

GEBELİK VE LAKTASYONDA İLAÇLAR

Sadullah BULUT (1)

Orhon ERGİN (2)

GİRİŞ

Gebede normal bir bebeğin doğuşu ailenin beklentisidir. Normallik yalnızca doğumla sınırlı kalmayıp aynı zamanda yetişkin dönemdeki başarıyı da içerir.

Aslında çevrede artmakta olan kimyasal maddeler ve doğumda kullanılan ilaçlar fetusa ve emzirilen bebeğe çeşitli riskler getirmektedir.

Bilgilendirilen kişilerin tıbbi önerilere daha çok uyacağı düşünüldüğünde bu bilgilerin çabuk bir şekilde tüm ilgili kişilere, doktorlara, ebelere, hemşirelere, anne adaylarına ve tüm topluma verilmesi gerekir.

Doktor gerekli olan bilgileri sağlamak, gebe ve emziren kadın doktorun öneri ve tedavilerine uymak zorunludur.

Milattan sonra 2.ci yüzyılda Efesli Soranus;

"Eğer bir kadın 1. trimestrede ilaç almış ise kimse fetusun zarar görmediğini söyleyemez" demiştir.

GEBELİKTE İLAÇLAR

Kimyasal ajanların insan fizik ve psikiş gelişimine zararlı olacağı düşüncesi yüzyıl öncesine uzanmaktadır.

1957'de Morel alkol, kurşun ve diğer bazı zehirlerin konjenital malformasyon yapacağını belirtmiş, 1902'da Ballatyne zehirlerin yanısıra kloroform, eter, morfin, kinin, Na Salisilat gibi ilaçların fetusa potansiyel zararları olabileceğini söylemiştir. 1941'de Gregg, annedeki rubella infeksiyonunun fetüste anatomik malformasyona neden olduğunu kanıtlamıştır. Bu fetusun çevreden etkilenileceği görüşüne ağırlık kazandırmıştır.

1950'de Ancel o zamana kadar yapılan 500'e yakın hayvan deneyinin analizini yapmış, 1958'de Willis ise pratikte kullanılan birçok ilacın teratojenik etkisinin incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır. Aynı yıllarda Von Bruche ve Takala gebelik süresince büyük zorunluluk olmadıkça hiçbir ilacın kullanılmamasını önermişlerdir.

1900'lerde tetrafokomeli epidemisinin nedeninin sedatif ve hipnotik olarak kullanılan thalidomid adlı ilaç olduğunun Lenz tarafından açıklanmasından sonra hekimler azalmış bir güven ile karşı karşıya kalmışlardır. Gerçekten de ilk trimestrede bu ilacı kullananların 1/3'ü doğum defektli çocuklara sahip olmuşlardır.

Gebelikte kullanılan ilaçların teratojenik etkileri olup olmadığını güncelleştirmiştir.

Hem ilacı kullanan gebe hem de reçeteyi yazan hekim teratojenik etkiyi düşünmektedir.

İlaç nizamnamesine göre bir ilaç; prospektüsünde belirtilen kullanım durumlarında güvenilir ve emin olmalıdır.

(1) KDH-Kadın-Doğum Kli.-Şef Mu.

(2) KDH-Kadın-Doğum-Kli.-Baş Asist.

İLAÇ ETKİNLİĞİ:

- İlacı kullanan annenin fizik, patolojik durumu.
- Embrionun genetik yapısı ve ilaç duyarlılığı.
- İlacın farmakolojik özelliği.
- Doz.
- Süre.
- Gebelik ayı söz konusudur. (5,4)

Özellikle ilk 3 ayda fetus büyük yük altındadır. Bu gerçek Hipokrat'cada ilaç alınacaksa 2 trimestrede olması gerektiği şeklinde açıklanmıştır. İlaç kullanan anne, babayı bizzat etkileyebileceği gibi fetus ve plasenta fonksiyonlarını da etkileyebilir. Direkt etki ile embriyonik hücreler etkilenir. Placenta metabolizmasındaki değişiklikler, plasental bütünlük fetal büyümenin determinantı olduğundan fetusun gelişimini etkiler.

İLACIN PLASENTA (PL.) GEÇİŞİ

Passif difüzyonlardır. 5. haftadan itibaren maternal substratların fetusa, fetustan anneye geçişi saptanmıştır. Lipoprotein yapısında membran oluşu nedeniyle PH = 7.4 altında, mol ağırlığı 1000'den küçük, yağda eriyebilen droglar çabuk ve kolay geçerler. Düşük moleküler ağırlıklı maddeler primer olarak konsantrasyon farkıyla, serbest olarak plasentadan diffuze olurlar. Böylece terapötik amaçlarla kullanılan, her madde anneden fetusa geçip, fetuste anlamlı konsantrasyonlara ulaşabilir.

TERATOJENİK ETKİ: Hayvan deneyleri ilaçların teratojenitesi hakkında değerli bilgiler verir. Deney sonuçları türden türe hatta aynı tür içerisinde soydan soya, daha az olarak da hayvandan insana değişmektedir. Geleneksel olarak ilaçların teratojenik etkileri, anatomik malformasyonlar olarak tanımlanmıştır.

Gebeye ilaç verirken yalnız maternal farmakolojik mekanizmalar dikkate alınmamalı, aynı zamanda fetus her zaman ilacın muhtemel alıcısı olarak gözönünde tutulmalıdır. İlaç kullanımının fetusu etkileyebileceği gerçeğinin anlaşılmasından sonra gebelikte bir süre ilaç tüketimi azalmıştır. (Bütün bunlara karşın son yıllarda ilaç tüketiminde artış olmuştur. Birçoğunun ilaç ve kimyasal etkilerinden habersiz oluşuna ve modern toplumlarda bir kısım gebenin kendi rahatlıklarıyla ilgilendiklerine bağlayanlar vardır.)

İlaçların gecikmiş etkileriyle ilgisi olarak intra uterin Di-etilstilbestrol (DİE) ile karşılaşan dişi fetuslar, vagen Adeno CA.sı için artmış risk altındadır. Bu tip malignite puerpereden önce çıkmaz.

Çalışmalarda hipnotik, sedatif etkili fenobarbitalinin gebe sıçanlarda, küçük yavru doğurmaya ve vagen açılmasında gecikmelere neden olduğu saptanmıştır. Bu hayvanların dişilerinin de % 60'ı kısırıldı. Yine bir çalışmada

fenobarbitalin beyin programını değiştirdiği, bunun da seksüel fonksiyon değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir.

Gebeyi tedavi eden doktor iki zorunluluğa göğüs gerer.

- 1) Anne acısını hafifletmeli.
- 2) Fetusa zarar vermemelidir.

Şimdiye dek önem acıyı dindirme yönüdeyken şimdi fetusa zarar vermeme yönündedir. Burada uygulanan basit denklem "ilacın fetusta oluşturabileceği potansiyel risk + annenin terapotik yararlanımını karşılaştırmaktır."

SONUÇTA: İlaç kullanımı; hekim ve kadının birlikte yaptıkları yarar-risk oranını değerlendirmesi sonucu olmalıdır (7).

RİSK FAKTÖRLERİ:

Category A: Fetal zararlılık oranı uzaktır.

B: Hayvan reproduktif çalışmalar fetal riski demonstrememiş fakat hamilelerde kontrollü çalışmalar yoktur.

C: Hayvan çalışmaları fetusa kötü etkileri ortaya koymuş, kadınlarda kontrollü çalışmalar yoktur. Fetusta potansiyel risk fazla ve ilaç verimi yararlı olacaksa verilmelidir.

D: Fetal risk vardır. Riske karşı hayatı tehdit eden ciddi hastalıklarda kullanılır.

X: Fetal risk vardır. Gebede kontrendikedir.

ANALJEZİKLER:

NARKOTİKLER: (Meperidin, eroin, klorhidrat, morfin)

Risk faktör B:

Fonksiyon: Prematürite, düşük tartılı bebek, perinatal ölüm olasılığı fazladır.

Withdrawal sendrom (kesilme send) Post partum ilk 24h.de bebekte tremor, hipertonsite, takipne, uykusuzluk, aşırı ağlama görülebilir. Sonuçta kollaps ve ölüm oluşabilir.

SALİSİLATLAR:

Risk Faktör: B

Plesantayı kolaylıkla geçer (13)

Prostoglandin sentezini bloke ettiğinden gebede sakıncalar oluşturabilir (5,14,32,46,52).

Ductus arteriosunun geç kapanmasına neden olur (40).

Fonksiyon: Trombositlerin fonksiyonunu bozup, kanama zamanının uzamasına neden olur (40,22,47).

Postpartum atoni kanamalarına neden olur (14,32).

Faktör 8 azalmasına neden olur.

ANESTEZİKLER:

Genel anestezipler: Risk Faktör: D

Ameliyathanelerdeki kadın personelde spontan abortus ve anomali olasılığı erkeklerde de spermiogenezi etkilediğinden fetus malformasyonu artırmıştır (8).

Fonksiyon: Hem genel hem de lokal anestezipler depresyon bradikardi, asidoz, methemoglobinemiye neden olurlar.

SULFAMİD: Risk Faktör: B

Fonksiyon: Plazma proteinlerine bağlanarak, serbest bilirubin yükselmesine, kernicterusa neden olabilir.

NİTROFURANTOİN: Risk Faktör: B

Fonksiyon: Hemolysis.

KLORAMFENİKOL: Risk Faktör: C

Fonksiyon: Gray sendromu (termdeki gebede) (5)

Yüksek dozlarda fetal kardiovasküler kollapsa neden olur.

TETRASİKLİN: Risk Faktör: D

Fonksiyon vücutta özellikle calsiyumu bağlar, protein sentezini inhibe eder, dişlerde diskolorasyon, hayvanlarda hipoplazilere neden olurlar (10,30).

STREPTOMYCİN: Risk Faktör: D

Fonksiyon: 8.ci kafa sinirini etkiler (10,15).

ERYTROMİCİN: Risk Faktör: B

Penisiline allerjisi varsa kullanılmalıdır.

LİNCOMCİN: Risk Faktör: B

Gebelikte lincomcin kullanan büyük grupta doğumdan sonraki 7 yıl içerisinde malformasyon görülmemiştir (33).

İZONİAZİD: Risk Faktör: C

Fonksiyon: Ensefalopati saptanmıştır (53).

PENİCİLLİN: Risk Faktör: B

Özellikle sentetik olanların toksisitesinin olmayışı nedeniyle gebelikte tercih edilir. Proteinlere bağlanma yerleri bilirubinle aynı olduğundan kernicterusa neden olabilir (5,4).

ANTİKONVULZANLAR:

PHENYTOİN: Risk faktör: D

Morfoloji: Fetal phenytoin sendr. yarık damak, dudak, kranial anomaliler, parmak ve tırnak, hipoplazileri, mental retardasyon, intra uterin gelişme geriliği (23).

BARBÜTÜRATLAR: Risk faktör: D

Fonksiyon: Kodgülasyon bozukluğu

Emmede gerileme (48)

Annede profilaktik olarak K vit. verilir (31)

ANTİKOAGÜLANLAR:

COUMARİN: Risk Faktör: D

Morfı = Fetal warfarin send. (nazal hipoplazi, kondrop-lazi, punkata) (49).

Mikrosefali, mental gerilik, merkezi sinir sistemi anomalileri oluşturur.

Fonksiyonel: Protrombin zamanı azalır. Hemorajiler oluşur. Kullanılmamalıdır (19).

HEPARİN: Risk Faktör: C

Plesantadan geçmez. Dolayısıyla gebede güvenle kullanılabilir. Fetusta hemorajiye neden olmaz. Teratojenik değildir. Uzun süreli kullanımı maternal osteopeniye neden olur (55).

DİÜRETİKLER: Risk Faktör: D

Fonksiyon: Trombositopeni, hyponatremi, elektrolit imbalzası yapar (4, 21).

Anne için mutlak endike ise (böbrek, kalp, akc. hastalığı) kullanılmalıdır.

ANTİHİPERTANSİFLER: Risk Faktör: C

Fonksiyon: Fetusta burun tıkanıklığı, bradikardi, hipotermi, letarji yapar (9).

Gebede mutlak endike ise prepartum 15 gün önce kesilmelidir.

KARDİAK GLİKOSİD: Digitalis: Risk Faktör: C

En çok kullanılan kalp ilacıdır. Plesantayı kolayca geçer. Maternal ve fetal dolaşımında yoğunluk ayıdır (11). Aşırı dozda fetal toksisite oluşup neonatal ölüm gözlenmiştir (44).

KANSER KEMOTERAPİK AJANLAR: Risk Faktör: X

Morfoloji: Kesin teratojeniktir. İn utero ölüm ve abortus oluşabilir (35).

Kullanan gebelerde medikal abortus endikasyonu vardır.

PSİKOFARMAKOLOJİK İLAÇLAR:

PHENOTHİAZİN: Risk Faktör: C

Antikolinergik özelliği nedeniyle ileusa neden olabileceği belirtilmiştir.

Gecikmiş dönemde davranış bozukluklarına neden olur.

CLORPROMEZİN: Risk Faktör: C

Göz defektleri, yeni doğanda extrapiramidal disfonksiyona neden olur. Post partum dönemde de bir süre bu bozukluk devam eder (29).

Imipramin: R.F: D

Lithium: R.F: D

Diazepam: R.F: D. Fetusta anne serumundakinden 3 misli fazla bulunur. Yarık damak, dudak yaptığı saptanmıştır (41).

Yeni doğanda hipotoni, letarji, emme geriliği, intra uterin gelişme geriliği, tremor, diare oluşur.

ANTİDİABETİKLER:

Oral Antidiabetikler: Morf: Anomaliler yapar (17).

Fonksiyon: Trombositopeni, ciddi hipoglisemi yapar.

INSULİN: R.F: B. Plesantadan geçmediğinden antidiabetik olarak tercih edilmelidir.

HORMONLAR

— **CORTIZON:** R.F: D

Fonksiyon: Hemoraji, Hipoglisemi.

Erken doğum tehdidinde Akc. surfactan etki göstermesi nedeniyle kullanılmaktadır (5, 45).

Ancak kortizonun immunosupressif etkisi de vardır.

— **ANDROJENLER:**

Gebede kullanılmamalıdır.

Morfoloji: Dişide erkekleşme belirtileri oluşabilir.

Fonksiyon: Interseksualite (27). Davranış farklılığı.

— **PROGESTERONLAR:** R.F: D

Morfoloji: Erkeğin dişileşmesi.

Fonksiyon: Davranış bozukluğu.

— **EST + PROGESTORONLAR:** Risk Faktör: X

Vakteryel malformasyon (Vertebra, anal, trakeal ezo-fagal, renal, radial anomali)

DIETİL STİLBESTROL

Morfoloji: Klitoris hipertrofisi testikuler hipoplaziye neden olur (50)

Fonksiyon: Vaginal Adeno CA

- Reprodüktif disfonksiyon.

- İnfertilite.

ANTİTROIDLER:

TİYOURACİL: Risk Faktör: D

Gebeye doz çok hafif hipotroidi ya da troid fonksiyonunu normal düzeyde tutacak kadar olmalıdır.

Morfoloji: Fetusta guatr.

Fonksiyon: Hipotroidizm.

NİKOTİN: Morfoloji: Düşük doğum ağırlıklı bebek.

— Spontan abortus.

— Ölü doğumlarda artış gözlenir (9).

ALKOL: - Plesantadan kolaylıkla geçer.

Kronik: İntra uterin gelişme geriliği, kalp ve extremitte deformitesi görülür (25).

Akut: Geri çekilme belirtileri olur.

ANTİPROTOZOALAR:

CHOLOROQUİNE: Risk Faktör: C

Fonk: Sağırılık.

Kininde oksitoksik etki görülür (yüksek dozda).

METRONİDAZOL: Risk Faktör: B Trichomonas tedavisinde kullanılır. İlk trimesterde kullanılmamalıdır.

VİTAMİNLER: Gebelerde kullanılması sakıncalı değildir (28). Hayvanlarda Avitaminoza bağlı intra uterin büyüme geriliği, malformasyon, ölüm görülmüştür.

Hipervitaminoz: Bazen anomalilere rastlamak olasıdır.

SÜT VERME VE İLAÇLAR:

Sütün besleyici ve immunolojik özellikleriyle bebek malarından üstün olduğu bilinmektedir (36).

Çok az sayıda ilaç (örn. heparin, insulün, protamin gibi büyük moleküller) dışında tüm ilaçlar anne sütüne ve bebeğe geçebilir.

İLACIN ETKİNLİĞİ:

1. Annedeki ilaç yoğunluğu.

2. Süte geçen ilaç miktarı.

3. Bebeğin sütle aldığı ilaç miktarı.

4. Bebeğin plazmasındaki ilaç yoğunluğu.

5. İlacın farmakolojik ve toksik etki olasılığı (16-2).

ANTİBİYOTİKLER: ZARARSIZLAR Bu antibiotikler süte az oranda geçer (37).

Ampisilin: Bebekte yan etki gözlenmemiştir.

Amoksillin, Amikacin, Cefozolin, Cefotaxime, Ceftioxano, Cephalexin, Cephalothin, Eritromycin, Gentamycin, Lincomycin, Qxacillin, Streptomycin: Oral absorpsiyon zayıftır.

KONTRENDİKE ANTİBİYOTİKLER: Choloranfenikol: - Gray sendrom, yanık damak ve dudak, kronik depresyon (42)

İSONİDZİD: Hepatik zarar oluşabilir.

DİKKATLİ OLUNMASI GEREKEN İLAÇLAR:

Sulfonamidler: Kernicterus, deri döküntüsü, hemolitik anemi oluşabilir.

Tetrasiklinler: Sütteki Ca' u bağlar. Kemik ve dental gelişmeye zararlı etkisi olabilir.

Nalidiksik asit: Hemolitik anemi (üremili bir anne bebeğinde)

KONTRENDİKE DİĞER İLAÇLAR

Androjen: Laktasyonun baskılanması.

Antineoplastikler: Kemik iliği depresyonu yapar.

Bromokriptin: Laktogenez inhibe olur.

Metimazol, tiurasil: Troid depresyonu.

PTU (propiltiurasil) süte az geçtiğinden kontrendike değildir.

Fenindion: Protrombin azalmasına neden olur.

Lithium: Hipotoni, hipotermi, siyanoz, EKG değişiklikleri yapar.

Ergo Alkoloidi: Ergotizm (kusma, konvulsiyon, zayıf nabız, hipo TA). Tekrarlanan dozda laktasyonun baskılanması.

LAKTASYONDA DİKKATLİ OLUNMASI GEREKEN İLAÇLAR:

Antiarritmikler, Antidepressanlar: Uyku hali beslenme güçlüğü. **Antihelmintikler, Antimateryaller:** GGPD eksikliği olanlarda hemoliz. **Atropin:** Laktasonu inhibe eder, bebekte antikolinerjik etki yapabilir. **Diazepam:** Letarji, kile kaybı, EKG değişiklikleri. **Fenobarbutal:** Uykulama (20), **Kortikosteroid:** Hayvan çalışmalarında büyüme ve gelişme geriliği. Adrenal baskılama yapabilir (45). **Laksatifler:** Gastrik motilite artar. **Meprobam:** Sütte anne-dekinden 2-4 misli fazla bulunur. **Reserpin:** Nazal tıkanıklık, bradikardi sekresyon ile respiratuar sorunlar oluşabilir (1).

Metranidazol: Tek doz tedavi dışında: Kan diskrazisi, anoreksi, kusma.

Emzirmeye 12-24 h. ara verilir. Sütün tadı acılaştırabilir (39).

Estrojen: Laktasyon baskılanır. 50 mg/h üzerinde

Erkek bebekte - Feminizasyon

Kız bebekte - Vajinal kanama (38)

Radyoizotoplar: En kısa sürede atılımı seçilmelidir.

VİTM: A-4000ü/h = hipervitaminoz.

B6-Laktasyon baskılanması.

D- 5000ü/h = hipervitaminoz.

ÖZETLE

- 1) Laktasyonda gerekmedikçe anneye ilaç vermemeli.
- 2) İlaç gerekliyse, yan etkisi en az en etkin ilaç kullanılmalı.
- 3) İlaç emzirmeden sonra almalı, ilaç aldıktan sonra yeniden emzirmeye 4h. sonra başlamalıdır.
- 4) Anne akut hast. için ilaç alıyorsa emen bebek yan etkileri açısından gözlenmeli, gerekirse emzirmeye ara verilmelidir.
- 5) Anne kr. hastalık için ilaç alıyorsa, ilacın toksik olup, olmadığı konusunda kesin bilgi yoksa; bebeği emzirmemelidir.

FETUSA ETKİLİ DROGLAR

Etki

Drog	Morfolojik	Fonksiyonel	Gecikmiş
ANALJEZİKLER Narkotikler Salisilatlar		İlaç çekilme sendr. Hyperbilirubinemi Trombosit disfonksiyon Factor XII	?
ANESTEZİKLER Genel Lokal		Depresyon Bradikardi Asidoz Methomoglobinemi	
ANTİBİYOTİKLER Sulfanamid Nitrofurantain Tetracyclin Streptomycin Isoniasid	Diş boyama Mine hypoplazisi	8. sinir hasarı Encephalopati	Sağırılık
ANTİKONVULSANLAR PHENYTOİN BARBİTURATLAR	Yarı damak, dudak	Koagulasyon defektleri Enzim induksiyonu Ališkanlık Enzim induksiyonu (↓ Emme)	?
ANTİKOAGULANLAR KUMARİN		↓ Protrombin zamanı Hemoraji	
DIURETİKLER TIAZİD		Trombositopeni Hyponatremi Elektrolit bozukluğu	?
ANTİHİPERTANSİFLER Reserpin		Burun tıkanıklığı	
KANSER KEMOTERAPİSİ AMINOPTERİN Methotexate Clorambucil	Kemik defektleri intrauterin gelişme geriliği Baş malformasyonu Böbrek ve üreterin tek taraflı yokluğu		Gelişme genliği
İMMUNOSUPRESSİFLER Azathioprin	?	?	?
PSİKOFARMAKOLOJİKLER FENOTIAZİN KLOPROMAZİN Imipramin Lithium Diazepam	? Göz defektleri ? Dudak defektleri ? Kardiak defektler ?	? Ekstrapiramidal disfonk. Toksosite ? Isı	Davranış değişiklikleri

Drog	Morfolojik	Fonksiyonel	Gecikmiş
ANTİTİROİDLER Potasyum iod. Tiourasil	Guatr Guatr	(↓ Troksin sentezi) Hypotriodizm ?	Malign değişiklikler
ANTİDİABETİKLER TOLBUTAMİD Clorpropamid	Anomaliler Anomaliler	Trombositopeni Ciddi hipoglisemi	? ?
HORMONLAR Kortizon Prednisolon Androjen Progesteron Dietilstilbestrol Dekzametasan	? Yarı damak ? Anencephali ? Düşük doğum tartısı Dişinin erkekleşmesi Dişinin erkekleşmesi Klitoral hipertrofi Testis kulerhypoplazi	? Hemoraji ? Hipoglisemi Normal adrenal aktivite ? Hemoraji ? Hipoglisemi Normal adrenal aktivite Erkeksi davranış Erkeksi davranış Vajinal adenol A (adolesan) Leukomoid reaksiyon	
NİKOTİN ALKOL Kr. alkolizm	Düşük doğum tartısı (↑ Ölü doğum) Gelişme (↓ intrauterin)	Gelişme geriliği Fetal alkol sendromu Alışkanlık semptomları	Gelişme geriliği ?
BÖCEK ÖLDÜRÜCÜ Civo Kurşun DDT ve metabolitleri Parathion Fungicidler Herbisidler DİĞERLERİ Atropin Hexzmethonium Kürar LSD Cloroguin İsotretinoin	Düşük doğum tartısı ? Teratojenik etki ? ? ? Atrogryposis Multipl cong anomali ? Minor dudak deformiteleri Major fetal anomaliler (↑ Abortus)	Ciddinörolojik defektler (↑ Abortus) Anemi Enzim induksiyonu ? ? Taşikardi İleus Muskuler paralizi Sağırılık	Mental gerilik

KAYNAKLAR

1. Anagnostakis, D, Matsantorius, N; Neonatal cold injury and maternal reserpin administration. Lancet, 2, 271, 1981.
2. Atasü, T, Editör; Gebelikte fetusa ve yeni doğana zararlı etkenler. İ.Üniversitesi Rekt. Yayın 3166, 31-1984.
3. Beeley, L: Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy. Clinics, Obstet. Gynaec. 8: 261, 1981.
4. Beeley L: Adverse effects of drugs in later pregnancy. Clinics Obstet Gynaec. 8; 275, 1981.
5. Beeley L: Drugs and breast feeding Clinics Obstet, Gynaec. 8; 291: 1981.
6. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. Obstet Gynecol 58; 336-44-1981.
7. Brigs G.Freeman R, Yafte J Jumner. Drugs in pregnancy and lactation, XIII, XIX. 1986.
8. Bruce, D.L; Murine fertility unaffected by traces of halothane Anesthe siology. 38: 473, 1973.
9. Budnick IS, Leikin S, Hoeck LE, Effect in the newborn infant to reserpine administration antepartum. Am. J.Dischi-ki; 90: 286-9. 955.
10. Carter, M.P, Wilson, F: Antibiotics and congenital malformations Lancet 1: 1267. 1963.
11. Chan V, Tse TF Wony V, Transfer or digoksin across the placenta and into breast milk. Brit, J. Obs. Gynaec. 85: 605-9, 1978.
12. Cohan, S; Tetracycline staining of teeth. Teratology 15. 127-130, 1977.
13. Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. Obstet Gynecol 1981; 58 (sup.1).
14. Collins, E.Turner, G.Salicylates and pregnancy Lancet 11: 1484, 1973.
15. Conway, N.Brit; B.D: Streptomycin in pregnancy: Effect on foetal ear Brit, Med J. 2: 260-1965.
16. Corretta-Pleet J: Drug excretion in human milk, Excerpta Medica 2:1 (1984).
17. Dignan PSJ. Teratogenic risk and counseling in diabetes. Clinics Obstet Gyneac; 24: 149-59. 1981.
18. Falterman, C, G, Richardson, C.J.: Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs Jour Pediatri 97: 308, 1980.
19. Friend J.R. Diabetes Clin Obstet Gynecol, 8: 353-82, 1981.
20. Golbus, M.S: Teratology for obstetrician: Current status. Obstet and gyn. 55, 269-277-1980.
21. Gray, M.J: Use and abuse of thiazides in pregnancy Clinic Obstet-Gynaec. 11: 568, 1968.
22. Goodlin RC. Correction of pregnancy-related trombocytopenia with aspirin without improvement in fetal outcome. Am. J.Obstet. Gynecol, 146: 862-4, 1983.

23. Hanson, J, W.Myrianthopoulos, N.C, Harvey: Risk to the off spring of treated with hydantoin antikonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome J.Pediatr. 89; 662, 1976.
24. Hall, J.G, Pauli, R.M.Wilson, K.M.M.Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy Am. J.Med. 68: 122, 1980.
25. Harplap, S.Shiono, P.H: Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester Lancet. 2: 173, 1980.
26. Heisterberg L. Placental transfer of metranidazole in the first trimester of pregnancy. J.Perinat. Med 12: 43-5, 1984.
27. Hollingsworth, M: Drugs and Pegnancy Clinic Obstet. Gynae. 4: 503, 1977.
28. Holmes-Stiedle M.Vitamin supplementation and neural tube defects Lancet; 2: 41, 1983.
29. Karp M, Lamb VE, Benaron HBW. The use of chlorpromazin in the obstetric patient. Am J. Obs. Gyn. 1954.
30. Kutsher, AH,...: Discoloration of deciduous teeth induced by administrations of tetracycline antepartum. A.J. Obst gynae; 96: 291-2, 1966.
31. Lane PA, Hathaway WE, Vitamin K in infancy. J.Pediatr 106; 351-9, 1985.
32. Lewis, R.B. Schulman, J.D; Influence of salicylic acid, an inhibitor of prostoglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour Lancet: II; 1159, 1973.
33. Mickal A, Panzer J.D. The safety of lincomycin in pregnancy. Am. J.Obs. Gynecol; 121: 1071-4, 1975.
34. Naeye, R.L.: Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta Brit. J.Obs. Gynae, 85: 732, 1978.
35. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. J.Obs. Gyn.Br.Com. 75-304-12, 1968.
36. Nutrition Committee of the Canadian Pediatric Society and the Comittee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics; Breas feeding, Pediatrics 62: 59, 1978.
37. Pagliaro A. Louis, Pagliaro M Ann, Problem in Padiatric Drugteraphy, 1987.
38. Pap, Z.Uarda, S., Dolhay, B.; Indrect effect of sex hormones on the fetus. Journal of Pediatrics, 88, 524, 1976.
39. Petterson, W.F., Staucn, J.: Metranidazol in pregnancy. Amo. J. Obt. Gyn. 94, 343, 1966.
40. Rudolp AM. Effects of aspirin and acetaminopaen in pregnancy and in the newborn. Arch intern Med. 141: 358-63, 1981.
41. Safra JM, Oakley UP, Association between cleft lip with or without cleft palate and neonatal exposure to diazepam. Lancet 2; 478-80, 1975.
42. Saxen, I.: Associations between oral clefts and drugstaken pregnancy. International Journal of Epidemiyology 4, 37-44, 1975.
43. Shau, W.L., Hall, J.G.: Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants Am. J.Obstet. Gyn. 127, 191, 1977.
44. Sherman J.L.Jr. Locke RV. Transplacental neonatal digitalis intoxication Am.J.Cardiol, 6: 834-7, 1960.
45. Sidher R, Hamkins, D.F: Corticosteroids. Clinical obstetrics and Gyn 8-383-404, 1981.
46. Slone, D., Sisknd, V., ...: Aspirin and congenital malformations Lancet, 1: 1373, 1976.
47. Soller RW, Stander H.maternal drug exposure and perinatal intrakranial hemorrhage. Obstet. Gynecol, 58; 735-7, 1981.
48. Spiedel BD, Meadow S.R. maternal epilepsy and abnormalites of the fetus and the newborn. Lancet 2: 839-43, 1972.
49. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto G.J, Taylor H.A.: Hezards of oral anticoagulants during pregnancy JAMA 243: 1549, 1980.
50. Stilman RJ. İnutero exposure to stilbestrol. Am.J.Obs. Gyn. 142: 905-21, 1982.
51. Sutherland, JM. Fetal cardiovescular collapse of infants receving large amounts of choramphenicol A.J. Dis. Child 97: 761-7, 1959.
52. Turner, G., Collins, E.; Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy Lancet, II: 338, 1975.
53. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. N.Engl J Med. 279: 254-31, 1968.
54. Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? Am. J. Obst. Gyn. 141-567-80, 1981.
55. Wise PH. Hall. Ad. Heparin-induced osteopenia in pregnancy. Br. Med J 281: 110-1, 1980.