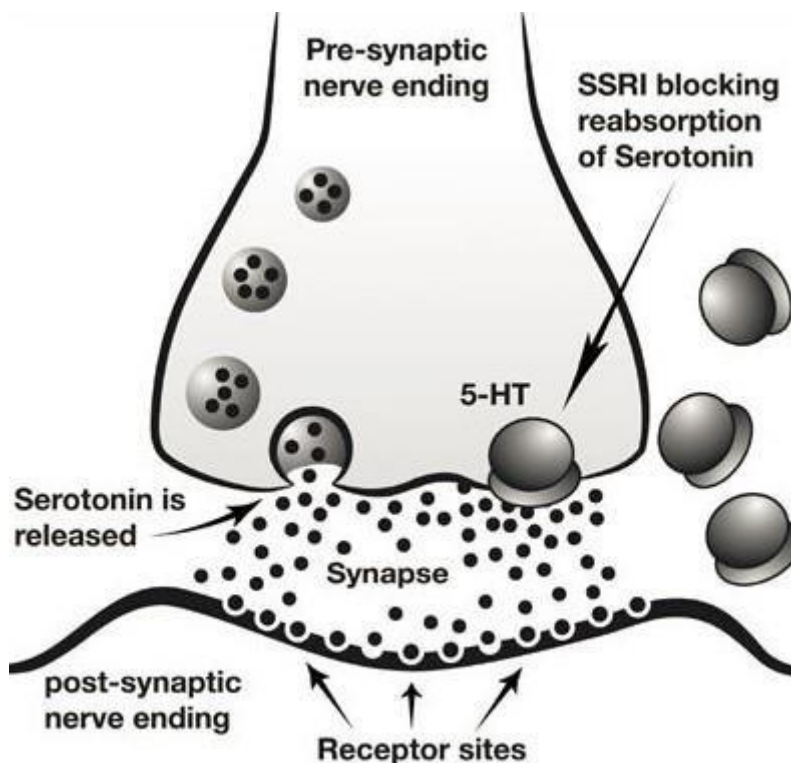
Receptorji 5-HT_{1A} delujejo preko dveh glavnih mehanizmov; prvi mehanizem zajema zmanjšanje sinteze cAMP z zaviranjem adenilat ciklaze (Meyer in Quenzer, 2013). Drugi mehanizem pa zajema povečano odpiranje kalijevih kanalov in membransko hiperpolarizacijo.

2.6 Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina

Antidepresivi tipa SSRI so se pričeli uporabljati v začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja (Kores Plesničar, 2008). Cilj njihovega razvoja je bil ustvariti zdravilo, ki bo lahko brez vpliva na druge receptorje zaviralo transporter za ponovni prevzem serotonina. So rezultat raziskav, usmerjenih v iskanje zdravil, ki so enako učinkovita kot triciklični antidepresivi, vendar imajo manj negativnih posledic (Goodnick in Goldstein, 1998). Prva antidepresiva iz te skupine sta bila fluoksetin in fluvoksamin, danes pa se uporabljajo še sertralin, paroksetin in citalopram. Vsa našeta zdravila se med seboj kemično razlikujejo, a imajo podobne farmakološke lastnosti (Kores Plesničar, 2008).

Po akutnem jemanju je prvi učinek SSRI-jev blokada ponovnega prevzema serotonina v serotonergičnih terminalnih področjih, kar povzroči prekomerno aktivacijo avtoreceptorjev 5-HT_{1A} (Kores Plesničar, 2008). Ti zato zmanjšajo generiranje akcijskega potenciala in sproščanje serotonina. Sproščanje serotonina v terminalnih projekcijah serotoninskih nevronov je zato kljub blokadi ponovnega prevzema zmanjšano. Med nadaljevanjem zdravljenja s SSRI-ji, ko so celična telesa izpostavljena večjim koncentracijam serotonina, postanejo receptorji 5-HT_{1A} desenzitizirani. S tem se proženje impulzov v serotoninskih nevronih normalizira (Kores Plesničar, 2008). Po dveh oziroma treh tednih jemanja te vrste antidepresivov se desenzitizirajo še avtoreceptorji 5-HT_{1D}, kar povzroči povečanje prenosa serotonina v možganih. Terapevtski učinek zdravila se tako pojavi po dveh do treh tednih uporabe.

Poleg terapevtsko želenih učinkov pa imajo antidepresivi SSRI tudi nekatere neželene učinke (Kores Plesničar, 2008). Večina od njih je akutnih in po določenem času izgine. Akutna stimulacija različnih podtipov receptorjev lahko poveča psihično agitacijo, anksioznost in panične napade. Pojavijo se lahko siljenje na bruhanje, krči ter prebavne težave.



Slika 2.03: Mehanizem delovanja SSRI-jev (povzeto po Donn, Kaciroti, Kemper, Lattimore, Neal in Vazquez, 2005).

2.6.1 Fluoksetin

Fluoksetin je dolgodelujoči SSRI, njegov razpolovni čas je pa je od štiri do šest dni (Garbis in McElhatton, 2007).

Fluoksetin je bil uveden v klinično prakso pred skoraj 30 leti (Riggin, Frankel, Moretti, Pupco in Koren, 2013). Pričakovati je bilo, da se bo o fetalni izpostavljenosti fluoksetinu med embriogenezo pogosto poročalo, saj je depresija prizadela veliko število žensk v reproduktivni dobi. V začetku devetdesetih let so se pričele pojavljati prve študije, ki so preučevale potencialne povezave med zdravilom in razvojnimi nepravilnostmi ob rojstvu. V večini primerov rezultati niso nakazovali nobenih pomembnih povezav, zato so zdravljenje s fluoksetinom med nosečnostjo spodbujali (Riggin idr., 2013). Pomanjkljivost začetnih študij pa je bila v majhnih vzorcih, kar je omejevalo odkrivanje tveganja za določene malformacije.

Po letu 2000 se je začel drugi val študij, ki je temeljil na povezavi med podatkovnimi bazami o izdajah receptov in zapisov o nosečnostih (Riggin idr., 2013). Glavna prednost teh podatkovnih baz je, da zajemajo veliko število izpostavljenih mater in fetusov. Študije iz drugega vala so prinesle podatke o vseh SSRI-jih, predvsem o paroksetinu, citalopramu in fluoksetinu. Na podlagi rezultatov so izpeljali ugotovitve glede specifičnih prirojenih

malformacij, predvsem kardiovaskularnih (Riggin idr., 2013). Pri zadnjih so bile najpogostejše motnje v razvoju.

Metaanaliza, ki so jo izvedli Riggin, Frankel, Moretti, Pupco in Koren (2013), je pokazala, da fluoksetin ne povzroča tveganja za prirojene okvare. Rezultati so bili podprti z 95-odstotnim intervalom zaupanja, tveganje za večje malformacije, povezane s fluoksetinom, pa je zato 28-odstotno (Riggin idr., 2013).

Izvedenih je bilo tudi veliko študij na podganah, da bi ocenili učinke prenatalne izpostavljenosti ploda fluoksetinu (Donn idr., 2005). Študije za vrednotenje nevrokemične toksičnosti fluoksetina na zarodke podgan so pokazale tako starostno specifične in lokacijsko specifične spremembe v vsebnosti 5-HT v možganih kot tudi spremembe v gostoti transporterjev 5-HT v specifičnih možganskih predelih.

2.6.2 Sertralin

Sertralin spada v skupino SSRI-jev in se razpolovi v manj kot 24 urah (Garbis in McElhatton, 2007).

Od leta 1990 so številne študije ocenile uporabo sertralina pri zdravljenju hude depresije v primerjavi z drugimi SSRI-ji, skupaj s fluoksetinom in citalopramom (Born, MacQueen in Steiner, 2001). Na splošno se je sertralin pokazal kot enakovreden drugim antidepressivnim zdravilom. Bolnikom je najpogosteje predpisan začetni odmerek 50 mg/dan, ki je običajno učinkovit. Odmerek lahko zdravnik poviša pri bolnikih, ki v roku od dveh do štirih tednov ne kažejo ustreznega terapevtskega odziva.

Poročilo o rezultatih študije je pokazalo, da se tveganje za nastanek teratogenih učinkov pri uporabi priporočenih odmerkov SSRI-jev, skupaj s sertralinom, ne povečuje (Kulin idr., 1998). Večina žensk, ki so sodelovale v študiji, je prejemale 50 mg zdravila na dan. Rezultati nosečnic, ki so zdravilo jemale le v prvem trimesečju, se niso razlikovali od rezultatov tistih, ki so ga jemale celo nosečnost. V preteklosti so poročali le o enem primeru, kjer je mama prejemale odmerek 200 mg/dan celotno obdobje nosečnosti, novorojenček pa je doživel prehodne simptome odtegnitve (Kulin idr., 1998).

Devine, Honein, Friedman, Louik in Reefhuis (2015) so izvedli tudi metaanalizo, v kateri so primerjali podatke o specifičnih SSRI-jih in razvojnih nepravilnostih. Ugotovili so, da med sertralinom in prirojenimi razvojnimi nepravilnostmi ni statistično pomembnih povezav.

2.6.3 Paroksetin

Paroksetin je antidepresiv, ki se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju splošne anksioznosti, panike, postravmatskega stresa, socialne fobije in obsesivno-kompulzivnih motenj (Gontkovsky, Nevels in Williams, 2016). Vendar pregled literature kaže, da ima paroksetin resne stranske in neželene učinke, ki segajo vse od prirojenih napak in srčnih nenormalnosti do različnih vrst raka. Prav tako lahko v kombinaciji z drugimi SSRI-ji povzroči tudi agresijo.

Uporaba paroksetina med nosečnostjo ni priporočena, razen če koristi znatno prevladajo nad tveganji (Gontkovsky, Nevels in Williams, 2016). Jemanje tega zdravila med nosečnostjo je bilo povezano s povečanim tveganjem za prirojene in srčne malformacije (Thormahlen, 2006). Prav tako je potrebna pazljivost med dojenjem, čeprav ni bilo zabeleženih večjih tveganj za dojenčke, ki so bili zdravilu izpostavljeni med dojenjem (Gontkovsky, Nevels in Williams, 2016).

Diav-Citrin in sodelavci so izvedli kontrolirano opazovalno študijo, v kateri so sodelovale nosečnice, ki so bile v času nosečnosti izpostavljene paroksetinu ali fluoksetinu (Gontkovsky, Nevels in Williams, 2016). Po primerjavi 410 žensk, ki so bile izpostavljene paroksetinu, in 314 žensk, izpostavljenih fluoksetinu, s 1467 ženskami iz kontrolne skupine so prišli do ugotovitev, da obstaja višja stopnja anomalij v skupinah, ki so bile izpostavljene SSRI-jem.

2.6.4 Citalopram

Zdravilo citalopram je antidepresivna učinkovina z mehanizmom delovanja, podobnim ostalim predstavnikom SSRI-jev (Aleksic, Bezchlibnyk-Butler in Kennedy, 2000). Njegov razpolovni čas je 36 ur (Garbis in McElhatton, 2007). Ima minimalen potencial za interakcije z drugimi zdravili, čeprav je kontraindiciran v kombinaciji z antidepresivi MAOI. Osebe citalopram dobro prenašajo, neželeni učinki pa so ponavadi blagi do zmerni.

Zdravilo citalopram se je izkazalo za učinkovito pri zdravljenju depresije, drugih depresivnih motenj in panične motnje (Aleksic, Bezchlibnyk-Butler in Kennedy, 2000).

V predkliničnih študijah je bilo dokazano, da ima citalopram škodljive učinke na zarodek, kadar je doziran v odmerku, ki je večji od terapevtskega (Aleksic, Bezchlibnyk-Butler in Kennedy, 2000). Še vedno nimamo dovolj podatkov o vplivih tega zdravila na nosečnost in razvoj ploda, zato je citalopram pri tej populaciji smiselno uporabljati le, če potencialne koristi upravičujejo tveganje. Citalopram se prav tako izloča v materino mleko (Aleksic,

Bezchlibnyk-Butler in Kennedy, 2000). Obstajata dve poročili o novorojenčkih, ki sta izkazovala pretirano sedacijo, zmanjšano hranjenje in izgubo teže v času izpostavljenosti citalopramu z dojenjem.

2.7 Serotonin in njegova vloga pri razvoju zarodka

V študiji, kjer so preučevali vpliv serotonina na razvoj zarodka pri podganah, so ugotovili, da se serotonin nahaja v folikularni in jajcevodni tekočini (Amenta, Collier, Ricci in Vega, 1992). Transporterji serotonina in triptofan hidroksilaza 2, encim, odgovoren za sintezo serotonina, obstajajo že pri dvoceličnih mišjih zarodkih (Amireault in Dube, 2005). Poleg tega je bilo v mišjih zarodkih opaženo izražanje nekaterih serotoninskih receptorjev, kot sta 5-HT_{1D} in 5-HT₇ (Chrenek, Cikos, Fabian, Koppel in Makarevich, 2011).

Točna vloga serotonina do danes še ni znana (Cikos, Czikkova, Fabian, Il'kova, Rehak in Vesela, 2004). Raziskovalci lahko le predvidevajo, da je serotoninski transporter, ki se kaže v zarodkih, pomemben za transport serotonina iz okoliških tekočin. Med embriogenezo lahko visoka in nizka raven serotonina povzročita tako pozitivne kot negativne učinke na razvoj zarodka, odvisno od stopnje razvoja. Mišji zarodki, izpostavljeni serotoninu v stopnji od štiricelične faze do blastociste, so pokazali znatno zmanjšano število celic, prav tako pa je bila povečana pogostost mrtvih celic (Il'kova idr., 2004).

Serotonin je prav tako pomemben za razvoj placente (Arseneault, Oufkir, Sanderson in Vaillancourt 2010). Oufkir (2010) in sodelavci so pokazali, da aktivacija serotoninskega receptorja 5-HT_{2A} v trofoblastnih celicah aktivira intracelularne signale, za katere je znano, da uravnavajo preživetje, diferenciacijo in migracijo celic. Zадnje nakazuje na to, da serotonin vpliva pri razvoju placente. Med razvojem možganov serotonin deluje kot nevtrofični faktor, ki uravnava celično delitev, diferenciacijo in sinaptogenezo (Cases, Gaspar in Maroteaux, 2003). Raziskovalci so ugotovili, da je posteljica vir serotonina, ta pa se zbira v proencefalonu in sodeluje pri razvoju možganov fetusa (Bonnin idr., 2011).

3 OTROKOV RAZVOJ PO PRENATALNI IZPOSTAVLJENOSTI SSRI-JEM

3.1 Prenatalni vpliv

Hendrick (2003) je proučeval prehod SSRI-jev in njihovih metabolitov skozi posteljico in ugotovil, da so bile koncentracije v popkovini nižje od koncentracij pri materah. Povprečna razmerja med koncentracijama so se gibala med 0,29 in 0,89 (Altshuler, Haynes, Hendrick, Hwang, Lee in Stowe, 2003). Najnižje razmerje sta imela paroksetin in sertralin, najvišje pa citalopram in fluoksetin. Iz tega podatka lahko sklepamo, da plod lahko zdravilo deloma presnavlja in izloči, kar pomeni, da se zdravila v plodu ne kopičijo. Koncentracije fluoksetina so ob rojstvu in v zgodnjem postnatalnem obdobju visoke (Heikkinen, Ekblad, Palo idr., 2003).

Ena največjih študij o vplivu SSRI-jev na plod je kanadska študija, ki so jo izvedli Wen (2006) in sodelavci. V njej je sodelovalo 972 nosečnic z vsaj enim predpisanim receptom za SSRI-je v letu pred porodom in 3878 nosečnic, ki SSRI-jev niso prejele. Matere so med seboj primerjali tudi glede na leto rojstva otroka in vrsto institucije, kjer se je odvil porod.

Preučevali so večje in manjše okvare ploda in ugotovili, da so bila tveganja za nizko porodno težo, prezgodnji porod in smrt ploda povečana pri tistih dojenčkih, ki so jih rodile matere, zdravljene z SSRI-ji (Wen idr., 2006).

Gentile (2005) je naredil pregled podatkov o uporabi SSRI-jev med nosečnostjo in njihovim učinkom na razvoj ploda. Ugotovitve so pokazale, da je imel samo paroksetin povečano tveganje za razvojne nepravilnosti, medtem ko fluoksetin, sertralin, citalopram in escitalopram tega niso imeli. Paroksetin je prav tako povezan z določenim tveganjem za razvoj kardiovaskularnih okvar.

Lattimore (2005) in sodelavci so izvedli metanalizo o uporabi SSRI-jev med nosečnostjo. Ugotovili so, da uporaba SSRI-jev v prvem trimesečju ni povzročila večjih malformacij.

Prospektivna študija, ki je primerjala motorično vedenje 96 fetusov, ki so bili prenatalno izpostavljeni SSRI-jem, 37 fetusov žensk, ki so na začetku nosečnosti prenehale z jemanjem zdravila, in 130 plodov, ki zdravilu niso bili izpostavljeni, je pokazala, da SSRI-ji med nosečnostjo lahko prizadenejo nevro-čustveni razvoj fetusa (Mulder, Ververs, de Heus in Visser, 2011).

3.2 Perinatalni in postnatalni vpliv

SSRI-ji in njihovi metaboliti prehajajo iz posteljice v plod (Hendrick idr., 2003) in jih lahko najdemo v amniotski tekočini, popkovničnem krvnem obtoku in fetalnem serumu (Ekblad, Heikkinen in Laine, 2002). Po primerjavi rezultatov krvi mater in popkovnične krvi so prišli do ugotovitve, da SSRI-ji v popkovini dosežejo vsaj 50-odstotne vrednosti koncentracije iz krvi mater, v nekaterih primerih pa jo celo presežejo (Ray in Stowe, 2014). Poleg tega so SSRI-ji običajno predpisani za zdravljenje poporodne depresije in so tudi v materinem mleku, zato so jim izpostavljeni tudi novorojenčki (Stowe, 1997; Ray in Stowe, 2014).

Weissman (2004) in sodelavci so poročali o skupni analizi 57 objavljenih in neobjavljenih študij, v katerih so opazovali ravni antidepresiva pri doječih ženskah, materinem mleku in dojenih dojenčkih. Ugotovili so, da se pri dojenčkih, ki so bili izpostavljenih paroksetinu ali sertralinu, zelo redko zazna višja koncentracija zdravila v plazmi (Weissman idr., 2004). Največje tveganje za zvišano koncentracijo zdravila v krvi so imeli tisti dojenčki, ki so bili izpostavljeni fluoksetinu. Rezultati analize pa so pokazali, da se lahko med dojenjem pri dojenčkih pojavijo tudi zvišane ravni citaloprama.

Dojenčki, ki so bili v prvem trimesečju izpostavljeni SSRI-jem, naj bi pogosteje trpeli za respiratornimi stiskami, hipoglikemijo, hipotonijo in težavami pri hranjenju (Lattimore idr., 2005). Še vedno ni popolnoma jasno, ali so naštetih znaki pri novorojenčkih posledica akutnega prenehanja izpostavljenosti (tj. odtegnitve) SSRI-jem ob rojstvu ali pa so posledica prevelike stimulacije serotoninergičnega sistema, zaradi prenatalne izpostavljenosti zdravilu.

Kljub številnim navedbam o neželenih učinkih izpostavljenosti SSRI-jem, ki jih lahko najdemo v literaturi, so študije privedle do nasprotujočih si rezultatov. Majhna oziroma manjša porodna teža novorojenčkov je bila ugotovljena v treh študijah (Cunningham, Ericson, Kallen in Wiholm, 1999; Davis in Simon, 2002; Kallen, 2004), v številnih drugih študijah pa ni bilo razlik (Keri idr., 2004)

3.3 Dolgoročni učinki

Potencialna povezava med uporabo SSRI-jev in nizko porodno težo je postala pomemben dejavnik pri dokazovanju tveganja za kasnejše bolezni odraslih. Medtem ko so nekatere študije pokazale povezavo med prenatalno uporabo SSRI-jev in nizko porodno težo ali majhno velikostjo glede na gestacijsko starost (Wenn, 2006), druge tega niso pokazale (Nordeng in Spigset, 2005; Henriksen, Lund in Pedersen, 2009; Hayes, Shelton, Cooper, Dupont, Mitchel in Hartert, 2012). Kljub nasprotujočim si rezultatom metaanalize

povezujejo uporabo SSRI-jev z znatno povečanim tveganjem za nizko porodno težo, prezgodnjim rojstvom, zmanjšano oceno APGAR in povečano možnostjo za hospitalizacije (Bridge, Coleman, Huang, Katon in Yonkers, 2014).

Kratkoročni neželeni učinki se pojavijo pri največ 30 % dojenčkov, ki so bili izpostavljeni SSRI-jem v neonatalnem obdobju (Klinger in Merlob, 2008). Ti rezultati vključujejo persistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčku (PPHN) (Gilbert, Grzeskowiak in Morrison, 2012) in neonatalni vedenjski sindrom (Klinger in Merlob). Podobno kot pri vseh psihotropnih zdravilih SSRI-ji prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado, zato jim je izpostavljen tudi centralni živčni sistem (CŽS) zarodka. Zaradi zadnjega so uporabo SSRI-jev povezali s številnimi neželenimi dogodki pri novorojenčku, skupaj z razdražljivostjo, težavami pri hranjenju, tremorjem, vznemirjenostjo, dihalnimi stiskami, epileptičnimi napadi in neutolažljivim jokom (Bairam, Beaulac-Baillargeon in Boucher, 2008).

Kljub široki uporabi SSRI-jev med nosečnostjo so informacije o dolgoročnih vplivih izpostavljenosti relativno omejene (Hansen in Mikkelsen, 1998). Obstajajo pa rezultati raziskav, kjer so preučevali živalske modele, ki so pokazali, da lahko perinatalna izpostavljenost SSRI-jem povzroči subtilne spremembe v možganih in spodbudi maladaptivno vedenje (povečana anksioznost, agresija, depresija), ki se kaže tudi v odrasli dobi. Hansen in Mikkelsen (1998) sta poročala, da so podgane, ki so bile v postnatalnem obdobju izpostavljene SSRI-jem, v odraslosti razvile simptome, podobne depresiji.

Nadalje so Ansorge in sodelavci ugotovili, da je kronično zdravljenje s SSRI-ji med postnatalnim obdobjem privedlo do zmanjšane raziskovalnega vedenja in povečane anksioznosti (Ansorge, Gingrich, Hen, Lira in Zhou, 2004). Druge živalske študije, ki so se osredotočale na učinke prenatalne izpostavljenosti SSRI-jem, so pokazale, da so izpostavljeni potomci kazali vrsto nenormalnosti pri vedenju, med drugim zakasneli motorični razvoj in izboljšano prostorsko učenje (Ashok, Bairy I., Bairy K. L., Madhyastha in Malini, 2007). Obstajajo tudi podatki iz kliničnih študij na ljudeh, ki kažejo, da lahko izpostavljenost SSRI-jem med nosečnostjo trajno spremeni razvoj možganov, kar vodi do dolgotrajnih nevrorazvojnih anomalij in sprememb vedenja (Stephens in Zeskind, 2004), skupaj z nižanim psihomotoričnim razvojem (Casper, Fleisher, Gaylor, Gilles in LeeAncayas, 2003) in slabšim odzivom na bolečino (Eckstein-Grunau, Fitzgerald, Oberlander, Papsdorf, Riggs in Rurak, 2004).

Do danes večina dokazov o spremembah v razvoju in vedenju po izpostavljenosti SSRI-jem izvira iz študij, izvedenih na majhnih otrocih (Ansorge idr., 2004). Ali te spremembe vztrajajo tudi v odrasli dobi, še ni popolnoma jasno. Na podlagi študij o glodalcih, ki kažejo,

da se lahko anksioznost in depresiji podobna vedenja, ki jih povzroča perinatalna in/ali neonatalna uporaba SSRI-jev, obdržijo tudi med adolescenco in odraslostjo, lahko sklepamo, da ima izpostavljenost SSRI-jem pred rojstvom morda močne in trajne učinke na nevrološki razvoj (Ansorge idr., 2004; Lee L. J in Lee L. J-H, 2012).

4 SKLEPI

Kar 20 % žensk med nosečnostjo kaže simptome, ki so značilni za depresijo, okoli 10 % pa jih razvije hudo depresivno epizodo. Povečano tveganje za depresijo pri ženskah je v glavnem posledica hormonskih sprememb.

Odločitev za uporabo zdravil za zdravljenje depresije med nosečnostjo in tik po porodu mora temeljiti na oceni tveganja in koristi za mater in zarodek. Res da je depresija že sama po sebi lahko škodljiva za razvoj ploda, vendar prinašajo SSRI-ji še dodatna tveganja. V zadnjih letih se število nosečnic, ki jemljejo antidepresive povečuje, vendar še vedno ni dovolj podatkov, da bi lahko nedvoumno določili tveganje za poškodbe pri rojstvu in druge neželene učinke, povezane z uporabo antidepresivov.

SSRI-ji in njihovi metaboliti prehajajo iz posteljice v plod (Hendrick idr., 2003), zato je njihov stik z zarodkom neizogiben. Prav tako je ta vrsta zdravil običajno predpisana za zdravljenje poporodne depresije. Zarodki, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni SSRI-jem, so v drugem in tretjem trimesečju izkazovali povečano motorno aktivnost in motnje spanja.

V večini študij SSRI-ji niso bili povezani s povečanim tveganjem za večje prirojene malformacije. Rezultati nakazujejo, da sta sertralin in citalopram bolj varna kot fluoksetin in paroksetin, saj imata v poprečju manj negativnih vplivov na zarodek. Zaradi številnih tveganj, povezanih s paroksetinom, je verjetno zadnji najmanj varen selektivni zaviralec ponovnega prevzema serotonina za uporabo med nosečnostjo. Samo paroksetin je namreč pokazal povečano tveganje za razvojne nepravilnosti in tveganje za kardiovaskularne bolezni, medtem ko za fluoksetin, sertralin, citalopram in escitalopram tveganje ni bilo dokazano.

Kratkoročni neželeni učinki se pojavijo pri največ 30 % dojenčkov, ki lahko kažejo znake persistentne pljučne hipertenzije (Gilbert, Grzeskowiak in Morrison, 2012). SSRI-ji prehajajo tudi skozi krvno-možgansko pregrado, zato imajo vpliv tudi na CŽS zarodka. Zaradi zadnjega lahko uporabo SSRI-jev povežemo z razdražljivostjo, težavami pri hranjenju, tremorjem, vznemirjenostjo, dihalnimi stiskami, epileptičnimi napadi in neotolažljivim jokom.

Rezultati raziskav, kjer so preučevali živalske modele, so pokazali, da lahko perinatalna izpostavljenost SSRI-jem povzroči spremembe v možganih, kar se lahko kaže v povečani anksioznosti, agresiji in depresiji.

Prihodnje raziskave na tem področju lahko privedejo do boljšega razumevanja učinkov uporabe SSRI-jev med nosečnostjo in s tem povečajo kakovost javnega zdravja.

5 VIRI IN LITERATURA

Amenta, F., Vega, J. A., Ricci, A. in Collier, W. L. (1992). Localization of 5-hydroxytryptamine-like immunoreactive cells and nerve fibers in the rat female reproductive system. *The Anatomical record*, 233 (3), 478–484.

Amireault, P. in Dube, F. (2005). Serotonin and its antidepressant-sensitive transport in mouse cumulus-oocyte complexes and early embryos. *Biology of Reproduction*, 73 (2), 358–365.

Andrade, S. E., Raebel, M. A., Brown, J., Lane, K., Livingston, J., Boudreau, D., Rolnick, S. J., Roblin, D., Smith, D. H., Willy, M. E., Staffa, J. A., in Platt, R. (2008). Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198 (2), 194e1–195e5.

Ansorge, M. S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R. in Gingrich, J. A. (2004). Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306 (5697), 879–881.

Bairy, K. L., Madhyastha, S., Ashok, K. P., Bairy, I. in Malini, S. (2007). Developmental and behavioral consequences of prenatal fluoxetine. *Pharmacology*, 79 (1), 1–11.

Bałkowiec-Iskra, E., Mirowska-Guzel, D. M. in Wielgoś, M. (2017). Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekologia Polska*, 88 (1), 36–42.

Bezchlibnyk-Butler, K., Aleksic, I. in Kennedy, S. H. (2000). Citaloprami a review of pharmacological and clinical effects. *The Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 25 (3), 241–254.

Beydoun, H. in Saftlas, A. F. (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Pediatric and perinatal epidemiology*, 22 (5), 438–466.

Bonnin, A., Goeden, N., Chen, K., Wilson, M. L., King, J., Shih, J. C., Blakely, R. D., Deneris, E. S. in Levitt, P. (2011). A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*, 472 (7343), 347–350.

Boucher, N., Bairam, A. in Beaulac-Baillargeon, L. (2008). A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28 (3), 334–339.

Byatt, N., Deligiannidis, K. M. in Freeman, M. P. (2013). Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127 (2), 94–114.

Casper, R. C., Fleisher, B. E., Lee-Ancas, J., Gilles, A. in Gaylor, E. (2003). Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *The Journal of pediatrics*, 142 (4), 402–408.

Cikos, S., Fabian, D., Makarevich, A. V., Chrenek, P. in Koppel, J. (2011). Biogenic monoamines in preimplantation development. *Human reproduction*, 26 (9), 2296–2305.

Cohen L. S., Altshuler L. L., Harlow B. L., Nonacs, R., Newport, D. J., Viguera, A. C., Suri, R., Burt, V. K., Hendrick, V., Reminick, A. M., Loughead, A., Vitonis, A. F. in Stowe, Z. N. (2006). Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *Journal of the American Medical Association*, 295 (5), 499–507.

Cooper, W. O., Willy, M. E., Pont, S. J. in Ray, W. A. (2007). Increasing use of antidepressants in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196 (6), 544e1–544e5.

Dutta, S. (2015). Human teratogens and their effects: a critical evaluation. *International Journal of Information Research and Review*, 2 (3), 525–536.

Edwards M. J. (1986). Hyperthermia as a Teratogen: A Review of Experimental Studies and Their Clinical Significance. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*, 6 (6), 563–82.

Ericson, A., Kallen, B. in Wiholm, B. (1999). Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 55 (7), 503–508.

Ferk, P. (2010). Farmakogenomika selektivnih zaviralcev privzema serotonina. *Farmaceutski vestnik*, 61 (5/6), 289–294.

Finnell, R. H. (1999). Teratology: General Consideration and Principles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103 (2), 337–42.

Garbis, H., in McElhatton P. R., Psychotropic drugs. V C. Schaefer, P. Peters in R. K. Miller (ur.), *Drugs During Pregnancy and Lactation* (str. 289–312). New York: Elsevier.

Gaspar, P., Cases, O. in Maroteaux, L. (2003). The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nature reviews Neuroscience*, 4 (12), 1002–1012.

Gavin N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G. in Swinson, T. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *American Academy of Obstetrics and Gynecology* 106 (5), 1071–1083.

Gentile, S. (2005). The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Safety* 28 (2), 137–152.

Gentile, S. (2017). Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systemic review. *Neuroscience*, 342, 154–166.

Goodman, J. H. (2009). Women's attitudes, preferences, and perceived barriers to treatment for perinatal depression. *Birth*, 36 (1), 60–69.

Goodnick, P. J. in Goldstein, B. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I. Basic pharmacology, *Journal of psychopharmacology*, 12 (3), 5–20.

Greenberg, S. L. in Watson, C. J. (2006). *Emotion-Focused Therapy for Depression*. Washington D.C.: American Psychological Association.

Grzeskowiak, L. E., Gilbert, A. L. in Morrison, J. L. (2012). Neonatal outcomes after lategestation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32 (5), 615–621.

Hansen, H. H. in Mikkelsen, J. D. (1998). Long-term effects on serotonin transporter mRNA expression of chronic neonatal exposure to a serotonin reuptake inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 352 (2–3), 307–315.

Hayes, R. M., Shelton, R. C., Cooper, (2012). Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207 (1), 491–499.

Heikkinen, T., Ekblad, U. in Laine, K. (2002). Transplacental transfer of citalopram, fluoxetine and their primary demethylated metabolites in isolated perfused human placenta. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109 (9), 1003–1008 .

Heikkinen, T., Ekblad, U., Palo, P. in Laine, K. (2003) Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*, 73, 330–337.

Hendrick, V., Stowe, Z. N., Altshuler, L. L., Hwang, S., Lee, E. in Haynes, D. (2003). Placental passage of antidepressant medications. *American Journal of Psychiatry*, 160, 993–996.

Huang, H., Coleman, S., Bridge, J. A., Yonkers, K. in Katon, W. (2014). A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General hospital psychiatry*, 36 (1), 13–18.

Il'kova, G., Rehak, P., Vesela, J., Cikos, S., Fabian, D. in Czikkova, S. (2004). Serotonin localization and its functional significance during mouse preimplantation embryo development. *Zygote : the biology of gametes and early embryos*, 12 (3), 205–213.

Institute of Medicine. (2001). *Neurological, Psychiatric and Developmental Disorders*. Washington, D.C.: National Academy Press.

Jakovljevic, M. (1996). Klinična farmakologija antidepresivov: dileme, miti, dejstva. V J. Romih, J. in A. Žmitek (ur.), *Zdravljenje z antidepresivi (57–81)*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje.

Jhansi, K., Vanita, P., Lavanya, S. in Satya, V. (2014). A Review on Antidepressant Drugs. *Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 3 (1).

Kallen, B. (2004). Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*, 158 (4), 312–316.

Kladnik Jenuš, B. (2006). *Farmakologija*. Maribor: Visoka zdravstvena šola.

Klein, D. F., in Wender, P. H. (2005). *Understanding Depression: A Complete Guide to Its Diagnosis and Treatment*. Oxford: Oxford University Press.

Klinger, G. in Merlob, B. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 45 (2), 107–113.

Kores Plesničar, B. (2008). *Osnove psihofarmakologije*. Maribor: Medicinska fakulteta.

Kulin, N. A., Pastuszak, A., Sage, S. R. Schick-Boschetto, B., Spivey, G., Feldkamp, M., Ormond, K., Matsui, D., Stein-Schechman, A. K., Cook, L., Brochu, J., Rieder, M. in Koren, G. (1998). Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: A prospective controlled multicenter study. *Journal of the American Medical Association*, 279 (8), 609–610.

Lattimore, K. A., Donn, S. M., Kaciroti, N., Kemper, A. R., Neal, C. R. Jr. In Vazquez, D. M. (2005). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Use during Pregnancy and Effects on the Fetus and Newborn: A Meta-Analysis. *Journal of Perinatology* 25, 595–604.

Lee, L. J. in Lee, L. J. H. (2012). Neonatal fluoxetine exposure alters motor performances of adolescent rats. *Developmental Neurobiology*, 72 (8), 1122–1132.

Lim, J. H., Kim, S. H., Shin, I. S., Park, N. H., Moon, C., Kang, S. S., Kim, S. H., Park, S. C. in Kim, J. C. (2011). Maternal exposure to multi-wall carbon nanotubes does not induce embryo-fetal developmental toxicity in rats. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology*, 92 (1), 69–76.

Lund, N., Pedersen, L. H. in Henriksen, T. B. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 163 (10), 949–954.

MacQueen, G., Born, L. in Steiner, M. (2001). The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline: Its Profile and Use in Psychiatric Disorders. *CNS Drug reviews*, 7 (1), 1–24.

Mayshar, Y., Yanuka, O., in Benvenisty, N. (2011). Teratogen screening using transcriptome profiling of differentiating human embryonic stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15 (6), 1393–1401

Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Massachusetts: Sunderland.

Mitchell, A. A., Gilboa, S. M., Werler, M. M., Kelley, K. E., Louik, C. in Hernández-Díaz, S. (2008). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205 (1), 51.e1–51.e8.

Mulder, E. J. H., Ververs, F. F. T., de Heus, R. in Visser, G. H. A. (2011). Selective serotonin reuptake inhibitors affect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacology*, 36 (10), 1961–1971.

Nevels, R. M., Gontkovsky, S. T. in Williams, B. E. (2016). Paroxetine—The Antidepressant from Hell? Probably Not, But Caution Required. *Psychopharmacology Bulletin*, 46 (1), 77–104.

Nordeng, H. in Spigset, O. (2005). Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Safety*, 28 (7), 565–581.

Oberlander, T. F., Eckstein Grunau, R., Fitzgerald, C., Papsdorf, M., Rurak, D. in Riggs, W. (2005). Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics*, 115 (2), 411–425.

Oufkir, T., Arseneault, M., Sanderson, J. T. in Vaillancourt, C. (2010). The 5-HT 2A serotonin receptor enhances cell viability, affects cell cycle progression and activates MEK-ERK1/2 and JAK2-STAT3 signalling pathways in human choriocarcinoma cell lines. *Placenta*, 31 (5), 439–447.

Petersen, I., Gilbert, R. E., Evans, S. J. W., Man, S. L. in Nazareth, I. (2011). Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from the health improvement network. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(7), 979–985.

Ray, S. in Stowe, Z. N. (2014). The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 28 (1), 71–83.

Reefhuis, J., Devine, O., Friedman, J. M., Louik, C. in Honein, M. A. (2015) National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *The British Medical Journal*, 350 (3190).

Riggin, L., Frankel, Z., Moretti, M., Pupco, A. In Koren, G. (2013). The Fetal Safety of Fluoxetine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35 (4), 362–369.

Rot, M., Mathew, S. J., Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, 180 (3), 305–313.

Sadler, T. W. (2012). *Langman's medical embryology*. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Schaefer, C., Peters, P. in Miller, R. K. (2007). General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. V C. Schaefer, P. Peters in R. K. Miller (ur.), *Drugs During Pregnancy and Lactation* (str. 2–24). New York: Elsevier.

Serotonin pathway (2018). Wikipedia The Free Encyclopedia,. Pridobljeno na https://en.wikipedia.org/wiki/Serotonin_pathway.

Shaffer, D. R. in Kipp, K. (2007). *Developmental Psychology: Childhood and Adolescence, Eighth Edition*. Ontario: Wadsworth.

Simon, G. E., Cunningham, M. L. in Davis, R. L. (2002). Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *The American journal of psychiatry*, 159 (12), 2055–2061.

Sloot, W. N., Bowden, H. C. in Yih, T. D. (2009). In vitro and in vivo reproduction toxicology of 12 monoaminergic reuptake inhibitors: possible mechanisms of infrequent cardiovascular anomalies. *Reproductive Toxicology*, 28 (2), 270–282.

Soares, C. N. in Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33 (4), 331–343.

Stowe, Z. N., Owens, M. J., Landry, J. C., Clinton, B. A., Kilts, C. D., Ely, T., Llewellyn, A., in Nemeroff, C. B. (1997). Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *American Journal of Psychiatry*, 154 (9), 1255–1260.

Thormahlen, G. M. (2006). Paroxetine Use During Pregnancy: Is it Safe? *The Annals of pharmacotherapy*, 40 (10), 1834–1837.

Weissman, A. M., Levy, B. T., Hartz, A. J., Bentler, S., Donohue, M., Ellingrod, V. L. in Wisner, K. L. (2004). Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *The American journal of psychiatry*, 161 (6), 1066–1078.

Wen, S. W., Yang, Q., Garner, P., Fraser, W., Olatunbosun, O., Nimrod, C., Walker, M. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194 (4), 961–966.

Yonkers K. A., Wisner, K. L., Steward, D. E., Oberlander, T. F., Dell, D. L., Stotland, N., Ramin, S., Chaudron, L. in Lockwood, C. (2009a). The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *American Academy of Obstetrics and Gynecology*, 114, 703–713.

Yonkers, K. A., Smith, M. V., Lin, H., Howell, H. B., Shao, L. in Rosenheck, R. A. (2009b). Depression screening of perinatal women: an evaluation of the healthy start depression initiative. *Psychiatric services : a journal of the American Psychiatric Association*. 60 (3), 322–328.

Zeskind, P. S. in Stephens, L. E. (2004). Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*, 113 (2), 368–375.

Zoega, H., Kieler, H., Nørgaard, M., Furu, K., Valdimarsdottir, U., Brandt, L. in Haglund, B. (2015). Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *Public Library of Science one*, 10 (12).

Žvelc, G. (2011). *Razvojne teorije v psihoterapiji: integrativni model medosebnih odnosov*. Ljubljana: Založba IPSA.