

Kadın Doğum

Alkol ye Gebelik (Fetus ve Yeni Doğan için Belirgin Bir Risk Faktörü)

Arif Ali ALBAYRAK*

Alkolün (etanol) teratojenik etkisinin farkına varılması çok eski zamanlara dayanır. Olimpiyat tanrıçalarından tek sakat olanının, tanrı Zeus'un sarhoş iken kurduğu ilişkiden doğduğu söylenir. Ayrıca Kartaca'lılarda muhtemel bir nesil felaketini önlemek açısından eşlerin düğün gecesi içki içmelerine müsaade edilmiyordu. Ancak bu görüşler 40-50 sene öncesine kadar kesin bir çizgiye oturtulamamış ve önemini yitirerek destek görmeyen bir teori olarak kalmıştır (1). 1970'li yılların başında alkol kullanımına bağlı olarak görülen karakteristik bulgularla ve FAS adı altında olay tekrar gündeme gelmiş ve ilk olarak LE—MOINE: LAMACHE, HARROUSSEAN ve BORTTEYRN isimli yazarlar Fransa'da (2,16) ve JONES ile SMITH de ABD'de konuya dikkati çekmektedir (3). Daha sonraları 80'li yılların başında 800'ü aşkın klinik vaka ve araştırmayı içeren yayınlar yayınlanmıştır.

Amerikan Tıp Cemiyeti Bilimsel Konseyi çalışma yapılan popülasyonda FAS insidansını 1/300 ve 1/2000 canlı doğum arasında bildirmiş ve alkolik annelerin %30-40 kadarında yerleşmiş komplet bir FAS'm 300 ile 3000 doğumda bir olduğu bildirilmiş ve gebeliklerinde aşırı alkol alanlarda anomalili bebek doğurma oranının % 10-36 arasında olduğu vurgulanmıştır (16). Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımının anomalili riskini artırdığı bildirilmiştir. Son trimesterde kullanıldığı zaman daha fazla gelişme geriliği ile neticelenmektedir. Gebeliğinde alkolü bırakanlarda veya orta derecede alkol alanlarda anomalili riski aşırı alkol alanların yarısı kadardır. İlk trimesterde günde en az 58 cc alkol alan annelerin çocuklarında FAS riski %12'dir. LIPSON ve WALSH ise bu oranın daha yüksek olabileceğini bildirmiş ve bunu FAS teşhisi konmasının zaman alabileceği olasılığına bağlamıştır (5). Teşhiste annenin alkol ile ilgili anamnezinin alınmış olması şarttır. FAS'm çok sık görülmemesinin bir nedeni de, alkole bağlı etkilenen fetusların ge-

beliğin erken döneminde düşük ile kaybedilmesi olarak açıklanmaktadır.

ALKOLÜN ETKİSİ

Etanolun teratojenik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, olaydan etanolun bir metaboliti olan "asetaldehit" sorumlu tutulmaktadır (4). VEGHELYI bu görüşü destekleyen çalışmasında, FAS'lı bebek doğuran annelerin kanında, normal bebek doğuran alkolik annelerin kanına oranla daha yüksek asetaldehit bulunduğunu göstermiştir (7).

RYLE ise bu bağlantı için kuşkuvarını dile getirmiştir. Benzer şekilde BROWN, DANIELS ve EVANS da etanolun, asetaldehit olmaksızın bu tür tesirleri meydana getirebileceğini belirtmiştir (14). Netice olarak etanolun teratojenik bir potansiyele sahip olduğunun tespit edilmesine karşılık, bunun asetaldehitin meydana getirdiği sekonder metabolik olaylardan mı kaynaklandığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Etanol ve asetaldehit böylesi fetotoksik tesirler meydana getirmelerine karşılık, asetatın fetüs üzerinde herhangi bir tesiri olmadığı tespit edilmiştir.

Asetaldehitin teratojen potansi düşünülüğünde, gebelikte aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe eden ilaçların (Disülfram, Metronidazol ve Procarbazine) kullanılmaması gerekir (16).

KENNEDY alkol veya metabolitlerinden herhangi birisinin hücre düzeyinde protein sentezine etki ile hücresel gelişme geriliğine sebep olabileceğini ve bunun ciddi bir neticesi olarak da fetal beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceğini bildirmiştir (8). Alkolün protein sentezini inhibe ettiğine dair görüşler ağırlıkta olmakla birlikte (RAWAT, WHO, CHAPMAN) bazı çalışma sonuçları bu bulguyu destekler nitelikte değildir (HENDERSON).

Kronik alkoliklerde çoğu zaman yetersiz bir beslenme de birlikte. Bu yetersiz beslenmenin FAS

* Albayrak Doğum Kınığı, Magosa - KIBRIS.

için uygun bir faktör olabileceği düşünülmektedir. ROSSET proteinlerin, folat gibi vitaminlerin ve Zn, Mg gibi minerallerin yeterli seviyede almamışının büyüme ve gelişmeyi etkileyerek konjenital anomalilere sebep olabileceğini belirtmiştir. Özellikle Mg fetal büyüme için oldukça önemlidir (protein sentezinin birçok kademesinde Mg'a ihtiyaç vardır ve Mg ayrıca ayrıca nükleik asitleri de stimüle etmektedir).

THADON ve SCHANSERG alkolün büyüme hormonu konsantrasyonunu azalttığını ve fetal büyümeyi etkileyen poliamin sentezini inhibe ettiğini kabul etmektedir (14).

Uzun süre alkol kullanımının plasentadaki protein sentezi üzerine olan tesirleri tamamıyla açıklık kazanmamıştır. Ancak asetaldehitin plaseenta için etanolden daha toksik olduğu tespit edilmiştir. Alkolün maternal-fetal besin alışverişini de etkileyerek fetal büyüme için esas olan besinlerin fetusa geçişini engellediği sanılmaktadır. Plasental transfer, fetusa metabolik enerji ve protein sentezi için ihtiyaç duyulan amino asitlerin esas kaynağıdır (WHO).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, fetal morfolojik anomalilerin maternal kan alkol seviyesi ile orantılı olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı hamilelik süresince ara sıra bile olsa alkol kullanımının fetotoksik tesirler meydana getirebileceği bilinmektedir. Bu anormalliklerin sebebi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, İU devrede etanole maruz kalmanın normal fetal büyüme ve gelişme için ihtiyaç duyulan esas biyosentetik mekanizmaları değiştirdiğine dair kuvvetli deliller mevcuttur.

Prekonsepsiyonel devrede babanın uzun süre ve aşırı alkol kullanmasının da FAS gelişiminde etken olabileceği SCHEINER ve DONOVAN tarafından bildirilmiştir (6). Bununla birlikte SMITH ve GRAHAM bu fikre karşı çıkanların başında yer almışlardır. OBE ve MAJEVSKI de babanın alkol kullanımının FAS ortaya çıkması üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını belirtmiştir (14).

FETAL ALKOL SENDROMU (FAS)

Belirgin (komplet) FAS esas olarak 3 ana gruptaki anomalilerle karakterizedir ve buna sıklıkla bir diğer grup eşlik eder (4,13,14).

- (1). Kraniofasial dismorfoloji
- (2). Antenatal gelişme geriliği
- (3). Santral sinir sistemi disfonksiyonu ve
- (4). Eşlik eden muhtelif diğer anomaliler.

ULLELAND ve JONES bu ilave patolojilerin genellikle kardiyak ve renogenital sistemle ilgili olduğunu ve hemangiomalann da vakalarının yaklaşık yansına yakınında görülebildiğini göstermişlerdir (3). SANDOR ve ark. 76 FAS'lı çocuk grubunda yaptığı araştırmada, 43 hastada (%57) kardiyak malformasyon

Tablo - 1

FAS'nda Görülebilecek Kraniofasial Anomaliler

- (1). Göz : Ptozis, strabismus, kısa palpebral fissür, miyopi, mikroftalmi, epikantal kıvrımlar, blefarofimozis, hiper-hipo telorizm.
- (2). Kulak : Yetersiz gelişme, displazi, posterior rotasyon.
- (3). Burun : Kısa, hipoplastik filtrum, düz ve geniş burun kökü.
- (4). Ağız : Çıkıntılı damak kenarları, ince dudak, küçük yaşlarda retrognathia, adolesan çağda mikrog-nathia veya rölatif prognathia, yarık dudak, yarık damak, küçük dişler (mine kusuru).
- (5). Maksilla: Hipoplastik gelişme.

tespit etmiştir. Bu anomalilerin çoğunluğunu fonksiyonel üfürüm (12 olgu, %16) ve VSD (20 olgu, %26) oluşturmaktadır. Sol ventrikül ve pulmoner atrezi, dekstroardi (VSD ile birlikte), PDA ve sekonder pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale daha az oranda görülen patolojileri oluşturmaktadır.

HABBICK ve KHAN hastalarda karaciğer anomalilerinin de olabileceğine dikkati çektiler (2). SHAY-WITZ FAS'm uzun sürede görülen bulgular arasında minimal beyin disfonksiyonunu da içeren davranış bozukluklarını da bildirmiştir (1).

Tablo - 2

FAS'nda Görülebilecek SSS Anomalileri

- (1). Orta ve ağır derecede gelişme geriliği
- (2). Mikrosefali
- (3). Koordinasyon yetersizliği
- (4). Hipotoni
- (5). YD irritabilite
- (6). Çocukluk çağında hiperaktivite.

Yapılan retrospektif çalışmalarda, alkol kullanan kadınlann çocuklarında mental gerilik saptanmıştır. Gebeliğin devresi ile alınan alkol arasında orantılı bir ilişki üzerinde durulmuştur. Araştırmacılar klinik bulgu verebilecek olgularda alkol alımının günde en az 58 gr. olduğunu rapor etmişlerdir. Doğumda gelişme geriliği gösteren alkolik anne çocuklarında daha sonraki dönemde mental performansta gerilik yanında %8.3 oranında serebral palsy olduğu belirtilmiştir. CHERNICK özellikle 3.ncü trimesterde alkol alımının selektif neokortikal ve serebellar defektlerle beraber olabileceğini çünkü bu dönemin beynin bahse konu bölümleri için kritik gelişme dönemi olduğunu rapor etmiştir (18).

Çoğu araştırmacı gibi MİLİS de alkol kullanımı ile düşük doğum kilosu ve gelişme geriliğine örnek olabilecek çalışma neticeleri bildirmiştir (2). 31.604

Tablo - 3**FAS'na Eşlik Eden Muhtelif Diğer Anomaliler**

- (1). Kardiyak : Üfürüm, ASD, VSD, büyük damar anomalileri, Fallot tetralojisi.
- (2). Renogenital : Labial hipoplazi, hipospadias, renal defektler.
- (3). Cilt : Hemangioma, küçük yaşlarda hirsutismus, anormal palmar kıvrımlar.
- 4). İskelet : Pectus ekskavatum, pectus carinatum, yele boyun, eklem hareketlerinde sınırlılık, spontan çıkıklar, tırnak hipoplazisi, radio-ular synostozis, skolyoz, Klippel-Feil s.
- (5). Kas sist. : Diafragmatik-umbilical hemi, diastazis recti.

gebe üzerinde yapılan prospektif çalışmada, alkol alımındaki artışa paralel olarak bebek ağırlığında belirgin bir düşüş saptanmıştır. Ortalama kilo düşüşü %10 gr. olarak belirlenmiştir. Alkol kullanmayan kadınlarla yapılan mukayesede, alkol alanların aleyhine 14-165 gr'lık bir bebek ağırlığında düşüş dikkati çekmiştir. Ağırlıktaki bu azalma içilen alkol ile orantılı olarak artmaktadır. Günde bir dubleden az içenlerdeki kayıp ortalama 14 gr. olurken, 3-5 duble içenlerdeki ağırlık kaybı 165 gr. kadar olabiliyor. YALINCAK yapılan bir çalışmada ortalama ağırlık kaybının 1200 gr. olduğuna dikkat çekmiştir (17).

Tablo - 4**FAS'nda Fetal ve YD Gelişme Bozukluğu**

- (1). Prenatal: Düşük kilolu gelişim ve boy kısalığı (boy kısalığı daha fazla).
- (2). Postnatal: Neonatal ve sonraki devrede gelişme geriliği.

WRIGHT ve ark. da erken gebelik döneminde haftada 100 gr'm üzerinde absölu alkol alanlarda İUGG gösteren bebek doğurma riskinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Haftada 50 gr. alkol alanlarda bu risk %50 oranında azalmaktadır. Miad geçmesi de görülebilen bu bebeklerde kilo ve boyca geri kalışlık hemen hemen kaidedir (20).

Özellikle ilk trimesterde alkol kullananlarda bu türden patolojilerin saptanması beraberinde şu soruyu da getirmiştir: Gebeliğin ilerlediği devrelerde alkol alımının kesilmesi veya azaltılması probleme kısmi de olsa bir çözüm getirebilir miydi? ROSETT ve ark. nm araştırması bu soruya bir oranda açıklık getirmiştir ve bugün için de geçerli kanı bu yöndedir. 1983'te rapor edilen çalışmada, aşırı alkol alanlarda gebeliğin ilerleyen devrelerinde alkol alımının kısıtlanmasına rağmen bebeklerde gelişme geriliği saptanmış ve konjenital defekt insidansındaki artış gözlenmiştir (2). Bunun yanında 3 üncü trimesterde alkol al-

mının azaltılmasının fetüsteki kilo ve boy geriliğini önleyebileceğini belirten yayınlar mevcuttur (16).

DAVIS ve ark. günde 20 ml. üzerinde alkol alan annelerin bebeklerinin kafa çevresinde, alkol almayanlara kıyasla anlamlı bir azalma saptamıştır.

LITTLE önceden yüksek oranda alkol kullanan kadınların hamilelikleri süresince alkol kullanmasalar bile, çoğu zaman normalden daha düşük kilolu bebek doğurabileceğine dikkati çekmiştir (14).

Fetal anomalili çocuklarda büyüme ve gelişmenin bozulmuş olması ile birlikte zihinsel bozukluklar da görülmektedir. Bu alkol veya asetaldehitin beyindeki metabolik olaylar üzerine olan tesirinde kaynaklanmaktadır. Bilhassa nörotransmitter metabolizmasının bozulduğuna dair önemli deliller mevcuttur (NOBLEE, SCHENKER).

HARLAP, SHIONO, KLINE, SHROUT, STEIN, SUSSER ve MARBÜRTON orta derecede alkol kullanımını (hf'da iki kez 30 gr. absölu alkolün üzerinde) ile spontan 2 nci trimester abortusu (15-27 hf'lık) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (2,9,14), Bu dozda alkol akut fetal toksin etkisiyle abortus riskini 2-4 kez artırabilmektedir. Başka bir çalışmada hf'da iki kez alkol alanlarda %25 oranında abortus görüldüğü rapor edilmiştir. Düşük yönünden etkili olan doz hf'da en az iki kez 28 ml. absölu alkol alımıdır. Alkolün ne şekilde düşüğe yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Bu etki teratojen, düşük yapıcı veya fetotoksik etki ile gelişebilir. En muhtemel etkinin fetotoksik etki olabileceği rapor edilmiştir (16).

Prematür eylemin alkolik annelerde, alkol kullananlardan 3 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada prematür eylem, gebeliğinde alkol almayanlarda % 5 iken aşın alkol kullanan grupta %17 olarak gözlenmiştir.

FAS'ta perinatal mortalitenin %17 gibi yüksek bir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Alkolik annelerde prenatal mortalite ve YD mortalitesinin 7-10 kez arttığı rapor edilmiştir (22).

FRIEDMAN, CASTRO ve PODRITJEZ erken gebelik döneminde aşın alkol kullanan 6 annenin çocukların nöral tüp defekti varlığını göstermişlerdir (10). YD bebeklerin 5'inde lumbosakral meningo-myelose ve birinde de anensefali gözlenmiştir. Ayrıca olgulardan birinde ilave olarak kalça çıkığı ve pes ekinovarus mevcuttur.

HALMESMAKI, PAIVIO ve YLIKORKALA alkol kullanımı ile pes ekinovarus arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını ileri sürmüştür (2). 43 problemlili bebekten 3 tanesinin annesinin alkolik olması anlamlı olarak bulunmuştur.

Gebeliğinin ilk 10 hf'sında günde 140-170 gr. absölu alkol kullanan bir annenin dizigotik ikiz bebek-

terinde "gastroschisis" gözlenmiştir. Patoloji ile alkol alımı arasında kesin bir ilişki ispatlanamamasına rağmen, BARD ve SARDA defektin alkolle bağlı olarak gelişebileceği hususunda fikir yürütmüşlerdir.

FAS ile DiGeorge sendromu birbirine benzeyen, ortak bulguları arasında kraniofasial, kardiyak SSS, renal ve immün defektler bulunan ve alkol alımı ile ilişkileri olduğu düşünülen iki sendromdur. Alkolik annelerden doğan 4 olguda klinik ve laboratuvar olarak iki sendromun da bulguları AMMANN, WARA, COWAN, BARRETT ve STEIHAN tarafından saptanmıştır. Bebeklerde bulunan hipoparatiroidizm DiGeorge sendromuna, iskelet sistemi anormallikleri de FAS'a ait olarak değerlendirildi. Bu yeni sendromla da alkol arasında pozitif bir ilişki görüşü hakimdir.

GARDNER ve ark. annesi gebeliğinin ilk aylarında aşırı şekilde alkol kullanan 2 yaşındaki bir kız çocuğunda ender görülen tipte bir kromozom anomalisine rastlamıştır (izokromozom 9q). Kromozom anomalisi gösteren bu bebekte gelişme geriliği dahil olmak üzere FAS'ın muhtelif bulgularının oluşu, alkol ile kromozomal anomali arasında bir ilişkiye dikkatleri çekmiştir. Ancak kromozom defektleri ile alkol arasındaki ilişki henüz çözümlenmemiştir.

KOHILA etanolun mutajenik tesirleri ile ilgili yaptığı çalışmalarla, kromozomal bir harabiyetin meydana gelmediğini göstermiştir (14). Ancak erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek doz alkol kullanan kronik alkolik kişilerde kromozomal harabiyet riskinin normal popülasyona nazaran daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu harabiyet alkolün toksik bir metaboliti olan asetaldehit sebebiyle veya yetersiz beslenme, sigara kullanma gibi diğer birçok mutajenik tesirler ile ilgili olabilir.

Benzer çalışmalarda majör konjenital anomali oranı, alkol almayanlarda %0, alkol alanlarda ise % 1.2 olarak bulunmuştur. Yazarlar, uzun süre tartışılan "alkolün gebelikteki emniyet sınırı" soruna da yanıt verirken gebelikte güvenilir bir alkol sınırı olmadığına dikkat çekmişlerdir.

Gebelik boyunca alkolün etkisi ile fetüsün gelişmesinde global bir etkilenme söz konusudur. GALDEN, SOKOL ve ark. aşırı alkol kullananların bebeklerinde mental ve motor gelişmede gecikme, konjenital anomali ve gelişme geriliği saptamıştır. 4 ile 7 yaş arasındaki 25 çocuk üzerinde yapılan araştırma ile, yıllar önce prematür doğumu engellemek amacıyla anneye uygulanan kısa süreli alkolün (tokolitik) bile yan etkilerinin varlığı saptanmıştır (TEJANI, BOXER, DIGIOPPE ve SISENWEIN).

Alkol kullanımının fetal solunumu deprese ettiği gösterilmiştir. Mc LEOD 37-40 h'lık olan 2 kadında yaptığı çalışma ile (0.25 gr/kg etanol) yaklaşık 30 dk'da fetal solunumun hemen hemen durduğunu ve 3 saat kadar bu etkinin sürdüğünü ortaya koymuş-

tur. Ancak alkolün fetal vücut hareketleri veya kalp atımları üzerine hiçbir etkisi gözlenmemiştir (19).

4-6 h'lık YD bebeklerde yapılan EEG çalışmalarında saptanan irritabilite ve tremorların direkt olarak etanolün spesifik etkisine bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur. Gebelik süresince günde 60 gr. üzerinde alkol alan kadınların çocuklarında persiste hipersenkron elektroensefalografik bulgular saptanmıştır. CHIRNICK, CHILDAIEVA ve IOFFE de alkolün fetüs beyininde spesifik toksik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (18).

WILKER, NATHENSON, BESTROM ve NESBIT FAS ve "fetal hidantoin sendromu"nun bir arada olduğu muhtelif olgular rapor etmiştir (2). YD bebeklerin alkol ve fenitoin kullanımına bağlı olarak benzer bulgularla doğdukları gözlemlendi. Teratojenik etkileri sık görülen ilaçlardan biri de antikonvülzan ilaçlar olup meydana getirdikleri defektlerin tümü "Fetal hidantoin sendromu" adı altında toplanır. Gebelikleri sırasında bu ilaçları kullanan annelerin bebeklerinde orofasial cleftler, hipoplazik tırnaklar yanısını İU büyüme gerilikleri, nöral tüb defektleri, sağırılık anome bozuklukları, VSD ve aort koarktasyonu gibi kalp ve damar anomalileri de görülebilir. PHS'da yarı dudak ve yarı damak görülmesi, normal popülasyona oranla 4 kat daha fazladır (13).

Ayrıca YD bebeklerdeki bazı gözlemler nedeniyle bu ajanların (alkol ve fenitoin) karsinojenik etkileri olabileceği üzerinde durulmuştur. FAS ve FHS'nun kombine bulgularını gösteren 35 aylık bir erkek bebekte "ganglionöroblastoma" saptanması, ayrıca benzer şekilde 45 aylık bir kız bebekte "Hodgkin" görülmesi bu kuşkuyu destekler mahiyettedir. FAS teşhis edilen 13 yaşında bir kız çocukta görülen adrenal Ca rapor edilen ilginç olgular arasındadır (2). Ancak karsinojenik etki konusunda daha emin konuşmak için çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

JOHNSON, KNIGHT, MARMER, STEELE ve ASCON 13 FAS'lı bebek üzerinde yaptıkları çalışmada bu hastalarda immün bir yetmezliğin de birlikte olduğunu, B lenfositlerin düşük bulunduğunu ve minör veya hayatı tehdit edici ciddi enfeksiyonlara açık olduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca bu yetmezliğin ileride devamı durumunda hastaların neoplastik ve otoimmün proseslere açık olabilecekleri vurgulanmıştır (21).

Görülüyor ki, FAS'lı çocuklarda yapılan muhtelif çalışmalar, sebebi ister immün yetmezlik olsun isterse alkolün teratojenik etkisi olsun, maligniteye bir yatkınlığa dikkati çekmektedir. Bu nedenle özellikle bu yönde de detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

EMZİRMEYE ETKİSİ

Alkol direkt olarak süte geçmekle birlikte bebek üzerinde genellikle belirsiz etkilerde bulunmaktadır. Ancak aşırı alkol alımında bu durum söz konusu değildir. Anne kanında ölçülmesine rağmen, etanolün toksik metaboliti olan asetaldehitin bariz bir şekilde süte geçmediği bilinmektedir. WILSON ve BROWN ağır derecede habitüel alkol kullanan bir anneden (kan konsantrasyonu 100 mg/dl alkol) bir kez emzirme ile bebeğe 164 mg. kadar düşük oranda alkol geçtiğini göstermiştir (12).

Maternal serum alkol düzeyi 300 mg/dl'ye çıktığı zaman bebekte orta derecede bir sedasyon görülecektir. HOH ve COBO emziren alkolik annelerin bebeklerinde trombositopenik kanamaya meyil, psödo-Cushing sendromu ve süt fişkirtma refleksi üzerine olumsuz etkiler göstermişlerdir. Amerikan Pediatri Cemiyeti, olumsuz etkilerin görülebilmeye rağmen, emziren kadınların alkol kullanımını hususunda daha esnek bir görüşe sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Shaywitz BA: Fetal Alcohol Syndrome: An ancient problem rediscovered. *Drug Ther.* 1978; (8): 95-108.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: A reference guide to fetal and neonatal risk: Drugs in pregnancy and lactation. Sec Ed. Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1986, 169-175.
3. Jones KL, Smith DW: Recognition of the FAS in early infancy. *Lancet.* 1973; (2): 999-1001.
4. Council of scientific affairs, American medical association. Fetal effects of maternal alcohol sue. *Jama.* 1983; 249: 2517-2521.
5. Lipson AH, Walsh DA, Webster WS: Fetal Alcohol Syndrome. A great pediatric imitator. *Med J Aust.* 1983 (1): 266-269.
6. Scheiner AP, Donovan LM, Burtoshesky LE: Pas in child whose parents had stopped drinking. *Lancet* 1979 (1): 1077-1078.
7. Veghelyı PV: Fetal abnormality and maternal ethanol metabolism. *Lancet.* 1983 (2): 53-54.
8. Kennedl LA: The pathogenesis of brain abnormalities in the FAS: An integrating hypotesis. *Tretatology.* 1984 (29): 363-368.
9. Harlap S, Shiono PH: Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortion in the first and second trimester. *Lancet.* 1980 (2): 173-176.
10. Friedman JM: Can maternal alcohol ingestion cause neural tube defects? *J.Pediatr.* 1982 (101): 232-234.
11. Mills JL, Graubard BL, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW: Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *Jama* 1984, (252): 1875-1879.
12. Wilson JT, Brown RT: Drugs excretion in human breast milk. Principles, pharmacokinetics and prelected consequences. *Clin Pharmacol.* 1950, 5(1): 66.
13. Gireli E: Gebelikte kullanılan ilaç ve diğer maddelerin teratojenik etkileri. EÜTF Ayın Kitabı No: 54, 1986, 64-66.
14. Durak İ, Sunguroğlu K: Alkol metabolizması ve bazı bozuklukları. *SSYB Bursa Devlet Hast. Tıp Bülteni.* 1988, 4 (1): 47-56.
15. Who: Alcohol and pregnancy. Undated data, manuscript.
16. Özalp S: Gebelikte alkol kullanımının etkileri. *Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı, Yeni Tıp Dergisi.* 4 (4): 23-25, 1987.
17. Yalıncağ ÖB: Doğumdan önce alkol alımının prenatal zararları. *Dirim.* 1983, 58 (7-8): 237-247.
18. Chernick V, Childiaeva R, Iofee S: Effects of maternal alcohol intake and smoking on neonatal EEG and anthropometric measurments. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983, (146): 41-47.
19. McLeod W, Brien J, Loomi SC, Carmichael L, Probert C, Patrick J: Effect of maternal ethanol ingestion on fetal breathing movements, gross body movements and heart rate at 37 to 40 weeks gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1983, (145): 251-257.
20. Aiasü T: Jinekolojik Obstetrik ve Neonatal Sedromlar. İÜTF yayınlan, İstanbul. 1980, 93.
21. Johnson S, Knight R, Marmer DJ, Steele RW: Immune Deficinay in FAS. *Pediatr. Res.* 1981, 15:908-911.
22. Pritchard JA, Macdonald PC: Williams Obstetrics. Fefteenth ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1976, 258.