

# TEMEL TIP BİLİMLERİ

## İlaçların Transplasental Geçişinde Biyolojik Mekanizmalar, Etkili Faktörler ve Teratojenik Olgular

*Prof. Dündar BERKAN\**

Maternal ve fetal kan dolaşimleri arasında türlü besin maddeleri ile su, elektrolit, mineraller, oksijen ve vitaminlerin transferini gerçekleştiren plasenta, fötusun intrauterin beslenme, solunum ve gelişim fonksiyonlarını sağlayan aktif ve otonom bir organdır. Gebeliğin devamı için gerekli bir kısım hormonlarla enzimlerin sentezini yapabilen plasenta, fetal metabolik artıkların ve zararlı maddelerin atılımı için de yararlı aktivite gösterir.

### **Anne-Plasenta-Fötüs Ünitesi**

Gebelikte anneye uygulanan ve emilerek maternal kana giren ilaçlar, annenin vücut dokularındaki kinetik değişiklikleri ve dinamik etkileri yanında plasentanın maternal kan sinusları çevresinde bulunan villus membranlarından geçerek umbilikal ven yolu ile fetal dolaşıma ulaşabilirler. İlaç dağılımındaki Anne-plasenta-fötüs ünitesi, Şekil 1'de diagramatik olarak gösterilmiştir.

### **Plasenta Membranının Yapı Özelliği ve Fonksiyonları**

Plasenta yapısı memelilerde diğer organlara oranla çok fazla tür farkı göstermektedir. İnsan fetusundaki plasenta membranı, villusların çevresindeki sinsitiyo-trofoblastik hücre tabakası ile villusların dokusu içindeki fetal-kılcal damarların çevresinde bulunan çok ince bir "endotelial" tabaka ve "villus mezenseşim dokusundan" oluşmaktadır.

Plasental aktivitenin başta gelen fonksiyonları, villus sisteminde yer alan "Sinsitiyo-trofoblastik kapiller yapı" karakterindeki membranlarda

meydana gelen "emilin" ve "atılım" olaylarıdır. Annenin kullanacağı hemen her tür ilaç, fiziko-kimyasal özelliklerine, dozuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak transplasental geçiş yapabileceğine göre, plasental-engel deyiminden söz edilmesi gerçekçi olamaz. Çünkü, yapı ve fonksiyon özellikleri nedeni ile plasental membran, maternal kandaki ilaçlar ve kimyasal maddeler için anatomik anlamda bir perde veya bir duvar engeli oluşturamaz (1,3,4,5,18,20).

### **Transplasental-Geçiş**

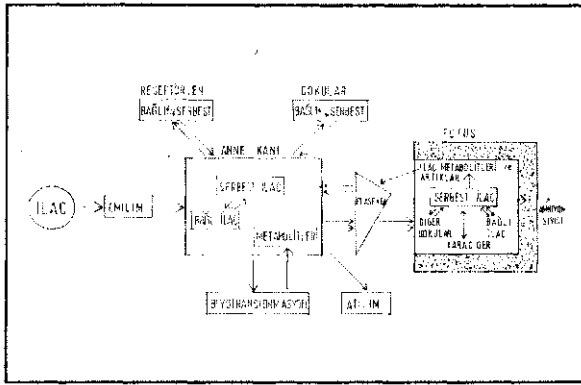
Maternal kandaki ilaçların plasental membranlar yolu ile embriyona ve fetal dolaşıma geçmesi, ilaçların vücuttaki biyolojik membranlardan geçişini sağlayan kurallara uygun olarak, basit pasif-difüzyon, aktif transport, kolaylaştırılmış difüzyon veya endositoz (Pinositoz) mekanizmalarından bir veya bir kaçının aracılığı ile olur. Basit pasif-difüzyon, geçişte başta gelen, taşıyıcıya ve sellüler enerjiye gereksinim duymayan önemli bir geçiş mekanizması olup doygunluk (saturasyon) göstermez ve geçiş yapan ilaçlar arasında yarışma (kompetisyon) yoktur (7,16,18,20).

### **İlaçların Transplasental Geçişini Etkileyen Faktörler**

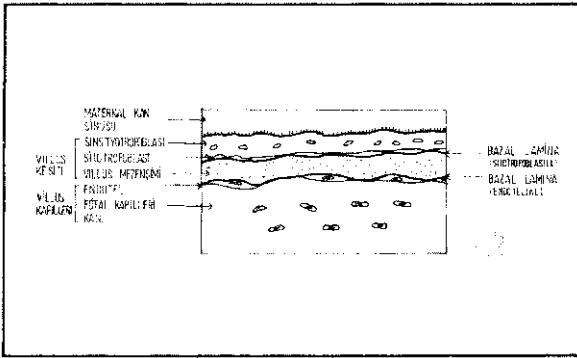
#### **I. Anne-İlaç İlişkisine Bağlı Faktörler**

a) Gebe anneye uygulanan ilaç dozunun yüksek oluşu: İlaç dozu, maternal kan konsantrasyonu ve dinamik etkilerinin oluşumu yanında ilacın pasif difüzyonla plasental geçişini ve teratojenik respons olasılığını etkileyen önemli bir faktördür. Gebelikte ve özellikle gebeliğin kritik dönemi olan ilk 8 hafta süresinde yüksek dozda

\* Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD, İZMİR



Şekil 1. İlaç dağılımındaki "anne-plasenta-fötüs" ünitesi



Şekil 2. Plasental membran

verilen yaklaşık her ilaç embriyonik ve fetal gelişimi etkileyerek teratojenik etkilerin ve malformasyonların insidansını ve şiddetini arttırabilir.

b) **Annenin ilaca maruz kalma süresi:** Gebe annenin bir ilacı uzun süre kullanması, maternal kan konsantrasyonunu uzun süre yüksek tutarak ilacın transplasental geçişini kolaylaştıracağı gibi bu uzun süre içinde ilacın teratojenik metabolitlerinin de ortaya çıkmasına neden olabilir.

c) **İlacın etki süresi:** Anneye uygulanan ve etki süresi uzun olan ilaçlar, bu uzun süre içinde plasental membranı kolayca geçerek maternal-föetal dolaşım sistemleri arasında konsantrasyon dengesi oluşturarak, fetal plazmada etkili düzeye ulaşırlar. Ağız yolu ile alınan ve uzun süre etki gösterebilen (Sustained release = SR) karakterdeki preparatların özellikle besin maddelerinin varlığı halinde, toksik konsantrasyonlar oluşturabilme ve terapötik profilde yanlışlıklara neden olabilme gibi dezavantajları da olduğu bildirilmiştir.

d) Gebelikte annedeki normal fizyolojik oluşumlar: Su birikimi ve vücut ağırlığındaki artışlar yanında, hormonal, enzimatik, metabolik ve sistemik değişiklikler nedeni ile anne vücudunda değişebilen ilaç kinetik özellikleri, maternal kandaki ilaç konsantrasyonunu ve ilacın transplasental geçişini etkiler.

e) Hastalık halleri ve annenin kronik bir hastalığı: Hastalıkların ilaç farmakodinamileri üzerine olan etkileri ile ilgili olarak elimizde az bilgi bulunmasına karşın ilaç farmakokinetik parametreleri üzerine olan etkileri konusunda çok fazla araştırmalar vardır.

Diabet, hipertansiyon, epilepsi ve anemi gibi hastalıklar, anne vücudundaki ilaç kinetiklerini değiştirerek transplasental geçişini etkileyebilirler. Gebelik boyunca herhangi bir nedenle annenin kronik bir şekilde kullanacağı ilaçların serum düzeylerini devamlı olarak kontrol etmek uygundur.

0 **Çenettik faktör:** Annedeki genetik bir bozukluk, kullanacağı ilaç kinetiğini ve bu ilacın transplasental geçişini etkileyebilir. İlaçlara karşı ortaya çıkan teratojenik responsta, annenin genetik vücut yapısının önemi kabul edilmektedir.

## II. Anne Vücudunun Duyarlılık ve Yatkinlığı (Hassasiyet)

Gebe annede bir ilacın verilmiş ve vücuda giriş yoluna göre karşılaşılabileceği fizyolojik faktörler bu ilacın maternal kinetiklerini ve transplasental geçişini etkileyebilir. İlaçların ekstrasvasküler uygulamasında en çok kullanılan ağız yolundan, emilimi etkileyen faktörlerin (besin maddeleri, ilaç-ilaç etkileşimleri, hastalık halleri, ilaç formül şekilleri, yüksek hepatik atılım oranı, barsak motilitesi, yaşlılık vs.) önemi bilinmektedir. Ancak, transdermal tedavi sisteminde (TTS), nazal yoldan kullanımda ve Oküsert'lerin göze uygulanmasında karşılaşılan emilimi etkileyici fizyolojik faktörler henüz tam olarak incelenmemiştir.

Gelecek yıllarda, peptidler, proteinler, antikorlar ve Fab fragmentler gibi yeni ilaçların farmasötik şekillerinin hazırlanmasında, biyo teknolojinin büyük katkısı olacaktır (2,6,8,10,15,16,18,19,21,27).

## III. İlaç Moleküllerinin ve İlacın Dozaj Şeklinin İçerdiği Komponentlerin Fizikoşimik Karakterleri

a) İlaç moleküllerinin difüzyon hızı (D.H): Konsantrasyon gradianı (farkı) ile doğru orantılı olup difüzyon sabitesine (D), membranın difüzyon alanı genişliğine (A), partiyon kat sayısına (Kp) ve

maternal-fötal kan konsantrasyon farkına ( $C_m - C_f$ ) bağlıdır.

**b) İlacın moleküler ağırlığı:** 800'den küçük moleküler ağırlıktaki ilaçlar, liposolübl oldukları oranda plasental membranı kolay geçerler. İlacın moleküler ağırlığı difüzyon sabitesini de etkiler.

**c) İlacın yağda eriyebilirliği:** Plasental geçişte önemli bir özellik olup yağda iyi eriyen (liposolübl) ilaçlar (örneğin tiyopental), lipoprotein yapı karakteri gösteren plasental membranı, plasental kan akımına bağlı olarak kolay ve süratle geçerler.

**d) İlacın iyonize olabilirliliği ve iyonizasyon değişmezliği ( $pK_a$ ):** İyonize olmayan, elektriksel yüksüz veya fizyolojik pH'da çok az iyonize olan ilaç molekülleri plasental membranı, plasental kan akımına bağlı olarak kolay geçerler. Ancak, plasentalın polar bileşiklere karşı geçirgen olmayışı mutlak değil, nispidir. Yüksek oranda maternal-fötal konsantrasyon farkı olması halinde, polar bileşiklerde plasentalı geçebilirler. Örneğin, sezeryan operasyonunda kullanılan ve çok fazla iyonize olabilen Suksinilkolin ve d-tuboküarin gibi ilaçlar yüksek dozlarda uygulandıkları zaman transplasental geçiş yapabilirler. Fizyolojik pH'la yaklaşık %95 oranında iyonize olabilen salisilat, plasentalı kolayca geçebilir, çünkü iyonize olmayan salisilat, çok az miktarda bulunsun bile fazlasıyla liposolübl'dür.

**e) İlacın plazma proteinlerine ve albumin'e bağlanma ilgisi (affinite):** Az bağlanma gösteren bir kısım ilaçlar plasental membranlardan kolay geçerler. Ancak, lipid çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar için bu özellik pek önemli değildir.

**D Kombine olarak kullanılan ilaçların etkileşmesi:** Terapötik etkinliği artırmak amacı ile belirli ve sabit bir oranda kombine edilerek hazırlanan rasemik ve izomer karışimli ilaç formüllerinin bir kısım dezavantajları da olduğu bir gerçektir. Örneğin, stereoizomerler ve enantiomerler farklı kinetik ve dinamik özellikler gösterdiklerinden bu tip karışım preparatlarının emilim ve kinetiklerini tanıyabilmek için ilacın kompleks karakterinin iyi bilinmesi gereklidir (8).

Gencide, yüksek liposolubilitesi olan, kolayca iyonize olmayan, plazma proteinlerine az bağlı olan düşük moleküler ağırlıktaki ilaçlar özellikle yüksek dozlarda verildikleri zaman plasental membranı

kolay geçerler. Liposolubilitesi az ve fazla iyonize olan ilaçlar da yüksek dozlarda plasental geçiş yapabilirler. Fakat, küçük dozlarda verilen bu tür ilaçlar plasental membranı geçse de fötüsü etkilemeyebilirler. Liposolubilitesi çok az olan büyük moleküler ağırlıktaki ilaçlar, en az transplasental geçiş gösterir.

#### IV. Plasental Faktörleri

**a) Plasental kan akımı:** Kan akımının hızı, yüksek lipid çözünürlüğü olan ilaçların plasental geçişini artırır. Plasental perfüzyonun yetersizliği ise geçişi azaltır. Yağda erimeyen ve plasental membranı çok yavaş geçebilen ilaç moleküllerinin transportunda plasental kan akımı hızının artması, çok az etkilidir.

**b) Plasental membranın incelik ve kalınlığı:** Plasental gelişim dönemlerine göre farklılık gösteren bu özellik, yağda iyi eriyen ilaç moleküllerinin transplasental geçişini çok az etkiler.

Plasenta olgunlaştıkça, plasental membranın kalınlığı azalır. Ancak, plasental membran kalınlığının azalması, drogların geçiş kolaylığı ile tam bir uyumluluk göstermez.

**c) Villus sisteminde ilaca maruz kalan total yüzey alan genişliği (difüzyon yüzeyi):** Gebelik ilerledikçe ve gebelik dönemlerine göre değişebilen bu özellik, transplasental geçişi etkiler.

**d) Plasental membranın iki yanındaki ilaç-konsantrasyon ayrıcalığı:** Transplasental geçişi etkiler.

**e) Plasental membranın iki yanındaki pH ayrıcalığı:** Umbilikal ven kanı anne kanına oranla daha düşük pH derecesinde olduğu için hafif bazik karakterde olan ilaçlar maternal kandan fötal kana kolayca geçebilirler. Çünkü pH farklılığı, ilacın maternal kandaki iyonizasyon oranını etkileyerek maternal kandaki ilaç moleküllerinin daha fazla iyonize olmayan şekilde bulunmasına ve fötal kan tarafına geçmesine yardımcı olur.

**f) Plasental ilaç metabolizması:** Bir kısım ilaçları metabolize etme yeteneği olan plasenta, fölusa ulaşacak droglar için transplasental geçişte bir "ara metabolizma" yeridir, (Plasenta, annenin sigara içmesi ile indükte edilebilen enzimler içermektedir). Değişik tipte aromatik oksidasyon mekanizmaları ile bazı ilaçların moleküler yapısı plasentada modifiye edilerek, fötal etkiler yapabilen ve ana droglardan daha çok toksik

olabilen metabolitler oluşabilir. Oksido redüktaz enzimleri, plasentanın trofoblastik hücrelerinin endoplazmik retikulumunda lokal/e olmuştur.

Ancak, insan plasentasında Glukuronid-konjugasyon ve glukuronidaz aktivitesi yoktur veya çok zayıftır. Sülfat transferi yapan sulfattransferaz (sulfokinaz) aktivitesi ve asetilasyon da çok azdır. Plasental ilaç metabolizması, fetal-karaciğer ilaç metabolizmasından daha azdır ve plasental ilaç metabolizmasında genetik faktörlere bağlı olarak bireysel farklılıklar gözlenmiştir.

Maternal ve fetal dolaşım arasında moleküler transport ve değiştirme fonksiyonu gören plasentadan pekçok ilaç, değişik oranlarda geçebilir.

Plasental transporttaki defekt ve anomaliler, fetusta ve yeni doğanda spesifik bozukluklara neden olabilir. Plasentanın zayıf gelişimi ve anormal histolojisi ile hormonal fonksiyonunun bozulması ve intrauterin gelişimdeki gecikmeler fetal bozuklukların oluşumu ile ilgili görülmektedir. Tam bir kanıt olmamasına karşın spontan düşük, fetal ölüm ve konjenital malformasyon, plasental transport defektlerine bağlı olabilir (11). Plasental yetmezliğine bağlı olarak fetusta görülen intrauterin gelişme eksikliği klinikte iyi bilinmektedir (1).

Amniosentez, plasental villöz biyopsi, ağır izotop tekniği ve doğumdan önce fetal kan numunesi alma yöntemi gibi yeni teknikler, plasental transport defektlerinin saptanması ile bir kısım fetal bozuklukların tanımı ve önlenmesinde yardımcı olmaktadır (3,7,9,11,12,13,14,1,18).

#### **Transplasental Geçiş Yapan İlaçların Çeşitli Etkilerinin Oluşumunda Amniyotik Sıvının Önemi:**

Amniyon sıvısı durgun ve statik bir havuz değil, sirkülasyon gösteren hareketli bir sıvı olup su, elektrolit ve üre gibi içerikleri devamlı olarak yenilenmektedir. Gebelik dönemlerine bağlı olarak fetal ve maternal kan ile amniyon sıvısı içerikleri arasındaki geçiş sürati ve dağılımı ile su alışverişinde farklılıklar olabileceği gibi total amniyotik sıvı volümü ve amniyon sıvısı kaynakları da değişebilmektedir.

Amniyon sıvının bu özellikleri ile anne-fetus ve amniyon arasındaki su ve diğer maddeler alış veriş, annenin kullanacağı ilaçların fetal kinetik ve dinamikleri ile toksisiteleri yönünden olası bir ilişkiyi düşündürülebilir. Çeşitli antibiyotikler

(aminoglikozitler, sefalosporinler, ampisillin, metisillin, tetrasiklin, penisillin-c), kinidin, lityum, digoksin, labetalol, trimetoprim, metadon, meperidin, heroin ve kokain gibi ilaçlar kolayca Amniyon suyuna geçebilirler (12,14,20). Ancak, amniyotik sıvıda konsantre olabilen bir ilacın fetusta mutlaka teratojenik etkiler ve konjenital defektler yapacağı ileri sürülemez. Bir ilacın fütusta zararlı etki yapabilmesi için fetus kanı ile fetal dokularda uzun süre dengeli ve yüksek düzeyde bulunması gereklidir. Amniyotik sıvıdaki ilaç konsantrasyonu veya alfa-fotoprotein gibi bir kısım maddelerin düzeylerinin artışı ile ilaç-terapötik ve teratojenik etkileri arasındaki ilişkinin deneysel testlerle araştırılmasına önemle devam edilmektedir.

#### **TranspSesenta! Geçiş Yapanı İlaçların Teratojenik Etki Yapma Olasılığı**

Plasentadana geçebilen ilaçların bir çoğunun teratojenik etkiler yapabileceği, hayvan deneyleri ve klinik testlerle doğrulanmış olan ve bilinen bir gerçektir. Ancak, plasental geçiş yapan bir ilacın embriyonel-fetal zararlara neden olacağı ileri sürülemez. Deneysel hayvanlarında bu yöndeki olumlu veya olumsuz test bulgularının önemi büyüktür. Fakat deneysel hayvanlarındaki tür farkları ve gebelik süresinin insana oranla kısa oluşu gibi özelliklerle ilacın doz, veriliş yolu ve uygulama süresi gibi faktörler teratojenisiteyi etkileyebilmektedir. Bu nedenlerle çelişkiler taşıyabilen hayvan deneyleri sonuçlarına ve spekülatif önerilere dayanarak bir ilacın teratojenik etkisine kesin karar verilemez. Ancak, deneysel hayvanlarında zararlı etki yapmadığı bildirilen bir ilacın gebe annede güvenle kullanılabilmesi görüşünü benimsemekte yetersizdir. Gerçek ve inandırıcı olan en doğru araştırma yolu, bir ilacın insanlarda teratojenik etki yapıp yapmadığının ancak insanlar üzerinde ve gebe annelerde (çeşitli sakıncalara karşın) klinik yöntemlerle araştırılmasıdır.

Gebelikte ve özellikle gebeliğin kritik dönemi olan ilk 8 hafta içinde yüksek dozda kullanılan bir ilacın veya kimyasal maddenin plasental membranı geçebilmesi, teratojenik etkiyi düşünmek için en başla gelen ve önemle göz önünde tutulması gereken bir uyarı ve tehlike işaretidir.

Doz, maruz kalma zamanı, çevresel ajanlarla etkileşimler, kişisel yatkınlık gibi faktörlerin et-

kilcyebileceği animal ve epidemiolojik çalışmaların değişken ve sınırlı olması yanında birçok teratojenlerin etki mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılabilmesi insan için teratojen olan ajanların tümüyle belirlenmesini engellemektedir (11).

İnsanlarda ve deney hayvanları türlerindeki teratojenik responsta anne ve fetus genetik yapısının çok önemli bir faktör olduğu, insanlarda gebeliğin ilk döneminde fetal karaciğerde mikrozomal ilaç-okside edici spesifik enzim sistemlerinin bulunduğu bildirilmiştir. Bu arada karaciğer peroksizomlarında, kalıtsal yetersizliği fenitoin (Dilantin) teratogenezisinde rol oynayan hidrataz-dehidrojenaz enziminin varlığı, son yılların in vitro araştırmalarında saptanmıştır (11,13,25).

Teratojenik etkiler anne için zararlı olmayan ilaç dozlarında da meydana gelebilir. Bir kısım hafifkonjenital anomalilerin ve postnatal davranış bozukluklarının hiç bir ilaç uygulaması olmadan ortaya çıkabileceği veya farkedilemeyeceği bilinmelidir. Ayrıca annenin kendi patolojik durumu ve hastalık semptomları ile kombine ilaç kullanımı ve teratojenik etkilere ve anomalilere neden olabilir. İnsan için teratojenik olan veya olmayan ilaçların listesini vermek geçerli ve tam bir veri olamaz. Anti-kanser ilaçlarla adrenokortikal steroidler "bilinen" teratojenikler olup anticipileptikler, seks hormon-

lan, fazla miktarda alkol ve sigara içimi ise "olası" teratojeniklerdir (2,16,17,22,23,24,26).

Gebelikteki zararlı etkileri belirlenmiş olan bir kısım ilaçların süt salgısına da fazla miktarda geçebilmesi anne sütü ile beslenen çocuklarda yeni ve geniş araştırmalar ve önlemler için uyarıcı olmaktadır (22).

### Sonuç

Transplental geçişi etkileyen faktörleri gözönünde tutmak, plasental geçiş yapabilen ilaçları iyi tanımak, teratojenik etkileri periyodik yayınlardan iyi takip etmek gereklidir. Yalnız bilinen gebelik dönemlerinde değil, doğum yapabilecek yaşta ve gebe kalabilecek durumda olan her kadında spesifik ve zorunlu bir endikasyon olmadıkça gereksiz ve özellikle zararlı etkileri saptanmış olan ilaç uygulanmasından kaçınmak, hekim yönünden dikkat gerektiren en güvenli ve uygun bir davranıştır.

Bir ilacın embryonal-föetal zararlar ve konjenital anomalilerle veya süt salgısına geçmesi sonucu bebeklerde görülecek işlevsel veya davranış bozuklukları ile ilişkisini belirleyen her hekimin bu olayı "ilaç-izleme" kuruluşları merkezine bir rapor şeklinde bildirmeyi görev sayması, ülkemiz halk sağlığı ve "ilaç güvenliği" için çok yararlı olacaktır.

1. Ansan K, İnanç F: Placenta fizyolojisi ve yetmezliği. Ana-placenta-fetus düzeyinde tedavi edici droglar ve etkileri simpozyumu tebliğleri. İ.Ü. Tıp Fak. 1977, 631
2. Berkan DÜNDAR, Gebelikte kullanılan ilaçların fetal ve neonatal zararları. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri dergisi. 1990, Cilt: 10, Sayı: 3,173-7
3. Boyd RDH: Placental transport: Diversity and Complexity. Archives of disease in Childhood 1987, 62:1205-6
4. Brain M, Landon MJ, Copas DK, Stacey JE: Permiability of the human placenta in vivo. Early Human Dev. 1986, 14:137-8
5. Cireli E: İntrauterin evrede organogenesis, teratojenik etkenler ve malformasyonlar. Aynı kitabı, E.Ü. Tıp Fak. 1986,54:1-23
6. Drayer DE: Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans. Clin. Pharmacol Ther, 1986, 40:115-133
7. Eroğlu L, Koyuncuoğlu H: Fötüsde farmakokinetik ve farmakodinamik durum. Ana-placenta fetus düzeyinde tedavi edici droglar ve etkileri simpozyumu tebliğleri. İ.Ü. Tıp Fak. 1977,126-134
8. Everhardus J Ariens and Eveline W. Wuis: Bias in pharmacokinetics and clinical pharmacology. Clin. Pharm Ther, 1987,42-4
9. Faber JJ, Thornburg L: Placental physiology. Reven press. New York, 1963
10. Finnegan L: Clinical effects of pharmacologic agents on pregnancy, the fetus and the neonate: Ann. of the New York Academy of Sciences, 1976. 281:74-89
11. Frias J, Thomas T: Teratogens and Teratogenesis: General principles of Clinical Teratolog. Clinical and Laboratory Science, 1988, 182
12. Gerald GB, Roger KF and sumner JY: Drugs in pregnancy and Lactation. Second edition, Filkins, Baltimore, 1986
13. Chesquier D, Cook L, Nagi MN: Source of the hepatic microsomal trans-2 enoyl Co A hydratase bifunctional protein: Endoplasmic reticulum or peroxisomes. Arch Biochem Biophys. 1987, 252:369-381
14. Jachau MR, Symms KG. Zacharian PK: Drug metabolizing enzymes in the placenta. Perinatal pharmacology, Raven press, New York 1974, 89-95

15. Krauer B and Krauer F: Drug kinetics in pregnancy. *Clinical pharmacokinetics* 1977, 2:167-181
16. Laurence D, Bennet PN: *Clinical pharmacology*. 5\* edition, Churchill Livingstone London, 1980, p:184-190
17. Lee VHL: Peptide and protein drug delivery. Opportunities and challenges. *Pharm Int* 1986, 7:208-212
18. Martin SC: Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. In "Basic and Clinical Pharmacology" 3<sup>rd</sup> edition of Katzung BC, Appleton and Lange, California, 1987,749-755
19. Michael Mayersohn: Drug absorption. *J Clin Pharmacol*, 1987, 27:634-8
20. Mirkin BL and Singh S: Placental transfer of pharmacologically active molecules. *Perinatal pharmacology and therapeutics*, Academic press, New York, 1976,58-60
21. Pond SM, Tozer TN: First-pass elimination: Basic concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokinetic* 1984, 9:1-25
22. Schardein JL: *Chemically induced birth defects*. New York, Marcel Dekker Inc. 1985
23. Schneider H, Sodha RJ, Progler M and Young M. Permeability of the human placenta for hydrophilic substances studied in the isolated dually perfused lobe. *Contribution to Gynecology and obstetrics* 1985,13:98-103
24. Spielberg SP: *Pharmacogenetics and teratology*. *Drugs and pregnancy: Maternal drug handling-Fetal drug exposure*, Krauer B. et al, New York, Academic press 1984. 85-93
25. Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Anderman E and Spielberg SP. Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *lancet*, 1985 2: 746-9
26. Tuchmann-Duplessis H: *Drugs and other xenobiotics as teratogens*. *Pharmac Ther* 1984, 26:273-344
27. Welling PG: Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinetic* 1984, 9:404-434