



ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ  
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 2 Γ' ΚΤΙΡΙΟ - 115 27 ΑΘΗΝΑ

# ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

Τόμος 37 - Τεύχος 2 - Απρίλιος - Ιούνιος 1998



**NOSILEFTIKI**

QUARTERLY PUBLICATION OF THE  
HELLENIC NATIONAL GRADUATE NURSES ASSOCIATION

Vol 37 - No 2 - April - June 1998

ISSN 1105-6843



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Από τη Σύntαξη<br>Α. Παπαδαντωνάκη                                                                               | 91  |
| 2. Προάγοντας τη Νοσηλευτική<br>J.A. Oulton (Απόδοση-Μετάφραση: Μ. Γκίκα)                                           | 92  |
| 3. Εναρκτήρια ομιλία 25ου Πανελληνίου<br>Νοσηλευτικού Συνεδρίου<br>Α. Παναουδάκη-Μπροκαλάκη                         | 98  |
| 4. Συμπεράσματα 25ου Ετησίου Πανελληνίου<br>Νοσηλευτικού Συνεδρίου<br>Π. Δημητρίου                                  | 102 |
| 5. Ηγετικές Μορφές. Αικατερίνη Καυκιά-Κέπετζη<br>Β. Λανάρα                                                          | 105 |
| 6. Ο ρόλος του Νοσηλευτικού Δυναμικού στον<br>Καθορισμό της Πολιτικής υγείας.<br>Χ. Λεμονίδου, Α. Μερκούρης         | 106 |
| 7. Συστήματα Παροχής Νοσηλευτικής Φροντίδας.<br>Ορίζοντες και Πραγματικότητα<br>Ε. Πατηράκη-Κουρμπάνη               | 114 |
| 8. Κριτήρια ποιοτικού ελέγχου της νοσηλευτικής<br>φροντίδας στον ογκολογικό ασθενή<br>Μαρία Λαβδανίτη               | 123 |
| 9. Συνεχιζόμενη Νοσηλευτική Εκπαίδευση<br>Η. Παναουδάκη-Μπροκαλάκη                                                  | 128 |
| 10. Η εξέλιξη της διασυνδετικής-συμβουλευτικής<br>νοσηλευτικής ψυχικής υγείας στα<br>Γενικά Νοσοκομεία<br>Μ. Πριάμη | 133 |
| 11. Συμβουλευτική, Συμβουλευτικές Δεξιότητες και<br>Νοσηλεύτες<br>Δ. Σαπουντζή-Κρέπια                               | 139 |
| 12. Τερατογόνος Δράση των Φαρμάκων στην<br>Εγκυμοσύνη<br>Β. Μάτζιου                                                 | 147 |
| 13. Ηθικά διλήμματα που αντιμετωπίζει<br>η νοσηλευτική επιστήμη κατά τη διεξαγωγή<br>ερευνών<br>Δ. Παπαγεωργίου     | 157 |
| 14. Σεβασμός για την Αυτονομία: Είναι πάντοτε<br>Υψίστης Σημασίας;<br>Ε. Αποστολοπούλου                             | 172 |
| 15. Οδηγίες για τους συγγραφείς                                                                                     | 180 |

## CONTENTS

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Editorial<br>A. Papadantonaki                                                                          | 91  |
| 2. Promoting Nursing and Health World Wide<br>J.A. Oulton (Translation: M. Ghika)                         | 92  |
| 3. Opening Speech of the 25th Annual Panhellenic<br>Nursing Congress<br>H. Papanoudaki-Brokalaki          | 98  |
| 4. Conclusions of the 25th Annual Panhellenic<br>Nursing Congress<br>P. Dimitriou                         | 102 |
| 5. Great Nursing Leaders. Ekaterini Kafkia-Kepetzi<br>V. Lanara                                           | 105 |
| 6. Health Policy and the Role of Nursing<br>C. Lemonidou, A. Merkouris                                    | 106 |
| 7. Nursing Care Delivery Systems. Horizons and<br>Reality<br>E. Patiraki-Kourbani                         | 114 |
| 8. Quality improvement of nursing care<br>for the cancer patient<br>M. Lavdaniti                          | 123 |
| 9. Continuing Nursing Education<br>H. Papanoudaki-Brokalaki                                               | 128 |
| 10. The Evolution of Psychiatric Consultation<br>Liason Nursing in General Hospitals<br>M. Priami         | 133 |
| 11. Counselling, Counselling Skills<br>and Nurses.<br>D. Sapountzi-Krepia                                 | 139 |
| 12. Teratogenic Effect of Drugs in Pregnancy<br>V. Matziou                                                | 147 |
| 13. Ethical issues nursing science<br>confronts when carrying out<br>research projects<br>D. Papageorgiou | 157 |
| 14. Respect for Autonomy:<br>Is it Always Paramount?<br>H. Apostolopoulou                                 | 172 |
| 15. Instructions to authors                                                                               | 180 |

- «ΤΑ ΕΝΥΠΟΓΡΑΦΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΔΕΝ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΤΟΥ ΕΣΔΝΕ».
- ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΝΑ ΜΑΣ ΤΟ ΚΑΝΕΤΕ ΓΝΩΣΤΟ ΠΡΟΚΕΙΜΕΝΟΥ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ.

### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Εθνικός Σύνδεσμος  
Διπλωματούχων Νοσηλευτριών - Νοσηλευτών  
Ελλάδος  
Πύργος Αθηνών, Γ' κτίριο, 2ος όροφος  
Μεσογείων 2, 115 27 ΑΘΗΝΑ  
Τηλ.: 77 02 861

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Αγιώτου-Δημοπούλου  
Α. Καλοκαιρινού  
Α. Παπαδαντωνάκη  
Ε. Πατηράκη  
Α. Πορτοκαλάκη  
Ε. Χαραλαμπίδου

### ΕΚΔΟΤΗΣ

Δρ. Ασπασία Παπαδαντωνάκη

### ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ-ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΚΔΟΣΗΣ

### ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Α.Β.Ε.Ε.

ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ 80, 114 71 ΑΘΗΝΑ

ΤΗΛ. 3624.728, 3609.342, 3601.605, FAX: 3601.679

### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

|                                  |       |      |
|----------------------------------|-------|------|
| Νοσηλεύτριες/ές-Σπουδάστριες/ές  | 5.000 | δρχ. |
| Οργανισμοί-Εταιρείες-Βιβλιοθήκες | 9.000 | δρχ. |
| Εξωτερικού                       | 80    | \$   |
| Τιμή τεύχους                     | 1.500 | δρχ. |
| Τιμή τευχών 1992-1996            | 1.200 | δρχ. |
| » » 1990-1991                    | 1.000 | δρχ. |
| Παλαιότερα τεύχη                 | 800   | δρχ. |

# ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Μάτζιου Βασιλική

Διδάκτωρ Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

**ΜΑΤΖΙΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ.** *Τερατογόνος δράση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.* Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν τερατογένεση στον άνθρωπο, περιλαμβάνονται και τα φάρμακα. Οι παράγοντες που καθορίζουν το είδος, την έκταση αλλά και τη βαρύτητα της βλάβης που προκαλείται από τα φάρμακα στο έμβρυο είναι: η δόση και η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου, η δράση του, η οδός χορήγησης, ο χρόνος έκθεσης, η ηλικία της εγκυμοσύνης που χορηγήθηκε το φάρμακο, το γενετικό υλικό και η συγκέντρωση του φαρμάκου στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Η ασφάλεια στη χορήγηση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η πιθανότητα τερατογένεσης πρέπει να αποτελούν θέμα συνεχούς ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης των γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία.

Οι νοσηλεύτες που ασχολούνται με την υγεία της εγκύου και του παιδιού, μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των συγγενών ανωμαλιών που οφείλονται σε τερατογόνους παράγοντες. **Νοσηλευτική 2: 147-156, 1998.**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τερατολογία είναι η επιστήμη που μελετά τα αίτια, την ανάπτυξη, την περιγραφή, την ταξινόμηση και την πρόληψη των συγγενών ανωμαλιών. Ως επιστήμη η τερατολογία χρονολογείται από τα μέσα του 20ού αιώνα όταν αναγνωρίστηκε ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν συγγενείς ανωμαλίες<sup>1,2</sup>. Ως τερατογόνος παράγων θεωρείται κάθε περιβαλλοντικός παράγοντας που δρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προκαλεί δομικές και λειτουργικές αποκλίσεις<sup>3</sup>. Τερατογένεση είναι το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών και των λειτουργικών διαταρα-

χών με επιπτώσεις που γίνονται αντιληπτές είτε αμέσως μετά τη γέννηση ή σε απώτερο στάδιο της παιδικής ή ενήλικης ζωής<sup>4</sup>.

## Γενικά περί τερατογόνου δράσης

Οι τραγικές συνέπειες της χορήγησης θαλιδομίδης αλλά και άλλων φαρμάκων και χημικών ουσιών, επέβαλαν την καθιέρωση κανόνων για τη διαπίστωση και την αποφυγή της τυχόν τερατογόνου δράσης κάποιου φαρμάκου στον άνθρωπο. Ωστόσο, παρά τις σοβαρές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή, οι δυνατότητες να αποκαλυφθεί η τερατογόνος επίδρασης συγκεκριμένων ουσιών είναι περιορισμένες.

Αυτό οφείλεται στο ότι πολλές από τις συγγενείς ανωμαλίες που οφείλονται σε τερατογόνο δράση φαρμάκου, παρατηρούνται σπάνια και συνεπώς ο αυξημένος κίνδυνος είναι δύσκολο να εντοπισθεί. Με εξαίρεση την θαλιδομίδη, τα εμφανίζοντα τερατογόνο δράση φάρμακα ή ουσίες αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης συγγενούς ανωμαλίας κατά 1-3% και έτσι η έγκυος που παίρνει κάποιο φάρμακο έχει πιθανότητα να αποκτήσει υγιές τέκνο σε ποσοστό 97%<sup>5</sup>.

Οι βασικές πληροφορίες για τους τερατογόνους παράγοντες προέρχονται από τις επιδημιολογικές μελέτες, τις περιγραφές περιπτώσεων και από τις πειραματικές μελέτες στα ζώα.

Οι επιδημιολογικές μελέτες διακρίνονται στις *προοπτικές* και τις *αναδρομικές* μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

Στις *προοπτικές μελέτες* η έρευνα ξεκινά από την αιτία και *αναζητά προοπτικά το αποτέλεσμα*. Παρακολουθείται η έκβαση της εγκυμοσύνης των γυναικών που είχαν εκτεθεί και άλλων που δεν εκτέθηκαν σε κάποιο παράγοντα και συγκρίνεται η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών στα παιδιά και των δύο ομάδων.

Στις *αναδρομικές μελέτες* ασθενών-μαρτύρων η έρευνα ξεκινά από το αποτέλεσμα και αναζητά αναδρομικά την αιτία. Πιο συγκεκριμένα ελέγχονται παιδιά με μια ή περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες με παιδιά χωρίς συγγενή ανωμαλία και συγκρίνονται οι δυο ομάδες αναδρομικά ως προς το ιστορικό της προγεννητικής έκθεσης στον τερατογόνο παράγοντα που ελέγχεται<sup>6</sup>.

Σημαντικό πρόβλημα των αναδρομικών μελετών είναι το γεγονός ότι οι μητέρες δεν

ενθυμούνται αν έλαβαν το φάρμακο, τη χρονική διάρκεια λήψης και τη δόση.

Οι περιγραφές περιπτώσεων αναφέρονται συνήθως σε τυχαία συσχέτιση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα και μιας συγγενούς ανωμαλίας ή συνδρόμου. Κάθε φάρμακο ή χημική ουσία πριν από την έγκριση και την κυκλοφορία του στο εμπόριο ελέγχεται εργαστηριακά σε πειραματόζωα για τερατογένεση<sup>7,8</sup>.

Η αυξημένη επαγρύπνηση καθώς και η δυσκολία να διαφοροποιηθούν τα τερατογόνα και μη φάρμακα, οδήγησε πολλές φορές στην αδικαιολόγητη ενοχοποίηση χρήσιμων φαρμάκων χωρίς τερατογόνο δράση. Σήμερα πιστεύεται ότι για να κατηγορηθεί ένα φάρμακο σαν τερατογόνο πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια:

- α) Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου να διαπιστωθεί αύξηση της συχνότητας δεδομένης συγγενούς ανωμαλίας ή ομάδος συγγενών ανωμαλιών.
- β) Γνωστή έκθεση του πάσχοντος από την ανωμαλία εμβρύου στο συγκεκριμένο φάρμακο στις αρχές της εγκυμοσύνης.
- γ) Απουσία έκθεσης σε άλλο βλαπτικό παράγοντα σε όλες τις κυήσεις που κατέληξαν στην γέννηση πασχόντων από την ανωμαλία νεογνών<sup>9</sup>.

### Τερατογόνοι παράγοντες

Στους τερατογόνους παράγοντες περιλαμβάνονται τα νοσήματα και εθισμοί της μητέρας (συγγενείς λοιμώξεις - αλκοολισμός - μεταβολικά νοσήματα) *χημικές ουσίες (π.χ. φάρμακα και φυσικά αίτια, όπως η ακτινοβολία)*<sup>10</sup>.

Στον πίνακα φαίνονται οι γνωστοί τερατογόνοι παράγοντες για τον άνθρωπο.

| Τερατογόνοι παράγοντες για τον άνθρωπο |                            |
|----------------------------------------|----------------------------|
| <b>ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΗΤΕΡΑΣ</b>                | <b>ΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>  |
| Σακχαρώδης διαβήτης                    | Μεθυλικός υδράργυρος       |
| Φαινυλοκετονουρία                      | Χλωροδιφαινύλια (PCB's)    |
| Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος        | Μόλυβδος                   |
| Βαριά μυασθένεια                       | Βενζίνης ατμοί             |
| <b>ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ</b>             | <b>ΦΑΡΜΑΚΑ</b>             |
| Ερυθρά                                 | Ανδρογόνες ορμόνες         |
| Κυτταρομεγαλοϊός                       | Αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη) |

Ανεμευλογιά  
Έρπης απλός  
Παρβοϊός B19  
Σύφιλη  
Τοξοπλάσμωση  
Εγκεφαλίτιδα από ιό Venezuelan equine

### ΕΘΙΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Αλκοολισμός  
Κάπνισμα τσιγάρου ή μαριχουάνας  
Ναρκωτικά  
Ηρωίνη  
Μεθαδόνη  
Κοκαΐνη

### ΦΥΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ακτινοβολία  
Υποθερμία  
Υποξία  
Μηχανικά αίτια

Αντιεπιληπτικά (διφαινυλδαντοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο, τριμεθαδιόνη, παραμεθαδιόνη, καρβαμαζεπίνη)  
Αντιθυρεοειδικά (ιωδιούχα, προπυλοθειουρακίλη)  
Αντινεοπλασματικοί παράγοντες  
Αντιπηκτικά (παράγωγα κουμαρίνης)  
Διαιθυλοσιλβεστρόλη (DES)  
Θαλιδομίδη  
Ισοτρετινοΐνη  
Καπτοπρίλη  
Λίθιο  
D-πενικαλλαμίνη

## Συχνότητα συγγενών ανωμαλιών

Η συχνότητα των σοβαρών συγγενών ανωμαλιών στα τελειόμηνα νεογέννητα κυμαίνεται σε ποσοστό 2-3%. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών αυτών απαιτεί συνεχή ιατρική φροντίδα<sup>11</sup>.

Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών στα αποβαλλόμενα έμβρυα είναι περίπου 20%. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι κατά την τελευταία εικοσαετία δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές μεταβολές στη συνολική συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών<sup>12</sup>.

Στην Ελλάδα η συνολική συχνότητα συγγενών ανωμαλιών κυμαίνεται σε συνολικό ποσοστό 3,1%<sup>13</sup>.

## Αιτιολογία συγγενών ανωμαλιών

Η αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών παραμένει σε μεγάλο ποσοστό 65-70% άγνωστη. Οι αιτίες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες συγγενών ανωμαλιών.

- α) Σε αυτές που οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων ή χρωματοσωμικές διαταραχές (γενετικά νοσήματα),
- β) σε αυτές που αποδίδονται σε ειδικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (τετράγονα) και

γ) σε αυτές που δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία.

Η συμμετοχή της κάθε κατηγορίας στη συνολική συχνότητα συγγενών ανωμαλιών έχει εκτιμηθεί από πολλούς ερευνητές. Υπάρχουν μικρές αποκλίσεις που οφείλονται στην ηλικία των εξετασθέντων καθώς και τα κλινικοεργαστηριακά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Στον πίνακα φαίνονται τα αίτια και η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών<sup>14-16</sup>.

### Αίτια συγγενών ανωμαλιών

| Αίτια                          | %     |
|--------------------------------|-------|
| Ειδικοί τερατογόνοι παράγοντες | 8-10  |
| Γενετικά νοσήματα              |       |
| Μονογονιδιακά                  | 15-25 |
| Χρωματοσωμικά                  | 5-28  |
| Άγνωστη                        | 40-70 |

## Παράγοντες επίδρασης των φαρμάκων στο έμβρυο

Οι παράγοντες που καθορίζουν το είδος, την έκταση αλλά και τη βαρύτητα της βλάβης που προκαλείται από τα φάρμακα στο έμβρυο είναι:

- α) Η δράση του φαρμάκου
- β) Η δόση και η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου
- γ) Ο χρόνος έκθεσης, η ηλικία της εγκυμοσύνης στην οποία χορηγήθηκε το φάρμακο
- δ) Το γενετικό υλικό, δηλ. ο γονότυπος της μητέρας και του εμβρύου
- ε) Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην εμβρυϊκή κυκλοφορία<sup>17</sup>.

Η δράση των διαφόρων τοξικών φαρμάκων πάνω στο έμβρυο μπορεί να γίνει με τους παρακάτω μηχανισμούς:

1. Κατ' ευθείαν επίδραση στο έμβρυο.
2. Μέσω της αιμάτωσης και λειτουργίας του πλακούντα.
3. Μέσω της γενικότερης επίδρασης στον οργανισμό της μητέρας.

Η ευαισθησία του εμβρύου στους τερατογόνους παράγοντες εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την περίοδο οργανογένεσης κατά την οποία εκτέθηκε<sup>18</sup>.

**Η περίοδος γονιμοποίησης και εμφύτευσης** (από τη σύλληψη μέχρι και την 17η ημέρα της εγκυμοσύνης). Στο διάστημα αυτό η

ανάπτυξη αφορά βασικά εξω-εμβρυικούς ιστούς (τροφοβλάστης) ενώ τα εμβρυϊκά κύτταρα είναι ολιγάριθμα και αδιαφοροποίητα. Συνεπώς η δράση του φαρμάκου είτε θα προκαλέσει θάνατο του εμβρύου και αποβολή, είτε τα κατεστραμμένα κύτταρα θα αντικατασταθούν από αδιαφοροποίητα κύτταρα που θα εξελιχθούν σε φυσιολογικά.

**Η περίοδος οργανογένεσης από την 18η μέχρι την 60ή ημέρα η 3η-8η εβδομάδα.** Το έμβρυο στην περίοδο αυτή είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στη δράση των φαρμάκων με αποτέλεσμα, είτε την αποβολή του, είτε τη δημιουργία μεγάλων δομικών ανωμαλιών.

Η συσχέτιση χρόνου δράσης και πρόκλησης συγκεκριμένων συγγενών ανωμαλιών είναι γνωστή για πολύ λίγα τερατογόνα. Είναι γνωστό για τη θαλιδομίδη ότι η βράχυνση στα άνω άκρα προκαλείται μεταξύ 38ης και 47ης ημέρας, ενώ η βράχυνση στα κάτω άκρα μεταξύ της 42ης-47ης ημέρας<sup>19</sup>.

Στον πίνακα φαίνεται η ειδική δράση των τερατογόνων παραγόντων ανάλογα με το χρόνο έκθεσης<sup>20</sup>.

| Δράση τερατογόνων παραγόντων σε σχέση με το χρόνο |                        |                                                                           |
|---------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Παράγοντες                                        | Ηλικία κύησης (ημέρες) | Συγγενείς ανωμαλίες                                                       |
| Ιός ερυθράς                                       | 0-60+<br>0-129+        | Καταρράκτης, καρδιοπάθεια<br>κώφωση                                       |
| Ανδρογόνα                                         | < 90<br>> 90           | Υπερτροφία κλειτορίδας, σύμφυση χειλέων αιδοίου<br>Υπερτροφία κλειτορίδας |
| Ουαρφαρίνη                                        | < 100                  | Ρινική υποπλασία - στίξη επιφύσεων<br>Νοπτική καθυστέρηση                 |
| Ιωδιούχα, αντιθυρεοειδικά                         | > 180                  | Βρογχοκήλη                                                                |
| Τετρακυκλίνη                                      | > 120<br>> 150         | Χρώση αδαμαντίνης νεογιλών δοντιών<br>Χρώση στεφάνης μονίμων δοντιών      |

**Η εμβρυϊκή περίοδος από την 56η ημέρα μέχρι τον τοκετό**

Στην περίοδο αυτή διαφοροποιούνται οι ιστοί (ιστογένεση) και αναπτύσσονται τα ήδη διαμορφωμένα όργανα. Η έκθεση στα φάρμακα δεν προκαλεί πια σοβαρές διαμαρτίες στη

διάπλαση, αλλά μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη και την λειτουργική εξέλιξη του εμβρύου ή να προκαλέσει τοξικές βλάβες των ιστών. Φάρμακα που χορηγούνται στο διάστημα της ανάπτυξης του εγκεφάλου μπορεί να επηρεάσουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και να έχουν μόνιμα αποτελέ-

σματα στη λειτουργική ικανότητά τους, δηλ. στη συμπεριφορά.

Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μπορεί να προκληθούν κυρίως λειτουργικές διαταραχές σε οποιοδήποτε όργανο ή βιολογικό σύστημα. Οι επιπτώσεις αυτές μπορεί να γίνουν αμέσως μετά τη γέννηση ή αργότερα<sup>21</sup>.

**Επίδραση των φαρμάκων ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης**

Είναι γνωστό ότι το έμβρυο εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία στα φάρμακα σε σχέση με τον ενήλικα λόγω της ταχύτερης κυτταρικής αναπαραγωγής. Επίσης συγκεντρώνει μεγαλύτερες ποσότητες φαρμακευτικών ουσιών, διότι δε διαθέτει την απαραίτητη λειτουργικότητα των ειδικών ενζυμικών συστημάτων για την απομάκρυνση των ουσιών<sup>22</sup>.

Έχει διαπιστωθεί ότι για κάθε τερατογόνο υπάρχει ουδός ασφαλείας πέραν του οποίου προκαλούνται είτε αποβολή ή δομικές ανωμαλίες. Για την θαλιδομίδη αναφέρεται ότι έχει προκαλέσει τερατογένεση και μετά τη λήψη μιαςμόνος δόσης (50 ή 100 mg) από την έγκυο<sup>23</sup>.

Η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου αποτελεί σημαντική παράμετρο της τερατογένεσης. Η εφάπαξ χορήγηση μεγάλων δόσεων έχει σοβαρότερες επιπτώσεις από τη σταδιακή χορήγηση μικροτέρων δόσεων. Πιθανόν με τη σταδιακή χορήγηση να προκαλείται ενεργοποίηση των ειδικών ενζύμων στα μικροσώμια του ηπατικού κυττάρου του εμβρύου. Ρόλο παίζει και η οδός χορήγησης. Ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης το τερατογόνο μπορεί να έχει διαφορετικό αποτέλεσμα, όπως π.χ. η θαλιδομίδη που δρα μόνο μετά τη λήψη από το στόμα και όχι μέσω της περιτοναϊκής οδού<sup>24</sup>.

Τέλος και ο συνδυασμός φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται, διότι έχει αποδειχθεί ότι η πολυθεραπεία αυξάνει τις πιθανότητες για εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών.

**Μηχανισμοί τερατογένεσης**

Για την παθογένεια των συγγενών ανωμαλιών έχουν γίνει διάφορες υποθέσεις.

Οι περισσότερες όμως πειραματικές ενδείξεις συνηγορούν ότι επέρχονται με αυτόματο τρόπο κατόπιν συνδυασμού διαφόρων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο συνδυασμός αυτός είναι γνωστός ως πολυπαραγοντικό μοντέλο. Μια άλλη υπόθεση για την παθογένεια των συγγενών ανωμαλιών άγνωστης αιτιολογίας είναι ότι οφείλονται σε κάποια ενδογενή βιολογική διαταραχή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των εμβρυικών ιστών.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι πιθανοί μηχανισμοί τερατογένεσης<sup>25</sup>.

**Πιθανοί μηχανισμοί τερατογένεσης**

- Κυτταρικός θάνατος, που δεν αναπληρώνεται από την αναγεννητική ικανότητα του εμβρύου.
- Καθυστέρηση μιτωτικής διεργασίας.
- Καθυστέρηση διαφοροποίησης.
- Αγγειακή ανεπάρκεια.
- Αναστολή μετανάστευσης κυττάρων.

**Τερατογόνα φάρμακα**

Σους περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν τερατογένεση στον άνθρωπο περιλαμβάνονται και τα φάρμακα.

Παρακάτω περιγράφονται φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί και έχει αποδειχθεί ότι η χορήγησή τους στην εγκυμοσύνη προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο.

**1. Αντινεοπλασματικά φάρμακα**

Τα περισσότερα από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα έχουν αντιμιτωτική δράση και βλάπτουν το αναπτυσσόμενο έμβρυο, όπως έχουν δείξει μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και στον άνθρωπο.

Συγγενείς ανωμαλίες, που παρατηρήθηκαν είναι το λυκόστομα, υδροκεφαλία, ανωμαλίες του έσω ωτός, διαταραχές μάθησης. Το συχνότερο όμως πρόβλημα είναι οι αυτόματες αποβολές και τα θνησιγενή έμβρυα. Επίσης μπορεί ακόμη να προκαλέσουν μικρό βάρος γέννησης και μόνιμη καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη<sup>26</sup>.

## **2. Αμινοπερίνη και μεθοιρεξάτη**

Η αμινοπερίνη αποδεδειγμένα προκαλεί αποβολές. Παλαιότερα για πρόκληση έκτρωσης χορηγείτο σε δόση 6-12 mg ημερησίως για πολλές ημέρες. Η αμινοπερίνη και η μεθοιρεξάτη προκαλούν ανωμαλία την κρανιακή δυσόσωση (έλλειψη οστέωσης στα οστά του θόλου του κρανίου). Άλλες συγγενείς ανωμαλίες είναι η μικροκεφαλία, η μικροφθαλμία, η μικρογναθία, το λυκόστομα και ανωμαλίες του έσω ωτός. Από το Κ.Ν.Σ. συχνά είναι ο υδροκέφαλος και η μηνιγγομυελοκήλη. Στα άνω και στα κάτω άκρα παρατηρήθηκαν επίσης διάφορες ανωμαλίες, όπως εκτροδακτυλία και υποπλασία μακρών οστών. Η χορήγηση μεθοιρεξάτης κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είχε σαν αποτέλεσμα τη γέννηση παιδιών με υπερτηλορισμό και οξυκεφαλία, που οφείλεται σε σύγκλιση της στεφανιαίας ραφής, καθώς και διαταραχής των δακτύλων<sup>27-30</sup>.

## **3. Κυκλοφωσφαμίδη - Βουσουλφάνη**

Η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται ευρέως και είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο τερατογένεσης στον άνθρωπο. Έχουν περιγραφεί καθυστέρηση αύξησης, συνδακτυλία, συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες και άλλες ελάσσονος σημασίας ανωμαλίες<sup>31,32</sup>. Γέννηση φυσιολογικών παιδιών αναφέρεται στην βιβλιογραφία παρά την έκθεση στο φάρμακο. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου περιλαμβάνει διαταραχές του κυτοχρώματος P450. Η χορήγηση βουσουλφάνης παρατηρήθηκε ότι συνοδεύεται από λυκόστομα, ανωμαλίες των οφθαλμών και ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης. Συχνή είναι και η πρόκληση αποβολής. Η λήψη του φαρμάκου κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης δεν φαίνεται να προκαλεί ανωμαλίες στα έμβρυα<sup>33</sup>.

## **4. Ανδρογόνα**

Ορμόνες με ανδρογόνες ιδιότητες όπως η τεστοστερόνη και τα παράγωγά της αν χορηγηθούν στην εγκυμοσύνη, προκαλούν μορφολογικές ανωμαλίες στα έξω γεννητικά όργανα (ψευδερμαφροδιτισμό) όπως θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός με βασική ανωμαλία την υπερτροφία της κλειτορίδας. Σε περιπτώσεις που η ορμόνη χορηγήθηκε μεταξύ 8ης και 13ης εβδομάδας

της εγκυμοσύνης προκάλεσε σύμφυση των χειλέων του αιδοίου<sup>34</sup>.

## **5. Διαιθυλοστιλβεστρόλη**

Από τα οιστρογόνα μόνο η διαιθυλοστιλβεστρόλη έχει συνδεθεί με πρόκληση συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο, αν χορηγηθεί στην εγκυμοσύνη.

Η διαιθυλοστιλβεστρόλη είναι συνθετικό οιστρογόνο μη στερινοειδές και χορηγείτο παλαιότερα (1946-1970) ευρέως σε έγκυες που είχαν ενδείξεις επαπειλούμενης αποβολής και πρόωρου τοκετού. Η λήψη του φαρμάκου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί στα θήλεα έμβρυα κλειτοριδομεγαλία<sup>35</sup>.

Η έκθεση του θήλεος εμβρύου στο φάρμακο πριν από την 9η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ακολουθείται από κίνδυνο ανάπτυξης αδενώματωσης του κόλπου σε ποσοστό 75%. Η διαπλακουντιακή καρκινογένεση από τη διαιθυλοστιλβεστρόλη συσχετίστηκε με τη χορήγησή της πριν την 18η εβδομάδα, η δε διάγνωση του όγκου έγινε σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων μετά την ηλικία των 14 ετών<sup>36,37</sup>.

Για τα αρρενα έμβρυα που εκτέθηκαν στο φάρμακο αναφέρονται ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού (ατροφικοί όρχεις, κύστεις επιδιδυμίδας, κρυπορχία, υποπλαστικό πέος) και αλλοιώσεις σπερματοζωαρίων, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε καρκίνος του όρχεος<sup>38,39</sup>.

## **6. Προγεστερόνη**

Η προγεστερόνη είχε ενοχοποιηθεί ότι σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο. Συγκεκριμένα είχε παρατηρηθεί αντιμετάθεση των μεγάλων αγγείων ή συνδυασμός VACTERL<sup>40</sup>. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε από νεότερες μελέτες<sup>41</sup>. Ανωμαλίες που έχουν περιγραφεί ότι προκαλούνται από τα παραπάνω φάρμακα είναι υποσπαδίας, μηνιγγομυελοκήλη, υδροκέφαλος και ανωμαλίες στα άκρα<sup>42,43</sup>.

## **7. Τριμεθαδιόνη, παραμεθαδιόνη**

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε κρίσεις μικρής επιληψίας και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα περιγεννητικής θνησιμότητας, αυτόματης αποβολής και εμφάνιση συνδρόμου με ιδιόμορφο προσωπείο<sup>44,45</sup>.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ιδιόμορφο προσωπείο, δηλ. υποπλασία μέσου προσώπου, κοντή και ανασηκωμένη μύτη, σύνοφρυς, υπερυψωμένα φρύδια σε σχήμα V, λαγόχειλο, λυκόστομα, ανωμαλίες δοντιών, χαμηλή θέση αυτιών με ανωμαλίες του περυγίου και βλεφαρόπτωση. Ακόμη αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες ουροποιογεννητικού, της τραχείας και του οισοφάγου, διαταραχές του λόγου και νοητική καθυστέρηση<sup>46,47</sup>.

## 8. Ουαρφαρίνη

Η ουαρφαρίνη είναι φάρμακο αντιπηκτικό και ανήκει στην ομάδα της κουμαρίνης. Η ουαρφαρίνη διέρχεται τον πλακούντα και προκαλεί βλάβες στο έμβρυο που είναι ανάλογες με το χρόνο και τη διάρκεια έκθεσης στην εγκυμοσύνη<sup>48</sup>. Η χορήγηση του φαρμάκου στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί αποβολή του εμβρύου<sup>49</sup>. Η χορήγησή της στην εγκυμοσύνη μεταξύ 6ης και 9ης εβδομάδας προκαλεί ρινική υποπλασία, σπανιότερη μικροκεφαλία, ατροφία οπτικού νεύρου, κώφωση, βραχυδακτυλία. Ακόμη μπορεί να προκαλέσει ενδομήτρια καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη, ψυχοκινητική καθυστέρηση, υποτονία, σπασμούς και ανεπαρκή πρόσληψη βάρους μετά τη γέννηση<sup>50</sup>.

Αποδείχθηκε ότι ο σκελετικές ανωμαλίες που προκαλεί οφείλονται σε μειωμένη σύνθεση γ-γλουταμινικού οξέος μέσω αναστολής της καρβοξυλίωσης με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ορισμένων βασικών πρωτεϊνών για την ανάπτυξη των οστών<sup>51</sup>.

## 9. Διφαινυλδαντοΐνη

Η χρόνια έκθεση στη διφαινυλδαντοΐνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε ποσοστό 10-30%<sup>52</sup>. Προκαλεί μείζονες και ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης, νοητική καθυστέρηση και διαταραχές της συμπεριφοράς. Οι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες αφορούν κυρίως το καρδιαγγειακό και ουροποιογεννητικό σύστημα, καθώς και λυκόστομα και λαγόχειλο.

Οι ελάσσονες είναι η υποπλασία νυχιών και άνω φαλάγγων και δύσκαμπτες μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις<sup>53</sup>.

Τα χαρακτηριστικά σημεία του προσώπου, που είναι η υποπλασία του μέσου προσώπου, ο υπερτηλορισμός, η βλεφαρόπτωση, η αποπεπλάτυσμένη και ανασηκωμένη μύτη, το μεγάλο στόμα με προέχον το άνω χείλος και ο βραχύς αυχένας σε συνδυασμό με την υποπλασία των ονυχοφόρων φαλάγγων, την πληκτροδακτυλία και τις μαθησιακές δυσκολίες, είναι τα ελάχιστα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου διφαινυλδαντοΐνης<sup>54,55</sup>.

## 10. Μεθυλικός υδράργυρος

Οι εμβρυοτοξικές ιδιότητες του οργανικού υδραργύρου και ειδικότερα του μεθυλικού εκδηλώνονται με οργανικές και λειτουργικές νευρολογικές διαταραχές.

Ο οργανικός υδράργυρος συγκεντρώνεται κυρίως στον εγκέφαλο του εμβρύου<sup>56</sup>. Δυο μαζικές δηλητηριάσεις με μεθυλικό υδράργυρο συνέβησαν στην Ιαπωνία. Η μόλυνση προκλήθηκε από κατανάλωση ψαριών που ήταν μολυσμένα με οργανικό υδράργυρο από απόβλητα εργοστασίου. Οι ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν ήταν εγκεφαλική παράλυση, μικροκεφαλία, νοητική καθυστέρηση, στραβισμός και ελαφρές οδοντικές ανωμαλίες. Ακόμη σε άλλη περίπτωση διαπιστώθηκε σοβαρή βλάβη του Κ.Ν.Σ. του εμβρύου σε έγκυο που κατανάλωσε κρέας χοίρου ο οποίος έτρωγε σπόρους δημητριακών εμποτισμένους με υδράργυρο<sup>57,58</sup>.

## 11. Θαλιδομίδη

Η θαλιδομίδη χημικώς είναι α-φθαλιμιδογλουταριμίδη και η κυριότερη δράση της είναι η καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το 1956 χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως φάρμακο κατά της ινφλουέντζας και την ίδια χρονιά χορηγήθηκε και ως ηρεμιστικό. Μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια για την τοξικότητα του φαρμάκου ήταν αρνητικές. Το φάρμακο κυκλοφορούσε ευρέως (Contergan) στη Δυτική Γερμανία και σε άλλες χώρες εκτός από τις ΗΠΑ όπου ο οργανισμός φαρμάκων και τροφίμων ποτέ δεν επέτρεψε την ελεύθερη αγορά του. Οι έγκυες έπαιρναν το φάρμακο ως υπνωτικό αλλά και για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου<sup>59</sup>. Οι Kosenow και Pfeiffer το 1960 ανέφεραν δυο περιπτώσεις του συνδρόμου φωκομελίας<sup>60</sup>.

Ο Lenz στη Γερμανία και ο McBride στην Αυστραλία ήταν οι πρώτοι που συσχέτισαν τη θαλιδομίδη με την εμφάνιση του συνδρόμου<sup>61</sup>.

Η εμβρυοπάθεια από θαλιδομίδη χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες συγγενείς ανωμαλίες που συνιστούν το σύνδρομο με βαρύτερη εκδήλωση τη συμμετρική δυσμελία δηλαδή την ανώμαλη ανάπτυξη των άκρων, αιμαγγειώματα προσώπου, δυσπλασίες αυτιών (ανωτία, μικρωτία, βλάβες έσω ωτός, κώφωση), καρδιοπάθεια (τετραλογία Fallot), στένωση πυλωρού, ατρησία πεπτικού (οισοφάγου - δωδεκαδακτύλου - ορθού), αγενεσία νεφρών, παράλυση προσωπικού και οφθαλμοκινητικών νεύρων, ανωμαλίες οφθαλμών (γλαύκωμα, κολοβώματα, μικροφθαλμία, βλεφαρόπτωση, καταρράκτης)<sup>62</sup>.

## 12. Αντιθυρεοειδικά

Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα και τα ιωδιούχα (όπως ορισμένα αντιβηχικά που περιέχουν ιώδιο) περνούν τον πλάκούντα και μπορεί να προκαλέσουν παροδική βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό<sup>63</sup>.

Η ανασταλτική δράση των ιωδιούχων στην παραγωγή T4 έχει σαν αποτέλεσμα την αντιρροπιστική αύξηση της TSH και τη δημιουργία ιωδοπενικής βρογχοκήλης. Η βρογχοκήλη υποχωρεί συνήθως μετά τη γέννηση, παραμένει όμως η νοτική καθυστέρηση που οφείλεται στον υποθυρεοειδισμό του εμβρύου<sup>64</sup>.

## 13. Λίθιο

Το λίθιο χρησιμοποιείται από το 1974 ευρύτατα για τη θεραπεία της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης. Σε μια μελέτη που έγινε σε παιδιά με ιστορικό έκθεσης σε λίθιο στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συγγενών καρδιοπαθειών. Διαπιστώθηκαν ακόμη ανωμαλίες του νωτιαίου σωλήνα, υποπλασία των ώτων καθώς και ανωμαλίες του θυρεοειδούς<sup>65,66</sup>.

## 14. Τετρακυκλίνη

Οι τετρακυκλίνες είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και η χορήγησή τους μετά τον τέταρτο μήνα της εγκυμοσύνης προκαλεί υπέρχρωση

των οδόντων. Το χρώμα των δοντιών γίνεται κιτρινο-καστανόχρωμο<sup>67</sup>. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη συχνότητα και την έκταση της βλάβης είναι ο τύπος της τετρακυκλίνης, η δόση και η διάρκεια χορήγησης.

Έχει περιγραφεί υπέρχρωση των νεογιλών με δόση του φαρμάκου 1 g/24ωρο για τρεις ημέρες κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η ασβεστοποίηση των νεογιλών δοντιών γίνεται μεταξύ του 4ου μήνα και 11ου-14ου μήνα μετά τη γέννηση<sup>68</sup>.

---

**VASSILIKI MATZIOU. Teratogenic effect of drugs in pregnancy.** Drugs have been considered to be one of the most important environmental factors causing teratogenesis in man.

The type the extent and the severity of the harm caused by drugs depend on the following factors: the nature of the drug, the dosage and the duration of its administration, the stage of pregnancy when the drug was administered, the genetic material and the concentration of the drugs in the foetal bloodstream.

The safe use of drugs during pregnancy as well as the possibility of teratogenesis must be a matter of continuous awareness among the female population in our country. The nurses who deal with the health problems of a pregnant woman and her child can play a significant role in the prevention of anomalies caused by various teratogenic factors. **Nosileftiki 2: 147-156, 1998.**

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dicke J.M. Principles and practice. Medical Clinics of North America 1989, 73:567-582.
2. Πάπυρος - Larousse - Britannica. Τερατολογία 1993, 57:76.
3. Shepard T.H. Definition of congenital defect terms. In: Human Teratogenicity Advances in Pediatrics. 1986, 33:225-268.
4. Πάπυρος - Larousse - Britannica. Τερατογένεση 1993, 57:76.
5. Pantelakis S.N., Karageorga-Lagana M., Bartsocas C.S. Incidence of congenital malformations in Greece. 4th Inter. COnt. on birth defects. Vienna, Austria Sept. 2-8, 1973.
6. Τριχόπουλος Δ. Επιδημιολογία - Αρχές - Μέ-

- Θοδοι - Εφαρμογές. εκδόσεις Γ. Παρισιάνου. Αθήνα 1982, 110-115.
7. Erickson D.J. Epidemiology and developmental toxicology. In: Developmental Toxicology. Kimmel C.A., Buelke S.J. (eds) Raven Press, New York 1981, 289-301.
  8. Freeman M.M., Finkel M.J. Drug and other hazards to the fetus and newborn. In: Drug and Chemical Risks to the fetus and newborn. Schwartz R.H., Yaffe S.J. (eds), Alan R. Liss New York 1980, 62-67.
  9. Koren C. Maternal-fetal toxicology. Koren G. (ed) Marcel Dekker Inc New York 1990, 15-18.
  10. Shepard T.H. Human Teratogens. In Human teratogenicity. Advances in Pediatrics 1986, 33:225-268.
  11. Codfrey P., Oakley J. Frequency of human congenital malformations. Clinics in Perinatology 1986, 13:545-554.
  12. Shepard T.H., Fantel A.C., Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses. Twenty years of monitoring. Teratology 1989, 39:325.
  13. Κίτσιου Σ. Προληπτική Παιδιατρική. Εκδ. Β' Παιδ. Κλινικ. του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 1988, 85-105.
  14. Brent R.L. The complexities of solving human malformations. Clinical Perinatology 1986, 13:491.
  15. Kalter H., Warkany J. Congenital malformations etiologic factors and their role in prevention. New England Journal Medicine 1983, 308:424.
  16. Berkman D.A., Brent R.L. Mechanism of known environmental teratogens: Drugs and chemicals. Clinics in Perinatology 1986, 13:649-654.
  17. Καρπάθιος Σ.Ε. Βασική Μαιευτική, Περιγεννητική Ιατρική και Γυναικολογία. Εκδ. Δ. Γιαννακόπουλος, Αθήνα 1996, 504-517.
  18. Dicke J.M. Principles and practice. Medical clinics of North America 1983, 73:567-570.
  19. Schardein J.L. Chemically induced birth defects. marcel Dekker INC New York 1985, 49-60.
  20. Shepard T. Human teratogenicity. Advances in Pediatrics 1986, 33:225-268.
  21. Volhees C.V. Handbook of behavioral teratology. New York: Plenum Press 1986, 23-48.
  22. Sonawane B.R., Yaffe S.J. Drugs and Clinical action in pregnancy. Fabro S., Sciall A.R. (eds) Marcel Dekker INC 1986, 103-121.
  23. Schardein J.L. Chemically induced birth defects. Marcel Dekker INC New York 1985, 49-60.
  24. Cahen R.L. Experimental and clinical chemoteratogenesis. Advances in Pharmacology 1966, 4:263.
  25. Wilson J.G. Mechanisms of teratogenesis. American Journal of Anatomy 1973, B6:129-132.
  26. Blatt J., Mulvihill J.J., Ziegler J.L. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. American Journal Medicine 1980, 69:829.
  27. Shaw E.B. Fetal damage due to maternal aminopterin ingestion. Follow-up at age 9 years. American Journal of Diseases Child 1972, 124:93-94.
  28. Milunsky A., Craef J.N., Canor M.F. Methotrexate-induced congenital malformations with a review of the literature. Journal of Pediatrics 1968, 72:790.
  29. Warkany J. Aminopterin and methotrexate folic acid deficiency. Teratology. 1979, 17:353.
  30. Warkany J., Beaudry P.H., Hornstein S. Attempted abortion with aminopterin (4-aminopteroyl-glutamic acid). American Journal of Diseases in Child 1959, 97:274-281.
  31. Greenberg L.H., Tanaka K.R. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. JAMA 1964, 188:423-426.
  32. Toledo T.M., Harper R.C., Moser R.H. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. Annals of International Medicine 1971, 74:87-91.
  33. Diamond J., Anderson M.M. McCreadie S.R. Transplacental transmission of busulfan (myelaran) in a mother with leukemia. Pediatrics 1960, 25:85.
  34. Wilkins L. Masculinization of female fetus due to the use of orally given progestins. JAMA 1960, 172:1028.
  35. Bongiovanni A.M., DiGeorge A.M., Crumbach M.M. Masculinization of the female infant associated with estrogenic therapy alone during gestation four cases. Journal Clinical Endocrinology Metabolism 1959, 19:1004-1011.
  36. Herbst A.L., Cole P., Colton T. Age incidence and risk of D.E.S. - related clear cell adenocarcinoma. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1977, 128:43-48.
  37. Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanze D.C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. New England Journal of Medicine 1971, 284:878-881.

38. Gill W.B., Schumacher G.F.B., Bibbo M. Structural and functional abnormalities in the sex organs of male offspring of mothers treated with DES. *Journal Reproductive Medicine* 1976, 16:147.
39. Leary F.J., Ressequie L.T., Kurland P.C., O'Brien P.C., Emslander R.F., Noller K.L. Males exposed in utero to DES. *JAMA* 1984, 252:2984.
40. Nora J.J., Nora A.H., Blu J., Ingram J., Fountain A., Peterson M. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1977, 240:837.
41. Lammer E.J., Cordero J.F., Khoury M.J. Exogenous sex hormone exposure and the risk for VACTERL association. *Teratology* 1986, 34:165.
42. Heinonen U.P., Slone D., Monson R.R., et al. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *New England Journal of Medicine* 1977, 296:67.
43. Wiseman R.A., Dodds-Smith I.C. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a re-evaluation of some base data. *Teratology* 1984, 30:359.
44. Robertson I.C. Epilepsy in pregnancy. *Clinics in Obstetrics and Gynecology* 1986, 13:365-383.
45. Verby M.S., Leavitt A., Erickson D.M., B.S. K.B. McCormick, R.B. Leowenson, G.J. Sells, T.J. Benedetti. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992, 42:132-140.
46. Feldman G.L., Weaver D.D., Lovrien E.W. The fetal trimethadione syndrome: report of an additional family and further delineation of this syndrome. *American Journal of Diseases Child* 1977, 131:89-92.
47. Zachai E.H., Mellman W.J., Neidern B., Hanson J.W. The fetal trimethadione syndrome. *Journal of Pediatrics* 1975, 87:280-284.
48. Eckstein H., Jack. Breast feeding and anticoagulant therapy. *Lancet* 1970, i:672-673.
49. Bloomfield O.K. Fetal deaths and malformations associated with the use of coumarin derivatives in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1970, 107:883-888.
50. Pettifor J.M., Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *The Journal of Pediatrics* 1975, 86:459-462.
51. Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *American Journal Medicine* 1980, 68:122.
52. Hanson J.W. Teratogen update fetal hydantoin effects. *Teratology* 1986, 33:349-353.
53. Kelly J.E., Edwards S.P., Rein M., Miller J.Q., Dreifuss E.E. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. *American Journal of Medical Genetics* 1984, 19:435-443.
54. Hanson J.W., Smith D.W. The fetal hydantoin syndrome. *Journal of Pediatrics* 1975, 87:285-290.
55. Hanson J.W. Fetal hydantoin syndrome. *Teratology* 1986, 33:349.
56. Clarkson T.W. Recent advances in the toxicology of mercury with emphasis on the alkyl mercurials. *Critical Reviews of Toxicology* 1972, 1:203.
57. Mashumoto H.G., Coyo K., Takevchi T. Fetal minimata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methylmercury compound. *Journal Neuropathol and Experimental Therapy* 1965, 203:231.
58. Murakami U. Drugs and fetal development. Klimberg M.A., Abramovici A., Chemke J. (eds). Plenum Press New York 1972, 301-336.
59. Warkany J. Congenital malformations. Notes and comments. Year Book Medical Publishers. Chicago INC 1971, 11:84-97.
60. Pfeiffer R.A., Kosenow W. Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet* 1962, 1:45.
61. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962, 6:45.
62. Newman G.C.H. The thalidomide syndrome risks of exposure and spectrum of malformations. *Clinics of Perinatology* 1986, 13:355-573.
63. Low L., Rarcliff W.A., Alexander W.D. Intrauterine hypothyroidism due to anti-thyroid drug therapy for thyrotoxicosis during pregnancy. *Lancet* 1978, 2:370.
64. Carswell F, Kerr M.M. Hutchinson J.H. Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. *Lancet* 1970, 2:1241.
65. Schou M, Anidsen A. Lithium teratogenicity. *Lancet* 1971, 1:1132.
66. Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort on manic depressive women. *Acta Psychiatrica. Scandinavica* 1983, 68:134-139.
67. Stephanies H., Martens M.C. Antibiotics in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993, 36:886-892.
68. Egernam R.S. The tetracyclines. *Obstetrics and Gynecology. Clinics of North America* 1992, 19:551-561.