

تجویز آنتی بیوتیک در حاملگی و شیردهی

جمشید آیت الهی^۱، نسرین قاسمی^۲، شکوه تقی پور ظهیر^۳، اعظم السادات هاشمی^۴، مصطفی بهجتی^۵

۱- دانشیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲- استادیار ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۳- استادیار آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴- استادیار خون اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۵- دانشیار قلب اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۰/۱۲

تاریخ دریافت: ۸۶/۸/۲۰

خلاصه

مقدمه: در هر لحظه میلیون ها نفر زن در وضعیت حاملگی یا شیردهی می باشند که تعدادی از آنها به علت ابتلا به عفونت لازم است که تحت درمان با آنتی بیوتیک های مختلف قرار گیرند. این آنتی بیوتیک ها علاوه بر عوارضی که برای مادر دارند می توانند برای جنین و نوزاد نیز مشکلاتی ایجاد کنند. در این مقاله در مورد ده آنتی بیوتیک که می توانند عوارض شدید ایجاد کنند بحث خواهد شد.

روش کار: با استفاده از کلمات کلیدی pregnancy, antibiotic, lactation, breast-feeding, teratogen, teratogenic و نام ده آنتی بیوتیک آموکسی سیلین، پنی سیلین G، پنی سیلین V، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین، داکسی سیلین، کرامفنیکل، ریفامپین، جنتامیسین و وانکومیسین مقالات قابل دسترسی در مدلاین به زبان انگلیسی مورد مطالعه قرار گرفتند. همچنین از مقالات فارسی موجود در پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) نیز استفاده شد.

نتایج: در مجموع ۱۰۱ مقاله که در رابطه با آنتی بیوتیک، حاملگی و شیردهی، تراتوژن و تراتوژنیک بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. پنی سیلین G و V غیر تراتوژن و آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، داکسی سیلین، کرامفنیکل و ریفامپین جزو غیر محتمل ها از نظر تراتوژن بودن تقسیم بندی شده اند. جنتامایسین، کلیندامایسین و وانکومیسین جزو آنتی بیوتیک هایی هستند که تراتوژن بودن آنها نامشخص است. در ضمن حاملگی تغییرات مشخصی در رابطه با جنتامایسین، پنی سیلین ها و فلوروکینولون ها اتفاق می افتد. کلیه آنتی بیوتیک های فوق از شیر عبور می کنند، ولی مقادیر آن ها در شیر (به استثنای کرامفنیکل) به اندازه ای نیست که برای شیر خوار مشکلی ایجاد کند.

نتیجه گیری: آنتی بیوتیک ها مانند سایر داروها علاوه بر فواید زیادی که دارند دارای عوارضی نیز می باشند که در طی حاملگی و شیردهی، هنگام تجویز آنها، علاوه بر در نظر گرفتن فواید و عوارض آن برای مادر باید اثر آن را بر جنین و شیرخوار نیز در نظر گرفت. با در نظر گرفتن این نکته که پس از سال ها هنوز مقالات جدیدی در مورد عوارض این آنتی بیوتیک ها نوشته شده و به صورت گزارش مورد نیز چاپ می گردد، لازم است همکاران نیز هرچه بیشتر با این عوارض آشنا و در صورت مواجهه با عوارض جدید آن ها را گزارش کنند.

کلمات کلیدی: آنتی بیوتیک، حاملگی، شیردهی

* نویسنده مسؤول: جمشید آیت الهی

آدرس: یزد، صفایه، بیمارستان شهید صدوقی، مرکز تحقیقات بیماریهای

jamshidayatollahi@yahoo.com

عفونی و گرمسیری

نمابر: ۰۲۲۴۱۰۰ (۳۵۱) ۹۸+

تلفن: ۰۲۲۴۴ (۳۵۱) ۹۸+

مقدمه

آنتی بیوتیک‌ها جزو شایعترین داروهای هستند که توسط پزشکان تجویز و یا توسط خود بیماران مصرف می‌شوند (۱). این داروها تا به حال جان میلیون‌ها نفر را نجات داده و باعث جلوگیری از ناتوانی‌های متعدد ناشی از عفونت‌ها شده‌اند. اگر این دسته از داروها کشف نشده بودند شاهد موارد زیادی از عوارض بیماری‌های عفونی مانند کری، کوری، فلج اندام‌ها و نارسایی دریچه‌های قلبی و غیره بودیم (۲-۴). با این وجود آنتی بیوتیک‌ها نیز بندرت دارای عوارضی بوده و می‌توانند ارگان‌های مختلف بدن از جمله خون، پوست، چشم، دهان و غیره را نیز گرفتار سازند (۵-۹). آنتی بیوتیک‌ها علاوه بر عوارض فوق در حاملگی نیز می‌توانند برای مادر یا جنین مشکلاتی ایجاد کنند و چون تعدادی از آنها به مقدار کافی وارد شیر می‌شوند باید اثرات آنان را در شیرخوار نیز در نظر گرفت (۱۰). آنتی بیوتیک‌هایی که در ایران در دسترس می‌باشند تعدادشان زیاد و در این مقاله در مورد ۱۰ آنتی بیوتیکی که در حال حاضر به صورت وسیع در ایران نسخه می‌شوند صحبت خواهد شد.

روش کار

با مراجعه به مقالات فارسی موجود در پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و استفاده از کلمات کلیدی *antibiotic, lactation, pregnancy, teratogen, breast-feeding, teratogenic* و نام ده آنتی بیوتیک آموکسی سیلین، کلرامفنیکل، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، داکسی سیکلین، جنتامایسین، پنی سیلین G، پنی سیلین V، ریفامپین و وانکومایسین مقالات موجود در Pub Med بررسی و سرانجام از ۱۰ مقاله جهت تنظیم این مقاله استفاده گردید.

نتایج

هر ۱۰ آنتی بیوتیک از جفت عبور کرده، وارد بدن جنین می‌شوند. میزان پنج آنتی بیوتیک جنتامایسین، کلرامفنیکل، کلیندامایسین، ریفامپین و وانکومایسین در خون جفت به اندازه میزان آنها در خون مادر و میزان کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین و وانکومایسین در مایع آمنیوتیک به اندازه یا حتی بیشتر از میزان این آنتی بیوتیک‌ها در خون مادر است. بر طبق منابع موجود هر ده آنتی بیوتیک وارد شیر مادر می‌شوند که مقدار وارد شده به شیر در مورد سیپروفلوکساسین، داکسی سیکلین، کلیندامایسین، جنتامایسین، ریفامپین، پنی سیلین G و پنی سیلین V مشخص شده ولی میزان آموکسی سیلین، وانکومایسین و کلرامفنیکل مشخص نشده است. FDA آمریکا آنتی بیوتیک‌ها را بر اساس عوارض آنها در حاملگی به پنج گروه A، B، C، D، و X تقسیم بندی نموده است. گروه A آنتی بیوتیک‌هایی هستند که مطالعات کنترل شده در مورد آنها به قدر کافی موجود و عارضه خاصی در حاملگی برای آنها مشاهده نشده است. گروه B آنتی بیوتیک‌هایی هستند که در مطالعات کنترل شده انسانی عارضه آنها در حاملگی مشاهده نشده ولی در حیوانات مشاهده شده و یا اینکه در حیوانات عوارضی مشاهده نشده ولی در انسان مطالعات کافی کنترل شده موجود نیست. گروه C آنتی بیوتیک‌هایی هستند که عوارض دیده شده در حیوانات در انسان گزارش نشده و یا اصولاً اطلاعاتی در مورد عوارض آنها در حیوانات یا زن حامله موجود نیست. گروه D آنتی بیوتیک‌هایی هستند که عوارض آنها در حاملگی ثابت شده است ولی در موارد لزوم، فواید آنها بیشتر از عوارض آنها است و گروه X آنتی بیوتیک‌هایی هستند که عوارض آنها در خانم‌های حامله و حیوانات ثابت شده و خطر استفاده از آنها بیشتر از فواید احتمالی آنها است.

آنتی بیوتیک به شیر کم می باشد (۱۵،۱۴) به طوری که با دوزهای درمانی مصرف شده توسط مادر میزان آن در شیر ۰/۱-۰/۶ میکرو گرم بر میلی لیتر گزارش شده است و عارضه ای به دنبال مصرف آن در مادر، روی شیرخواران گزارش نشده است (۱۶). با توجه به کمتر بودن میزان سطح سرمی این آنتی بیوتیک در خانم های حامله جهت رسیدن آن به سطح سرمی خانم های غیر حامله باید دوز مصرفی در هر نوبت را افزایش و یا فواصل تجویز آن را کاهش داد (۱۷،۱۸). از نظر تراژون بودن آموکسی سیلین مطالعات وسیعی در نقاط مختلف دنیا انجام شده است. بر اساس این مطالعات آموکسی سیلین به تنهایی یا همراه با اسید کلاولانیک و همینطور آمپی سیلین به تنهایی یا همراه با سولباکتام در تمام طول حاملگی از جمله سه ماهه اول حاملگی تجویز و هیچ مشکلی در نوزادان این مادران مشاهده نشده است، تعدادی از این مطالعات به صورت بالینی و دارای گروه مورد و شاهد بوده اند. برای دسترسی به این مطالعات که بر روی خانم های حامله انجام شده است می توانید به منابع شماره ۱۹ تا ۲۶ مراجعه کنید. مطالعات مشابهی نیز در حیوانات انجام شده است برای مثال در یک مطالعه آموکسی سیلین با دوز ۳ تا ۷ برابر دوز معمولی به موش های حامله تجویز شده و نوزادان آنها سالم به دنیا آمده اند (۲۷). در مطالعه دیگری آموکسی سیلین و اسید کلاولانیک قبل از حاملگی موش ها شروع و تا یک هفته بعد از حاملگی ادامه داده شد و تمام نوزادان سالم بودند (۲۸). مطالعه دیگری نیز در خوک انجام شد و آموکسی سیلین به همراه اسید کلاولانیک تجویز شد و باز هم موردی از بیماری در نوزادان مشاهده نشد (۲۹). در یک مطالعه دوز آموکسی سیلین را به شش تا هفت برابر حداکثر دوز درمانی در انسان افزایش دادند که باعث مرگ جنین ها در شکم موش های حامله شد (۲۷).

پنی سیلین G

بر اساس این تقسیم بندی پنج آنتی بیوتیک آموکسی سیلین، پنی سیلین G، پنی سیلین V، کلیندامایسین و وانکومایسین جزو گروه B و سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، ریفاپیمین و وانکومایسین جزو گروه C می باشند. از بین این ده آنتی بیوتیک فقط داکسی سیکلین جزو گروه D و هیچکدام جزو گروه A و X نمی باشند. با وجودیکه گزارشات در مورد ساپرسیون مغز استخوان (ایدیوسینکراتیک یا وابسته به دوز) در مورد کلرامفیکل، آرتروپاتی یا آسیب استخوان و غضروف با سیپروفلوکساسین، تغییر رنگ دندان و نکروز کبد با داکسی سیکلین و اتوتوکسیسیتی و نفروتوکسیسیتی با جنتامایسین و وانکومایسین وجود دارد ولی هیچکدام از این عوارض برای مادر حامله، جنین یا شیر خوار ثابت شده نیستند. در بررسی مقالات در مورد فارماکوکینتیک داکسی سیکلین، ریفاپیمین و کلرامفیکل در حاملگی اطلاعاتی موجود نبود و اطلاعات موجود در مورد آموکسی سیلین، پنی سیلین G و پنی سیلین V، سیپروفلوکساسین، کلیندامایسین، جنتامایسین و وانکومایسین بسیار کم بود. در مقایسه خون خانم های حامله و غیر حامله سطح سرمی آموکسی سیلین، جنتامایسین، پنی سیلین G، پنی سیلین V و سیپروفلوکساسین در خون خانم های حامله کمتر بود. به عبارت دیگر اگر بخواهیم سطح سرمی این آنتی بیوتیک ها در خون خانم های حامله مشابه خانم های غیر حامله باشد باید دوز آنها را افزایش و یا فاصله زمانی مصرف آنها را کاهش داد. در مورد کلیندامایسین پارامتر های فارماکوکینتیک این آنتی بیوتیک در سه ماهه اول، دوم و سوم تغییر نمی کند. اطلاعات بدست آمده در مورد خصوصیات فارماکوکینتیک این آنتی بیوتیک ها در هنگام شیر دهی بسیار محدود است که بعدا اشاره خواهد شد.

آموکسی سیلین

از جفت عبور می کند و به مقادیر درمانی به جنین و مایع آمنیوتیک می رسد (۱۱-۱۳). میزان نفوذ این

کلیندامایسین

کلیندامایسین نیز به راحتی از جفت عبور می‌کند (۴۶-۴۳). در یک مطالعه که بر روی ۵۴ خانم تحت عمل جراحی سزارین انجام شده است ۶۰۰ میلی گرم کلیندامایسین به صورت وریدی سی دقیقه قبل از عمل تجویز و مشاهده شد میزان این آنتی بیوتیک در خون بند ناف ۴۶٪ سطح سرمی خون مادر می‌باشد (۴۴). در چند مورد که سقط درمانی انجام شده است به مادران قبل از انجام سقط کلیندامایسین خوراکی تجویز و مشاهده شد که غلظت دارو در خون جنین ۲۵٪ و در مایع آمنیوتیک ۳۰٪ سطح سرمی مادر می‌باشد (۴۵). همچنین گزارش شده است که اگر کلیندامایسین بین ۱۵۰ تا ۶۰۰ میلی گرم تجویز شود غلظت آن در شیر حدود ۰/۷ تا ۳/۸ میکرو گرم بر میلی لیتر خواهد بود. خصوصیات فارماکوکینتیک این آنتی بیوتیک در سه ماهه اول، دوم و سوم تغییر نمی‌کند و به همین علت لازم نیست در حاملگی دوز آنرا تغییر داد (۴۷،۴۴). از نظر اثرات تراتوژن بودن این آنتی بوتیک مطالعاتی در انسان و حیوانات انجام شده است برای مثال در یک مورد برای درمان ۶۵ خانم حامله مبتلا به مالاریا در سه ماهه دوم و سوم، کلیندامایسین و کینین تجویز شد و تمام نوزادان آنها سالم به دنیا آمدند (۴۸). در مطالعه دیگری برای جلوگیری از زایمان پره ترم در سه ماهه دوم و سوم به ۱۰۴ خانم حامله کلیندامایسین تجویز و باز هم موردی از بیماری در نوزادان مشاهده نشد (۴۹). اما در یک مورد گزارش شده است که از ۶۴۷ نوزاد متولد شده از مادرانی که در سه ماهه اول کلیندامایسین مصرف کرده بودند، ۳۱ نوزاد دچار اختلالات مادرزادی بودند (۵۰). مطالعات مشابهی در موش نیز انجام شده است بااین تفاوت که کلیندامایسین را با یک تا ۱۲ برابر دوز درمانی در انسان تجویز نمودند و هیچگونه افزایشی در اختلالات مادرزادی مشاهده نشد (۵۱،۵۲). در مجموع هنوز تعداد مقالات راجع به تراتوژن بودن این

پنی سیلین G نیز از جفت عبور می‌کند و میزان آن در مایع آمنیوتیک و جنین به مقادیر درمانی می‌رسد (۳۱،۳۰،۱۱). ولی مقدار نفوذ آن به شیر کم می‌باشد برای مثال در یک مطالعه هنگامیکه میزان پنی سیلین در سرم مادر ۱۲۰ میکرو گرم بر دسی لیتر بود. میزان آن در شیر ۳/۶-۲/۲ میکرو گرم بر دسی لیتر ۱ گزارش شد (۳۲). همچنین در همین مطالعه گزارش شده است که مقدار پنی سیلین در شیر ۲۴ ساعته مادر حدود ۰/۳-۰/۰ درصد پنی سیلین مصرف شده توسط مادر است. باتوجه به اینکه دفع پنی سیلین عمدتاً کلیوی بوده و کلیترانس کلیوی در سه ماهه دوم و سوم حاملگی افزایش می‌یابد برای حفظ سطح سرمی مشابه خانم‌های غیر حامله باید دوز پنی سیلین را افزایش و یا فاصله تجویز آنرا کاهش داد (۳۳،۱۳). در مطالعات متعددی نیز پنی سیلین G به مقادیر متفاوت در زمان‌های مختلف حاملگی به خانم‌های حامله تجویز شد ولی هیچگونه رابطه ثابت شده‌ای بین تجویز پنی سیلین و افزایش بیماری در جنین مشاهده نشد (۳۷-۳۴ و ۱۶). مطالعات مشابهی نیز در موش و خرگوش انجام شده است که در آنها تراتوژن بودن پنی سیلین ثابت نشده است (۳۸).

پنی سیلین V

این دارو نیز به راحتی از جفت عبور می‌کند و به مقادیر درمانی وارد مایع آمنیوتیک و بدن جنین می‌شود (۳۱،۳۰،۱۶،۱۲،۱۱). ولی مقدار نفوذ آن به شیر کم می‌باشد و مقدار پیک آن در شیر بین دو تا پنج ساعت پس از خوردن هر دوز آن می‌باشد (۴۰،۳۹،۳۲). در مورد تراتوژن بودن این آنتی بیوتیک مطالعات کنترل شده متعددی موجود است که هیچکدام از آنها به صورت مشخصی نتوانسته‌اند تراتوژن بودن آنرا نشان دهند. تعدادی از این مطالعات بسیار وسیع و بیشتر از بیست هزار کودک وارد مطالعه شده بودند (۴۱،۴۲).

مشاهده نشد (۵۵). در همین مقاله گزارش شده است که در یک مطالعه آینده نگر مشاهده ای کنترل شده ۲۰۰ خانم حامله که فلوروکینولون را در سه ماهه اول مصرف کرده بودند پیگیری و هیچگونه بیماری مادرزادی مشخص در آنها مشاهده نشد (۵۵). با این وجود در یک مطالعه گزارش شده است که از ۱۱۶ خانم حامله که سیپروفلوکساسین مصرف کرده بودند ۹۱ کودک زنده به دنیا آمده که از میان آنها ۶ کودک دارای اختلالات مادرزادی بودند. ۶۹٪ این خانم های حامله سیپروفلوکساسین را در سه ماهه اول مصرف کرده بودند (۵۶).

همچنین در مطالعاتی که بر روی موش، خرگوش و میمون حامله انجام شده است هیچ دلیلی بر تراژون بودن سیپروفلوکساسین پیدا نشده است (۵۷، ۵۸).

داکسی سیکلین

این دارو از جفت عبور می کند و همچنین وارد شیر می شود. اگر مادر تا یک هفته آنرا مصرف کند برای شیرخوار بی خطر است (۱۴). در مطالعات انجام شده مشاهده شده است که غلظت این دارو در شیر ۲۰٪ تا ۴۰٪ غلظت آن در خون می باشد (۵۹). در مقالات مورد بررسی خصوصیات فارماکوکینتیک این آنتی بیوتیک در زمان حاملگی بحث نشده بود. این آنتی بیوتیک بدون تغییر از طریق ادرار و مدفوع دفع می شود. در یک مطالعه مورد-شاهدی ۱۸۵۱۵ شیرخوار با اختلالات مادرزادی مورد بررسی قرار گرفتند و گزارش شده است که داکسی سیکلین به مقدار جزئی شانس بیماری های مادرزادی را افزایش می دهد (۶۰). با این وجود در یک مطالعه دیگر ۲۲۹۱۰۱ مادر حامله تحت نظر قرار گرفته شدند که ۱۷۹۵ نفر آنها طی حاملگی داکسی سیکلین مصرف نمودند. شیرخواران این مادران از نظر شش بیماری قلبی-عروقی، شکاف سقف دهان، اسپینایفیدا، پلی داکتیلی، اختلالات اندام ها و

آنتی بیوتیک کم و هنوز با قاطعیت نمی توان در مورد آن نظر داد.

سیپروفلوکساسین

این دارو از آنتی بیوتیک هایی می باشد که از جفت عبور می کند و وارد مایع آمنیوتیک می شود. در یک مطالعه به ۲۰ خانم حامله (هفته ۲۵-۱۹ حاملگی) به فاصله ۱۲ ساعت دو دوز وریدی ۲۰۰ میلی گرمی سیپروفلوکساسین تزریق و مشاهده شد میزان آنتی بیوتیک ۴-۲ ساعت پس از تزریق در مایع آمنیوتیک 0.6 ± 0.12 میکروگرم بر میلی لیتر بود (۶). در مطالعه ای دیگر به ۱۰ خانم حامله ۷۵۰ میلی گرم سیپروفلوکساسین به صورت خوراکی هر ۱۲ ساعت تجویز و پس از تجویز دوز سوم غلظت آن در سرم و شیر ۲ و ۶ و ۹ و ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد اندازه گیری شد. غلظت سرمی این آنتی بیوتیک در ساعات های فوق به ترتیب $1/26 \pm 0.3/79$ ، $0.7/5 \pm 2/26$ ، $0.2/7 \pm 0.0/6$ و $0.2/5 \pm 0.1/8$ ، $0.1/86 \pm 0.2/7$ میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شد. نسبت میزان آنتی بیوتیک شیر به سرم در ساعات های فوق به ترتیب $1/84$ ، $2/14$ ، $1/60$ ، $1/70$ ، $1/67$ ، $0.1/85$ اندازه گیری شد (۶).

۷۰-۵۰ درصد این آنتی بیوتیک از طریق ادرار دفع می شود و در صورت نارسایی کلیه نیمه عمر آن کمی افزایش می یابد ولی در خانم های حامله سالم سطح سرمی آن فقط کمی کمتر از خانم های غیر حامله می باشد (۵۳). از نظر تراژون بودن چندین مقاله موجود است. در یک مطالعه هفت مادر حامله که سیپروفلوکساسین در سه ماهه دوم و سوم مصرف کرده بودند فرزندان آنها به مدت ۵ سال پیگیری و هیچ موردی از عوارض استخوانی یا غضروفی در آنها مشاهده نشد (۵۴). در مطالعه دیگری ۲۸ خانم حامله که در سه ماهه اول حاملگی سیپروفلوکساسین مصرف کرده بودند بچه های آنها معاینه و هیچگونه اختلال مادرزادی از جمله مشکلات اسکلتی عضلانی در آنها

هیپواسپادیاز مورد بررسی قرار گرفتند که هیچ موردی از بیماری مشاهده نشد. همچنین در یک مطالعه آینده نگر گزارش شده است که ۸۱ مادر که در اوایل سه ماهه اول حاملگی داکسی‌سیکلین به مدت ۱۰ روز مصرف کرده بودند در پایان یکسالگی تمام کودکانشان سالم بودند (۶۱). بعضی از انواع تتراسیکلین‌ها اگر در سه ماهه دوم و سوم مصرف شوند باعث رنگی شدن دندان‌های شیری و یا هیپوپلازی مینا و کاهش رشد استخوان‌های جنین می‌شوند. با این وجود تغییر رنگ دندان‌ها در اثر داکسی‌سیکلین ثابت نشده است (۶۲-۶۴). در یک مطالعه که بر روی موش‌های حامله انجام شده است با دوز ۲ تا ۶ برابر حداکثر دوز انسانی داکسی‌سیکلین تجویز شد ولی باعث اختلالات مادرزادی نشد. ولی وقتی دوز آنرا به ۱۷ برابر افزایش دادند باعث اختلالات اسکلتی و کاهش وزن جنین شد (۶۵). همچنین این آنتی‌بیوتیک با دوز ۲ تا ۱۷ برابر حداکثر دوز درمانی در انسان به خرگوش تجویز شد که تراژون بودن آن ثابت نشد ولی باعث کاهش وزن و افزایش مرگ جنین شد (۶۶،۶۵).

کلرامفنیکل

کلرامفنیکل به راحتی از جفت عبور می‌کند و غلظت آن در بند جفت نسبت به سطح سرمی مادر بین ۲۹ تا ۱۰۶ درصد گزارش شده است (۶۷). این آنتی‌بیوتیک نیز وارد شیر می‌شود. در یک مطالعه غلظت آن در شیر نسبت به خون ۱۵٪ تا ۶۲٪ گزارش شده است (۶۸). در مطالعه دیگری به ۵ مادر کلرامفنیکل خوراکی یک گرم هر ۶ ساعت به مدت هشت روز تجویز و غلظت آن در شیر ۲/۸-۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شده است (۶۹).

در یک مطالعه مورد-شاهدی ۲۲۸۶۵ شیرخوار با مشکلات مادرزادی بررسی شدند و رابطه ضعیفی بین مصرف کلرامفنیکل و این اختلالات مشاهده گردید (۷۰). در مطالعه دیگری که بر روی ۳۴۸ نوزادی انجام شد که

مادران آنها در طی حاملگی کلرامفنیکل مصرف کرده بودند هیچگونه رابطه آماری معنی‌داری بین مصرف کلرامفنیکل و اختلالات مادرزادی گزارش نشد (۷۱). گزارشاتی نیز وجود دارد که توصیه می‌کنند کلرامفنیکل در نزدیکی ترم، هنگام زایمان و هنگام شیردادن با احتیاط تجویز شود (۷۱). در مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده است تجویز این آنتی‌بیوتیک به میمون همراه با اختلالات مادرزادی نبوده است (۷۲). ولی تجویز آن در موش و رت و خرگوش همراه با مرگ جنین و کاهش وزن جنین بوده است (۷۵-۷۳). این آنتی‌بیوتیک با دوز ۱۰ تا ۴۰ برابر دوز مصرفی در انسان به خرگوش تجویز ولی تراژون بودن آن ثابت نشد (۷۵).

ریفامپین

ریفامپین نیز جزو آنتی‌بیوتیک‌هایی است که از جفت عبور می‌کند و غلظت آن در بند ناف از ۱۲٪ تا ۳۳٪ غلظت آن در خون مادر می‌باشد (۷۶-۷۸). اگر مادر یک تک دوز ۶۰۰ میلی‌گرمی ریفامپین بخورد ۰/۰۵ آن از طریق شیر به نوزاد می‌رسد (۷۶-۷۸). در نتیجه تجویز آن در زمان شیردهی بلامانع است. بعلاوه اینکه تغییرات فارماکوکینتیک آن در حاملگی بررسی نشده است نمی‌توان بر تغییر دوز آن در حاملگی تاکید کرد. این آنتی‌بیوتیک در کبد داستیله شده و تبدیل به متابولیت‌های فعال می‌شود که ۶۰٪ آن از طریق صفرا دفع و حدود ۳۰٪ آن از طریق ادرار دفع می‌شود (۷۷). از نظر احتمال تراژون بودن آن نیز بررسی شده است. در یک مطالعه متا آنالیز که گزارشات ۱۵ نویسنده را تجزیه و تحلیل کردند و از میان ۴۱۰ نوزادی که مادران آنها در طی حاملگی ریفامپین همراه با تعدادی دیگر دارو مصرف کرده بودند ۳/۳٪ این نوزادان اختلالات مادرزادی داشتند که بیشتر از حد انتظار در آن جامعه نبود (۷۹-۸۰). در مطالعه فوق ۱۰۹ جنین در ۴ ماه اول حاملگی در معرض دارو قرار گرفته بودند. میزان سقط ناشی از این

کلیدی جنتامایسین در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی کاهش می یابد (۹۱).

از نظر احتمال تراژون بودن این آنتی بیوتیک مطالعات متعددی انجام شده است. در یک مطالعه مورد - شاهدهی ۲۲۸۶۵ شیرخوار مبتلا به بیماری های مادرزادی با شیرخواران سالم مقایسه شدند ولی رابطه ای بین این اختلالات و مصرف جنتامایسین پیدا نشد (۹۲). در یک مطالعه بالینی تصادفی که سه آنتی بیوتیک با هم مقایسه شده بودند، در نوزادان ۵۷ مادری که در سه ماهه اول و دوم حاملگی جنتامایسین مصرف کرده بودند اختلالات مادرزادی مشاهده نشد (۹۳).

در دو مطالعه جداگانه اتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته جنتامایسین بر روی جنین بررسی شد و اگرچه این دو عارضه ثابت نشد ولی نفروتوکسیسیته قابل رد کردن نبود (۹۵،۹۴). اثرات جنتامایسین در موش نیز بررسی و برای اینکار جنتامایسین با دوز های یک تا ۱۲ برابر دوز معمول در انسان تجویز شد که افزایش بیماری های مادرزادی از نظر آماری قابل قبول نبود ولی مرگ جنین موش ها افزایش یافت (۹۶).

وانکومایسین

وانکومایسین از جفت عبور می کند و در یک مطالعه میزان آن در بند ناف و مایع آمنیوتیک نزدیک به سطح سرمی خون مادر در سه ماهه سوم حاملگی گزارش شده است (۹۸،۹۷). اگر وانکومایسین خوراکی مصرف شود، جذب آن در روده مادر کم و مقدار کمی از آن وارد شیر می شود و در نتیجه اثر چندانی روی شیرخوار ندارد ولی اگر مصرف آن به صورت وریدی باشد مقادیر بیشتر وارد شیر مادر خواهد شد (۹۸). نیمه عمر این آنتی بیوتیک در خانم های حامله مشابه غیر حامله است و لازم نیست در طی حاملگی دوز آنرا تغییر داد (۹۷). با توجه به تعدادی از مطالعات موجود به نظر نمی رسد این آنتی بیوتیک تراژون باشد. برای مثال در

آنتی بیوتیک نیز کمتر از حد انتظار در جامعه بود. در مطالعه دیگری از ۲۰۷ نوزاد مادران مبتلا به سل که ریفامپین جزو درمان آنها بود $\frac{4}{3}$ ٪ نوزادان اختلال مادرزادی داشتند که شبیه مسلولینی بود که ریفامپین دریافت نکرده بودند (۸۱،۷۸). میزان سقط نیز $\frac{2}{4}$ ٪ گزارش شده که از میزان سقط در همان جامعه کمتر بود. همچنین در ۱۳ مادری که بعلت ابتلا به جذام و ۱۸ مادری که بعلت ابتلا به تب مالت در طی حاملگی ریفامپین مصرف کرده بودند بیماری مادرزادی در نوزادانشان مشاهده نشد (۸۲،۷۹). همچنین مطالعاتی روی حیوانات انجام شده است، برای مثال ریفامپین $\frac{2}{5}$ تا ۱۰ برابر دوز معمول انسانی به موش و رت تجویز و موردی از اختلالات مادرزادی مشاهده نشد (۸۳). ولی وقتی ریفامپین را با دوز ۱۵ برابر و بیشتر (≥ 150 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن در روز) تجویز شد موارد بیشتری از اسپینابیفید، شکاف سقف دهان و اختلال استخوانی مشاهده شد (۸۱،۷۸). این اختلالات وابسته به دوز آنتی بیوتیک بودند و این در حالی است که به خرگوش ریفامپین با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن تجویز و اختلالات مادرزادی مشاهده نشد (۸۴).

جنتامایسین

این دارو نیز از جفت عبور می کند و در چند مطالعه جداگانه، میزان آن در خون بند ناف 34% و 42% میزان آن در خون مادر گزارش شده است (۸۷-۸۵، ۴۴). این آنتی بیوتیک وارد شیر مادر می شود ولی جذب آن در روده بسیار ناچیز است، بطوریکه فقط در نیمی از خون شیرخواران می توان اثری از آن را پیدا نمود. نشانه ای از ایجاد علائم بالینی ناشی از مصرف شیر این مادران در شیرخواران آنها مشاهده نشده است (۸۹،۸۸،۸۴). در جریان حاملگی نیمه عمر دارو کاهش و میزان سطح سرمی آن نیز کاهش می یابد در نتیجه در موارد لازم باید دوز آنرا افزایش داد (۹۰، ۴۴). ولی باید توجه داشت که کلیرانس

نتیجه‌گیری

در مورد عوارض داروها در حاملگی و شیردهی سال‌هاست که تحقیقات ادامه دارد ولی با توجه به اینکه تعداد مطالعات کنترل شده و آینده‌نگر نسبتاً کم می‌باشد در خیلی از موارد با قطعیت نمی‌توان نظر داد. از طرف دیگر چون تغییرات فیزیولوژیک متعددی در خانم‌های حامله اتفاق می‌افتد (مانند تغییر حجم مایعات بدن، تغییر کلیرانس کلیوی که در ماه‌های مختلف حاملگی نیز متفاوت است و تغییرات متابولیسم کبدی) نمی‌توان تمام تجربیات مشاهده شده در خانم‌ها غیر حامله را به خانم‌های حامله تعمیم داد. در مورد ده آنتی‌بیوتیک مورد بحث مقالات متعددی وجود دارد که می‌توان با توجه به نتایج ارائه شده این آنتی‌بیوتیک‌ها را با خیال راحتتری در زمان حاملگی و شیردهی تجویز نمود ولی با توجه به اینکه تمام بررسی‌های انجام شده بر روی انسان و حیوانات محدودیت‌هایی داشته‌اند هنگام تجویز این آنتی‌بیوتیک‌ها باید فواید و مضرات احتمالی آنها را در نظر گرفت و سپس اقدام به تجویز آنها نمود و در صورت امکان آنتی‌بیوتیک‌هایی که عوارض مشابه دارند مانند وانکومايسين و جنتاميسين به صورت همزمان تجویز نشوند.

یک مطالعه به خانم‌های حامله در هفته ۱۳ حاملگی به مدت بیست و هشت روز هر ۱۲ ساعت یک گرم وانکومايسين تجویز شد و هیچگونه بیماری مادرزادی در نوزادان مشاهده نشد (۹۹). در مطالعه دیگری ده خانم حامله در سه ماهه دوم و سوم حاملگی حداقل به مدت یک هفته وانکومايسين هر ۱۲ ساعت یک گرم به صورت وریدی دریافت کردند و باز هم تمام نوزادان سالم بودند (۹۸). دریک مطالعه گزارش شده است که وانکومايسين به صورت وریدی و خیلی سریع به مادر تزریق شد که مادر دچار هیپوتانسیون و نوزاد دچار برادیکاردی شد ولی عارضه دیگری در نوزاد مشاهده نشد (۱۰۰). از عوارض وانکومايسين گرفتاری گوش و کلیه می‌باشد، با این وجود در دو مطالعه انجام شده تجویز این آنتی‌بیوتیک با دوز یک گرم هر ۱۲ ساعت و به مدت حداقل یک هفته باعث گرفتاری گوش و یا کلیه‌های مادر نشده و احتمال مشاهده این دو عارضه در جنین کم گزارش شده است (۹۸،۹۷). جهت تعیین تراژن بودن این دارو وانکومايسين با حداکثر ۵ برابر دوز انسانی به موش و خرگوش تجویز شد ولی موردی از بیماری مادرزادی و تغییر وزن جنین مشاهده نشد (۱۰۱).

منابع

1. Ayatollahi J, Ayatollahi F, Mirhaji SM. Self-treatment situation of Maybod primary school teachers. *Payam* 2008;10;21-2.
2. Ayatollahi J, Bahrololoomi R, Behjati M. Diagnostic and treatment of streptococcal pharyngitis. *J Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services*. 2004;12(3):91-101.
3. Ayatollahi J. Evaluation of knowledge and activities of medical students in the last two years of their education about chemoprophylaxis following contact with infectious diseases. *IJCID* 2005;9(26):54-9.
4. Behjati M, Ayatollahi J. Acute rheumatic fever. *J Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services* 2005;13(3):78-94.
5. Ayatollahi J. A study of the effect of Glucantime on blood indices. *J Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services* 2003;10(4):50-4.
6. Ayatollahi J, Behjati M. Skin side effects of antibiotic. *Payam* 2006;7:37-40.

7. Ayatollahi J, Ezoddini F, Bahrololoomi R, Ayatollahi F. Oral side effect of Antibiotic. *JIDS* 2007;2(1):53-7.
8. Ayatollahi J, Ayatollahi J, Ayatollahi M. Ocular side effect of Ethambutol. *Payam* 2007;9:35-8.
9. Ayatollahi J, Ayatollahi M. Ocular side effect of systemic antimicrobial agents. *Shakiba* 2007;6(8-9):83-7.
10. Ayatollahi J, Behjati M. HIV positive couples: pregnancy and lactation. *J of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services* 2004;12(4):100-08.
- Wasz-Hockert O, Nummi S, Vuopala S, Jarvinen PA. Transplacental passage of azidocillin, ampicillin, and penicillin G during early and late pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1970;206:109-10.
11. Bray RE, Boe RW, Johnson WL. Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:938-42.
12. Philipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis* 1977;136:370-6.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
14. Ayatollahi J, Behjati M, Mozaffari H. Antibiotic administration during breast feeding. *Iranian J Gynecol Obstet* 2008;13(2):1-5.
15. Nau H. Clinical pharmacokinetics in pregnancy and perinatology. II. Penicillins. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:174-198.
16. Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9(4):197-202.
17. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML, Rutherford T, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2007 Apr;81(4):547-56.
18. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, pre-labour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001;357:979-88.
19. Mercer BM, Miodovnik M, Thurman GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA* 1997;278:989-95.
20. Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S. A randomised study on the impact of per oral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41:82-4.
21. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:216-21.
22. Cavenee MR, Farris JR, Spalding TR, Barnes DL, Castaneda YS, Wendel GD Jr. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:33-8.
23. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schönheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003 Feb;55(2):216-21.
24. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1030-8.



25. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO. ORACLE–antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:12–15.
26. Abou-Tarboush FM. Teratogenic and toxic effects of Hiconcil (amoxicillin) on mouse fetuses. *Arab Gulf J Sci Res* 1994;12: 133–40.
27. Hirakawa T, Suzuki T, Sano Y. Reproduction studies in rats. *Chemotherapy* 1983;31:263–72.
28. James PA, Hardy TL, Koshima Y. Reproduction studies of BRL 25000. Teratology studies in the pig. *Chemotherapy* 1983;31:274–9.
29. Nathan L, Bawdon RE, Sidawi JE, Stettler RW, McIntire DM, Wendel GD Jr. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 Sep;82(3):338-42.
30. Woltz J, Zintel H. The transmission of penicillin to the previable fetus. *JAMA* 1946;131:969–70.
31. Vorherr H. Drug excretion in breast milk. *Postgrad Med* 1974;56: 97–104 .
32. Thomas A, Ukpoma OK, Inman JA, Kaul AK, Beeson JH, Roberts KP. Quantification of penicillin G during labor and delivery by capillary electrophoresis. *J Biochem Biophys Methods* 2008;70:992-8.
33. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratological study of three parenteral penicillins G. *Congenital Anomalies* 1999;39:117–26.
34. Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy. 4. Miscellaneous drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;55:287–95.
35. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998;57:1–7.
36. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81:1–8.
37. Brown DM, Harper KH, Palmer AK, Tesh SA. Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968;12:295.
38. Greene H, Burkhart B, Hobby GL. Excretion of penicillin in human milk following parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1946;51:732–3.
39. Matheson I, Samseth M, Loberg R, Faegri A, Prentice A. Milk transfer of phenoxymethylpenicillin during puerperal mastitis. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:33–40.
40. Dencker BB, Larson H, Jensen ES, Schonheyder HC, Nielsen GL, Sorensen HT. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:196–201.
41. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy: results of a population-based Hungarian case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:178–81.
42. Hnat MD, Gainer J, Bawdon RE, Wendel GD Jr. Transplacental passage of vancomycin in the ex vivo human perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12 (2):57-61.
43. Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Ribou F. Transplacental passage of vancomycin during the second trimester of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1991;78:908-11.
44. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973;288:1219–21.
45. Soper DE. Clindamycin. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19:483–96.
46. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Erythromycin and clindamycin absorption and elimination in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:68–77.

47. Ou M, Pang CC, Chen FM, Su CH, Ou D. Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:753–6.
48. McGready R, Cho T, Villegas L, Brockman A, van Vugt M. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:651–6.
49. Rosa F. 1993. Cited In: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 112.
50. Bollert JA, Gray JE, Highstrete JD, Moran J, Purmalis BP, Weaver RN. Teratogenicity and neonatal toxicity of clindamycin 2-phosphate in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;27:322–9.
51. Gray JE, Weaver RN, Bollert JA, Feenstra ES. The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 21:516–31.
52. Von Rosenstiel N, Adam D. Quinolone antibacterials: an update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:872–901.
53. Koul P, Wani J, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:307–8.
54. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336–9.
55. Siddiqui MA, Janjua MZ. Effect of prenatal doxycycline administration on skeletal differentiation in long bones of Albino rat. *J Pak Med Assoc* 2002;52:211–14.
56. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989;87:37S–9S.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for antimicrobial prophylaxis among asymptomatic pregnant women after exposure to *Bacillus anthracis*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:960.
58. Morganti G, Ceccarelli G, Ciaffi G. Comparative concentrations of a tetracycline antibiotic in serum and maternal milk. *Antibiotica* 1968;6:216–23.
59. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89:524–8.
60. Horne HW Jr, Kundsins RB. The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies: a prospective study. *Int J Fertil* 1980;25:315–17.
61. Rebich T, Kumar J, Brustman B. Dental caries and tetracycline-stained dentition in an American Indian population. *J Dent Res* 1985;64:462–4.
62. Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. *Am J Dis Child* 1963;105: 453–61.
63. Genot MT, Golan HP, Porter PJ, Kass EH. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *J Oral Med* 1970;25:75–9.
64. Bastianini L, Felisati D. Studies on gravidic and fetal toxicity of alpha-6-deoxy-5-oxytetracycline (doxycycline) in mouse and rabbit. *Antibiotica* 1970;8:161–78.
65. Cahen RL, Fave A. Absence of teratogenic effect of 6-alpha-deoxy-5 oxytetracycline. *Proc Fed Am Soc Exp Biol* 1972;31:238.
66. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of case registry of European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83–9.

67. Smadel JE, Woodward TE, Ley HL, Lewthwaite R. Chloramphenicol (chloromycetin) in the treatment of Tsutsugamushi disease (scrub typhus). *J Clin Invest* 1949;28:1196–215.
68. Havelka J, Hejzlar M, Popov V, Viktorinova D, Prochazka J. Excretion of chloramphenicol in human milk. *Chemotherapy* 1968;13:204–11.
69. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral chlor- Antibiotic Use in Pregnancy amphenicol treatment during pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2000;16:323–7.
70. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2000 Apr;16(4):323-7.
71. Courtney KD, Valerio DA. Teratology in the Macaca mulatta. *Teratology* 1968;1:163–72.
72. Amstey MS. Chloramphenicol therapy in pregnancy. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):237.
73. Onur MA, Vural I, Başçi N, Pamir R, Coşkun T, İşimer A, et al. Effect of encapsulation of chloramphenicol in albumin microspheres on its in vitro transfer across the human placenta. *J Microencapsul* 1994 Nov-Dec;11(6):657-62.
74. Fritz H, Hess R. The effect of chloramphenicol on the prenatal development of rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971;19:667–74.
75. Rocker I. Rifampicin in early pregnancy. *Lancet* 1977;2:48.
76. Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev* 1981;12:159–218.
77. Holdiness MR. Teratology of the antituberculosis drugs. *Early Hum Dev* 1987;15:61–74.
78. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001;32:1172–7.
79. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65–79.
80. Steen JS, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;2:604–5.
81. Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64:457–8.
82. Stratford BF. Observations on laboratory rodents treated with “rifamide” during pregnancy. *Med J Aust* 1966;1:10–2.
83. Dezulian V, Serralunga MG, Maffii G. Pharmacology and toxicology of rifamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1966;8:126–37.
84. Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? *J Obstet Gynaecol Can* 2007 Feb;29(2):140-5.
85. Santschi EM, Papich MG. Pharmacokinetics of gentamicin in mares in late pregnancy and early lactation. *J Vet Pharmacol Ther* 2000 Dec;23(6):359-63.
86. Regev RH, Litmanowitz I, Arnon S, Shiff J, Dolfin T. Gentamicin serum concentrations in neonates born to gentamicin-treated mothers. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:890–1.
87. Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985;7:287–313.
88. Celiloglu M, Celiker S, Guven H, Tuncok Y, Demir N, Erten O. Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants. *Obstet Gynecol* 1994;84:263–5.
89. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of case registry of European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83–9.
90. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:309–13.

91. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:309-13.
92. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92: 249-53.
93. Hulton SA, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. *Am J Med Genet* 1995;58:91-3.
94. Suarez V, Olson G, Saade G, Locksmith G, Hankins G. The effect of in utero exposure to gentamicin on newborn otoacoustic emissions. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:S52.
95. Deguine O, Chappert C, Fonta C, Imbert M. Prenatal lesioning of vestibular organ by aminoglycosides. *Neuroreport* 1996;7:2435-8.
96. Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Ribou F. Transplacental passage of vancomycin during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:908-11.
97. Watanabe T, Fujikawa K, Harada S, Ohura K, Sasaki T, Takayama S. Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1992;43:374-7.
98. Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Ribou F. Transplacental passage of vancomycin during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991 Nov;78(5 Pt 2):908-11.
99. Hill LM. Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:74-5.
100. Byrd RA, Gries CL, Buening MK. Developmental toxicology studies of vancomycin hydrochloride administered intravenously to rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1994;23:590-7.