



# Tatalaksana Gangguan Afektif Bipolar pada Ibu Hamil

Dian Oktaria Safitri, Nurmiati Amir

Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Sekitar 25%-30% pasien gangguan bipolar yang hamil gejalanya menjadi lebih berat. Gangguan jiwa pada periode perinatal dapat menyebabkan distress signifikan, dapat mengganggu perkembangan ibu dan anak, dan jangka panjang mempengaruhi kesejahteraan ibu, bayi, keluarganya, dan masyarakat luas. Dokter seyogyanya memiliki pengetahuan lebih mengenai tatalaksana komprehensif gangguan bipolar selama kehamilan.

**Kata kunci:** Gangguan bipolar, kehamilan, penatalaksanaan

## ABSTRACT

Around 25-30% bipolar disorder patients show worsening symptoms during pregnancy. Mental disorders in perinatal period can cause significant distress that will interfere maternal and child development, and the long-term implication can affect the mother, infant, family, and community. Doctors should have more knowledge on comprehensive management of bipolar disorder during pregnancy. **Dian Oktaria Safitri, Nurmiati Amir. Management of Bipolar Affective Disorder in Pregnancy**

**Keywords:** Bipolar disorder, management, pregnancy.

## PENDAHULUAN

Gangguan bipolar adalah gangguan jiwa serius dan seumur hidup.<sup>1</sup> Gangguan ini ditandai dengan episode depresi dan hipomania atau mania. Diperkirakan 2,4% individu di seluruh dunia menderita gangguan bipolar.<sup>2,3</sup> Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan prevalensi gangguan mental emosional dengan gejala-gejala depresi dan kecemasan pada usia 15 tahun ke atas mencapai sekitar 14 juta orang atau 6% penduduk Indonesia.<sup>4</sup> Gangguan ini menyebabkan beban ekonomi tinggi sehingga mempengaruhi sumber daya kesehatan serta menurunkan produktivitas individu.<sup>5</sup> Menurut WHO (*World Health Organization*), gangguan bipolar termasuk peringkat ke-7 penyebab utama menurunnya tingkat kesehatan dan meningkatkan angka mortalitas untuk wanita usia 15-44 tahun. Usia 15-44 tahun merupakan usia reproduktif sehingga deteksi yang memadai sangat penting.<sup>5</sup>

Prevalensi gangguan bipolar pada kehamilan masih jarang diteliti di Indonesia sehingga datanya masih terbatas; pada sekitar 25%-30% gangguan bipolar gejalanya memberat selama kehamilan; tingkat kekambuhan setelah menghentikan obat penstabil *mood*

lebih tinggi selama kehamilan.<sup>5</sup> Kejadian relaps gangguan bipolar berkisar antara 25% hingga 55% dalam 12 bulan pertama setelah melahirkan.<sup>2</sup> Tingkat kekambuhan selama kehamilan antara 22,7% hingga 71%.<sup>6</sup>

Meskipun banyak obat yang efektif untuk mengelola gangguan bipolar, sulit merekomendasikan obat yang aman selama kehamilan karena risikonya masih sedikit diketahui. Perempuan pengguna penyetabil *mood* selama kehamilan dianjurkan mengonsumsi asam folat 5 mg per hari mulai empat minggu sebelum konsepsi dan berlanjut hingga 12 minggu kehamilan.<sup>7</sup> *Ultrasonography* (USG) resolusi tinggi dan *echocardiogram* janin pada 16-18 minggu kehamilan dapat mendeteksi kelainan jantung.<sup>8</sup> Pemeriksaan USG pada 16-19 minggu kehamilan dapat mendeteksi *neural tube defect*.<sup>8</sup>

## TATALAKSANA KOMPREHENSIF

Penatalaksanaan gangguan bipolar selama kehamilan sulit, harus mempertimbangkan manajemen perinatal. Sekitar 50% kehamilan pada gangguan bipolar tidak direncanakan.<sup>10</sup> Pilihan perawatan mulai dari edukasi prakonsepsi, termasuk perlindungan anak,

obat-obatan, terapi elektrokonvulsif (ECT), dan layanan untuk ibu dan bayi.<sup>11</sup>

## Manajemen Perawatan Prakonsepsi

Kontrasepsi dan optimalisasi kesehatan fisik dan mental harus didiskusikan dalam merencanakan kehamilan. Kehamilan harus menjadi perhatian dalam tatalaksana wanita usia subur dengan gangguan mental berat.<sup>12</sup> Paparan penstabil *mood* intrauterin meningkatkan risiko malformasi dan gangguan kognitif sebanyak tiga kali lipat, sehingga sebaiknya dihindari.<sup>13</sup> Masalah seputar kehamilan dan persalinan seharusnya termasuk dalam materi psikoedukasi.<sup>14,15</sup>

Semua perempuan dengan gangguan mental berat membutuhkan diskusi mengenai obat-obatan selama kehamilan. Intervensi faktor risiko lain untuk janin misalnya merokok, defisiensi nutrisi, dan obesitas yang dapat ditangani optimal sebelum konsepsi juga perlu didiskusikan. Potensi risiko dan manfaat pilihan obat harus dipertimbangkan, termasuk melanjutkan pengobatan saat ini, atau beralih ke obat dengan bukti keamanan selama kehamilan lebih baik. Risiko teratogenesis karena penyetabil *mood* terutama terjadi pada kehamilan trimester I dan II, sehingga

**Alamat Korespondensi** email: dian\_ukt88@yahoo.com



Tabel 1. Risiko efek samping obat selama kehamilan.<sup>9</sup>

Tingkat Keamanan	Mood Stabilizer	Evidence
Aman	Antipsikotik generasi I <sup>9</sup> (haloperidol, perfenazine)	Masih dipakai selama 50 tahun lebih pada ibu hamil Tidak teratogen Tidak menyebabkan gangguan <i>neurodevelopmental</i> Perhatian untuk labiopalatoskizis
	Lamotrigin	Tidak ditemukan malformasi mayor, data terbatas Risiko malformasi jantung juga jarang
Perhatian	Antipsikotik generasi II <sup>9</sup>	<i>Newborn "floppy baby" syndrome</i> Berat badan lebih, diabetes insipidus, hipotiroidisme, tonus otot rendah, kelainan hati, dan kesulitan bernapas.
	Litium	Potensial berisiko bibir atau palatum sumbing Risiko lingkaran kepala berkurang. Defek <i>neural tube</i> , kelainan bentuk wajah, risiko perdarahan neonatal, berat badan lahir rendah, dan badan pendek.
Harus dihindari	Karbamazepin	Meningkatkan risiko malformasi multipel, Menyebabkan gangguan <i>neurodevelopmental</i> , IQ rendah. Gangguan kardiovaskuler
	Asam valproat <sup>9</sup>	Defek <i>neural tube</i> , defek kraniofasial, toksisitas hati, hipoglikemia, gelisah, kesulitan makan, tonus otot abnormal

Tabel 2. Kategori risiko pada kehamilan dan menyusui<sup>18</sup>

Jenis	Kategori Risiko Kehamilan	Kategori Risiko Menyusui
Litium Karbonat	D	L4
Asam Valproat	D	L2
Karbamazepin	D	L2
Lamotrigin	C	L3

Keterangan: **A** (studi terkontrol menunjukkan tanpa risiko), **B** (tidak ada bukti risiko pada manusia), **C** (risiko tidak dapat dikesampingkan), **D** (bukti positif risiko, tetapi manfaat terapeutik yang diharapkan mungkin melebihi besarnya risiko), **X** (dikontraindikasikan untuk ibu hamil). L1 (Paling Aman), L2 (Aman), L3 (Cukup Aman), L4 (Kemungkinan Berbahaya), L5 (Kontraindikasi)

Tabel 3. Kategori risiko pada kehamilan dan menyusui<sup>18</sup>

Jenis	Kategori Terhadap Kehamilan	Kategori Terhadap Ibu Menyusui
APG II		
Aripiprazole	C	L3
Clozapine	B	L3
Olanzapine	C	L2
Quetiapine	C	L4
Risperidone	C	L3
Ziprasidone	C	L4
Aripiprazole	C	L3

Keterangan : **A** (studi terkontrol menunjukkan tanpa risiko), **B** (tidak ada bukti risiko pada manusia), **C** (risiko tidak dapat dikesampingkan), **D** (bukti positif risiko, tetapi manfaat terapeutik yang diharapkan mungkin melebihi besarnya resiko), **X** (dikontraindikasikan untuk ibu hamil). **L1** (Paling Aman), **L2** (Aman), **L3** (Cukup Aman), **L4** (Kemungkinan Berbahaya), **L5** (Kontraindikasi)

Tabel 4. Penelitian penggunaan APG II selama kehamilan<sup>36</sup>

APG II	Penelitian	Laporan Kasus
Paliperidon	<i>Case Report Ozdemir, dkk. 2015.</i> <sup>37</sup>	Anomali kongenital tidak terdeteksi pada empat bulan pertama
Risperidon	<i>Systematic Review Ennis, dkk. 2015.</i> <sup>38</sup>	Terdapat 5,1% malformasi pada trimester I.
Olanzapin	<i>Systematic Review Ennis, dkk. 2015.</i> <sup>38</sup>	Terdapat 3,5% malformasi pada trimester I.
Aripiprazole	<i>Systematic Review Ennis, dkk. 2015.</i> <sup>38</sup>	Terdapat 5% malformasi pada trimester I.
Clozapine	<i>Systematic Review Gentile 2010.</i> <sup>31</sup>	Tidak terdeteksi ada malformasi
	<i>Cohort Boden, et al, 2012.</i> <sup>39</sup>	Risiko tinggi diabetes gestasional

penggunaannya perlu dihindari pada periode ini.<sup>14,15</sup>

### Terapi Pemeliharaan Selama Kehamilan

Perencanaan tatalaksana wanita hamil dengan gangguan bipolar harus mempertimbangkan tidak hanya risiko paparan janin terhadap litium atau divalproat, tetapi juga risiko kekambuhan dan morbiditas terkait penghentian pengobatan. Pada penelitian kohort yang melibatkan 89 wanita hamil dengan gangguan bipolar, risiko kekambuhan berkisar 71%.<sup>6</sup> Wanita yang tidak melanjutkan pengobatan litium atau divalproat, risiko rekurensinya dua kali lebih besar. Sebagian besar kekambuhan bersifat depresif atau campuran, dan 47% terjadi selama trimester pertama.<sup>6</sup>

Lamotrigin dapat dipertimbangkan untuk terapi pemeliharaan selama kehamilan, terutama relaps depresi, karena data penelitian tidak menunjukkan peningkatan teratogenesis.<sup>16</sup> *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan peringatan bahwa data awal penelitian di Amerika Utara menunjukkan kaitan antara paparan lamotrigin selama trimester pertama dan insidens celah bibir atau palatum.<sup>15</sup>

### DAMPAK PENGGUNAAN

Sebuah *systematic review*<sup>17</sup> menyimpulkan bahwa ibu-ibu penderita gangguan bipolar secara signifikan lebih mungkin mengalami plasenta previa, perdarahan antepartum, *gestational diabetes*, dan *gestational hypertension* terutama mereka yang telah sakit sebelum hamil. Bayi dari perempuan gangguan bipolar biasanya terpapar obat selama tiga bulan pertama kehamilan karena kehamilan belum diketahui. Gangguan kongenital yang sering terjadi adalah malformasi.<sup>18</sup>

Teratogenesis dan gangguan neurobehavioral dapat terjadi akibat paparan obat setelah trimester pertama kehamilan. Malformasi terkait penggunaan obat selama kehamilan tergantung sifat obat dan lamanya paparan. Mengingat lebih dari 50% kehamilan tidak direncanakan, pada saat perempuan dan dokter mengetahui kehamilan, periode rentan sudah lewat. Berikut obat-obatan yang dapat berdampak pada kehamilan :



1. Stabilisator Mood

■ Litium

The International Registry of Lithium Babies,<sup>21</sup> mencatat peningkatan 400 kali lipat kejadian malformasi kardiovaskuler, terutama anomali Ebstein, terkait paparan litium intrauterin. Berdasarkan metaanalisis Cohen, dkk.<sup>22</sup> risiko anomali Ebstein pada pengguna litium adalah 0,1%-0,2%, atau 20-40 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum yang tidak menggunakan litium.<sup>16,23</sup>

Penggunaan litium juga dikaitkan dengan bayi berat badan lahir lebih dan komplikasi neonatal, misalnya: disfungsi jantung, diabetes insipidus, hipotiroidisme, tonus otot rendah, fatigue, kelainan hati, dan kesulitan bernapas.<sup>22</sup> Komplikasi pada bayi dapat terjadi meskipun dosis litiumnya rendah.<sup>24</sup> Studi prospektif Newport, dkk.<sup>24</sup> menunjukkan bahwa penghentian litium segera setelah melahirkan secara signifikan mengurangi komplikasi neonatal sambil mempertahankan mood ibu tetap normal. Ultrasonografi resolusi tinggi dan ekokardiogram janin direkomendasikan pada usia kehamilan 16 hingga 18 minggu.<sup>8</sup> Muntah pada awal kehamilan dan peningkatan ekskresi ginjal pada kehamilan dapat mempengaruhi kadar litium dalam darah sehingga kadar dalam darah harus diperiksa berkala. Setelah melahirkan, disarankan pemeriksaan kadar litium darah tali pusat, tes fungsi tiroid neonatal, urea, dan elektrolit (fungsi ginjal), terutama pada "floppy baby".<sup>24</sup>

■ Karbamazepin

Karbamazepin bersifat teratogenik, kejadian neural tube defect 0,5% - 1%.<sup>25</sup> Potensi teratogenik karbamazepin meningkat jika diberikan bersama obat lain, misalnya asam valproat dan

oxcarbazepin.<sup>26</sup> Karbamazepin dapat menyebabkan berat badan lahir rendah (BBLR), gangguan lingkaran kepala, dan defisiensi vitamin K pada janin.<sup>27</sup> Paparan karbamazepin dalam uterus dapat meningkatkan risiko perdarahan neonatus dan kelainan bentuk wajah.<sup>28</sup> Kebanyakan ahli merekomendasikan pemberian Vitamin K 10 per oral mulai usia kehamilan 36 minggu hingga melahirkan.<sup>27</sup> Vitamin K 1 mg intramuskular harus diberikan kepada neonatus setelah paparan karbamazepin intrauterin.<sup>27</sup>

■ Lamotrigin

Lamotrigin adalah pilihan potensial terapi pemeliharaan untuk wanita hamil dengan gangguan bipolar karena tolerabilitasnya luas.<sup>22</sup> Risiko anomali janin mayor setelah terpapar lamotrigin selama kehamilan adalah 2,6% (78 subjek dari 2.974 subjek) pada trimester pertama, 0,34% (8 dari 2.372) untuk labiopalatoskizis.<sup>24</sup> Risiko labiopalatoskizis relatif tinggi (0,89% dari 564 paparan) dilaporkan pada satu penelitian.<sup>29</sup> Morrow, dkk. dari UK Epilepsy and Pregnancy Register melaporkan risiko cacat lahir lebih besar pada dosis harian ibu yang lebih tinggi (lebih dari 200 mg per hari).<sup>30</sup> Sampai saat ini, tidak ada laporan komplikasi kandungan atau neonatus terkait monoterapi lamotrigin.<sup>24</sup> Gentile, dkk. menyarankan bahwa lamotrigin dapat digunakan sebagai stabilisator mood tingkat pertama selama kehamilan.<sup>31</sup>

■ Valproat

Sodium valproat bersifat teratogenik; diketahui menyebabkan neural tube defect, cacat kraniofasial, gangguan perkembangan bayi,<sup>22</sup> atrial septal defect, cleft palate, hypospadias, polydactyly,

dan craniosynostosis.<sup>32</sup> Paparan selama trimester pertama dikaitkan dengan kejadian neural tube defect 5-9%.<sup>33</sup> Efek pada perkembangan neural tube terkait dengan penggunaan asam valproat pada 17-30 hari setelah konsepsi.<sup>33</sup> Risiko neural tube meningkat dengan dosis harian 600 mg per hari.<sup>34</sup> Salah satu kekhawatiran terbesar adalah bahwa valproat adalah teratogen neurobehavioral mirip autism.<sup>35</sup>

2. Antipsikotik Generasi Kedua (APG II)

Obat APG II yang umum digunakan adalah aripiprazol, olanzapin, quetiapin, risperidon, dan ziprasidon. Penelitian menunjukkan bahwa antipsikotik atipikal melewati plasenta.<sup>22</sup>

3. Antipsikotik Generasi Pertama (APG I)

Obat APG I memiliki peran dalam perawatan akut mania selama kehamilan.<sup>40</sup> Keamanan APG I misalnya klorpromazin, flufenazin, haloperidol, perfenazin, tioridazin, dan trifluoperazin, terhadap reproduksi sudah terbukti dalam systematic review oleh Gentile, dkk.<sup>31</sup> didukung oleh data ekstensif selama 50 tahun terakhir.<sup>41</sup> Tidak ada laporan efek teratogenik signifikan atas penggunaan klorpromazin, haloperidol, dan perfenazin.<sup>41</sup> Berdasarkan data Swedish Medical Birth Register,<sup>42</sup> dari 576 bayi terpapar APG I, 4,8% menunjukkan malformasi seperti defek septum atrium dan ventrikuler.

Beberapa ahli mempertimbangkan bahwa risiko terkait agen APG I kecil bila dibandingkan dengan risiko stabilisator mood.<sup>43</sup>

Terapi Kejut Listrik atau Terapi Elektrokonvulsif (ECT)

Terapi ini dapat menyelamatkan hidup pada episode gangguan mood berat.<sup>14</sup> Terapi elektrokonvulsif adalah pengobatan jangka pendek untuk depresi berat unipolar atau bipolar berat yang resisten terhadap pengobatan; kadang-kadang efektif untuk keadaan mania akut.<sup>44</sup> Terapi kejut listrik pada kehamilan masih kontroversial.<sup>14</sup> Bukti efikasi dan keamanan ECT dalam kehamilan hanya dari case series.<sup>45</sup> Systematic review berdasarkan data 57 penelitian menunjukkan dari 339 kasus ECT pada kehamilan, terdapat satu kematian janin, 3% komplikasi janin (bradikardia janin paling umum) dan 5% komplikasi kehamilan (persalinan prematur paling sering).<sup>46</sup> Meta-analisis terbaru dari enam studi heterogen

Tabel 5. Kategori risiko pada kehamilan dan menyusui<sup>18</sup>

Jenis	Kategori Risiko Kehamilan	Kategori Risiko Menyusui
APG I		
Chlorpromazine	C	L3
Fluphenazine	C	L3
Haloperidol	C	L2
Loxapine	C	L4
Pimozide	C	L4

Keterangan : A (studi terkontrol menunjukkan tanpa risiko), B (tidak ada bukti risiko pada manusia), C (risiko tidak dapat dikesampingkan), D (bukti positif risiko, tetapi manfaat terapeutik yang diharapkan mungkin melebihi besarnya risiko), X (dikontraindikasikan untuk ibu hamil). L1 (Paling Aman), L2 (Aman), L3 (Cukup Aman), L4 (Kemungkinan Berbahaya), L5 (Kontraindikasi)



menunjukkan tingkat remisi yang sama antara depresi bipolar (53,2%) dan unipolar (50,9%).<sup>43</sup> ECT bisa menjadi pilihan tepat pada perempuan hamil psikotik yang memiliki ide bunuh diri, katatonian, dan asupan makanan dan minuman yang buruk.<sup>45,47</sup> Pada wanita hamil dengan riwayat respons farmakoterapi buruk, ECT dapat mempercepat menghilangkan gejala.<sup>14</sup> Elektrokonvulsi telah direkomendasikan oleh beberapa institusi sebagai pengobatan yang aman dan efektif pada bipolar depresif dan manik pada wanita hamil.<sup>45</sup>

### Pengobatan Non-farmakologi selama Kehamilan dan Laktasi

Intervensi non-farmakologi digunakan bersamaan dengan farmakoterapi. Intervensi psikososial seperti kelompok edukasi, terapi perilaku kognitif, dan terapi interpersonal dan sosial masing-masing telah menunjukkan manfaat; di antaranya penurunan tingkat kekambuhan, fluktuasi suasana perasaan, kebutuhan akan obat-obatan, dan rawat inap, serta peningkatan kepatuhan fungsi dan pengobatan.<sup>48</sup> Psikoedukasi adalah bagian sangat penting dari manajemen pasien

gangguan bipolar selama kehamilan dan menyusui.<sup>22</sup>

### SIMPULAN

Kehamilan dengan gangguan bipolar merupakan kondisi serius. Tatalaksana komprehensif selama kehamilan dan menyusui adalah masalah utama pada ibu hamil dengan gangguan bipolar. Beberapa pengobatan yang aman untuk ibu hamil adalah lamotrigin, APG II, dan ECT.

### DAFTAR PUSTAKA

1. daCosta SC, Passos IC, Lowri C, Soares JC, Kapczinski F. Refractory bipolar disorder and neuroprogression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2016;70:103-10.
2. Doyle K, Heron J, Berrisford G, Whitmore J, Jones L, Wainscott G, et al. The management of bipolar disorder in the perinatal period and risk factors for postpartum relapse. *Eur. Psychiatr*. 2012;27:563-9
3. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatr*. 2011;168:1179-85
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2013
5. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:139-54
6. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatr*. 2007;164(12):1817-24
7. Stedman C, Curtis V. Management of bipolar affective disorder during pregnancy. *Prog Neurol Psychiatr*. 2008;12(7):5-10
8. Hyman J, Newport DJ. Management of bipolar disorder during pregnancy and lactation. *Bipolar B Hist Neurobiol Treatment*. 2015;III(2):531-44
9. Salvatore G. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy: A systematic review. *Schizophrenia Bull* 2010;36(3):518-44
10. Curtis V. Women are not the same as men: Specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(Suppl 1):16-24
11. Amsterdam JD, Brunswick DJ, O'Reardon J. Bipolar disorder in women. *Psychiatr Ann*. 2002;32(Suppl 2):397-404
12. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: Clinical management and service guidance. NICE guidelines. February, 2007.
13. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52
14. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384:1792-93
15. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Claude M. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft risk, an update. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(suppl. 3):321
16. Einarson A, Wood WA, et al. Lithium. In: Exposure to Psychotropic Medications and Other Substances During Pregnancy and Lactation.: Centre for Addiction and Mental Health. 2007. pp. 85-88.
17. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: A systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):331.
18. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609.
19. Scrandis DA. Bipolar disorder in pregnancy: A review of pregnancy outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(6):673-83. doi: 10.1111/jmwh.12645.
20. Miller L. Psychopharmacology during pregnancy and breast feeding. From 9th Annual U.S. Psychiatric and Mental Health Congress. 2010.
21. Wende W. Lithium in pregnancy & lactation—safer than we thought? *Mental Health Clinician* 2012;2(1):8-9
22. Grover S, Avasthi A. Mood stabilizers in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatr*. 2015;57(Suppl S2):308-23
23. Burt VK, Bernstein C, Rosenstein WS, Altshuler LL. Bipolar disorder and pregnancy: Maintaining psychiatric stability in the real world of obstetric and psychiatric complications. *Am J Psychiatr*. 2010;167(ein8):892-7
24. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: Implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatr*. 2005;162:2162-70
25. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemical agents into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89
26. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic drug interactions - Principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-67
27. Kazmin A, Wong R, Sermer M. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn. *Can Fam Physician*. 2010;56(12):1291-92
28. Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: Maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;7:7-29.
29. Shor S, Koren G, Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician*. 2007;53(6):1007-9



30. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8
31. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36:518-44
32. Vajda F, O'Brien T. Valproic acid use in pregnancy and congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1771-2.
33. Choi L, Joo SH, Jeong JH. Olanzapine use in a manic patient during second and third trimester pregnancy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:325-8.
34. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician*. 2006;52(4):441-7.
35. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): A prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.
36. Xiu S, Poo W, Agius M. Atypical antipsychotics for schizophrenia and/or bipolar disorder in pregnancy: Current recommendations and updates in the nice guidelines. *Psychiatr Danub*. 2015;27:255-60.
37. Özdemir AK, Pak ŞC, Canan F, Geçici Ö, Kuloğlu M, Gücer MK. Paliperidone palmitate use in pregnancy in a woman with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(5):739-40.
38. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(4):315-20.
39. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. (2012) Antipsychotics During pregnancy: Relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69: 715-21.
40. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1306-15.
41. Marsh W, Viguera A. Bipolar disorder through pregnancy and postpartum. *Psychiatr Ann*. 2012;42(May):184-9.
42. Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28: 279-88
43. Guloksuz S, Akdeniz F, Ince B, Oral ET. The treatment of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Turk Psikiyatr Derg*. 2010;21(2):155-66
44. Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De FJ. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: A systematic review. *Bipolar Disord*. 2013;15:61-9
45. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: A systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):1-39.
46. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: A review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*. 2009;71:235-42
47. Ray-Griffith SL, Coker JL, Rabie N, Eads LA, Golden KJ, Stowe ZN. Pregnancy and electroconvulsive therapy a multidisciplinary approach. *J ECT*. 2016;32(2):104-12.
48. Yonkers K, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatr*. 2004;161(4):608-20