

kadın-doğum

Gebelik ve ilaçlar

ALİ GÜRGÜÇ*

Teratojen etkisi olabilir düşüncesiyle, gebelikte ilaç uygulanmasına karşı açılan kampanya, toplumun büyük kesimi tarafından benimsenmiş bulunmaktadır. Her bir ilaç için ayrıntılı bilgi verilmesi olanaksızdır. Bu açıdan, böylesine bir mücadelenin başarılı olabilmesi için genelleme yapılmış ve tüm ilaçların gebelerde zararlı sonuçlara yol açabileceği kuşkusu uyandırılmıştır.

Aslında, tedavi amacı ile uygulanan ilaçlar, gebelik üzerine etkileri açısından 3 grupta toplanmak mümkündür:

1. Gebelikte kullanılması sakıncalı ilaçlar,
2. Gebeliğin belirli dönemlerinde kullanılması sakıncalı ilaçlar
3. Gebelik üzerinde bilinen bir etkisi olmayan ilaçlar.

Hekimlerin, kendi uzmanlık dallarında tavsiye ettikleri ilaçlardan hangilerinin gebeye ve taşıdığı fötusa zararlı olabileceğini bilmeleri zorunludur. Bu konu ile ilgili temel bilgileri kısaca özetliyeyim:

Gebelikte ilaçların absorpsiyonu

Gebelikte gastroentestinal sistemin hareketleri azalır ve buna bağlı olarak midenin boşalma zamanı uzar. Bu değişiklik, salicylate'lar gibi mideye absorbe olan ilaçların daha çok kana geçmelerine yol açar. Midede absorbe olmayan ilaçların ise etkileri daha geç ortaya çıkacaktır.

Yapılan araştırmalar, su ve tuzlu su'nun mideden absorpsiyonun da önemli bir gecikme olmadığını ortaya koymuştur⁹. Hipertonik şeker solüsyonu, nişastalı gıdalara oranla daha geç absorbe olmaktadır¹¹. Doğum ağrıları başlamış olan kadında midenin boşalma süresi daha da uzamaktadır.

Gebelikte ince barsak hareketleri de yavaşlar¹¹. Bunun sonucu olarak ilaçların gastroentestinal sistemi geçiş süreleri uzar ve absorpsiyon miktarı artar.

Gebelikte ilaçların vücuda dağılması

Gebe kadının plazma volümü, vücudaki sıvı ve yağ dokusu miktarı artar. Beşinci gebelik ayında plazma volümü % 20, miadına ulaşmış gebelerde ise % 50 oranında artmıştır. Akut gebelik toksikozu ve

çoğul gebeliklerde plazma volümü daha da yüksektir.

Gebelikte ekstrasellüler sıvı genellikle 1,5 litre kadar artar. Bazı olgularda bu miktar 8 litreye ulaşır. Gerek plazma volümü ve gerekse total ekstrasellüler sıvıdaki çoğalma gebeye uygulanan, suda eriyen ilaçların vücuttaki dilusyonunu etkileyecektir. Aynı şekilde, gebelikte artan yağ dokusu da, yağda eriyen ilaçların vücuttaki konsantrasyonunu ve dağılımını değiştirir. Yağ dokusundaki artış gebeliğin ilk iki trimestrinde gerçekleşir. Ortalama 2-4 kg ve bazen 10 kg gibi aşırı yağ dokusu artışı gözlenir¹¹.

Gebeliğin dolaşımdaki ilaçlara etkileri

İlaçların büyük bölümü plazma proteinlerine bağlanırlar. Dolaşımdaki ilacın proteine bağlı olan ve serbest bulunan şekilleri arasında bir denge oluşur.

Gebelikte plazma albumin konsantrasyonu azalır¹¹. Akut gebelik toksikozu söz konusu ise plazma albumin konsantrasyonu daha da düşüktür. Bu değişiklikler, uygulanacak ilacın plazmada serbest kalacak şeklinin daha yüksek oranda bulunmasına neden olur.

Bazı ilaçlar, endojen toksik metabolitlere kıyasla plazma proteinlerine öncelikle bağlanırlar. Bunun sonucu olarak dolaşımdaki endojen toksik metabolitler serbest kalarak zararlı olabilirler, örneğin, diazepam'ın enjektabl şekillerinin hazırlanmasında kullanılan sodyum benzoat, fötusa ulaştığında bilirubin reseptörlerine öncelikle bağlandığı için hiperbilirubinemi nedeni olabilmektedir. 100 mg diazepam türevinin damar yolu ile verilmesinin, böylesine bir sonuca yol açabileceği gösterilmiştir¹⁰.

Gebelikte ilaçların karaciğerde metabolizması

Gebelik sırasında insan karaciğerinde kan akımında artış gözlenmemiştir. Tersine bromsulfonythalein klirensi azalmaktadır¹⁵. Diğer taraftan, östrojen etkisi ile intrahepatik cholestasis oluşur. Bu olay, vücuttan safra ile çıkan ilaçların atılımını geciktirecektir.

İlaçların plasenta transferi

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi

Gebe kadının dolaşımındaki ilaçlar plasentadan pasif diffüzyon ile geçerler. Bir maddenin plasental diffüzyon hızının fazla olması, toksik etkisinin daha çok olacağı anlamını taşımaz. İlacın molekülünün ufak olması ve yağda erime yeteneğinin fazlalığı fötusa ulaşma olasılığını artırır.

Gebelikte ilaçların ekskresyonu

Gebelikte renal plazma akımı artarak 830 cc/dakika, glomerüler filtrasyon miktarı % 75 artarak 170 cc/dakika olur¹⁰. Bu değişiklikler idrarla çıkan ilaçların atılımını hızlandırır.

İLAÇLAR VE TERATOJEN ETKİ

önemli konjenital anomali olasılığı bütün doğumlarda % 2-3 kadardır. Basit konjenital anomalilere % 9 oranında rastlanmaktadır. Bu konjenital anomalilerin oluşmasında ilaçların ne kadar payı olduğu bilinmemektedir².

İlaçların eşdeğerde teratojen etkilerinin olması söz konusu değildir. Thalidomide gibi teratojen etkisi yüksek bir ilaç dahi uygulama yapılmış gebelerin doğurdukları bebeklerin ancak % 25'inde konjenital anomali etkeni olmuştur. Kesin teratojen oldukları bilinen maddelerin, bu sonuca yol açmaları doza bağlıdır. Son yıllarda gebelere çok çeşitli ilaçlar uygulanmış olmasına karşın, malformasyon oranlarında belirgin bir artış saptanamamıştır³⁹.

Diğer taraftan, fötusun teratojenlere duyarlılığı, genetik yapısı, gebenin yaşı, beslenme durumu ve geçirdiği hastalıklar ile ilgili olarak önemli farklar gösterir. Böylece, aynı teratojen bir fötusu çok etkilerken, bir diğerinde hiç bir değişikliğe yol açmayabilir.

Teratojenlerin belirli bir anomaliye yol açmaları zorunlu değildir, önemli olan ilaç uygulaması yapılırken fötusta organogenezin bulunduğu aşamadır. Nitekim kesin teratojen olan bir madde, gebeliğin 1,2 ve 3. trimesterlerinde farklı anomalilere neden olabilmektedir.

Diğer bir özellik, aynı teratojenin ayrı anomalilere sebep olabilmesi yanında, aynı teratojenlerin benzer konjenital anomalilerin oluşmasını hazırlayabilmeleridir.

İlaçların fötusa etkileri düşünülürken, aslında zararsız olan iki maddenin birlikte uygulanmaları halinde teratojen veya zararlı olabilecekleri unutulmamalıdır.

İLAÇLARIN GEBELİK AYI İLE İLİŞKİLERİ

Zigotun oluşmasından implantasyona kadar geçen süre içinde zararlı olabilecek maddeler ya embryo'nun ölümüne yol açarlar veya embryo'yu hiç bir şekilde etkilemezler. Bir başka deyimle bu dönemde embryo üzerinde ilaç veya radyasyonun etkisi ya hep ya hiçtir. Embryo'yu oluşturacak doku farklılaşması gebeliğin ikinci haftasında başlar ve 8 haf-

ta süre ile devam eder. Organogenezin devam ettiği bu süreçte ilaçlara bağlı önemli anomaliler zuhur edebilir. Böylesine bir olay çoğu kez embryo'nun ölmesine ve abortion'a neden olur. Gene bu dönemde fötusun bazı ilaçların ve radyasyonun etkisinde kalması ilerki yıllarda kanser olasılığını arttırmaktadır. Nitekim, gebeliğin ilk trimestrinde diethylstilbestrol uygulanması halinde doğacak kız bebeklerde vajen kanseri olasılığı artmaktadır⁴. Sitotoksik ilaçların aynı sonuca yol açabileceğini düşündüren olgular vardır⁴³. Sigara tiryakisi olan kadınların doğurdukları bebeklerde ilerki hayatlarında tümör olasılığının arttığı bildirilmiştir¹³. Gebeliğin ilk aylarında radyasyona maruz kalmış bebeklerde çocukluk çağında malign hastalıklara rastlama oranı artmaktadır³.

İlk trimesterden sonra ilaçlar önemli yapısal anomalilere yol açmazlarsa da fötusun gelişmesini ve organlarının fonksiyonel aktivitesini saptırabilirler. Gelişmekte olan dokular, ilaçların farmakolojik ve toksik etkilerine daha duyarlıdır. Bu bakımdan tedavi dozunda uygulanan maddelerin de fötusa zarar vermeleri mümkündür.

Santral sinir sistemine etki yapan çeşitli ilaçların prenatal dönemde uygulanmaları sonucu sinir hücrelerinin oluşmasının kısıtlandığı ve ilerki hayatta davranış bozukluklarının oluştuğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir⁵.

İLAÇLARIN İNTRAUTERİN HAYATTA ALIŞKANLIĞA YOL AÇMALARINI

Narkotik alışkanlığı olan gebelerde tıbbi ve obstetrik komplikasyon oranı yüksektir. Premature ve dismature doğum oranı artar. Yeni doğanda fizik ve mental gelişme bozulmuş bulunabilir. İn utero hayatta narkotik alışkanlığı oluşan bebek, doğduğunda irritabilité, tremor, adele tonüsünde artış, takipne, huzursuzluk, konvulsiyon, çılgık tarzında ağlama gibi belirtiler gösterebilir. Dehidratasyon ve dolaşım yetmezliğine bağlı ölüm görülebilir. Eroin ve morfine oranla daha az olmakla beraber, methadone ile de benzer sonuçlar ortaya çıkabilir. Belirtiler, genellikle doğumu izleyen ilk 24 saatte görülür.

Narkotik alışkanlığı olan gebelerde ilacın ani olarak kesilmesi fötusta ilaç çekilme belirtilerine veya ölüme yol açabilir.

Penzocine, propoxyhene ve codeine gibi ilaçlar da in utero alışkanlık nedeni olabilirler. Ayrıca barbituratlar, antikonvulsifler, antihistaminikler, diphenhydramine ve hydroxyzine kullanan gebelerin taşıdıkları fötusta veya doğurdukları bebeklerde ilaç çekilme belirtileri oluşabilir, irritabilité ve hiperekstasyon başlıca çekilme belirtileridir.

İLAÇLARIN SÜTLE BEBEĞE ULAŞMALARI

Lohusalann kullanabileceği ilaçların büyük bir kısmı sütle bebeğe geçebilir. Bu tür ilaçların bebeğe zarar vermeleri belli başlı 4 faktöre bağlıdır:

- a) İlacın sütteki konsantrasyonu,
- b) Bebeğin günde emdiği süt miktarı (normalde ortalama 750 cc. dir),
- c) İlacın bebek tarafından sindirilmesi,
- d) Bebeğin aldığı ilacı atabilme yeteneği.

İlaçların süte geçmeleri için genellikle iyonize olmamaları gerekir. İlacın lipidde erime ve süt içindeki proteinlere rölatif olarak bağlanma yetenekleri, ilacın sütteki konsantrasyonunu artırır.

Plazma ile kıyaslandığında sütün reaksiyonu asittir. Bu bakımdan ilaçlar sütte bulunan proteinlere, plazmada bulunan proteinlere oranla daha az bağlanırlar. Sonuç olarak, hafif bazik olan ilaçların sütteki konsantrasyonu daha yüksek olur.

Süte geçen ilaç miktarını herşeyden önce lohusaya verilmiş olan doz etkiler. Eğer, ilaç vücut dokularına yaygın olarak dağılıyorsa, verilmiş olan doz yüksek olsa bile, ilacın plazma konsantrasyonu düşük olur. Buna bağlı olarak sütteki konsantrasyonu da az olur. Tersine vücuda kısıtlı dağılılabilen ilaçların plazma ve sütteki konsantrasyonları yüksek olur.

Sütteki ilaç az olsa dahi, günde 600 - 1000 cc süt emen, 3-4 kg ağırlıktaki bir bebekte ilacın etkili doza ulaşması mümkündür. Diğer taraftan, bebeklerin ilaçları itirah etme yetenekleri kısıtlıdır. Buna bağlı olarak küçük dozdaki ilaçların bile bebeğin vücudunda birikmesi olasıdır. Prematüre bebeklerde bu tehlike daha fazladır.

UYGULAMA ALANI GENİŞ BAZI MADDELERİN FÖTUS VE YENİDOĞAN ÜZERİNDEKİ YAN ETKİLERİ

Alkol

Aşırı alkol alan gebelerin bebeklerinde cranio-fascial anomali, mental gerilik, intrauterin ve post-natal gelişme geriliği, önemli konjenital anomali oranlarında artış görülür. Belirgin klinik tablo gösteren olgularda *fötal alkol sendromu* deyimini kullanılır²². Sendromun inkomplet şekilleri de vardır. Fötal alkol sendromu olasılığı, alınan alkol miktarına paralel olarak artar. Hanson, günde 60 cc konsantre içki (viski, rakı, votka, vs) alan bir gebenin doğuracağı bebekte fötal alkol sendromuna rastlama olasılığını % 10 olarak bildirmiştir¹⁶. Kronik alkolik olanlarda bu oran % 40'a yükselmektedir. Ayrıca, 2. trimestr düşüklerinde artış olduğu da bildirilmiştir¹⁷.

Alkolün bebek üzerindeki olumsuz etkisinin doğrudan mı yoksa dolaylı mı olduğu bilinmemektedir. Alkolün yıkımı ile ortaya çıkan acetaldehide'in zararlı olabileceği üzerinde durulmuştur. Acetaldehide vücutta aldehide dehydrogenase tarafından indirgenir. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar (disulfiram, metranidazole, fürozolidone, procarbazine, vs) kullanılan gebelerin az miktarda alkol alsalarda, taşıdıkları

ları fötusun etkilenebileceği düşünülmüştür. Aşırı alkol etkisinde kalan bebeklerde macrocytosis'e daha çok rastlanmaktadır.

Alkolik annenin doğurduğu bebekte, alkol çekilme reaksiyonları görülebilir²⁴. Alkol sütle bebeğe geçer. Bebekte reaksiyona yol açabilmesi için aşırı miktarda alınmış olması gerekir. Halsizlik ve uyku eğilimi başlıca belirtilerdir. Alkolik anne tarafından beslenen bir bebekte psödo Cushing sendromu bildirilmiştir.

Gerek gebelik ve gerekse lohusalık sırasında seyrek ve az miktarda alınan alkolün bebeğe zararı yoktur. Fakat, diet'e kalori olarak katkısı dikkate alınmalıdır.

Aminoglycoside'ler: (gentamicin, kanamycin, streptomycin, tobramycin)

Bu grup ilaçların erişkinde oto-toksik oldukları bilinmektedir. Fötusa ilişkin etkilerine ait yeterli bilgi yoktur. Gebelikte streptomycin uygulanması halinde doğacak bebeklerin % 15'inde 8. kafa çiftinde harabiyet olduğu saptanmıştır. Olay dengeden çok işitme yeteneğini etkilemektedir. Basit işitme azlığı ile kesin sağırılık arasında değişen çeşitli olgular bildirilmiştir²⁹. Bu bulgular gebelikte streptomycin kullanılmasının tehlikeli olduğunu kabul ettirecek niteliktedirler.

Gentamicin ve tobramycin, kanamycin'den daha az toksiktirler. Gebenin hayatı açısından kullanılan zorunlu olduğu hallerde, bu guruba giren ilaçlar için endikasyon vardır. Kanda ulaşıtkılan maximum değerlerin izlenmesi gerekir.

Aminoglycosid'ler süte geçerler, fakat bebeğin gastroentestinal sisteminden absorbe edilmedikleri sanılmaktadır. Bu açıdan oto-toksik olmaları tehlikesi yoksa da barsak florasını bozup diare nedeni olabilirler.

AntibakteryeJ ilaçlar:

Ampicillin ve cefazolin'in gebelerde daha düşük plazma düzeyi oluşturdukları saptanmıştır³³. Hemen bütün antibakteryel ilaçlar plasentayı geçer ve sütle salgılanırlar. Fötus üzerinde teratojen etkileri belirlenmemiş olmakla beraber, son derece gerekli olmadıkça fötal organogenezin gerçekleştiği dönemlerde gebelere uygulanmamalıdır.

Aşağıda sıralayacağımız antibakteryel ilaçların gebelere verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.

1. Tetracycline'ler. Kalsiyum ile birleşerek diş taslaklarına yerleşir ve 22. gebelik haftasından sonra dişlerde pigmentasyon bozukluğuna yol açarlar. Çeşitli derecelerde kemik hipoplazisine yol açabildikleri bildirilmiştir. Gebenin karaciğerinde harabiyet nedeni olabilir.

2. Sulphonamide'ler: Miada yaklaşan gebeye verildiklerinde, bilirubin taşıyan plazma proteinlerine öncelikle bağlandıkları için, serum bilirubin değerini

arttırıp, ikter ve kernikterus nedeni olabilirler. Prematüre bebeklere daha tehlikeli olurlar.

3. Cotrimoxazole: Trimethoprim ve sulphenamide bileşiği cotrimoxazole folik asit antagonisti olduklarından fütusa zararlıdır. Özellikle gebeliğin 1. ve 3. trimestrelerinde daha çok risk söz konusudur.

GEBELİKTE UYGULAMA ALANI OLAN ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR ŞUNLARDIR:

1. Benzyl penicillin: Spektrumu dardır. Allerji ve anaflaksi nedeni olabilir.

2. Flucloxacillin: Aktivitesi kısıtlı olmakla beraber, penisilinaz üreten stafilokoklara etkindir.

3. Amoxycillin: Aktivitesi ampicillin'e benzer, fakat, daha etkindir.

4. Yeni penisilin türevleri: mezlocillin, azlocillin, piperacillin gibi türevler gram negatif mikroorganizmalara ve Pseudomonas'a daha etkindirler. Fütusa etkileri bilinmemektedir.

5. Cephalosporin'ler: Allerjik reaksiyonları azdır. Cephaloridine nefrotoksik olabilir. Cefuraxime ve cefoxitin bakteroidlere daha etkindirler.

6. Nitrofurantoin ve nalidixic asit: üriner sistem infeksiyonlarında etkindirler. Gebeliğin son döneminde veya laktasyon sırasında kullanılmaları halinde yeni doğanda hemolitik anemiye yol açabilirler.

Anestetikler:

Gebeliği sürecinde anestezi uygulayanlarda abortion oranında artış olduğu bilinmektedir. Bu kadınlann doğurdukları bebeklerde konjenital anomali oranında artış gözlenmemiştir⁴⁶. Özellikle azot protoksinin folate metabolizmasında yeri olan B₁₂ vitaminin aktivitesini inhibe ederek düşüklere neden olabileceği bildirilmiştir.

Gebeliğin ilk trimestrinde azot protoksin veya halothane anestezisi uygulananlarda abortion oranı artmaktadır. Bu olgularda konjenital anomali eğilimi belirlenmemiştir. Lakin, organogenezin gerçekleştiği 3-12. gebelik haftalan arasında genel anesteziden kaçınılması tavsiye edilmektedir.

Trichlorethylene mutogen bir maddedir.

Hipoksi, hiperkapni ve hipotansiyon engellenmediği takdirde genel anestetiklerin büyük bir bölümü tehlikesiz olarak kabul edilmektedir.

Doğumda lokal anestetiklere bağlı olarak bebek hipotoni, apne, bradikardi ve konvulsiyon görülebilir.

Antiemetikler:

Bu guruba giren ilaçlar genellikle fetal organogenezin gerçekleştiği dönemde uygulanırlar. Cyclizine, meclozine, dicyclomine, pyridoxine gibi antiemetiklerin teratojen olmadıkları belirlenmiştir.

Sadece, diphenhydramine'e bağlı yank damak olguları bildirilmiştir.

Antikoagülanlar.

Ağız yolu ile antikoagulan almak zorunda olan gebelerde fetal mortalite oranı % 10-30 olarak bildirilmiştir¹⁸. Tejani, oral antikoagulan kullanan 32 gebeden 11'inde fetal veya neonatal ölüm ve 3'ünde ise önemli konjenital anomali oluştuğunu bildirmiştir⁴⁴. Hail, coumarin derivesi kullanan 418 gebeden % 65'inde normal doğum olduğunu bildirmiştir¹⁵. Geri kalan vakalarda hemoraji, *warfarin embryopati* si, santral sinir sistemi defektleri ve spontan abortion görülmüştür.

Gebeliğin 6-9. haftalan arasında warfarin alanlarda embryopati olasılığı % 8 olarak bildirilmiştir. Başlıca özellikleri burnun eğer şeklinde olması, frontal kemikte bombeleşme (bosse), boy kısalığı ile birlikte epifizlerde noktalanma (Conradi-Hunerman Sendromu) dur. İlerki hayat döneminde başkaca problemlere rastlanmamaktadır¹².

Gebeliğin 2 ve 3. trimestrinde coumarin derivesi ile tedavi edilen gebelerin doğurduktan bebeklerde SSS anomalileri, mental gerilik ve körlük oluşabilir. İntrakranyal kanama sonucu SSS'nin kısmen veya tamamen harap olması olasılığı vardır. Doğumun yaklaştığı dönemde antikoagülasyon tedavisinde olan gebelerin bebeklerinde hemoraji görülebilir.

Bu bilgilerin ışığında, coumarin derivesi gebelik sırasında, mümkünse kullanılmamalıdır. Zorunlu hallerde ise 6.-10. gebelik haftalarında ve doğumun beklendiği dönemde ara vermek şartı ile kullanılabilirler.

Heparin plasentayı geçmediği için fütusa teratojen etkisi yoktur. Bu açıdan tromboemboli söz konusu olan gebelerde tercih edilen antikoagülandır. Fakat, kalp kapakçıkları ile ilgili ameliyat geçirmiş olan gebelerde arzu edilen sonucu sağlayamaz. Bu olgularda warfarin kullanma zorunluluğu vardır. Heparine bağlı hemorajik komplikasyonlar, in utero ölüm, post partum kanama bildirilmiştir.

Phenindione, ethyl biscoumacetate sütle yeni doğana geçerek hemoraji nedeni olabilirler. Warfarin süte çok az geçer. Heparin ise hiç geçmez.

Antikonvulsifler:

Gebeliği sürecinde antikonvulsif almak zorunda olan kadınlann bebeklerinde malformasyon olasılığı 2-3 misli artmaktadır⁴. Yank damak, kalp anomalileri, basit iskelet defektleri başlıca konjenital malformasyonlardır. Phenytoin kullanan gebelerin bebeklerinde *fetal hydentoin sendromu* na rastlanabilir. Bu sendromun başlıca özellikleri craniofacial anomali, tırnak ve parmak hipoplazisi, mikrosefali, mental gerilik ve intra uterin gelişme geriliğidir.

Trimethadione, diğer antikonvulsiflere kıyasla daha etkin teratojen olup özel bir sendroma yol açar.

Phenobarbitone'un etkisi ise sınırlı olup, phenytoine'e oranla daha az tehlikelidir.

Antikonvulsif ilaçların teratojen etkilerini folate metabolizmasını saptırarak gerçekleştirdikleri ileri sürülmüştür. Phenytoine, phenobarbitone ve primidone gibi ilaçları uzun süre kullananlarda eritrosit folate değerlerinin azaldığı ve konjenital malformasyonlara daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Bu açıdan epilepsi tedavisi gören gebelere folik asit verilmesi öngörülmektedir.

Gebeliğin son aylarında phenytoin ve barbiturate tedavisinde olan gebelerin bebeklerinde vitamin K yetersizliğine benzeyen bir koagülasyon bozukluğu olmaktadır. Gebeye doğum sırasında, bebeğe ise postnatal ilk 24 saatte K vitamini vererek bu komplikasyon önlenabilir. Sütle bebeğe geçen antikonvulsifler bebekte halsizlik nedeni olurlar.

Antitiroid ilaçlar:

Bu grup ilaçlar plasentayı geçerek fetal tiroidi bloke ederler ve fetal hipotiroidizm, TSH salgılanmasında artış ve guvatr nedeni olurlar. Propylthiouracil, fötusta mutlaka guvatra yol açmaz. Guvatr oluşmasının uygulanan ilacın dozuna bağımlı olmadığı saptanmıştır. Guvatr veya hipotiroidizm belirtileri görülmeyen bebeklerin kordon kanında TSH değeri yüksek bulunabilir. Bu bulgu spontan olarak, kısa zamanda kaybolur²⁸.

Thyroxine plasentadan pek az geçer. Tri-iodothyronin plasentayı kolayca geçerse de antitiroid ilaçların fötusun tiroidinde oluşturacakları zararları önleyemez. Methimazole saçlı deri defektlerine ve aplasia cutis'e yol açabilir. Uzun süre propranolol tedavisi gören hipotiroidili gebelerin bebeklerinde apne, hipoglisemi, bradikardi ve intrauterin gelişme noksanlığı görülebilir.

Fetal tiroid 14. gebelik haftasından itibaren iodu konsantrasyon etmeye başlar. Bu dönemden sonra gebeye radioactive iod verilmesi halinde fetal tiroid harap olur. Bazı öksürük ilaçlarında bulunan iod türevlerinin fetal tiroidi olumsuz etkilemesi mümkündür.

Propylthiouracil süte pek az geçer, yeni doğanı etkilemez. Yüksek doz methimazole tedavisi gören annelerin bebeklerinde tiroid fonksiyonu bozulabilir.

Aspirin:

Uzun yıllardanberi ve geniş ölçüde uygulama alanı bulmuş olan bu ilacın teratojen etkisi yoktur²⁹. Prostaglandin sentezini inhibe etmesi açısından diğer non-steroid anti-inflamatuvar maddeler gibi, gebeliğin son aylarında sürekli ve yüksek dozda kullanılması halinde postmaturite veya uzun süren travaya yol açabileceği bildirilmiştir⁷. Aspirin süte geçer. Yüksek dozda uygulanması halinde özellikle K-vitamini noksanlığı olan bebeklerde hipoprotrombinemi nedeni olabilir.

Barbiturate'lar:

Çok uzun zamandanberi kullanılmakta olan bu ilaçların teratojen etkileri görülmemiştir. Gebeliğin son aylarında verilmeleri halinde K vitamini ile giderilebilen bir koagülasyon defektine yol açabilirler. Sütle bebeğe geçer ve uyku haline neden olurlar.

Benzodiazepine'ler: (Chlordiazepoxide, chlozapate, diazepam, nitrazepam, oxazepam)

Doğum sırasında 30 mg. dan fazla uygulanan diazepam neonatal hipotoni, hipotermi, Apgar değerlendirmesinde azalma, emme refleksinde gerileme nedenidir. Fetal distress söz konusu ise daha düşük dozlar da zararlı olabilir. Gebeliğin son aylarında devamlı diazepam kullanan kadının doğuracağı bebekte 2 hafta kadar devam eden uyku hali ve hipotoni görülebilir. Gebeliğin ilk aylarında devamlı benzodiazepine kullanan gebelerin bebeklerinde kurt ağzı ve genel olarak malformasyon olasılığında artış bildirilmiştir³⁰.

Bu grup ilaçlar süte geçer. Dozun az ve seyrek olarak tekrarlanması zararsızdır.

Beta-adrenerjik antagonistler:

Gebelikte propranolol uygulanmasının zararsız olduğunu bildirenler yanında¹², bradikardi, hipoglisemi, respiratuvar distress ve intrauterin gelişme geriliğine yol açabileceğini ileri sürenler vardır³⁵, intra uterin gelişme noksanlığı ile beta adrenerjik antagonistler arasında doğrudan bir ilişki kurulamamıştır. Aşırı hipertansiyon, plasenta! yetmezliğe ve bu sonuca yol açabilir. Beta adrenerjik antagonistler, bu olgularda plasental yetmezliği daha da artırırlar.

Propranolol, doğumda uterus aktivitesini artırır. Isoxsuprine gibi beta adrenerjik uyancılann etkisini bloke eder.

Beta sempatomimetik ilaçlar:

Premature doğumları engellemek amacı ile yüksek dozda ve uzun süreli uygulandıklarında fötusta kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlara yol açabilirler. Corticosteroid ve indomethacin gibi ilaçlarla birlikte verildiklerinde risk daha da artar. Diabetlilerde hiperglisemi ve ketoasidoz nedeni olabilirler.

Chloramphenicol:

Bölünen hücrede protein sentezini inhibe eder. Kemik iliğinde aplazi nedeni olabilir. Fötusta *grey sendrom* a yol açar. Bu bebeklerde doğumdan bir kaç gün sonra hipotermi, adele tonüsünde azalma ve ciltte kül rengi dikkati çeker.

Sütle bebeğe geçip benzer tablo oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Clomiphene:

Gebelik sırasında clomiphene uygulanmasına bağ-

lı, yeni doğanda nöral tüp defekti bildirilmiştir. Büyük çaptaki araştırmalar konjenital anomali olasılığında artış göstermemektedir. Varsa dahi riskin ufak olduğu kabul edilmektedir.

Corticosteroid'ler:

Adrenal steroidlerinin teratojenik etkileri memeli hayvanlar arasında önemli farklar göstermektedir. Sıçanda yarık damak, tavşan lotusunda kalp anomalilerine yol açabilirler. Fare ve maymunda ancak farmakolojik dozlarla anomali meydana getirilebilmiştir. İnsanlara tedavi dozunda uygulandıklarında teratojen etki saptanamamıştır. İnsanlara farmakolojik dozların verilmesi, düşük, intrauterin ölüm ve prematüre doğum nedeni olabilmektedir. Bu fütuslarda konjenital anomali görülmemiştir. Gebeliğin ilk trimestrinde çok yüksek doz corticosteroid kullanmış olan gebelerin bebeklerinde yarık damak oluşmuştur. Yarık damak oluşma olasılığı % 01 olarak bildirilmiştir. Diğer taraftan, corticosteroid'lerin konjenital anomali olasılığını arttırmadıkları kabul edilmektedir³⁶. Steroid tedavisi gören gebelerde abortyon oranında % 2 artış saptanmıştır. Bütün gebelik sürecinde günde 10 mg prednisone tedavisi gören kadınların doğurdukları bebeklerin % 13,9'unun gününe göre küçük oldukları belirlenmiştir³⁸. Sıçanlarda da benzer sonuç elde edilmiştir. Her ne kadar steroidler intra uterin gelişmeyi kısıtlıyorlarsa da, gebede mevcut ve steroid tedavisi gerektiren hastalıkların, fütusun gelişmesi açısından daha büyük sorunlara yol açtıkları unutulmamalıdır.

Steroid tedavisinin erken doğuma yol açması tartışılmakta olan bir konudur. Verilen rakamların % 2 - 7 arasında değişmekte olup, bütün gebeliklerde prematüre doğuma rastlama olasılığında istatistik açıdan önemli bir fark göstermemektedir.

Steroid tedavisine bağlanan intrauterin ölüm oranları % 1-23,6 arasında değişmektedir. Günümüzde bu tür ölümlerin uygulanan ilaçtan çok, ilaç uygulanmasını gerektiren hastalığa bağlı oldukları kabul edilmektedir.

Prematüre doğumlarda respiratuvar distress sendromunun önlenmesi için steroid uygulanmasının sağladığı yarar, maternal infeksiyon olasılığının artmasına rağmen, bu tür tedaviyi haklı kılmaktadır³⁹⁻⁴².

Nadir olarak, gebelikte cortisol tedavisi görenlerin bebeklerinde adrenokortikal yetmezlik görülebilir. Yeni doğanda kusma, dehidratasyon, tuz kaybı veya hipoglisemi krizleri mevcutsa adrenokortikal yetmezlik olasılığı araştırılmalıdır.

Respiratuvar distress sendromu tedavisi için steroid tedavisine alınmış olan bebeklerin takibinde 4 yıl içinde Fizik ve mental açıdan bir sapma görülmemiştir.

Tedavi dozunda prednison sütte az miktarda geçer, fakat buna bağlı olarak yeni doğanda önemli

bir değişiklik gözlenmemiştir³³. Sütte geçen prednison miktarı % 0,07-0,23 olarak bulunmuştur.

Cytotoxic ilaçlar:

Bu tür ilaçlar mitoz olayını etkilediklerine göre, özellikle gebeliğin ilk trimestrinde uygulanmaları halinde fütusun gelişmesini saptırabilir, düşük ve konjenital anomali nedeni olabilirler. Methotrexate gibi folik asit antagonistleri en tehlikeli gurubu oluştururlar. Bisulphan ve cyclophosphamide gibi alkylating ajanların riski daha azdır. Böbrek transplantasyonlarından sonra uygulanan azothioprine'in konjenital anomali etkeni olmadığı sanılmaktadır.

Gebelikten önce uygulanmış cytotoxic ilaçlara bağlı olarak konjenital anomali olasılığında artış gözlenmemiştir. Buna karşın, gebelikte uygulanan cytotoxic ilaçların fütusun kromozom yapısını bozarak ilerki jenerasyonlarda anomalilere yol açmaları olasılığı vardır.

Cytotoxic ilaç alan annelerin bebeklerine meme vermeleri sakıncalıdır. Sütte geçen cyclophosphamide'in bebekte nötrojeni'ye yol açtığı bildirilmiştir.

Dapsone:

Immature eritrositlerde hemolize neden olabilir. Sütte yeni doğana ulaşarak hemolitik anemiye yol açtığı bildirilmiştir. Bu tehlike glucose-6-phosphate dehydrogenase yetmezliği olan bebeklerde daha fazladır.

Diazoxide:

Doğum sırasında uygulandığında uterus kontraksiyonlarını inhibe eder. Bu etki oksitosin ile önlenemez. Gebelik sürecinde uzun süre uygulanmasına bağlı olarak yeni doğanda alopecia, glukoz toleransında sapma olur. Preeklampatik gebelere verildiğinde utero-plasental dolaşım yavaşlar ve lotusta bradikardi olur. Hipertansiyonlu gebelere verilmemelidir.

Ephedrine:

Sütte yeni doğana geçebilir, iritabilite ve uyku bozukluklarına yol açar.

Ergotamine:

Sürekli uterus kasılmasına neden olduğu için gebelere verilmez. Sütte yeni doğana geçerek kusma, diare, dolaşım bozukluğu ve konvulsiyonlara sebep olduğu bildirilmiştir.

İndomethacine:

Fötal prostaglandin sentezini inhibe ederek ductus arteriosus'un in utero olarak kapanmasına, pulmoner arter basıncının artmasına, a. pulmonaris'in media tabakasının hipertrofinesine sebep olabilir.

Sütte yeni doğana geçerek konvulsiyon oluşturabilir.

İod'lu ilaçlar:

Bazı öksürük ilaçlarının içinde bulunan bu tür maddeler, fetal tiroidi etkileyerek neonatal guvatr ve hipotiroidizme neden olabilirler. Sütle yeni doğana geçerek benzer sonuçları hazırlayabilirler.

Lithium:

Teratojen olma olasılığı yüksektir. Gebeliğin ilk trimestrinde lithium tedavisi gören kadınların doğurdukları bebeklerde başta kalp olmak üzere büyük damarları ilgilendiren çeşitli konjenital anomalilere rastlanmıştır. Gebeliğin son aylarında kullanıldığında yeni doğanda hipotoni ve siyanoz etkeni olur. Ayrıca, lithium'a bağlı guvatr, hipotiroidizm, nefrojenik diabetes insipidus ve dehidratasyon bildirilmiştir.

Sütle yeni doğana geçerek hipotoni, letarji ve siyanoz yapabilir.

Narkotik analjezikler:

İn utero hayatta narkotik alışkanlığı olabilir. Doğumla birlikte ilaç çekilme belirtileri ortaya çıkar. İritabilite, tremor, adale tonüsünde artma, takipne, huzursuzluk, konvülsiyon başlıca belirtilerdir.

Bu guruba giren ilaçlara alışkanlığı olan gebenin ilaçtan kesilmesi fütüsta çekilme kanamalarına neden olabilir. Fetal distress ve ölüm görülmüştür.

Sütle bebeğe geçebilirler. Yüksek doz alan kadınlarda bebeklerinde alışkanlık ve ilacın kesilmesi ile çekilme belirtileri oluşabilir.

Nikotin:

Hayvan deneyleri ile nikotinin utero-plasental dolaşımı azalttığı gösterilmiştir. Gebelik sürecinde günde 1 adet sigara içilmesinin doğacak bebeğin vücut ağırlığını 10 gram azaltacağı hesaplanmıştır.

Nikotin sütle bebeğe geçer. Süt miktarını azalttığı, bebekte dış etkenlere duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir.

Nitrofurantoin:

Immature eritrositlerde hemolize yol açabilir. Sütle bebeğe geçerek, özellikle glucose-6-phosphate dehydrogenase yetersizliği varsa hemolitik anemi nedeni olabilir.

Oksitosin:

Orta derecede antiüretik etkisi vardır. Yüksek dozda verilmesi halinde su intoksikasyonuna yol açabilir²⁶. Bu açıdan kalp hastalannave akut gebelik toksikozu olanlara uygulanması dikkati gerektirir. Oksitosin ile neonatal sarılık ilişkisi saptanmıştır. Oksitosin infüzyonu yapılan gebelerin bebeklerinde, kordon kanında eritrosit de formasyonu ve hemoliz olduğu saptanmıştır²⁷. Kiinik açıdan bu tür hemoliz fazla önem taşımamaktadır.

Oral kontraseptifler:

Gebelere belli başlı 3 nedenle bu guruba giren ilaçlar veya benzerleri verilmektedir. Gebeliğin henüz teşhis edilmemiş olduğu bir dönemde oral kontraseptif uygulanmasına devam edilmiş olabilir. Adeti geciken kadınlarda, gebelik testi yerine, östrojen ve progesteron içeren ilaçlarla hormon çekilme kanaması araştırılmaktadır. Ayrıca, günümüzde uygulama alanı olmamakla beraber, düşüğü önlemek amacıyla bu guruba giren ilaçlar gebelere verilmektedir.

Erken gebelikte sex steroidlerinin uygulanmasına bağlı olarak yeni doğanda *VACTERYL* sendromunun oluşabileceği bildirilmiştir (vertebra anomalileri, anüs, cardiovascular sistem, trachea, oesophagus, renal traktüs ve bacakları ilgilendiren "limb" anomalileri).

Gebelik testi olarak uygulanan östrojen ve progesteron kombinasyonlarına bağlı olarak yank damak ve bacakların kısa kalması gibi anomalilere rastlanır.

Gebe iken oral kontraseptif alan kadınların doğurdukları bebeklerde nöral tüp defektlerinde % 0,63 artış olduğu bildirilmiştir. Bu ve benzeri bulgular, gebelikte oral kontraseptif almış olanlarda terapötik abortion'u gerekli kılmamaktadır.

Gebelik teşhisi için hormonların kullanılması demode olmuş bir uygulamadır. İlaçların fetal anomali oranını çok az arttırma tehlikesi olduğuna göre bu tür yöntemlerden vazgeçilmesi haklı görülebilir.

19-nor steroid türeviden olan norethisterone ve norethynodrel dişi fütüsta kliteromegali ve labioskrotal kıvrımlarda füzyon nedeni olabilirler. Gebelikte gestagen verilmesi zorunlu ise androjenik olmayan progestogenlerin, örneğin 17-alfa-hidroxyprogesteron türevlerinin tercih edilmesi doğru olur.

Gebelikte uygulanan stilboestrol etkisinde kalan dişi fütüşlarda vajinal adenosis, servikal erozyon, vajende transvers fibröz bandlar, uterus anomalileri ve vajende adenokarsinom görülmüştür^{19,24}.

Androjenlerin dişi fütüsta maskülinizasyona yol açmaları mümkündür.

Diğer ilaçlar:

Bu başlık altında, gebelikte uygulandıklarında fütüsa zarar verdiklerine dair literatür bilgisi olan bazı ilaçlara değineceğiz.

Prostaglandin inhibitörleri yeni doğanda pulmoner hipertansiyon ve ölüm nedeni olabilirler. Prematüre doğumu önlemek amacıyla etanol tedavisi görenlerin bebeklerinde SSS depresyonu, Apgar değerdirmesinde düşüş, respiratuvar distress sendromu ve neonatal ölüm görülebilir. Bu bulgular etanolün bu amaçla uygulanmasını gereksiz kılacak niteliktedir.

Gebelikte diüretik ve indirekt vazodilatatör olarak uygulanan tiazide türevleri fütüsta elektrolit

denmesini bozarlar, plasental steroidogenezi azaltırlar ve neonatal trombopeni nedeni olabilirler. Gebelikte antihipertansif olarak uygulanabilecek santral sempatik inhibitörlerden clonidine'in ve adrenerjik nöron bloke edicilerden bethanidine, guanethidine, bretylium ve debrisoquine'in fötusa yan etkilerinin olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Gene antihipertansif olarak kullanılan adrenoressetör bloke edicilerden propranolol yanında metoprolol ve labetalol'un fötusta hipoglisemi, Apgar değerlendirmesinde düşme, fetal bradikardi ve neonatal apne nedeni olmaları mümkündür.

Cilt hastalıklarında antifungal olarak verilen griseofulvin'in sistemik olarak uygulanmasının teratojen olmadığı belirlenmişse de gebeliğin ilk trimestrinde verilmesinin tehlikeli olabileceği bildirilmektedir. Herpes simplex tedavisinde etkin olan idoxuridine, dimethylsulphoxide karışımı ciltten resorbe olarak fötusta toksik belirtilere yol açabilirler. Condylomata acuminata tedavisi için gebelikte bir antimitotik olan podophyllin fetal anomalilere yol açabilir. Psoriasis'i olan gebeye topikal olarak uygulanacak katran ve dithranol teratojen etki yapabilirler. Aynı amaçla verilecek antimitotiklerin (methotrexate, razoxane, hydroxyurea) ve azothioprine'in teratojen olmaları tabiidir. Akne tedavisi için kullanılan sistemik retinoid'lerin (tigason) ve topikal retinoid'lerin (tretinoin) teratojen oldukları hayvan deneyleri ile gösterilmiştir.

Gebelikte infeksiyonlara karşı immünizasyon geniş ölçüde araştırılmış ve kuralları belirlenmiştir. Kısaca gözden geçirecek olursak: Gebelikte BCG'nin zararsız olduğu belirlenmişse de mümkünse doğumdan sonra uygulanması ön görülmektedir. Çiçek aşısının fetal infeksiyon, abortion ve perinatal ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Bu bakımdan gebelere uygulanması sakıncalıdır. Sağlık tehlikesine maruz kalan gebelere, gebeliğin her ayında vaksinasyon

yapılabilir. Oral poliovaksininin gebelere ve taşıdıkları fötusa zararsız olduğu belirlenmiştir. Kızamıkçık vaksin virüsünün teratojen etkisi kısıtlı olmakla beraber bu tür aşılamanın gebelikte uygulanması kesinlikle kontrendikedir. Kızamık vaksinini canlı virus içerir ve gebelere uygulandığında düşük, premature doğum ve konjenital anomali etkeni olduğu bilinmektedir. Kabakulak vaksinindeki virüsün plasentaya ve fötusa ulaşabildiği saptanmış, fakat, yan etki belirlenmemiştir. Cytomegalovirus, su çiçeği ve influenza vaksinlerin gebelikte uygulanmaları ile ilgili bilgiler kısıtlı olmakla beraber, sakıncalı bulunmamaktadır.

Tifo (TAB) vaksinini gebelere intradermal olarak uygulanabilir. Tifüs ve kolera aşılannın fötusa teratojen veya zararlı etkileri bilinmemektedir. Gebelikte difteri için düşük doz abzorbe toxoid, tetanus için basit formol toxoid uygulanabilir.

Gebelikte normal immünglobulin ve spesifik immünglobulinlerin uygulanmasına bağlı fetal anomali veya zararlanma tespit edilememiştir.

Diabetli gebelerde insulin uygulanmasının fötusta olumsuz etkisi görülmemiştir. Oral hipoglisemik ajanların da zararsız oldukları sanılmakta ise de daha kesin sonuçlara ulaşılan kadar gebelere verilmemeleri tavsiye edilmektedir.

Pyrimethamine, niridazole, mebendazole, dichlorophen gibi paraziter hastalıklarda uygulanan ilaçların fötusta teratojen etki yapmaları mümkündür. Piperazine ve metranidazole'ün ihtiyatla kullanılması doğru olur.

İlaç sanayiinde çeşitli ilaçların, kapsüllerinin veya dışlarının renklendirilmesinde kullanılan azo boyalarının fötusta teratojen etki yapması muhtemeldir. Saç boyalannındaki etkili maddelerin ciltten rezorbe olarak fötusa zarar verebileceği bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Assali NS, Vaughan DL: Blood volume in pre-eclampsia. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Bellar FK sayfa: 88, Thieme, Stuttgart
2. Beeley, L: Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy, *Clinics Obs Gyn*, 8: 261, 1981.
3. Bithell, JF, Stewart, AM: Prenatal irradiation and childhood malignancy, *Brit J Can*, 31: 271, 1975.
4. Bodendorfer, TW: Fetal effect of anticonvulsant drugs. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 12: 14, 1978.
5. Bonnar, J.: Venous tromboembolism and pregnancy, *Clin Obs Gyn* 8: 455, 1981.
6. Buchan, PC: Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labour with oxytocin, *Brit Med J* ii: 1255, 1979.
7. Collins, E: Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy, *Lancet* ii: 335, 1975
8. Crowley, P: Corticosteroids in pregnancy, *J Obs Gyn* 1: 147, 1981.
9. Davison JM, Davison MC, Hay, DM: Gastric emptying time in late pregnancy and labour, *J Obs Gynaec BritCmmwlth* 77: 37, 1970.
10. Davison JM, Hytten FE: Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obs Gynaec Brit cmmwlth*, 81: 588, 1974.
11. Dunn, PM: Metranidazole and the fetal alcohol syndrome. *J Pediatrics*, 90: 630, 1977.
12. Eliahou HE: Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy, *Birt J Obs Gynaec* 85: 431, 1978.
13. Everson RB: Individuals transplacentally exposed to maternal smoking may be at increased cancer risk in the adult life, *Lancet* ii: 123, 1980.

14. Fotherby K: Metabolism of 19 nor-steroids to oestrogenic steroids, *Excerpt Med*, 1974.
15. Hall JG: Warfarin and fetal abnormality, *Lancet* i: 1127, 1976.
16. Hanson JW: The effects moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis, *J Pediatrics*, 92: 457, 1978.
17. Harlap, S, Shionon PH: Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester, *Lancet* ii: 173, 1980.
18. Henderson SR, Lund CJ, Creasman WT: Antepartum pulmonary embolism, *Am J Obs Gyn* 112: 476, 1972.
19. Herbst, AL, Robboy SJ: Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls, *Am J Obs Gyn* 119: 713, 1975.
20. Hernonen OP, Slone D: Cardiovascular birth defects and neonatal exposure to female sex hormones, *New Eng J Med* 292: 67, 1977.
21. Hytten FE, Leitch I: *The physiology of human pregnancy*, Blackwell Pub Oxford, 1971.
22. Jones KL: Outcome in offspring of chronic alcoholic women, *Lancet* i: 1076, 1974.
23. Katz FH: Entry of prednisone into human milk, *Nef Eng J Med* 293: 1 154, 1975.
24. Kaufman RH, Binder GL: Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilboestrol, *Am J Obs Gyn*, 128:51, 1977.
25. Lewis PD: Do drugs acting on the nervous system effect cell proliferation in the developing brain?, *Lancet* i: 399, 1977.
26. Liggings GC: The treatment of missed abortion by high dose syntocinon intravenous infusion, *J Obs Gyn Brit Cmmwlth*, 69: 277, 1962.
27. Lind I, Hytten FE: Blood glucose following oral ingestion of glucose, maltose and starch during pregnancy, *Proceedings of the Nutrition Study*, 28: 64, 1969.
28. Low LC, Ratcliffe WA: Intrauterin hypothyroidism due to antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis during pregnancy, *Lancet* ii: 370, 1978.
29. Mellin GW: Drugs in the first trimester of pregnancy and the fetal life of homosapiens, *Am J Obs Gyn*, 90: 1169, 1964.
30. Milkovich L, van den Berg BJ: Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development, *New Eng J Med* 291: 1268, 1974.
31. Nimmo WS, Wilson J, Prescott LF: Narcotic analgesics and delayed gastric emptying time during labour, *Lancet* i: 890, 1975.
32. Pauli RM: Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctuata, *J Pediatrics* 88: 506, 1976.
33. Pierog S, Chandavasu, O, Wexler I: Withdrawal symptoms in infants with fetal alcohol syndrome, *J Pediatrics* 90: 630, 1977.
35. Pruyn SC: Long term propranolol therapy in pregnancy, *Am J Obs Gyn* 135: 485, 1979.
36. Rajinder KS, Hawkins DF: Corticosteroids, *Clin Obs Gyn* 8: 383, 1981.
37. Refetoff S: Neonatal hypothyroidism and goitre in one infant of each of two sets of twind due to maternal therapy with antithyroid drugs, *Pediatr Pharm and Ther* 85: 240, 1974.
38. Reinisch JM: Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth, *Science* 202: 436, 1978.
39. Snider DE: Treatment of tuberculosis during pregnancy, *Am Rev Resp Dis* 122: 65, 1980.
40. Stockman R: The effects of fetal hypetbilirubinemia of parenteral administration of Valium to women in labour, *J Int Med Research* 6: 468, 1978.
41. Studd JWW, Wood SM: Serum urinary proteins in pregnancy, *Obstet Gyn Ann* 5: 103, 1976.
42. Tauesch HW: Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment, *Pediatrics*, 63: 64, 1979.
43. Taylor WF: Extrarenal Wilms tumour in an infant exposed to intra uterine phenytoin, *Lancet* ii: 481, 1980.
44. Tejani, N: Anticoagulant therapy with cardiac valve prosthesis during pregnancy, *Obs Gyn* 42: 785, 1973.
45. Tindali VR: The liver in pregnancy, *Clin Obs Gyn* 2: 441, 1975.
46. Vessey MP, Nunn JF: Occupational hazards of anesthesia, *Brit Med J* 281: 696, 1980.