

Gebelikte ilaç güvenliği

ÖZET

İlaçlar fetüsü çeşitli şekillerde etkileyebilir; gebelik sırasında maruz kalma zamanı, ilacın gelişmekte olan fetüsü etkileyip etkilemeyeceğini ve nasıl etkileyeceğini belirlemede önemli bir faktördür.

Doğurganlık çağındaki kadınların klinik araştırmalardan dışlanması ve geniş epidemiyolojik çalışmaların yürütülmesindeki zorluklar, gebelikte ilaçların fetal ve maternal güvenliğine ilişkin verilerin yetersizliğine yol açmıştır.

Bazı hastalarda, ilaç tedavisinin faydaları fetüse yönelik potansiyel risklerden daha ağır basabilir. Reçete yazanların faydaları ve riskleri bireysel hasta bağlamında değerlendirmesi ve iletmesi önemlidir.

Avustralya'da hamilelikte ilaç reçeteleme konusunda uygulanan kategorizasyon sistemi, reçete yazan hekimlere rehberlik etmek amacıyla uygulanmıştır; ancak sistemin bazı eksiklikleri bulunmaktadır ve diğer ülkelerin sistemlerinden dersler çıkarılabilir.

Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı konusunda sağlık profesyonellerine ve tüketicilere rehberlik sağlamak amacıyla obstetrik ilaç bilgi hizmetleri ve diğer kanıta dayalı kaynaklar mevcuttur.

giriş

1960'larda, anneleri erken gebelikte yaygın görülen bir durum olan mide bulantısı ve kusmayı tedavi etmek için talidomid aldıktan sonra dünya çapında 10.000'den fazla bebek ciddi deformitelerle doğdu. 60 yıl sonra Kasım 2023'te Avustralya Başbakanı Anthony Albanese, talidomidden kurtulanlara ve ailelerine ulusal bir özür diledi (1).

Talidomid trajedisi sırasında, Avustralya'da ilaçların pazarlanmadan önce güvenliğini değerlendirmek için bir sistem yoktu. Daha sonra, Avustralya (ve diğer yargı bölgeleri) benzer bir trajediyi önlemek için düzenleyici değişiklikler ve farmakovijilans stratejileri uyguladı. Buna, Avustralya'daki

terapötik ürünleri düzenlemek ve ilaçların pazarlanmadan önce ve sonra güvenlik ve etkinlik açısından değerlendirilmesini denetlemek için Terapötik Ürünler İdaresi'nin kurulması da dahildi.

Talidomid trajedisi, halkın hamilelikte ilaç maruziyetinin risklerine ilişkin algısını etkiledi. Sağlık çalışanları hamile kadınlara ilaç reçete etme konusunda tereddütlü olabilir. Bazı hamile kadınlar, depresyon gibi ciddi rahatsızlıkların yetersiz tedavi edilmesi riskini göze alarak gerekli ilaçları almamayı tercih edebilir (2). Hatta bazıları teratojenite korkusu nedeniyle istenen gebelikleri sonlandırabilir(3).

Bu makale ilaçların fetüsü nasıl etkileyebileceğini ve gebelikte ilaçların güvenliğinin nasıl değerlendirildiğini özetlemektedir. Makale ayrıca, gebelikte ilaç reçeteleme için Avustralya kategorizasyon sisteminin yararlılığını ve sınırlamalarını tartışmakta ve sağlık profesyonelleri ve tüketiciler için gebelik ve emzirme döneminde ilaç maruziyetinin güvenliği konusunda kanıta dayalı kaynaklar hakkında bilgi sağlamaktadır.

İlaçlar fetüsü nasıl etkileyebilir?

İlaçlar gelişmekte olan fetüsü farklı şekillerde etkileyebilir. Teratojenik ilaçlar fetal gelişime müdahale eder ve gebelik sırasında maruziyet sonrasında konjenital (yapısal) malformasyonlara (yani doğum kusurlarına) neden olabilir. Ayrıca düşük, fetal büyüme kısıtlaması ve ölü doğum gibi diğer olumsuz gebelik sonuçlarının riskini de artırabilirler. Antiepileptik ilaçlar (çoğunlukla sodyum valproat) gibi bazı ilaçların anne tarafından kullanımı nörogelişimsel komplikasyonlarla (örneğin otizm, zihinsel engellilik) ilişkilendirilmiştir(4). Gebelik sırasında ilaç maruziyetleriyle ilişkili olabilecek fetüs üzerindeki diğer olumsuz etkiler [Tablo 1'de](#) özetlenmiştir .

Tablo 1 İlaçların fetüs üzerinde oluşturabileceği etkiler (örnek olarak) (5)

Fetüs üzerindeki etkisi	Örnekler
teratojenik etkiler (doğuştan gelen malformasyonlar)	isotretinoin, lityum, sodyum valproat, varfarin
zayıf neonatal adaptasyon sendromu (genellikle hafif ve kendiliğinden sınırlayıcı) [NB1]	seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar
yenidoğan yoksunluk sendromu (yani yoksunluk) [NB2]	benzodiazepinler, opioidler
İlacın farmakolojik etkisine bağlı etkiler	anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ilk trimesterden sonra maruziyetle fetal böbrek bozukluğu) ^{6,7} azatioprin (geçici neonatal kemik iliği baskılanması) beta blokerler (apne ve bradikardi) steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (duktus arteriosus'un [NB3] erken kapanması, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde maruziyetle fetal böbrek bozukluğu) ^{8,9} varfarin (fetal kanama)

NB1: Zayıf neonatal adaptasyon sendromu, rahimde seçici serotonin geri alım inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanların üçte birinde görülür. Semptomlar arasında zayıf kas tonusu, titreme, sinirlilik, uyku bozukluğu ve sinirlilik yer alabilir; ancak semptomlar genellikle hafif ve geçicidir ve tipik olarak tıbbi müdahale olmadan çözülür (10)

NB2: Yenidoğan yoksunluk sendromu, annenin hamilelik sırasında kullandığı bir ilaca doğumdan sonra bebeğin maruziyetinin aniden kesilmesinden kaynaklanır (11,12)

NB3: Duktus arteriosus, fetal pulmoner arteri doğumdan kısa bir süre sonra kapanan aorta bağlayan bir kan damarıdır (8)

Teratojenler sadece ilaçlar değildir; enfeksiyon etkenleri (örneğin sitomegalovirüs, kızamıkçık, frengi, toksoplazmoz), kimyasallar, ağır metaller (örneğin kurşun, metilciva), radyasyon, çevresel faktörler (örneğin hipertermi) ve alkol de teratojen olabilir (13).

Gebelik zamanlaması, bir ilacın gelişmekte olan bir fetüsü etkileyip etkilemeyeceğini ve etkinin niteliğini belirlemede en önemli faktördür (14). Fetal ilaç etkilerini etkileyebilecek diğer faktörler şunlardır(15).

- Doz (tüm ilaçların gözlemlenen hiçbir yan etkisi yoktur)
- Maruz kalma yolu (topikal preparatlar genellikle oral veya parenteral preparatlara göre daha düşük sistemik maternal ve fetal maruziyete neden olur)
- Anne ve fetüsün farmakogenomiği
- Plasentadan ne kadar ilacın transfer edildiği (ilacın moleküler ağırlığı ve iyonizasyon gibi faktörlerden etkilenir).

Embriyoloji ve bilimsel yayınlar genellikle gebelik zamanını gebe kalma anından itibaren geçen zaman olarak tanımlarken, klinik uygulama gebeliği son adet döneminden (LMP) itibaren tarihlendirir. Bu fark kafa karışıklığına neden olabilir. Gebelik trimesterlerinin klinik tanımı önemli biyolojik dönüm noktalarını yansıtmaz ve bu da ilaç maruziyeti konusunda yanıltıcı tavsiyelere yol açabilir. Bu nedenle, fetal ilaç etkileri en iyi fetal gelişim dönemleriyle ilişkili olarak anlaşılır: hepsi veya hiçbiri dönemi, embriyonik dönem ve fetal dönem.

Her şey ya da hiçbiri dönemi

Gebeliğin ilk 2 haftası (LMP'den 2 ila 4 hafta sonra) genellikle 'tamamen veya hiç' dönemi olarak adlandırılır çünkü maruziyet ya gebeliğin kaybıyla sonuçlanır ya da hiçbir etki göstermez. Genellikle bu dönemdeki ilaç maruziyetlerinin malformasyonlara neden olmadığına inanılır çünkü

konseptüs, maternal dolaşım ile minimal temas kuran ve henüz yapı ve organlara farklılaşmamış bölünen kök hücre kütesidir (14,16).

Embriyonik dönem

Embriyonik dönem veya organogenez dönemi (son adet kanamasından sonraki 4 ila 11 hafta arası) fetal gelişimin en kritik dönemidir. Bu dönemde ilaç maruziyetinin nöral tüp defektleri, kalp defektleri ve orofasiyal yarık gibi yapısal doğum kusurlarına ve düşüklere neden olma olasılığı en yüksektir.

Çoğu teratojenik ilaç, teratojenik etkilerini nispeten kısa bir zaman aralığında gösterir. Örneğin, talidomid, LMP'den 34 ila 49 gün sonra maruziyetin ardından uzuv kusurlarına neden oldu (17).

Fetal dönem

Fetal dönemde (son adet kanamasından 11 hafta sonra doğuma kadar) ilaç maruziyetleri malformasyonlara neden olmaz ancak hipoksi, vazokonstriksiyon, hipotansiyon ve oligohidramnios (amniyon sıvısının azalması) gibi çeşitli mekanizmalarla normal olarak oluşan organların bozulmasına neden olabilir (14). Genellikle bu etkiler ilacın bilinen farmakolojik etkisinden kaynaklanır ([Tablo 1'deki](#) örneklere bakın).

Gebelikte ilaç güvenliğinin değerlendirilmesi

Bir ilacın teratojenik olup olmadığını kategorik olarak kanıtlamak zordur çünkü hiçbir yaklaşım ilaçların insan gebeliğindeki güvenliğini veya güvenliğini kesin olarak belirleyemez (18). Talidomid trajedisinin ardından, klinik öncesi (hayvan) çalışmalarının en az 2 farklı türü içermesi gerekti ve bunlardan birinin primat olması gerekiyordu. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler her zaman insanlara genelleştirilemese de, birkaç hayvan türünde anomalilerin gelişmesi bir ilacın insan teratojeni olduğu şüphesini artırır.

'Talidomidin gölgesinde', ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 1977'de, doğurganlık potansiyeli olan kadınları (hayatı tehdit eden rahatsızlıkları olanlar hariç)

çoğu klinik denemenin erken evrelerinden, fetüse zarar verme potansiyeli nedeniyle dışlayan yönergeler yayınladı (19). Bu uzun süreli dışlama, hamile ve emziren kadınlar için ilaçların güvenliğine ilişkin kanıtlarda önemli boşluklara yol açtı. Sonuç olarak, bu bilgilerin çoğu ilaçlar piyasaya sürüldükten sonra elde edilmektedir (20)

Çoğu teratojenik ilaç tek vaka raporları veya küçük vaka serileri aracılığıyla tanımlanmıştır (21). İlaç şirketi kayıtları ve piyasa sonrası gözetim dahil gönüllü veya kendiliğinden bildirim, gebelikte ilaç güvenliğinin değerlendirilmesine katkıda bulunabilir ancak önyargıya ve eksik bildirim ve takibe tabidir. Doğum kusuru ve reçete kayıtlarından gelen verileri birbirine bağlayan çalışmalar, olası teratojenik sinyalleri belirlemek için kullanılmıştır ancak önemli metodolojik sorunları da vardır (22)

İlaçların gebelikte güvenliğini belirlemek için ideal bir yaklaşım, büyük çaplı pazar sonrası epidemiyolojik çalışmalardır; ancak bunların uygulanması zor olabilir. Pazar sonrası prospektif kohort çalışmaları, söz konusu ilaca maruz kalan kadınların gebelik sonuçlarını maruz kalmayan kontrollerle karşılaştırır ve ideal olarak altta yatan durumun etkilerinin değerlendirilebilmesi için hastalıkla eşleştirilmiş bir kontrol grubu içerir. Ancak, bu tür çalışmalar pahalıdır ve vakaları (özellikle yeni veya nadir maruziyetleri) elde etmek ve endişe verici sinyaller olup olmadığını tespit etmek uzun zaman alabilir. Geriye dönük vaka-kontrol çalışmaları daha fazla sayıda vakayı kapsar ve daha uygun maliyetli ve verimlidir, belirli ve potansiyel olarak nadir doğum kusurlarının değerlendirilmesine olanak tanır. Ancak, geriye dönük yapıları nedeniyle hatırlama yanlılığına maruz kalırlar ve malformasyonlar dışındaki olumsuz sonuçlara ilişkin veriler eksiktir (23).

Hamilelikte ilaç reçeteleme için Avustralya kategorizasyon sistemi

Talidomid trajedisinin doğrudan bir sonucu olarak, Avustralya İlaç Değerlendirme Komitesi (ADEC), Avustralya Hükümetine yeni ilaçların güvenliği konusunda tavsiyelerde bulunmak ve halihazırda mevcut ilaçların olası yan etkilerini izlemek ve değerlendirmek için 1963 yılında kuruldu. [Hamilelikte ilaç reçeteleme için Avustralya kategorileri](#) (A, B1, B2, B3, C, D, X) ADEC tarafından belirlendi ve bugün hala kullanılıyor, reçetelemeyi ve hamilelikte ilaç maruziyetinin risklerinin sağlık

profesyonelleri ve tüketiciler tarafından nasıl algılandığını önemli ölçüde etkiliyor (24,25)

Reçete yazanlara rehberlik sağlarken, A'dan X'e kategorilendirme aşırı basitleştiricidir ve yanıltıcı bir şekilde bir risk hiyerarşisi olduğunu ima edebilir. Örneğin, B kategorisinde etiketlenen bir ilaç, C kategorisinde etiketlenen bir ilaçtan mutlaka daha güvenli değildir; bu da reçete yazanlar ve tüketiciler için kaygı ve kafa karışıklığına neden olabilir. Hiçbir veya sınırlı insan verisi olmadığında, kategoriler hayvan çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak atanır ve yeni (ve potansiyel olarak güven verici) insan verileri mevcut olsa bile düzenli olarak güncellenmez. Aynı kategorideki ilaçlar her zaman benzer bir risk düzeyi taşımaz ve kategoriler gebelik zamanlamasını dikkate almaz. Ayrıca, emzirme için de geçerli değildir (26,27)

Bu içsel sorunlar nedeniyle FDA, 2015 yılında A'dan X'e kategorizasyonunu terk ederek tanımlayıcı bir etiketleme sistemi benimsedi. Gebelik ve Emzirme Etiketleme Kuralı, ilaçlar hakkında ilgili üreme güvenliği bilgilerini sunmanın daha tutarlı bir yolunu sunarak, reçete yazanların hastalarına ilaç tedavisinin risklerini ve faydalarını daha iyi anlamalarını ve iletmelerini sağlar (28).

Gebelikte ilaç maruziyetinin güvenliğine ilişkin bilgi kaynakları

Avustralya'da ve uluslararası alanda, sağlık profesyonellerine ve tüketicilere hamilelik ve emzirme döneminde ilaç maruziyetinin güvenliği konusunda rehberlik sağlamak amacıyla ilaç bilgisi hizmetleri ve kanıta dayalı kaynaklar mevcuttur ([Tablo 2](#)).

Tablo 2 Gebelik ve emzirme döneminde ilaç maruziyetinin güvenliği konusunda sağlık profesyonelleri ve tüketiciler için bilgi kaynakları

Bilgi kaynağı	Örnek	Maliyet
Obstetrik ilaç bilgi hizmetleri	Avustralya Başkent Bölgesi – Avustralya Başkent Bölgesi İlaç Bilgi Servisi, Canberra Hastanesi	Ücretsiz

(Avustralya) [NB1]		
	Yeni Güney Galler – MotherSafe, Kadınlar İçin Kraliyet Hastanesi	Ücretsiz
	Kuzey Bölgesi – Kuzey Bölgesi İlaç Bilgi Merkezi, Royal Darwin Hastanesi	Ücretsiz
	Queensland – Queensland İlaç Tavsiye ve Bilgi Servisi, Royal Brisbane ve Kadın Hastanesi	Ücretsiz
	Güney Avustralya – İlaç ve İlaç Bilgi Merkezi, Kadın ve Çocuk Hastanesi	Ücretsiz
	Victoria – İlaç Bilgi Hizmetleri, The Royal Women's Hospital; İlaç Bilgi Merkezi, Monash Medical Centre	Ücretsiz
	Batı Avustralya – Obstetrik İlaçlar Bilgi Servisi, King Edward Memorial Hastanesi	Ücretsiz
	Tasmanya – şu anda mevcut bir hizmet yok	Ücretsiz
Teratojen bilgi hizmetleri (Avustralya dışı)	MotherToBaby (Amerika Birleşik Devletleri)	Ücretsiz
	Avrupa Teratoloji Bilgi Hizmetleri Ağı (ENTIS)	Ücretsiz
Çevrimiçi veritabanları	Teratojen Bilgi Sistemi (TERİS)	Abonelik bazlı
	Reprotoks	Abonelik bazlı
	Yeniden metin	Abonelik bazlı
	Shepard'ın Teratojenik Ajanlar Kataloğu	Satın alınabilecek fiziksel veya dijital ürün
	Gebelikte ilaçların en iyi kullanımı (Bumps)	Ücretsiz

	Lactmed (Emzirme döneminde ilaç kullanımı hakkında bilgi)	Ücretsiz
Referans kılavuzları	Avustralya İlaç El Kitabı (AMH)	Satın alınabilecek fiziksel veya dijital ürün
	Kadınların Gebelik ve Emzirme Dönemi İlaç Rehberi	Abonelik bazlı
	Briggs İlaçları Gebelik ve Emzirme Döneminde	Satın alınabilecek fiziksel veya dijital ürün

[Not 1: Avustralya'nın her eyaletinin veya bölgesinin obstetrik ilaç bilgi hizmeti hakkında daha fazla bilgiye Terapötik Ürünler İdaresi web sitesinden ulaşabilirsiniz .](#)

Obstetrik ilaç bilgi hizmetleri ücretsiz telefon tavsiyesi sağlar ve Avustralya'daki çoğu eyalet ve bölgede mevcuttur. Kuzey Amerika ve Avrupa'da da teratojen bilgi hizmetleri vardır. Bu hizmetler tüketicilere ve sağlık çalışanlarına hamilelik ve emzirme döneminde ilaç maruziyetleri hakkında ücretsiz bilgi sağlar (29). Ancak, özellikle yeni ilaçlar için hamilelikte ilaç kullanımına ilişkin genellikle sınırlı veri olduğundan her zaman yeterli bilgi veya güvence sağlayamazlar. Teratojen bilgi hizmetleri ayrıca hamilelikte ilaçlar hakkında araştırma yapar (30)

Çevrimiçi üreme veritabanları, gebelik (örneğin Reprotox, Teratogen Information System) ve emzirme (örneğin Lactmed) sırasında maruziyetler hakkında güncel ve iyi referanslı özetler sağlar.

Gebe hastaya yaklaşım

Hamile bir kadında bir ilaca başlanıp başlanmayacağına, devam edilip edilmeyeceğine veya kesileceğine karar verirken, anne ve fetus için yarar ve risklerin bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesini yapmak önemlidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında annenin tıbbi durumunun ciddiyeti, kontrol edilmeyen, tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen maternal durumun riskleri, fetus üzerinde olumsuz ilaç etkilerinin riski ve ciddiyeti, gebelik zamanı ve hasta tercihleri yer alır (31). Örneğin, halihazırda bir antidepresan (örneğin, seçici serotonin geri alım inhibitörü) kullanan

kadınlarda, depresyonu tedavi etmenin faydaları genellikle zayıf neonatal adaptasyon sendromu potansiyel riskinden daha ağır basar. Kontrolsüz depresyon, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve çocuk nörogelişimi üzerindeki potansiyel etkiler dahil olmak üzere olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (32,34). Ek olarak, şiddetli depresyonu olan kadınlar, antidepresanları kesilirse hamilelik sırasında tekrarlama riski daha yüksektir (35)

İlaç tedavisinin hamilelik sırasında önemli olduğu diğer durumlara örnek olarak epilepsi, diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün durumlar verilebilir. Hasta danışmanlığı ve bir obstetrik ilaç bilgi servisinden alınan tavsiyeler, hastanın endişelerini gidermeye ve bireysel hasta için faydaları ve riskleri bağlamlandırmaya yardımcı olabilir (36).

Çözüm

İlaçlar, fetal gelişim sırasında maruz kalma zamanlaması da dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı olarak hamilelik sırasında fetüs üzerinde farklı etkilere sahip olabilir. Gebelikte ilaç güvenliği için sağlam kanıtlar elde etmek hala zordur çünkü doğurganlık çağındaki kadınlar genellikle klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemektedir. İlaç tedavisinin faydalarını, tedavi edilmeyen maternal tıbbi durumla ilişkili riskler ve gebelik ve fetüs için riskler dahil olmak üzere, bireysel hasta bağlamında potansiyel risklere karşı tartmak önemlidir. Hamilelikte ilaç reçete etmek için Avustralya kategorizasyon sistemi yararlı olabilirken, önemli sınırlamalar vardır. Gebelik ve emzirme döneminde ilaç maruziyetleri konusunda sağlık profesyonellerine ve tüketicilere rehberlik sağlamak için obstetrik ilaç bilgi hizmetleri ve diğer kanıta dayalı kaynaklar mevcuttur.

Çıkar çatışmaları: Debra Kennedy, Royal Hospital for Women'da bulunan ve hamilelik ve emzirme döneminde uyuşturucu ve uyuşturucu dışı maruziyetler konusunda kadınlara ve sağlık hizmeti sağlayıcılarına telefonla danışmanlık ve tavsiye sağlayan eyalet çapında bir teratojen bilgi hizmeti olan MotherSafe'in direktörüdür.

Ronald Batagol, gebelikte kullanılan ilaçların güvenliği konusunda çeşitli referans kılavuzları yayınlamıştır.

Bu makale hakemlidir.

- Debra Kennedy ve Ronald Batagol
- Australian Prescriber 2025;48:5-9
- 18 Şubat 2025

REFERANSLAR

1. Hayes Prime Minister of Australia. National apology to all Australians impacted by the thalidomide tragedy. 2023.
2. Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. J Psychiatry Neurosci 2001;26:44-8.
3. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Cinque B, Carducci B, Caruso A. Teratological risk evaluation and prevention of voluntary abortion. Minerva Ginecol 2006;58:91-9.
4. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, et al. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. Neurology 2024;102:e209279.
5. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. Dtsch Arztebl Int 2019;116:783-90.
6. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. Hypertension 2012;60:444-50.
7. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens 2022;27:148-69.
8. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. Curr Drug Metab 2012;13:474-90.

9. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: comorbidity medications used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford) 2023;62:e89-e104.
10. Hendson L, Shah V, Trkulja S. Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in pregnancy: Infant and childhood outcomes. Paediatr Child Health 2021;26:321-2.
11. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. Pediatrics 2014;134:e547-61.
12. Lacaze-Masmonteil T, O'Flaherty P. Managing infants born to mothers who have used opioids during pregnancy. Paediatr Child Health 2018;23:220-6.
13. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. Ann Clin Lab Sci 2010;40:99-114.
14. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S337-42.
15. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128-37.
16. Adam MP. The all-or-none phenomenon revisited. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012;94:664-9.
17. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. Birth Defects Res C Embryo Today 2015;105:140-56.
18. Shepard TH. "Proof" of human teratogenicity. Teratology 1994;50:97-8.
19. Waggoner MR, Lyerly AD. Clinical trials in pregnancy and the "shadows of thalidomide": Revisiting the legacy of Frances Kelsey. Contemp Clin Trials 2022;119:106806.
20. Sewell CA, Sheehan SM, Gill MS, Henry LM, Bucci-Rechtweg C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Scientific, ethical, and legal considerations for the inclusion of pregnant people in clinical trials. Am J Obstet Gynecol 2022;227:805-11.
21. Carey JC, Martinez L, Balken E, Leen-Mitchell M, Robertson J. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:63-8.

22. Irl C, Hasford J. Assessing the safety of drugs in pregnancy: the role of prospective cohort studies. Drug Saf 2000;22:169-77.
23. Friedman JM. How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157C:170-4.
24. Therapeutic Goods Administration. Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. Department of Health and Aged Care; 2011.
25. McEwen J. Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) 40th Anniversary. International Journal of Pharmaceutical Medicine 2004;18:225-6.
26. Kennedy DS. A to X: the problem of categorisation of drugs in pregnancy--an Australian perspective. Med J Aust 2011;195:572-4.
27. Kennedy D. Classifying drugs in pregnancy. Aust Prescr 2014;37:38-40.
28. Blattner CM, Danesh M, Safaee M, Murase JE. Understanding the new FDA pregnancy and lactation labeling rules. Int J Womens Dermatol 2016;2:5-7.
29. Lim JM, Sullivan E, Kennedy D. MotherSafe: review of three years of counselling by an Australian Teratology Information Service. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009;49:168-72.
30. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. Community Genet 2002;5:8-12.
31. Dalke KB, Wenzel A, Kim DR. Depression and Anxiety During Pregnancy: Evaluating the Literature in Support of Clinical Risk-Benefit Decision-Making. Curr Psychiatry Rep 2016;18:59.
32. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:826-37.
33. Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, et al. Untreated Depression During Pregnancy and Its Effect on

Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. Cureus
2021;13:e17251.

34. Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. Clin Epidemiol 2018;10:1599-612.
35. Bayrampour H, Kapoor A, Bunka M, Ryan D. The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Psychiatry 2020;81.
36. Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990;41:657-6