

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ ΔΡΑΣΗ
ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

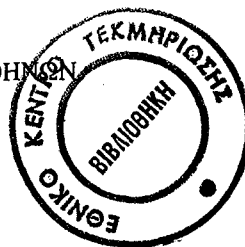
ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΑΤΖΙΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 1998

ΝΔ: 10887
ΚΟΕ: 7810

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΓΚΥΩΝ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ ΔΡΑΣΗ
ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

12 ΜΑΙ. 1999

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΑΤΖΙΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 1998

“Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από το τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν σημαίνει και αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα” (Σχετικές οι διατάξεις του άρθρου 50 του νόμου 1268/82 σε συνδυασμό με τις διατάξεις του οργανισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ. 2 του νόμου 5343/32).

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή έγινε ομόφωνα δεκτή από την Εφταμελή Εξεταστική Επιτροπή στη συνεδρίαση της 14-1-1998 με το βαθμό “ΑΡΙΣΤΑ” και ενεκρίθη από τη Γενική Συνέλευση του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Παπαευαγγέλου Γεώργιος (επιβλέπων)
Μπαρτσόκας Χρήστος
Τζαβάρας Αθανάσιος

Εξεταστική Επιτροπή:

Παπαευαγγέλου Γεώργιος (επιβλέπων)
Μπαρτσόκας Χρήστος
Τζαβάρας Αθανάσιος
Στυλιανοπούλου Φωτεινή
Παπαδάκης Νικόλαος
Πλατή Χρυσάνθη
Λεμονίδου Χρυσούλα

Στο σύζυγό μου Δημήτρη
και στις κόρες μου
Ευσταθία και Μαρία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	13
1.1 Ορισμός	13
1.2 Γενικά για τη φαρμακοκινητική στην εγκυμοσύνη	13
1.3 Λειτουργίες φαρμακοκινητικής	14
1.4 Απορρόφηση	14
1.5 Κατανομή	15
1.6 Μεταβολισμός	17
1.7 Απέκκριση	18
1.8 Φαρμακοκινητική του πλακούντα	19
1.9 Φαρμακοκινητική εμβρύου	20
2. ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ	22
2.1 Ορισμοί	22
2.2 Τερατογόνος παράγων	22
2.3 Τερατογένεση	22
2.4 Γενικά περί τερατογόνου δράσης	22
2.5 Τερατογόνοι παράγοντες	24
2.6 Συχνότητα συγγενών ανωμαλιών	25
2.7 Αιτιολογία συγγενών ανωμαλιών	25
2.8 Παράγοντες επίδρασης των φαρμάκων στο έμβρυο	26
2.8.1 Περίοδος γονιμοποίησης και εμφύτευσης	26
2.8.2 Περίοδος οργανογένεσης από την 18η μέχρι την 60ή ημέρα	26
2.8.3 Εμβρυική περίοδος από την 56η ημέρα μέχρι τον τοκετό	27
2.9 Επίδραση των φαρμάκων ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης	27
2.10 Μηχανισμοί τερατογένεσης	28
2.11 Τερατογόνα φάρμακα	29
2.11.1 Αντινεοπλασματικά φάρμακα	29
2.11.2 Αμινοπτερίνη και μεθοτρεξάτη	29
2.11.3 Κυκλοφωσφαμίδη - Βουσουλφάνη	29
2.11.4 Ανδρογόνα	30

2.11.5 Διαιθυλστυλδεστρολή	30
2.11.6 Προγεστερόνη	31
2.11.7 Τριμεθαδιόνη - Παραμεθαδιόνη	31
2.11.8 Ουαρφαρίνη	31
2.11.9 Διφαινυλδαντοΐνη	32
2.11.10 Μεθυλικός υδράργυρος	32
2.11.11 Θαλιδομίδη	32
2.11.12 Αντιθυρεοειδικά	33
2.11.13 Λίθιο	33
2.11.14 Τετρακυκλίνη	34
3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΗ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ ΔΡΑΣΗ	35
3.1. Νικοτίνη	35
3.2 Αλκοόλη	36
3.3 Ναρκωτικά	37
3.3.1 Κοκαΐνη	37
3.3.2 Ηρωίνη - Μεθαδόνη	37
3.3.3 Μαριχουάνα	38
3.3.4 Καφές	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
4. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	41
4.1 Μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων	42
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
5.1 Περιγραφή του υλικού	43
5.2 Απλή ανάλυση	58
5.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση	61
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	63
ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	67
SUMMARY AND CONCLUSIONS	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	85

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Βασιλική Μάτζιου

Έτος γεννήσεως: 1958

Τόπος καταγωγής: Νεοχώρι Άρτας

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος

Διεύθυνση κατοικίας: Ευβοίας 31 Βριλήσσια - Τ.Κ. 152 35

Τηλέφωνο κατοικίας: 60.14.785

ΣΠΟΥΔΕΣ

1971-1977 Γυμνάσιο - Λύκειο Νεοχωρίου Άρτας

1978-1981 Ανωτέρα Σχολή Αδελφών Νοσοκόμων
Νοσοκομείου Παιδών "Παναγιώτου & Αγλαΐα Κυριακού"

1987-1990 Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

1994-1995 Ετήσιο Μεταπτυχιακό Προδιδακτορικό Πρόγραμμα
Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα
"Μεθοδολογία της έρευνας"

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

1981-1982 Υποχρεωτική κλινική άσκηση στο Νοσοκομείων Παιδών
"Π. & Α. Κυριακού" στο Χειρουργείο

1982-1995 Νοσηλεύτρια στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
του Νοσοκομείου Παιδών "Π. & Α. Κυριακού"

1995-σήμερα Προϊσταμένη Χειρουργείου του Νοσοκομείου Παιδών
"Π. & Α. Κυριακού"

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Συμμετοχή σε 18 (δεκαοχτώ) σεμινάρια και συνέδρια του εσωτερικού

Δύο (2) συμμετοχές σε συνέδρια του εξωτερικού

Δημοσιεύσεις: Β. Μάτζιου

1. Ο πόνος του παιδιού - Νοσηλευτική αντιμετώπιση. Νοσηλευτική 2:84-87, 1993.
2. Νοσηλευτική προσέγγιση ασθενών σε αιμοκάθαρση. Νοσηλευτική 2: 93-98, 1995
3. Αρτηριακή υπέρταση στην παιδική ηλικία. Νοσηλευτική 3:142-147, 1995.
4. Πρόληψη και αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων στα παιδιά. Νοσηλευτική 4:234-239, 1996.
5. Ψυχοσωματική νοσηλευτική αξιολόγηση ψυχιατρικών αρρώστων. Α. Ραγιά, Ι. Μαντάς, Μ. Πριάμη, Σ. Ανδρέα, Α. Καλοκαιρινού, Ο. Ανδουλακάκη, Η. Μποκαλάκη, Χ. Χαλκιαδάκη, Β. Μάτζιου. Ιπποκράτης 3:39-46, 1990.

6. Psychosomatic Nursing Assessment of Psychiatric Patients. A. Raya, J. Mantas, M. Priami, S. Andrea, A. Kalokerinou, O. Androulaki, H. Brokaki, H. Halkiadaki, V. Matziou. Psychotherapy and Psychosomatics. Reprint Vol 56, No 1-2, (pp 5-11), 1991.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Ατυχήματα στην παιδική ηλικία.
2. Ψυχοσωματική νοσηλευτική αξιολόγηση ψυχιατρικών αρρώστων.
3. Παροχή ποιοτικής φροντίδας σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β.
4. Συχνότητα καπνίσματος και καπνιστικές συνήθειες στις Μ.Τ.Ε.Ν.Σ. του Νομού Αττικής.
5. Ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με το AIDS.
6. Burn out in Greek Nurses working in Hemodialysis and C.A.P.D. Units.
7. Αποτελέσματα από την αντιμετώπιση παιδιών με μακροχρόνια εξωνεφρική κάθαρση.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- 1991-σήμερα Διδασκαλία του μαθήματος “Διοίκηση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών” στο πρόγραμμα παιδιατρικής ειδικότητας του Νοσοκομείου Παιδών “Π. & Α. Κυριακού”
- 1991-1995 Διδασκαλία του μαθήματος “Κοινωνική Ιατρική” στο πρόγραμμα Παιδιατρικής Ειδικότητας του Νοσοκομείου Παιδών “Π. & Α. Κυριακού”
- 1991-σήμερα Μαθήματα στους νοσηλευτές του Νοσοκομείου “Π. & Α. Κυριακού” στα πλαίσια του προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης του νοσηλευτικού προσωπικού
- Με την ιδιότητα της μεταπτυχιακής φοιτήτριας συνεπικούρησα στην κλινική άσκηση των φοιτητών του Τμήματος Νοσηλευτικής στα μαθήματα: Παιδιατρική Νοσηλευτική και Νοσηλευτική Χειρουργείου.

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Εθνικός Σύνδεσμος Διπλωματούχων Νοσηλευτών/τριών Ελλάδος
- Εταιρεία Νοσηλευτικών Σπουδών
- European Dialysis and Transplant Nurses Association
- Association of Operating Room Nurses
- Σύλλογος Νοσηλευτών Χειρουργείου

Ξένες γλώσσες: Αγγλικά

Α. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 μετά από την επιδημία της ερυθράς και την τραγωδία της θαλιδομίδης έγινε αντικείμενο διερεύνησης η τερατογένεση.

Οι τραγικές συνέπειες της χορήγησης θαλιδομίδης και άλλων χημικών ουσιών επέβαλαν την καθιέρωση αυστηρών κανόνων για τη διαπίστωση και αποφυγή της τυχόν τερατογόνου δράσης κάποιου φαρμάκου στον άνθρωπο. Ωστόσο παρά τη μεγάλη πρόοδο που σημειώθηκε στον τομέα της γενετικής η δυνατότητα να αποκαλυφθεί η τερατογόνος επίδραση συγκεκριμένου φαρμάκου και ουσιών είναι περιορισμένη. Κάθε χρόνο από τα διεθνή κέντρα εμβρυολογίας και επιδημιολογίας αναγνωρίζονται περίπου 1-2 νέοι τερατογόνοι παράγοντες. Αυτό οφείλεται στο ότι πολλές από τις συγγενείς ανωμαλίες που προκαλούνται από την τερατογόνο δράση των φαρμάκων παρατηρούνται σπάνια. Συνεπώς ο αυξημένος κίνδυνος είναι δύσκολο να εντοπισθεί. Κάθε φάρμακο πριν από την έγκριση και τη κυκλοφορία του στο εμπόριο εξετάζεται εργαστηριακά σε πειραματόζωα για πιθανή τερατογένεση. Το κριτήριο της αποδεδειγμένης τερατογένεσης στα πειραματόζωα είναι πράγματι σημαντικό αλλά δεν πρέπει να θεωρείται καθοριστικό για την αναγνώριση νέου τερατογόνου παράγοντα.

Η καθημερινή όμως εισαγωγή στην κυκλοφορία νέων φαρμάκων καθιστούν δυσχερή αν όχι αδύνατη την πλήρη και σωστή ενημέρωση τόσο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού όσο και του γυναικείου πληθυσμού στην αναπαραγωγική ηλικία.

Πολλές φορές η ενημέρωση από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και τα διάφορα έντυπα επικεντρώνεται μόνο στον παράγοντα κίνδυνο. Συχνά όμως παρέχονται εσφαλμένες πληροφορίες που οδηγούν στη μη σωστή κατανόηση και εκτίμηση των κινδύνων τερατογένεσης. Είναι γνωστό ότι συνήθως η σύλληψη δεν είναι προγραμματισμένη και πιθανόν η έγκυος να εκτεθεί σε κάποιο τερατογόνο παράγοντα κατά την περίοδο που δεν γνωρίζει την εγκυμοσύνη της. Γι' αυτό επιβάλλεται να αναπτυχθούν προγράμματα ενημέρωσης και καθοδήγησης των γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία για τους

κινδύνους τερατογένεσης.

Οι μελέτες που αναφέρονται στις γνώσεις των εγκύων για την τερατογόνο δράση του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη είναι πολύ περιορισμένες. Η έλλειψη παρόμοιας εργασίας στην ελληνική βιβλιογραφία αποτέλεσε ισχυρό κίνητρο για την εκπόνηση αυτής της μελέτης με σκοπό την αξιολόγηση των γνώσεων των εγκύων για την τερατογόνο δράση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω τις βαθιές ευχαριστίες μου και την ευγνωμοσύνη μου στο καθηγητή του Τμήματος Νοσηλευτικής κ. Γεώργιο Παπαευαγγέλου για την ουσιαστική συμβολή του και τις πολύτιμες επιστημονικές υποδείξεις καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της μελέτης η οποία πραγματοποιήθηκε κάτω από τη δική του επίβλεψη.

Στον κ. Χρήστο Μπαρτσόκα, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Νοσηλευτικής και μέλος της Συμβουλευτικής Επιτροπής της διατριβής εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για το ενδιαφέρον, τις ουσιαστικές επιστημονικές υποδείξεις και την ενθάρρυνσή του στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Στον κ. Αθανάσιο Τζαβάρα, Καθηγητή του Τμήματος Μεθοδολογίας, Ιστορίας και Θεωρίας της Επιστήμης και μέλος της Συμβουλευτικής Επιτροπής της διατριβής εκφράζω τις άπειρες ευχαριστίες μου για το ενδιαφέρον του και την πολύτιμη συμβολή του στην αρτιότερη εμφάνιση του κειμένου.

Στον κ. Θεοφάνη Κατοστάρα, Επισκέπτη Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Νοσηλευτικής εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου για την ουσιαστική συμβολή του στη σύνταξη του ερωτηματολογίου.

Ευχαριστίες εκφράζω στον καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής κ. Δ. Αραβαντινό για την έγκριση συλλογής δεδομένων από το Μαιευτήριο "Αλεξάνδρα" και τις Διοικήσεις των μαιευτηρίων "Μαρίκα Ηλιάδη" και "Μητέρα" από όπου προέρχονται τα στοιχεία της μελέτης.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω το φιλόλογο Νίκο Μητρογιαννόπουλο για την τελική διόρθωση του κειμένου.

Β. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

1.1 Ορισμός

Φαρμακοκινητική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που μελετά την επίδραση των φαρμάκων στον οργανισμό. Εξετάζει δε τη συγκέντρωση του φαρμάκου στα διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού σε συνάρτηση με το χρόνο που υφίσταται το φάρμακο στη συνύπαρξή του με τον οργανισμό^{1,2}.

1.2 Γενικά για τη φαρμακοκινητική στην εγκυμοσύνη

Η πληροφόρηση όσον αφορά την φαρμακοκινητική της βιολογικής μονάδας μητέρα-έμβρυο στον άνθρωπο, είναι περιορισμένη τόσο για ηθικούς όσο και τεχνικούς λόγους. Τα διαθέσιμα στοιχεία αναφέρονται στον εφάπαξ καθορισμό συγκεντρώσεων των διαφόρων φαρμάκων στον ορό αίματος της μητέρας και του εμβρύου κατά την στιγμή της γέννησης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πρακτικά δυσχερές ο προσδιορισμός φαρμάκων ταυτόχρονα στην μητέρα και το έμβρυο.

Για τους παραπάνω λόγους, το μεγαλύτερο ποσοστό των δεδομένων της διαθέσιμης βιβλιογραφίας αναφορικά με τη φαρμακοκινητική στην εγκυμοσύνη βασίζεται σε θηλαστικά και κυρίως σε πρόβατα. Το βασικό πλεονέκτημα της χρησιμοποίησης των προβάτων, έγκειται στο μεγάλο μέγεθος του εμβρύου, χάρη στο οποίο κατά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης επιτρέπεται η εμφύτευση καθετήρων στα αιμοφόρα αγγεία, ώστε να είναι δυνατή η λήψη δειγμάτων εμβρυϊκού αίματος, χωρίς τη θανάτωση του ζώου. Στις αρχικές μελέτες, τα πειράματα λάμβαναν χώρα με το πρόβατο σε αναισθησία. Επειδή όμως η αναισθησία επηρεάζει την κυκλοφορία του αίματος στη μήτρα και την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου, χρησιμοποιήθηκε χρόνιο πειραματικό μοντέλο, στο οποίο οι εμφυτευθέντες καθετήρες μέσα στα μητρικά και εμβρυϊκά αγγεία οδηγούνταν υποδορίως και τοποθετούνταν στα πλευρά της μητέρας μέσα σε σάκκο. Λίγες ημέρες μετά την επέμβαση άρχιζε η φαρμακοκινητική μελέτη³⁻⁶.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που επιδρούν στο ρυθμό μεταφοράς ενός

φαρμάκου από τη μητέρα στο έμβρυο. Κυριότεροι είναι η σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες στα πλάσμα τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου, η αμφίδρομη κάθαρση των φαρμάκων μέσω του πλακούντα και η εκτός του πλακούντα κάθαρση στο έμβρυο⁷⁻⁹.

Πιο συγκεκριμένα: Η ανάπτυξη φαρμακοκινητικού μοντέλου που αφορά την εγκυμοσύνη, περιλαμβάνει τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο αναφέρεται στη σχεδίαση κατάλληλου μοντέλου και γι' αυτό απαιτείται πλήρης γνώση των ανατομικών και φυσιολογικών δεδομένων της εγκυμοσύνης. Το δεύτερο στάδιο αφορά στον καθορισμό της μαθηματικής απεικόνισης η οποία περιγράφει παρόμοιο σύστημα. Το τρίτο και δυσχερέστερο στάδιο περιλαμβάνει τη σύλλογή των πειραματικών δεδομένων και τον υπολογισμό των εξεταστέων παραμέτρων. Τέλος, θα πρέπει να συσχετισθούν τα ευρήματα με τις θεωρητικές εκτιμήσεις, ώστε τελικά τα ευρήματα να συμφωνούν μεταξύ τους.

Επιβάλλεται να κατανοηθεί ότι κάθε φαρμακοκινητικό μοντέλο αποτελεί μια απλοποίηση του πραγματικού βιολογικού συστήματος και κατά συνέπεια τα ευρήματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη^{10,11}.

1.3 Λειτουργίες φαρμακοκινητικής

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρούνται ποικίλες φυσιολογικές μεταβολές που επηρεάζουν τη δράση των φαρμάκων στην έγκυο και το έμβρυο μέσω της διόδου τους από τον πλακούντα^{12,13}.

Οι βασικές λειτουργίες που ακολουθούν τη χορήγηση του φαρμάκου και καθορίζουν τη δράση του στον οργανισμό είναι: η απορρόφηση, η κατανομή στους ιστούς και τα όργανα, ο μεταβολισμός και η απέκκριση.

1.4 Απορρόφηση

Η απορρόφηση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες. Σε κάθε εγκυμοσύνη παρατηρούνται διαφορετικού βαθμού γαστρεντερικές διαταραχές από τα οιστρογόνα, που επηρεάζουν την απορρόφηση των φαρμάκων¹⁴. Ιδιαίτερα στο 1ο τρίμηνο η έγκυος συχνά εμφανίζει ναυτία, έμετους, που κάνουν αφ' ενός μεν τη λήψη των φαρμάκων από το στόμα προβληματική και αφ' ετέρου μειώνουν τη μεταφορά των φαρμάκων στη μητρική κυκλοφορία¹⁵.

Η μειωμένη έκκριση γαστρικών εκκρίσεων καθώς και υδροχλωρικού οξέος που εμπεριέχεται σ' αυτές, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του pH στο ανώτερο πεπτικό σύστημα, πράγμα που οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση των

φαρμάκων.

Η επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου κυμαίνεται από 1/2 μέχρι 1 ώρα για μικτό γεύμα και η μειωμένη κινητικότητα του λεπτού εντέρου οδηγούν σε βραδύτερη αλλά πληρέστερη απορρόφηση των φαρμάκων^{16,17}. Ο βαθμός απορρόφησης των φαρμάκων εξαρτάται από την οδό χορήγησης καθώς και από τη μορφή τους, δηλ. δισκία ή ενέσιμο. Έτσι π.χ. αν το φάρμακο χορηγείται ως δισκίο μόνο μια μικρή αναλογία της δόσης μπορεί να διαλυθεί και να απορροφηθεί¹⁸.

Η απορρόφηση επηρεάζεται αν το φάρμακο έχει πολλούς κρυσταλλικούς τύπους οι οποίοι διαλύονται σε διαφορετικούς βαθμούς, όπως για παράδειγμα η μεθυλπρεδνιζολόνη, η οποία έχει δυο κρυσταλλικούς τύπους εκ των οποίων ο ένας απορροφάται ταχέως, σχεδόν δυο φορές γρηγορότερα από τον άλλο^{19,20}.

Στα επόμενα στάδια της εγκυμοσύνης παρατηρείται αύξηση του εισπνεομένου όγκου αέρα με αποτέλεσμα την επιτάχυνση του ρυθμού απορρόφησης μέσω του αναπνευστικού επιθηλίου των εισπνεομένων φαρμάκων.

1.5 Κατανομή

Τα φάρμακα μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία μπορούν να μεταφερθούν με το αίμα και να κατανεμηθούν στους ιστούς, τα όργανα και τα άλλα υγρά του σώματος.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα κατανέμονται στους ιστούς είναι η απλή παθητική διάχυση, η διήθηση μέσω των τριχοειδικών πόρων για τα λιποδιαλυτά και με τριχοειδική διήθηση για τις υψηλές υδατοδιαλυτές ουσίες²¹.

Στην εγκυμοσύνη η κατανομή των περισσότερων φαρμάκων αυξάνει και οφείλεται στους εξής παράγοντες:

1. **Αύξηση του όγκου πλάσματος.** Ο μέσος όγκος πλάσματος είναι 2-6 L στην άτοκο γυναίκα και αυξάνει κατά 20% στο μέσο της εγκυμοσύνης και περίπου 50% στο τέλος της. Αύξηση του εξωκυττάριου υγρού μέχρι 1,5 L σε γυναίκες χωρίς οιδήματα και 5 έως 8 L σε γυναίκες με οιδήματα.

2. **Αύξηση του λίπους σώματος.** Η αύξηση αυτή δρα σαν αποθήκη για τα λιποδιαλυτά φάρμακα.

3. **Σύνδεση με τις πρωτεΐνες.** Μετά την απορρόφησή τους τα περισσότερα φάρμακα δεσμεύονται μερικώς από τη λευκωματίνη του πλάσματος. Η ποσότητα του φαρμάκου που δεσμεύεται εξαρτάται, τόσο από τη δεσμευτική του ικανότητα όσο και από τον αριθμό των ελεύθερων θέσεων δέσμευσης της

λευκωματίνης²²⁻²⁵.

Η αύξηση του όγκου πλάσματος και η κατάληψη των δεσμευμένων θέσεων της λευκωματίνης από άλλες ουσίες, όπως διάφορες ορμόνες, έχει σαν αποτέλεσμα, αφ' ενός τη χαμηλή συγκέντρωση των λευκωματινών του πλάσματος της εγκύου που συνδέουν και μεταφέρουν τα φάρμακα και αφ' ετέρου το ότι μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου κυκλοφορεί ελεύθερα, που μπορεί να προκαλέσει τοξική δράση.

Στην μητροεμβρυϊκή μονάδα, ένα φάρμακο που χορηγείται στην μητέρα, μεταφέρεται δια του πλακούντος, μέσω της ομφαλικής φλέβας, στο έμβρυο για να επιστρέψει στην συνέχεια και πάλι δια του πλακούντος, μέσω των ομφαλικών αρτηριών, στην κυκλοφορία της μητέρας. Συνεπώς το απλούστερο μοντέλο στην μητροεμβρυϊκή μονάδα αποτελείται από δυο ξεχωριστούς χώρους που επικοινωνούν αμφίδρομα. Η περίπτωση αυτή είναι δυνατόν να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες. Στην πρώτη, το φάρμακο αποβάλλεται μόνο από την μητέρα. Στην δεύτερη, μπορεί να αποβάλλεται μόνο από το έμβρυο, ενώ στην τρίτη το φάρμακο είναι δυνατόν να αποβάλλεται από την μητέρα και το έμβρυο.

Επειδή, όπως έχει αποδειχθεί, το ήπαρ του ανθρωπίνου εμβρύου περιέχει κυτόχρωμα (Cytochrome) P-450 και ικανότητα μεταβολισμού φαρμάκων από τα μέσα περίπου της εγκυμοσύνης, το πειραματικό μοντέλο θα πρέπει να συμφωνεί με την προαναφερόμενη τρίτη περίπτωση. Έτσι, αν ένα φάρμακο εγχύεται με σταθερή ταχύτητα στον οργανισμό της μητέρας, οι εξισώσεις που ορίζουν την κατάσταση εξισορρόπησης θα είναι οι ακόλουθες:

$$\frac{d \text{ XM}}{dt} = J + \text{CL}_{\text{FM}} \text{C}_{\text{F}} - (\text{CL}_{\text{MF}} + \text{CL}_{\text{MO}}) \text{C}_{\text{M}} = 0$$

$$\frac{d \text{ XF}}{dt} = \text{CL}_{\text{MF}} \text{C}_{\text{M}} - (\text{CL}_{\text{FM}} + \text{CL}_{\text{FO}}) \text{C}_{\text{F}} = 0$$

όπου XM και XF εκφράζουν την ποσότητα του φαρμάκου στην μητέρα και το έμβρυο, CM και CF τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην μητέρα και το έμβρυο, CL_{MF} τον όγκο πλάσματος της μητέρας ο οποίος καθαρίζεται ολικά από το φάρμακο ανα μονάδα χρόνου από τον πλακούντα, CL_{MO} τον όγκο πλάσματος της μητέρας που καθαρίζεται ολικά από το φάρμακο ανα μονάδα χρόνου με μηχανισμούς κάθαρσης εκτός πλακούντος,

CL_{FM} τον όγκο πλάσματος του εμβρύου που καθαρίζεται ολικά απο το φάρμακο ανα μονάδα χρόνου από τον πλακούντα και J τον σταθερό ρυθμό έγχυσης.

Για να γίνει μαθηματική εκτίμηση της φαρμακοκινητικής, πρέπει να είναι γνωστή η δόση του φαρμάκου που χορηγήθηκε και οι πυκνότητες στον ορό σε ορισμένες χρονικές στιγμές^{26,27}.

Ο όγκος κατανομής στην έγκυο δεν είναι ίδιος για όλα τα φάρμακα. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι διαφορές στον όγκο κατανομής διαφόρων φαρμάκων^{28,29}.

Όγκος κατανομής φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.

Φάρμακα	Όγκος κατανομής
Oxacillin	αυξημένος
Ampicillin	αυξημένος
Methaqualone	αμετάβλητος
Phenobarbital	αυξημένος
Cefalothin	αυξημένος
Meperidine	μειωμένος

1.6 Μεταβολισμός

Μεταβολισμός των φαρμάκων μπορεί να συμβεί καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής του φαρμάκου στον οργανισμό, από τη φάση της απορρόφησης μέχρι και την απέκκρισή του.

Γενική αρχή στην εγκυμοσύνη είναι η μείωση του μεταβολισμού των φαρμάκων στην έγκυο, σε σχέση με τις μη έγκυες. Πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη ότι η παραπάνω αρχή δεν ισχύει για όλα τα φάρμακα και όλους τους μηχανισμούς που μετέχουν στο μεταβολισμό. Ο μεταβολισμός κάθε φαρμάκου εξαρτάται από τη λειτουργία των ενζυμικών συστημάτων³⁰. Ο Williams το 1959 ταξινόμησε τις βιοχημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στη βιομετατροπή σε δυο μεγάλες κατηγορίες αντιδράσεων οι οποίες έχουν συνήθως μια χρονική διαδοχή και γι' αυτό ονομάζονται **Φάση I** και **Φάση II**³¹.

Στη **Φάση I** τα φάρμακα αποκτούν μεγαλύτερη πολικότητα με τη δημιουργία ή την "αποκάλυψη" μιας δραστικής ομάδας όπως $-OH$, $-COOH$. Πολύ συχνά οι μεταβολίτες αυτοί είναι αδρανείς και προκύπτουν από αντιδράσεις οξειδωσης, αναγωγής και υδρόλυσης.

Κατά τη **Φάση II** οι μεταβολίτες των φαρμάκων που έχουν προκύψει από

τη Φάση I ή και αναλλοίωτα φάρμακα υφίστανται αντιδράσεις σύζευξης, από τις οποίες προκύπτουν προϊόντα σχεδόν πάντοτε αδρανή και με υψηλή πολικότητα. Ο συνδυασμός αυτών των αντιδράσεων των δυο φάσεων μπορεί να δώσει περισσότερα από ένα μεταβολικά προϊόντα για ένα φάρμακο.

Η δημιουργία ενδιάμεσων τοξικών προϊόντων σε σχέση με το ρυθμό της βιομετατροπής για κάθε φάρμακο αποτελεί την εξήγηση της τερατογόνου και εμβρυοτοξικής δράσης των διαφόρων φαρμάκων στα οποία εκτίθεται η έγκυος γυναίκα.

Οι Greenaman - Fausten και Watts σε μελέτες τους έχουν δείξει ότι συγκεκριμένα τερατογόνα όπως η κυκλοφωσφαμίδη έχουν τερατογόνο δράση μετά από βιοενεργοποίηση από μονοοξυγονικά συστήματα που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα p-450³².

1.7 Απέκκριση

Η απέκκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό αποτελεί το τελευταίο στάδιο της φαρμακοκινητικής. Η εξαφάνιση των φαρμάκων από την κυκλοφορία συνδέεται με τη διάλυσή τους σε διάφορους ιστούς εκτός των αγγείων, το μεταβολισμό και την αποβολή τους από το σώμα. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η εξαφάνιση ουσίας από το αίμα δεν ισοδυναμεί απόλυτα με την παύση της βιολογικής της επίδρασης. Η μείωση της λευκωματίνης του πλάσματος καθώς και της δεσμευτικής ικανότητας του πλάσματος συνεπάγονται μεγαλύτερη απέκκριση των φαρμάκων στα ούρα.

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο από το οποίο απεκκρίνονται τα περισσότερα φάρμακα. Όλες οι ουσίες με μοριακό βάρος μικρότερο από 5000 mol/wt φιλτράρονται ελεύθερα από τα σπειράματα του νεφρού σε αντίθεση με ουσίες με μεγαλύτερο μοριακό βάρος³³. Ο βαθμός απέκκρισης κάθε φαρμάκου στην εγκυμοσύνη είναι αυξημένος και αυτό οφείλεται στο ότι εμφανίζεται³⁴⁻³⁸:

1. **Αυξημένος όγκος πλάσματος των νεφρών.** Η ροή του νεφρικού πλάσματος διπλασιάζεται προς το τέλος της εγκυμοσύνης από 444 ml/1 min σε 836 ml/1".

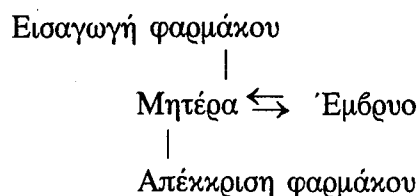
2. **Αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.** Στην εγκυμοσύνη αυξάνει ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης από 100 ml/1' σε 170 ml/1' από την έναρξη έως το τέλος της εγκυμοσύνης.

Η απέκκριση φαρμάκων και κυρίως πτητικών αναισθητικών αερίων από τους πνεύμονες είναι αυξημένη, διότι κατά την εγκυμοσύνη παρατηρείται αύξηση του αναπνευστικού ρυθμού και αύξηση του όγκου αναπνεόμενου αέρα, πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων της προγεστερόνης³⁹.

1.8 Φαρμακοκινητική του πλακούντα

Επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν τη νοσηρότητα του νεογνού με τη λήψη φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και κλινικές παρατηρήσεις που αφορούν τη δράση των χορηγούμενων φαρμάκων στο έμβρυο στη διάρκεια του τοκετού δείχνουν ότι τα φάρμακα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο⁴⁰.

Το 1968 ο Ginsburg ανέφερε ότι οποιαδήποτε ουσία που παίρνει η μητέρα, και η οποία βρίσκεται σε ικανοποιητική ποσότητα στη μητρική κυκλοφορία, μπορεί να φτάσει στο έμβρυο⁴¹. Ο Szeto μελέτησε διάφορα μαθηματικά μοντέλα φαρμακοκινητικής διαμέσου του πλακούντα³. Η πιο απλή φαρμακοκινητική παράσταση του μητρικού - εμβρυϊκού συστήματος είναι αυτή που αποδίδει στη μητέρα και στο έμβρυο τα χαρακτηριστικά ενός απλού - μονογενούς διαμερίσματος⁴².



Οι παράγοντες που καθορίζουν τη μεταφορά των φαρμάκων ή άλλων ουσιών δια μέσου του πλακούντα στο έμβρυο είναι: Η λιποδιαλυτότητα, ο ιονισμός, το μοριακό βάρος, η ροή αίματος στον πλακούντα καθώς και η ωριμότητά του. Φάρμακα υψηλής λιποδιαλυτότητας διέρχονται πολύ γρήγορα τον πλακούντα^{43,44}.

Το μοριακό βάρος καθορίζει τη μεταφορά του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερο είναι το μοριακό βάρος τόσο μικρότερη είναι η μεταφορά του. Τα φάρμακα με μοριακό βάρος > 1000 έχουν ελαττωμένη πλακουντική διαπερατότητα, ενώ φάρμακα με μοριακό βάρος < 600 παρουσιάζουν κανονική διαπερατότητα.

Η διάρκεια της εγκυμοσύνης παίζει καθοριστικό ρόλο, διότι με την πρόοδο της εγκυμοσύνης το πάχος της πλακουντιακής μεμβράνης ελαττώνεται από 25 μ που είναι στο α' τρίμηνο σε 2 μ στο τέλος της. Αυτό έχει άμεση σχέση με το ρυθμό διόδου των φαρμάκων δια του πλακούντα.

Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να εκτιμάται όσον αφορά στην κατανόηση του μηχανισμού διόδου των φαρμάκων μέσω του πλακούντα είναι

η σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες του πλάσματος και του ορού.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ένας αριθμός φαρμάκων είναι περισσότερο συνδεδεμένος με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή του ορού στα νεογνά από ό,τι στις μητέρες την ώρα του τοκετού. Αυτό ερμηνεύεται λόγω της υψηλής συγκέντρωσης ενδογενών λευκωματινών⁴⁵⁻⁴⁷. Ο Levy μελέτησε τη φαρμακοκινητική των σαλικυλικών σε νεογέννητο βρέφος μιας γυναίκας που είχε πάρει μεγάλες δόσεις ασπιρίνης καθ' όλη την εγκυμοσύνη. Η πλασματική συγκέντρωση συνολικών (ελεύθερης και συνδεδεμένης πρωτεΐνης) σαλικυλικών ήταν πολύ υψηλότερη στο βρέφος από ό,τι στη μητέρα, αλλά η συγκέντρωση του ελεύθερου αδέσμευτου φαρμάκου ήταν ουσιαστικά η ίδια^{48,49}.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η μεταφορά των φαρμάκων μέσω του πλακούντα είναι η παθητική διάχυση, η ενισχυμένη διάχυση, η ενεργός μεταφορά και η πινοκύτωση.

Τα περισσότερα φάρμακα μεταφέρονται σχετικά γρήγορα μέσω του πλακούντα. Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στο έμβryo συνήθως συμβαίνουν μέσα σε 30 λεπτά έως 2 ώρες μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Αυτό δέχεται δεν εξαρτάται μόνο από την κινητική του πλακούντα αλλά και από την ικανότητα απορρόφησης, κατανομής και απέκκρισης του φαρμάκου. Σε φάρμακα όπως η θειοπεντάλη η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα συμβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά, ενώ αντίθετα για τη δεξαμεθαζόνη συμβαίνει μέσα σε 4 ή και περισσότερες ώρες⁵⁰.

1.9 Φαρμακοκινητική εμβρύου

Αφού περάσουν τον πλακούντα διαμέσου της ομφαλικής φλέδας τα φάρμακα εισέρχονται στην εμβρυική κυκλοφορία. Η επίδραση των φαρμάκων στο έμβryo και η πρόκληση βλαβών σε αυτό εξαρτάται από το είδος, τη δόση του φαρμάκου, το χρόνο δράσης, την κατανομή του στους εμβρυικούς ιστούς, το βαθμό απέκκρισης και από το μήνα της εγκυμοσύνης στον οποίο χορηγήθηκε το φάρμακο.

Η κατανομή του φαρμάκου στο έμβryo επηρεάζεται από τη δομή των εμβρυικών ιστών και την εμβρυική κυκλοφορία⁵¹.

Υφίστανται εξάλλου πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η εξαφάνιση των φαρμάκων από το έμβryo, ενδεχομένως οφείλεται σε αποβολή από τους νεφρούς ή σε καταβολισμό τους. Για τη μελέτη της αποβολής των φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους από τα νεφρά του εμβρύου στη μήτρα χρησιμοποιήθηκαν χειρουργικές τεχνικές. Ο Basso το 1977 και ο Szeto το 1979 συμπέραναν ότι σε αρκετές περιπτώσεις, η αποβολή ήταν ανάλογη με τη συγκε-

ντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Η αποβολή των φαρμάκων γίνεται δια των ούρων προς το αμνιακό υγρό. Είναι ωστόσο δυνατό η εκεί παρουσία φαρμάκου να μην είναι επακόλουθο αποβολής από τους νεφρούς αλλά διάχυσης μέσω της χοριοαλαντοειδούς μεμβράνης, όπως έχει αποδειχθεί με περιέδση της ουρήθρας και του ουραχού^{52,53}. Από την άλλη πλευρά έχει αποδειχθεί με καθετηριασμό του χοληδόχου πόρου η αποβολή φαρμάκου στη χολή. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων στο ήπαρ του εμβρύου μπορεί να γίνει πριν το φάρμακο φθάσει στην συστηματική κυκλοφορία και μάλιστα σε ποσοστό μέχρι 50%⁵⁴.

Είναι δυνατόν ορισμένα φάρμακα να απεκκρίνονται από τους νεφρούς του εμβρύου στο αμνιακό υγρό, αν και η ταχύτητα απέκκρισης είναι κατά πολύ μικρότερη σε σχέση με τους ενήλικες. Σημειώνεται ότι φάρμακο που απεκκρίθη στο αμνιακό υγρό μπορεί να επανέλθει στο έμβρυο είτε μέσω απορρόφησης από το δέρμα είτε με κατάποση αμνιακού υγρού από το έμβρυο.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο μεταβολισμός των φαρμάκων στο έμβρυο. Γενικά αναφέρεται ότι η ικανότητα μεταβολισμού εμφανίζεται περιορισμένη⁵⁵. Τα δεδομένα πάντως είναι, για εμφανείς λόγους, περιορισμένα προκειμένου περί ανθρωπίνου εμβρύου. Μπορεί ωστόσο να σημειωθεί ότι στη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής το μεγαλύτερο μέρος των ενζύμων που δρουν σαν καταλύτες παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα συγκριτικά με τους ενήλικες και ότι ο βαθμός δραστηριότητας εξαρτάται και από τη μεταβολική οδό του συγκεκριμένου φαρμάκου⁵⁶.

Η πλήρης γνώση όλων των μηχανισμών που καθορίζουν τη λειτουργία της τροφοδλάστης και του αγγειακού πλέγματος που συνδυάζεται με αυτή θα βοηθήσει στην κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο διεξάγεται ο μεταβολισμός των φαρμάκων. Η ανάπτυξη πειραματικών μοντέλων αιμάτωσης *in vitro* του ανθρωπίνου πλακούντα πρόκειται να διευκρινίσει πολλές από τις άγνωστες πτυχές της φαρμακοκινητικής στη μονάδα μητέρα-έμβρυο.

2. ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

2.1 Ορισμοί

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^{57,58}.

2.2 Τερατογόνος παράγων

Ως τερατογόνος παράγων θεωρείται κάθε περιβαλλοντικός παράγοντας που δρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και προκαλεί δομικές και λειτουργικές αποκλίσεις⁵⁹.

2.3 Τερατογένεση

Τερατογένεση είναι το σύνολο των μορφολογικών ανωμαλιών και των λειτουργικών διαταραχών με επιπτώσεις που γίνονται αντιληπτές είτε αμέσως μετά τη γέννηση ή σε αργότερο στάδιο της παιδικής ή ενήλικης ζωής⁶⁰.

2.4 Γενικά περί τερατογόνου δράσης

Οι τραγικές συνέπειες της χορήγησης θαλιδομίδης αλλά και άλλων φαρμάκων και χημικών ουσιών, επέδωκαν 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 επίδραση 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 θαλιδομίδα, τα εμφανίζοντα τερατογόνα 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%⁶¹.

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 στις 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 δυο ομάδων.

Στις αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων η έρευνα ξεκινά από το αποτέλεσμα και αναζητά αναδρομικά την αιτία⁶². 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.

Σημαντικό πρόβλημα των αναδρομικών μελετών είναι το γεγονός ότι οι μητέρες δεν ενθυμούνται αν έλαβαν το φάρμακο, τη χρονική διάρκεια λήψης και τη δόση⁶³.

Οι περιγραφές περιπτώσεων αναφέρονται συνήθως σε τυχαία συσχέτιση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα και μιας συγγενούς ανωμαλίας ή συνδρόμου⁶⁴. Κάθε φάρμακο ή χημική ουσία πριν από την έγκριση και την κυκλοφορία του στο εμπόριο ελέγχεται εργαστηριακά σε πειραματόζωα για τερατογένεση⁶⁵.

Η αυξημένη επαγρύπνηση καθώς και η δυσκολία να διαφοροποιηθούν τα τερατογόνα και μη φαρμάκα, 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 κήσεις που κατέληξαν στην γέννηση πασχόντων από την ανωμαλία νεογνών⁶⁶.

2.5 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)⁶⁷.

Στον πίνακα φαίνονται οι γνωστοί τερατογόνοι παράγοντες για τον άνθρωπο.

Τερατογόνοι παράγοντες για τον άνθρωπο

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΗΤΕΡΑΣ

Σακχαρώδης διαβήτης
Φαινυλοκετονουρία
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
Βαριά μυασθένεια

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ερυθρά
Κυτταρομεγαλοϊός
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

ΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μεθυλικός υδράργυρος
Χλωροδιφαινύλια (PCB's)
Μόλυβδος
Βενζίνης ατμοί

ΦΑΡΜΑΚΑ

Ανδρογόνες ορμόνες
Αντιβιοτικά (τετρακυκλίνη)
Αντιεπιληπτικά (διφαινυλδαντοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο, τριμεθαδιόνη, παραμεθαδιόνη, καρβαμαζεπίνη)
Αντιθυρεοειδικά (ιωδιούχα, προπυλοθειουρακίλη)
Αντινεοπλασματικοί παράγοντες
Αντιπηκτικά (παράγωγα κουμαρίνης)
Διαθυλοστυλδεστρόλη (DES)
Θαλιδομίδη
Ισοτρετινοΐνη
Καπτοπρίλη
Λίθιο
D-πενικιλλαμίνη

2.6 Συχνότητα συγγενών ανωμαλιών

Η συχνότητα των σοβαρών συγγενών ανωμαλιών στα τελειόμηνα νεογν-
νητα κυμαίνεται σε ποσοστό 2-3%. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών
αυτών απαιτεί συνεχή ιατρική φροντίδα^{68,69}.

Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών στα αποβαλλόμενα έμβρυα είναι
περίπου 20%. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι κατά την τελευταία εικο-
σαετία δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές μεταβολές στη συνολική συχνότητα
των συγγενών ανωμαλιών⁷⁰.

Στην Ελλάδα η συνολική συχνότητα συγγενών ανωμαλιών κυμαίνεται σε
συνολικό ποσοστό 3,1%^{61,71}.

2.7 Αιτιολογία συγγενών ανωμαλιών

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

α) Σε αυτές που οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων ή χρωματοσωμικές
διαταραχές (γενετικά νοσήματα),

β) σε αυτές που αποδίδονται σε ειδικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες
(τερατογόνα) 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 αποκλί-
σεις που οφείλονται στην ηλικία των εξετασθένων καθώς και τα κλινικοεργα-
στηριακά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Στον πίνακα φαίνονται τα αίτια
και η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών⁷²⁻⁷⁴.

Αίτια συγγενών ανωμαλιών

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

2.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

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 εμβρυική κυκλοφορία⁷⁵.

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 εκτέθηκε⁷⁶.

2.8.1 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 εμβρυικά 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.

2.8.2 Η περίοδος οργανογένεσης από την 18η μέχρι την 60ή ημέρα ή 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 ημέρας⁷⁷.

Στον πίνακα φαίνεται η ειδική δράση των τερατογόνων παραγόντων ανάλογα με το χρόνο έκθεσης^{77,78}.

Δράση τερατογόνων παραγόντων σε σχέση με το χρόνο έκθεσης

Παράγοντες	Ηλικία κύησης (ημέρες)	Συγγενείς ανωμαλίες
Ιός ερυθράς	0-60+ 0-129+	Καταρράκτης, καρδιοπάθεια κώφωση
Ανδρογόνα	< 90 > 90	Υπερτροφία κλειτορίδας, σύμφυση χειλέων αιδοίου Υπερτροφία κλειτορίδας
Ουαρφαρίνη	< 100	Ρινική υποπλασία - στίξη επιφύσεων Νοητική καθυστέρηση
Ιωδιούχα, αντιθυρεοειδικά	> 180	Βρογχοκήλη
Τετρακυκλίνη	> 120 > 150	Χρώση αδαμαντίνης νεογλών δοντιών Χρώση στεφάνης μονίμων δοντιών

2.8.3 Η εμβρυική 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 τη 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 αποτελέσματα στη λειτουργική ικανότητα 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 αργότερα⁷⁹.

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

Είναι γνωστό ότι το έμβryo 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 ουσιών⁸⁰.

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

μιας μόνο δόσης (50 ή 100 mg) από την έγκυο⁸¹.

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 εμβρύου⁸². 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 οδού⁸³.

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

2.10 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 τερατογένεσης⁸⁴.

Πιθανοί μηχανισμοί τερατογένεσης

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

2.11 ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στους 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.

2.11.1 Αντινεοπλασματικά φάρμακα

Τα περισσότερα από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα έχουν αντιμυτωτική 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^{85,86}.

2.11.2 Αμινοπτερίνη και μεθοτρεξάτη

Η αμινοπτερίνη αποδεδειγμένα προκαλεί αποβολές. Παλαιότερα για πρόκληση έκτρωσης χορηγείτο σε δόση 6-12 mg ημερησίως για πολλές ημέρες. Η αμινοπτερίνη και η μεθοτρεξάτη προκαλούν ανωμαλία την κρανιακή δυσόστωση (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 κάτω άκρα παρατηρήθηκαν επίσης διάφορες ανωμαλίες, όπως εκτροδοκτυλία και υποπλασία μακρών οστών. Η χορήγηση μεθοτρεξάτης 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 δακτύλων⁸⁷⁻⁹⁰.

2.11.3 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^{91,92}. Γέννηση φυσιολογικών παιδιών αναφέρεται στην βιβλιογραφία παρά την έκθεση στο φάρμακο. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου περιλαμβάνει διαταραχές του κυτοχρώματος P450^{93,94}. 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 δε φαίνεται να προκαλεί ανωμαλίες στα έμβρυα⁹⁵.

2.11.4 Ανδρογόνα

Ορμόνες με ανδρογόνες ιδιότητες όπως η τεστοστερόνη και τα παράγωγά της αν χορηγηθούν στην εγκυμοσύνη, προκαλούν μορφολογικές ανωμαλίες στα έξω γεννητικά όργανα (ψευδερμαφροδιτιισμό) 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 αιδοίου⁹⁶.

2.11.5 Διαιθυλστιλδεστρολή

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

Η διαιθυλστιλδεστρολή είναι συνθετικό οιστρογόνο μη στερινοειδές και χορηγείτο παλαιότερα (1946-1970) ευρέως σε έγκυες που είχαν ενδείξεις επειγουσμένης αποβολής και πρόωρου τοκετού. Η λήψη του φαρμάκου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί στα θήλεα έμβρυα κλειτοριδομεγαλία⁹⁷.

Η έκθεση του θήλεος εμβρύου στο φάρμακο πριν από την 9η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ακολουθείται από κίνδυνο ανάπτυξης αδενωμάτωσης του κόλπου σε ποσοστό 75%. Η διαπλακουντιακή καρκινογένεση από τη διαιθυλστιλδεστρολή συσχετίστηκε με τη χορήγηση της πριν την 18η εβδομάδα, η δε διάγνωση του όγκου έγινε σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων μετά την ηλικία των 14 ετών^{98,99}.

Για τα άρρενα έμβρυα που εκτέθηκαν στο φάρμακο αναφέρονται ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού (ατροφικοί όρχεις, κύστες επιδιδυμίδας, κρυψορχία, υποπλαστικό πέος) και αλλοιώσεις σπερματοζωαρίων, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε καρκίνος του όρχεος^{100,101}.

2.11.6 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 VACTERL¹⁰². Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε από νεότερες μελέτες¹⁰³. Ανωμαλίες που έχουν περιγραφεί ότι προκαλούνται από τα παραπάνω φάρμακα είναι υποσπαδίας, μηνιγγομυελοκήλη, υδροκέφαλος και ανωμαλίες στα άκρα^{104,105}.

2.11.7 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^{106,107}.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ιδιόμορφο προσωπείο, δηλ. υποπλασία μέσου προσώπου, κοντή και ανασηκωμένη μύτη, σύνοφρος, υπερυψωμένα φρύδια σε σχήμα V, λαγόχειλο, λυκόστομα, ανωμαλίες δοντιών, χαμηλή θέση αυτιών με ανωμαλίες του πτερυγίου και δλεφαρόπτωση. Ακόμη αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες ουροποιογεννητικού, της τραχείας και του οισοφάγου, διαταραχές του λόγου και νοητική καθυστέρηση^{108,109}.

2.11.8 Ουαρφαρίνη

Η ουαρφαρίνη είναι φάρμακο αντιπηκτικό και ανήκει στην ομάδα της κουμαρίνης. Η ουαρφαρίνη διέρχεται τον πλακούντα και προκαλεί δλάδες στο έμβρυο που είναι ανάλογες με το χρόνο και τη διάρκεια έκθεσης στην εγκυμοσύνη¹¹⁰. Η χορήγηση του φαρμάκου στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί αποβολή του εμβρύου¹¹¹. 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 θάλασσας μετά τη γέννηση¹¹².

Αποδείχθηκε ότι οι 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 οστών¹¹³.

2.11.9 Διφαινυλδαντοΐνη

Η χρόνια έκθεση στη διφαινυλδαντοΐνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών σε ποσοστό 10-30%¹¹⁴. 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 αρθρώσεις¹¹⁵.

Τα χαρακτηριστικά σημεία του προσώπου, που είναι η υποπλασία του μέσου προσώπου, ο υπερτηλορισμός, η βλεφαρόπτωση, η αποπεπλατυσμένη 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^{116,117}.

2.11.10 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 εμβρύου¹²². Δυο μαζικές δηλητηριάσεις με μεθυλικό υδράργυρο συνέβησαν στην 8 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^{119,120}.

2.11.11 Θαλιδομίδη

Η θαλιδομίδη χημικώς είναι α-φθαλμιδογλουταριμίδη 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 εμέτου¹²¹. Οι Kosenow και Pfeiffer το 1960 ανέφεραν δυο περιπτώσεις του συνδρόμου φωκομελίας¹²².

Ο Lenz στη Γερμανία και ο McBride στην Αυστραλία ήταν οι πρώτοι που συσχέτισαν τη θαλιδομίδη με την εμφάνιση του συνδρόμου¹²³.

Η εμβρυοπάθεια από θαλιδομίδη χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες συγγενείς ανωμαλίες που συνιστούν το σύνδρομο με βαρύτερη εκδήλωση τη συμμετρική δυσμελία δηλαδή την ανώμαλη ανάπτυξη των άκρων¹²⁴, αιμαγγειώματα προσώπου, δυσπλασίες αυτιών (ανωτία, μικρωτία, δλάδες έσω ωτός, κώφωση), καρδιοπάθεια (τετραλογία Fallot), στένωση πύλωρου, ατρησία πεπτικού (οισοφάγου - δωδεκαδακτύλου - ορθού), αγενεσία νεφρών, παράλυση προσωπικού και οφθαλμοκινητικών νεύρων, ανωμαλίες οφθαλμών (γλαύκωμα, κολοβώματα, μικροφθalmία, βλεφαρόπτωση, καταρράκτης)^{125,126}.

2.11.12 Αντιθυρεοειδικά

Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα και τα ιωδιούχα (όπως ορισμένα αντιδηχικά που περιέχουν ιώδιο) περνούν τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσουν παροδική βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό^{127,128}.

Η ανασταλτική δράση των ιωδιούχων στην παραγωγή T4 έχει σαν αποτέλεσμα την αντιροπιστική αύξηση της TSH και τη δημιουργία ιωδοπενικής βρογχοκήλης. Η βρογχοκήλη υποχωρεί συνήθως μετά τη γέννηση, παραμένει όμως η νοητική καθυστέρηση που οφείλεται στον υποθυρεοειδισμό του εμβρύου¹²⁹.

2.11.13 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 θυρεοειδούς¹³⁰⁻¹³².

2.11.14 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-καστανόχρωμο¹³³. 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 νεογλών με δόση του φαρμάκου 1 g/24ωρο για τρεις ημέρες κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου. Η ασβεστοποίηση των νεογλών δοντιών γίνεται μεταξύ του 4ου μήνα και 11ου-14ου μήνα μετά τη γέννηση¹³⁴.

3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΟΥΣΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΠΘΑΝΗ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΟ ΔΡΑΣΗ

Η βελτιωμένη ιατρική παρακολούθηση και περίθαλψη της εγκύου μείωσε τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα του εμβρύου. Αυτό όμως είχε σαν αποτέλεσμα τη στροφή της προσοχής του ιατρικού κόσμου στη μελέτη των περιβαλλοντικών παραγόντων και των ουσιών που ενδέχεται να είναι βλαπτικά για το έμβρυο.

Η βελτίωση των συνθηκών ζωής οδήγησε τις μητέρες σε ευρύτερη κατανάλωση νικοτίνης, αλκοόλης και καφέ.

3.1 Νικοτίνη

Οι συνέπειες του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη μελετήθηκαν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με άλλες ουσίες καθημερινής χρήσης. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα στην περίοδο της εγκυμοσύνης συνδυάζεται με χαμηλό βάρος γέννησης του εμβρύου, αυξημένες αποβολές, αύξηση των επιπλοκών στην εγκυμοσύνη και τον τοκετό, με αύξηση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας¹³⁵⁻¹³⁷. Ακόμη δρέθηκε αυξημένη νοσηρότητα στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία¹³⁸. Οριστική σχέση αιτίας - αποτελέσματος μεταξύ καπνίσματος και συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί¹³⁹. Ο καπνός των τσιγάρων θεωρείται τερατογόνος μόνον υπό την ευρεία έννοια, δεδομένου ότι μέχρι σήμερα για το μέτριο κάπνισμα (< 10 τσιγάρα ημερησίως) δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με μείζονες και ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες¹⁴⁰.

Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν αυξημένη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών όπως τετραλογία Fallot και ανοικτού βοτάλειου πόρου, λαγώχειλο, λυκόστομα και ελλείμματα στο νωτιαίο σωλήνα¹⁴¹⁻¹⁴³. Νεότερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν ότι το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη ήταν αιτία των παραπάνω ανωμαλιών, ενώ έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση του καπνίσματος και των αυτόματων αποβολών^{144,145}.

Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει η έγκυος ημερησίως. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Kelsey και συνεργάτες διεπίστωσαν αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών, όταν οι έγκυες κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως (σχετικός κίνδυνος 1,6 σε σχέση με τις μη καπνίστριες) ενώ γυναίκες που κάπνιζαν λιγότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως είχαν κίνδυνο όμοιο με την ομάδα ελέγχου^{146,147}.

3.2 Αλκοόλη

Η κατανάλωση αλκοόλης από γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί κύριο βλαπτικό παράγοντα στην ομαλή έκβαση της εγκυμοσύνης και στην υγεία του εμβρύου. Η τερατογόνος δράση της αλκοόλης είναι γνωστή από παλαιά, από τους πρώιμους ελληνικούς χρόνους^{147,148}. Ο Sullivan έκανε την πρώτη ανακοίνωση για τη βλαπτική επίδραση της αλκοόλης στο έμβρυο¹⁴⁹. Το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών που εμφανίζει το έμβρυο όταν η μητέρα καταναλώνει οινόπνευμα στην εγκυμοσύνη ονομάζεται *εμβρυϊκό σύνδρομο από οινόπνευμα*. Η πλήρης περιγραφή και η ονομασία του (Fetal Alcohol Syndrome) έγιναν το 1973 από τους Jones και Smith¹⁵⁰.

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα ανωμαλιών που κυμαίνονται από ήπιες ως την πλήρη εμφάνιση. Το πλήρες σύνδρομο παρουσιάζει μορφολογικές διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, της ανάπτυξης και άλλες συγγενείς ανωμαλίες¹⁵¹.

Οι κύριες μορφολογικές διαταραχές αφορούν το μέσο πρόσωπο που παρουσιάζει επιπέδωση, μικρές βλεφαρικές σχισμές, καθίζηση ρίζης ρινός, λεπτό άνω χείλος, προγναθισμό. Από το κεντρικό νευρικό σύστημα *μικροκεφαλία*, ήπια νοητική καθυστέρηση, υπερκινητικότητα¹⁵²⁻¹⁵⁵. Παρατηρείται καθυστέρηση στην ανάπτυξη τόσο του εμβρύου, που έχει στη γέννηση βάρος περίπου κατά 200 g μικρότερο του μέσου όρου, όσο και αργότερα των νεογνών και των βρεφών που παραμένουν λιποβαρή^{156,157}. Άλλες συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρούνται είναι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι οποίες αφορούν όλο το φάσμα των καρδιοπαθειών με μικρότερη τη μεσοκοιλιακή επικοινωνία^{158,159}.

Λιγότερο συχνές ανωμαλίες είναι το λυκόστομα, ανωμαλίες του ουροποιητικού και μυοσκελετικές ανωμαλίες. Τα παιδιά αυτά έχουν προδιάθεση για καταρροϊκή μέση ωτίτιδα και απώλεια ακοής, διότι το οινόπνευμα θεωρείται ισχυρός ωτοτοξικός παράγων κατά την περιγεννητική περίοδο¹⁶⁰. Τα παιδιά συχνά παρουσιάζουν μαθησιακές και διαταραχές συμπεριφοράς. Παρατηρείται επίσης καθυστέρηση στην ανάπτυξη αντίληψης, συγκινησιακή αστάθεια, νοητική καθυστέρηση^{161,162}.

Ο βαθμός βλαπτικής επίδρασης του οινόπνευματος στο έμβρυο είναι συνάρτηση τόσο της ποσότητας που καταναλώνει η μητέρα όσο και του σταδίου εμβρυϊκής ανάπτυξης. Κατανάλωση 30 ml αλκοόλης ημερησίως στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με μειωμένο βάρος γέννησης.

Η κατανάλωση οινόπνευματος στο 2ο και 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη επίπτωση στη σωματική και νοητική ανάπτυξη του παιδιού¹⁶³. Η κατανάλωση οινόπνευματος δεν πρέπει να θεωρείται ασφα-

λής για κανένα στάδιο της εγκυμοσύνης. Ακόμη και η καθημερινή λήψη μέχρι δύο ποτών έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα αποβολών, ενδομήτρια καθυστέρηση, υποπλασία των έξω γεννητικών οργάνων και κρυπορχία¹⁶⁴.

3.3 Ναρκωτικά

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που δρουν στο Κ.Ν.Σ. όπως π.χ. τα οπιούχα, η κοκαΐνη, τα ηρεμιστικά, τα διεγερτικά και τα ναρκωτικά είναι λιπόφιλα με χαμηλό μοριακό βάρος (< 1000 g/ml) και έτσι διέρχονται εύκολα από τη μητρική κυκλοφορία προς το έμβρυο.

Τα ναρκωτικά προκαλούν επιπλοκές στην εγκυμοσύνη, όπως πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα και παράταση της αιμορραγίας μετά τον τοκετό¹⁶⁵, το σύνδρομο αποστήρησης στο νεογέννητο και άλλες απώτερες νευροφυσιολογικές διαταραχές¹⁶⁶.

3.3.1 Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη είναι η μόνη εθιστική ουσία που διαπιστώθηκε με πολλές μελέτες ότι προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο. Προκαλεί ακόμη επιπλοκές στην εγκυμοσύνη και στον τοκετό, δηλαδή πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, πρόωρο τοκετό και θνησιγενή έμβρυα¹⁶⁷.

Οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρούνται στα έμβρυα από γυναίκες που ήταν χρήστες κοκαΐνης είναι η βράχυνση των άκρων, ελλείμματα οστών, εγκεφαλοκήλη, ανωμαλίες ουροποιογεννητικού συστήματος όπως υποσπαδία, υδρονέφρωση και κρυπορχία¹⁶⁸⁻¹⁷¹.

3.3.2 Ηρωίνη - Μεθαδόνη

Για τα συγκεκριμένα φάρμακα δεν έχει περιγραφεί καμία ειδική τερατογόνος επίπτωση και ειδικότερα για τις μείζονες συγγενείς ανωμαλίες¹⁷².

Η χρήση της ηρωίνης στην εγκυμοσύνη προκαλεί αύξηση στη συχνότητα προωρότητας και προγεννητική καθυστέρηση στην ανάπτυξη που παρατηρείται ακόμη και στα τελειόμηνα νεογνά με αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας¹⁷³.

Για τη χρήση της μεθαδόνης στην εγκυμοσύνη αναφέρεται ότι προκαλεί μικροκεφαλία, ψυχοκινητική καθυστέρηση και διαταραχές στη συμπεριφορά¹⁷⁴.

3.3.3 Μαριχουάνα

Για τη μαριχουάνα δεν υπάρχουν ενδείξεις για τερατογόνο δράση στον άνθρωπο. Η χρήση μαριχουάνας στην εγκυμοσύνη επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου, προκαλεί χαμηλό βάρος γέννησης και νευροφυσιολογικές διαταραχές^{175,176}.

3.4 Καφές

Αν και οι αρχικές εκτιμήσεις υποδήλωναν ότι η κατανάλωση καφέ στη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επιδρά αρνητικά στο έμβρυο, τα νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος¹⁷⁷. Βασικά η καφεΐνη δεν είναι ουσία τερατογόνος για τον άνθρωπο. Η μεγάλη κατανάλωση καφέ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης, αποβολές, θνησιγενή και πρόωρο τοκετό. Έχει ακόμη αναφερθεί ότι η καφεΐνη μειώνει την αιμάτωση του πλακούντα χωρίς να δημιουργεί υποξία στο έμβρυο^{178,179}.

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

W
H
T

H
H

•

4. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 544 έγκυες γυναίκες. Για τη συλλογή των στοιχείων χρησιμοποιήθηκε ειδικό ερωτηματολόγιο με 41 ερωτήσεις εκ των οποίων 12 ήταν κλειστές και 29 ανοικτές. Οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου περιελάμβαναν: α) δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά όπως: ηλικία, μήνας εγκυμοσύνης, αριθμός παιδιών, επάγγελμα, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακή οικονομική κατάσταση, τόπος διαμονής και είδος κατοικίας κ.λπ. β) ερωτήσεις για την εκτίμηση των γνώσεων των εγκύων σχετικά με τον κίνδυνο των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και γ) ερωτήσεις που αφορούσαν στα προβλήματα που προκαλούνται στο έμβρυο από: το κάπνισμα, τα οινόπνευμα, τον καφέ, τα ναρκωτικά.

Οι ερωτήσεις για την εκτίμηση του δείκτη γνώσεων των εγκύων περιείχαν συνολικά 60 υποεκδοχές οι οποίες θεωρήθηκαν ισοδύναμες βαθμολογημένες με 1 για την “ορθή” απάντηση και “0” για τη λανθασμένη.

Οι έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν στην πλειονότητα κάτοικοι Αττικής και μικρό ποσοστό από την επαρχία. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη όσες δεν γνώριζαν την ελληνική γλώσσα και όσες δήλωναν αναλφάβητες. Η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική.

Η συλλογή των στοιχείων έγινε στα εξωτερικά μαιευτικά ιατρεία των μαιευτηρίων “Αλεξάνδρα”, “Μαρίκα Ηλιάδη” και “Μητέρα” από 2.1.1996 μέχρι και 30.6.1996. Συγκεκριμένα συμπληρώθηκαν 209 ερωτηματολόγια από το μαιευτήριο “Μαρίκα Ηλιάδη”, 202 από το μαιευτήριο “Μητέρα” και 133 από το μαιευτήριο “Αλεξάνδρα”.

Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από τις έγκυες γινότανε στην αίθουσα αναμονής των εξωτερικών μαιευτικών ιατρείων στα αντίστοιχα νοσοκομεία. Το ίδιο πάντοτε άτομο έδινε γενικές οδηγίες και επέβλεπε τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου.

Η κωδικοποίηση των μεταβλητών έγινε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να είναι δυνατή η στατιστική ανάλυση. Οι μεταβλητές κατηγοροποιήθηκαν σε ποιοτικές και ποσοτικές. Για τις ποιοτικές η κωδικοποίηση έγινε για την παρουσία του παράγοντα τιμή (1) και για την απουσία του παράγοντα τιμή (0).

Αντίθετα η κωδικοποίηση στις ποσοτικές μεταβλητές έγινε αριθμητικά.

4.1 Μέθοδος ανάλυσης των δεδομένων

Για την εξαγωγή του δείκτη γνώσεων των εγκύων γυναικών χρησιμοποιήθηκε ο ορθός δείκτης γνώσεως.

$$\text{Ορθός δείκτης γνώσεων} = \frac{\text{αριθμός ορθών απαντήσεων}}{\text{Σύνολο απαντήσεων}}$$

Ο ορθός δείκτης γνώσεων βρίσκεται αν διαιρεθεί ο αριθμός των ορθών απαντήσεων, διά του συνολικού αριθμού των ερωτήσεων.

Για τη διαφοροποίηση του δείκτη γνώσεων σε σχέση με κοινωνικοοικονομικούς και δημογραφικούς παράγοντες των εγκύων χρησιμοποιήθηκε η απλή ανάλυση διακύμανσης¹⁸⁰ (one way analysis of variance) και για τη διαπίστωση ταυτόχρονου επηρεασμού του δείκτη γνώσεων από πολλούς παράγοντες χρησιμοποιήθηκε η πολλαπλή ανάλυση διακύμανσης¹⁸¹ (Multiple analysis of variance MANOVA) και η πολλαπλή παλινδρόμηση¹⁸².

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Περιγραφή του υλικού

Το υλικό αποτέλεσαν 544 έγκυες των οποίων η ηλικία κυμάνθηκε από 17 έως και 45 ετών με μέση τιμή ηλικίας 28.57 έτη και τυπική απόκλιση 5,21.

Το διάστημα συζυγικής συμβίωσης κυμάνθηκε από 0 έως και 20 έτη για 527 εγκύους η δε μέση τιμή συζυγικής συμβίωσης ανήλθε σε 4,23 έτη με τυπική απόκλιση 3,96.

Η εκατοστιαία κατανομή του δείγματος από απόψεως άλλων δημογραφικών παραγόντων παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των εγκύων.

Χαρακτηριστικά	Αριθμός (N)	%
Οικογενειακή κατάσταση:		
Παντρεμένες	518	95,2
Ανύπαντρες	24	4,4
Δεν απάντησαν	2	0,4
Αριθμός παιδιών:		
Κανένα	283	52,0
Ένα	194	35,7
Δύο	42	7,7
Τρία	12	2,2
Τέσσερα και πάνω	4	0,8
Δεν απάντησαν	9	1,6
Τόπος διαμονής:		
Περιοχή πρωτεύουσας	130	23,9
Περιφ. πρωτεύουσας	328	60,3
Επαρχία	84	15,4
Δεν απάντησαν	2	0,4
Μήνας εγκυμοσύνης:		
1ος	2	0,4
2ος	41	7,5
3ος	43	7,9
4ος	67	12,3
5ος	85	15,6
6ος	56	10,3
7ος	61	11,2
8ος	69	12,7
9ος	99	18,2
Δεν απάντησαν	21	3,9

Από τα δεδομένα του πίνακα αυτού προκύπτει ότι το 95% των ερωτηθέντων δήλωσαν παντρεμένες και το 4,5% περίπου ανύπανδρες. Ποσοστό 52% των εγκύων δεν είχαν κανένα παιδί, το 35,7% ανέφεραν ένα παιδί και το υπόλοιπο είχαν 2 και πάνω, ενώ εννέα από αυτές δεν απάντησαν στο ερώτημα.

Το 84,2% δήλωσαν ως τόπο διαμονής το λεκανοπέδιο Αττικής ενώ ποσοστό 15,4% προέρχονταν από την επαρχία. Το 16% περίπου των εγκύων βρίσκονταν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, το 18% στον 9ο μήνα, ενώ οι άλλοι μήνες παρατηρήθηκαν με συχνότητες μεταξύ του 11% και 15%. Στον πίνακα 2 φαίνονται τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των εγκύων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των εγκύων.

Χαρακτηριστικά	N	%
Επίπεδο εκπαίδευσης		
Δημοτικό	73	13,4
Γυμνάσιο	228	41,9
Ανώτερη Σχολή	136	25,0
Ανώτατη Σχολή	105	19,3
Δεν απάντησαν	2	0,4
Επάγγελμα:		
Πρόσωπα ασκούντα επιστημονικά και ελεύθερα επαγγέλματα, βοηθοί αυτών	81	14,9
- Διευθύνοντες και ανώτερα διοικητικά στελέχη	11	2,0
- Υπάλληλοι γραφείου	150	27,6
- Έμποροι και πωλητές	14	2,6
- Απασχολ. στην παροχή υπηρεσιών	61	11,2
- Απασχολ. στη γεωργία, ζωοκομία, δοσοκομία, αλιεία και θήρα	4	0,7
- Τεχνίτες και εργάτες (εκτός γεωργίας) και χειριστές μεταφ. μέσων	10	1,8
- Πρόσωπα μη δυνάμενα να καταταγούν κατά επάγγελμα (οικιακά, συνταξιούχοι, φοιτητές)	199	36,6
- Ένοπλοι Δυνάμεις	2	0,4
Δεν απάντησαν	12	2,2
Οικογενειακή οικονομική κατάσταση:		
Πολύ καλή	54	9,9
Καλή	277	50,9
Μέτρια	200	36,8
Κακή	2	0,4
Δεν απάντησαν	11	1,7
Είδος κατοικίας		
Ιδιόκτητο	323	59,4
Ενοικιαζόμενο	217	39,9
Δεν απάντησαν	4	0,7

Σύμφωνα με τα στοιχεία του πίνακα πάνω από 4 έγκυες στις δέκα (41,9%) δηλώνουν μέση εκπαίδευση, μία στις τέσσερις έγκυες (25%) απόφοιτοι ανώτερης σχολής, ενώ σε μικρότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν έγκυες με βασική και ανώτατη εκπαίδευση 13% και 19% αντίστοιχα.

Όσον αφορά το επάγγελμα, όπου η κατάταξη των ατόμων στα επαγγέλματα έγινε σύμφωνα με τον κατάλογο που χρησιμοποιεί η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας, η πλειοψηφία αυτών 36,6% φαίνεται να ανήκει στην ομάδα “πρόσωπα μη δυνάμενα να καταταγούν κατά επάγγελμα” όπου πιστεύεται ότι είναι στην πλειοψηφία γυναίκες που ασχολούνται με τα “οικιακά”. Δεύτερη από απόψεως μεγέθους είναι το επάγγελμα “υπάλληλοι γραφείου” σε ποσοστό 27,6%, ενώ τα άλλα επαγγέλματα παρουσιάζονται σε μικρότερες συχνότητες. Όσον αφορά την οικογενειακή οικονομική κατάσταση, ένα 10% περίπου δηλώνει “πολύ καλή”, το 51% περίπου “καλή” και το 37% περίπου “μέτρια”. Μία στις τέσσερις έγκυες δηλώνει ότι μένει σε ενοικιασμένο σπίτι και το υπόλοιπο σε ιδιόκτητο, ενώ ένα μικρό ποσοστό 0,7% δεν απάντησε στο ερώτημα αυτό.

Η εκατοστιαία κατανομή του δείγματος από απόψεως διαφόρων άλλων παραγόντων που σχετίζονται με το θέμα παρουσιάζεται στον πίνακα 3. Από

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Χαρακτηριστικά των εγκύων σε σχέση με διάφορους παράγοντες.

Χαρακτηριστικά	N	%
Παρουσία γυναικολογικών προβλημάτων:		
Ναι	70	12,9
Όχι	468	86,0
Δεν απάντησαν	6	1,1
Αριθμός αποβολών:		
Καμία	440	80,9
Μία	73	13,4
Δύο	17	3,1
Τρεις	3	0,6
Τέσσερις	2	0,4
Δεν απάντησαν	9	1,7
Αριθμός εκτρώσεων:		
Καμία	343	63,1
Μία	116	21,3
Δύο	47	8,6
Τρεις	14	2,6
Τέσσερις	9	1,7
Έξι	1	0,2
Εννέα	1	0,2
Δεν απάντησαν	13	2,4
Αν υπάρχει παιδί με πρόβλημα στην οικογένεια:		
Υπάρχει	31	5,7
Δεν υπάρχει	504	92,6
Δεν απάντησαν	9	1,7

τα στοιχεία του πίνακα αυτού προκύπτει ότι το 13% περίπου αναφέρει κάποιο γυναικολογικό πρόβλημα, 1,1% δεν απάντησε καθόλου στο ερώτημα αυτό και οι υπόλοιπες δεν ανέφεραν κανένα γυναικολογικό πρόβλημα.

Πάνω από 8 στις δέκα έγκυες (81%) περίπου δεν ανέφερε καμία αποβολή, 13,4% ανέφερε μία, ενώ περισσότερες από μία αναφέρθηκαν σε μικρότερες συχνότητες.

Το 63% δεν είχαν κάνει καμία έκτρωση, το 21% έκανε μία, ενώ με μικρότερες συχνότητες αναφέρθηκαν 2, 3 και 4 εκτρώσεις. Τέλος στο ερώτημα αν υπάρχει παιδί στο συγγενικό περιβάλλον με πρόβλημα, το 93% περίπου απαντά αρνητικά, το 5,7% θετικά και το 1,7% αρνείται να απαντήσει στο ερώτημα αυτό.

Όσον αφορά την ερώτηση για το εάν παίρνουν φάρμακα λόγω πάθησης πενήντα από τις έγκυες δηλώνουν ότι έχουν κάποια ασθένεια. Συγκεκριμένα 23 έγκυες από τις 50 αναφέρουν σακχαρώδη διαβήτη, 17 θυρεοειδή, 6 υπέρταση και από 2 αναφέρουν φλεβίτιδα και επιληψία (πίνακας 4)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Χορήγηση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω πάθησης. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Παθολογική κατάσταση	Αριθμός εγκύων	Ποσοστό %
Σακχαρώδης διαβήτης	23	46
Υπέρταση	6	12
Φλεβίτιδα	2	4
Επιληψία	2	4
Θυρεοειδοπάθειες	17	34
Σύνολο	50	100

Το 98,3% των εγκύων δεν παίρνει φάρμακα με δική τους απόφαση και το 0,2% παίρνει επειδή κάποιος φίλος της το είπε.

Η κατανομή των γνώσεων των εγκύων για την επικινδυνότητα ορισμένων φαρμάκων παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Γνώση των εγκύων για την επικινδυνότητα των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη, αναφορικά με την επίδρασή τους στο έμβρυο. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Φάρμακα	Γνώση επικινδυνότητας	
	αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Βιταμίνες	15	0,38
Ορμόνες	123	3,18
Αντισυλληπτικά	322	8,33
Ασβέστιο	19	0,5
Αντιβιοτικά	357	9,24
Πανσίοπινα	178	4,6
Ηρεμιστικά	375	9,7
Διουρητικά	131	3,4
Σίδηρος	28	0,72
Ναρκωτικά	477	12,35
Ψυχοφάρμακα	473	12,24
Φάρμακα για καρκίνο	376	9,73
Φάρμακα για πίεση	335	8,67
Φάρμακα για σακχαρώδη διαβήτη	136	3,52
Φάρμακα για θυρεοειδοπάθειες	152	3,93
Φάρμακα για την επιληψία	194	5,02
Φάρμακα για φλεβίτιδα	172	4,49
Σύνολο απαντήσεων	3.863	100

Από τον πίνακα φαίνεται ότι ποσοστό 42% περίπου γνωρίζει ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων που είναι επικίνδυνες για το έμβρυο. Συγκεκριμένα γνωρίζει την επικινδυνότητα μερικών εξ αυτών όπως των αντισυλληπτικών ποσοστό 8,3%, ενώ των ναρκωτικών ουσιών και των ψυχοφαρμάκων γνωρίζει το 12,35% και 12,24% αντίστοιχα.

Η κατανομή των εγκύων ανάλογα της πηγής πληροφόρησης που είχαν για την επικινδυνότητα των φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη παρουσιάζεται στον πίνακα 6.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Πηγή ενημέρωσης για επικινδυνότητα στο έμβryo των χορηγούμενων φαρμάκων στην εγκυμοσύνη. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Πηγή ενημέρωσης	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Μητέρα	61	8,33
Ραδιόφωνο-Τηλεόραση	33	4,50
Φίλη	9	1,23
Νοσηλεύτρια	2	0,27
Μαία	17	2,32
Ανάγνωση	221	30,19
Γυναικολόγος	312	42,62
Φαρμακοποιός	18	4,46
Άλλες πηγές	59	8,08
Σύνολο απαντήσεων	732	100

Για την επικινδυνότητα στο έμβryo των χορηγούμενων φαρμάκων στην εγκυμοσύνη προκύπτει ότι το 42,62% έχει πληροφόρηση από το γυναικολόγο, το 30,19% από το διάβασμα διαφόρων εντύπων και το υπόλοιπο από άλλες πηγές πληροφόρησης.

Την επικινδυνότητα του καπνίσματος για το έμβryo τη γνωρίζει το 96,7%, ενώ των οιοπνευματωδών το 96% και του καφέ το 63%.

Η κατανομή των εγκύων ανάλογα με τα προβλήματα που δημιουργεί το κάπνισμα στο έμβryo παρουσιάζεται στον πίνακα 7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Προβλήματα που προκαλούνται από το κάπνισμα στο έμβryo. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Προβλήματα	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Αναιμία	62	5,77
Μικρό βάρος γέννησης	411	38,23
Αποβολή	191	17,77
Πρόωρος τοκετός	235	21,86
Ίκτερος	29	2,69
Σπασμοί	34	3,16
Αυξημένη νοσηρότητα	105	9,76
Δεν προκαλεί πρόβλημα	8	0,76
Σύνολο	1.075	100

Από τον πίνακα φαίνεται ότι οι έγκυες γνωρίζουν ορισμένα μόνο προβλήματα που προκαλούνται από το κάπνισμα στο έμβryo όπως: ποσοστό 38,23% δηλώνει μικρό βάρος γέννησης, 21,86% πρόωρο τοκετό, 9,76% αυξημένη νοσηρότητα.

Η κατανομή των εγκύων ανάλογα με τα προβλήματα που δημιουργούν τα οιοπνευματώδη στο έμβρυο παρατηρείται στον πίνακα 8.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Προβλήματα που προκαλούνται στο έμβρυο από τη λήψη οιοπνεύματος. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Προβλήματα	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης	137	18,53
Νοητική καθυστέρηση	219	29,63
Μειονεκτική σωματική ανάπτυξη	196	26,52
Προβλήματα συμπεριφοράς	114	15,43
Ανεγκεφαλία	33	4,46
Υδροκεφαλία	21	2,84
Κήλη	5	0,67
Λυκόστομα	12	1,62
Δεν προκαλεί πρόβλημα	2	0,30
Σύνολο	739	100

Από τις απαντήσεις των εγκύων φαίνεται ότι γνωρίζουν ορισμένα από τα προβλήματα που μπορούν να προκληθούν στο έμβρυο από τη χρήση οιοπνεύματος.

Η κατανομή των εγκύων με τα προβλήματα που μπορούν να προκαλέσει στο έμβρυο η χρήση ναρκωτικών ουσιών από τις μητέρες στην εγκυμοσύνη παρουσιάζεται στον πίνακα 9.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Προβλήματα που προκαλούνται στο έμβρυο από τα ναρκωτικά. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Προβλήματα	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Σύνδρομο αποστέρησης	225	25,2
Πρόωρος τοκετός	140	15,7
Αιφνίδιος θάνατος	183	20,5
Κρυπορχία	22	2,5
Υδρονέφρωση	28	3,10
Σκελετικές ανωμαλίες	105	11,7
Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα	85	9,5
Δύσπνοια	86	9,6
Ίκτερος	17	1,9
Δεν προκαλούν πρόβλημα	2	0,3
Σύνολο	893	100

Από τον αριθμό των απαντήσεων φαίνεται ότι οι έγκυες γνωρίζουν μερικά από τα κυριότερα προβλήματα που προκαλούν τα ναρκωτικά στο έμβρυο.

Από τις έγκυες που αναφέρουν προβλήματα στο έμβρυο από τα ναρκωτικά ποσοστό (25%) αναφέρει το σύνδρομο αποστήρησης, το 20% αναφέρει τον αιφνίδιο θάνατο, το 16% περίπου πρόωρο τοκετό, ενώ άλλα προβλήματα αναφέρονται με μικρότερες συχνότητες.

Οι έγκυες θεωρούν ορισμένες εξετάσεις επικίνδυνες για το έμβρυο σε ποσοστό 17,4%.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Εργαστηριακές εξετάσεις επικίνδυνες για το έμβρυο. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Εξετάσεις	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Υπέρηχοι	11	1,46
Γενική αίματος	4	0,50
Ακτινογραφίες	472	62,76
Γενική ούρων	2	0,26
Καρδιογράφημα	7	0,93
Βαριούχος υποκλυσμός	136	18,08
Ουρηθροκυστεογραφία	116	15,42
Ουδεμία	4	0,59
Σύνολο	752	100

Συγκεκριμένα στον πίνακα 10 φαίνεται ότι το 62,7% θεωρούν τις ακτινογραφίες επικίνδυνες, το 18% το βαριούχο υποκλυσμό και το 15% την ουρηθροκυστεογραφία.

Το 18,8% των εγκύων καπνίζει. Από αυτές ποσοστό 10,8% καπνίζει μέχρι 5 τσιγάρα ημερησίως, το 5% 10 τσιγάρα και το υπόλοιπο πάνω από 10 τσιγάρα την ημέρα.

Το 7,2% πίνει οινόπνευματώδη ποτά στην εγκυμοσύνη, 2,4% δηλώνουν ότι καταναλώνουν μπίρα, 4,6% κρασί και το υπόλοιπο διάφορα άλλα ποτά. Όσον αφορά τις ποσότητες που καταναλώνουν το 0,7% δήλωσε ότι πίνει 4 ποτήρια, το 0,2% 3 ποτήρια, και το 0,4% πίνει 5 ποτήρια την ημέρα.

Το 61,2% δηλώνει ότι πίνει καφέ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Απ' αυτές το 31,7% πίνει ελληνικό καφέ, το 20,3% nescafe και το υπόλοιπο φίλτρου. Όσον αφορά τη συχνότητα λήψης καφέ κατά τη διάρκεια της ημέρας το 4,6% δηλώνει μια φορά, το 12,5% δύο φορές, το 1,3% τρεις καφέδες και το υπόλοιπο πάνω από τρεις.

Η κατανομή των εγκύων ανάλογα με τη λήψη φαρμάκων στην εγκυμοσύνη με εντολή του γιατρού παρουσιάζεται στον πίνακα 11.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Φάρμακα που χορηγήθηκαν στην εγκυμοσύνη με συνταγή ιατρού. (Πολυπλής εκδοχής ερώτημα)

Φάρμακα	Αριθμός ληπτριών	Ποσοστό %
Stedon	3	1,25
Valium	2	0,83
Streptomycin	2	0,83
Erythrocin	8	3,35
Amoxil	50	20,92
Aspirin	13	5,44
Depon	136	56,90
Lonarid	6	2,51
Vomex	12	5,02
Vibramycin	-	-
Gardenal	-	-
Bisolvon	5	2,09
Aldomet	2	1,25
Clomiphen	-	-
Medamol	-	-
Σύνολο	239 (2,94%)	100

Από τον πίνακα φαίνεται ότι το 2,94% από το σύνολο των εγκύων δηλώνουν ότι πήραν φάρμακα στην εγκυμοσύνη με εντολή του γιατρού.

Από το ποσοστό αυτό το 57% περίπου παίρνει Depon, το 21% Amoxil και σε πολύ μικρότερα ποσοστά άλλα φάρμακα.

Η κατανομή των εγκύων ανάλογα με το ποια φάρμακα πήραν στην εγκυμοσύνη χωρίς την εντολή του γιατρού παρουσιάζεται στον πίνακα 12.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Λήψη φαρμάκων χωρίς συνταγή ιατρού στην εγκυμοσύνη. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Φάρμακα	Αριθμός ληπτριών	Ποσοστό %
Stedon	-	-
Valium	-	-
Streptomycin	-	-
Erythrocine	-	-
Amoxil	5	5,26
Aspirin	12	12,63
Depon	62	65,26
Lonarid	6	6,31
Vomex	8	8,42
Vibramycin	-	-
Gardenal	-	-
Bisolvon	1	1,05
Aldomet	-	-
Clomiphen	-	-
Medamol	1	-
Σύνολο	95 (1,18%)	100

Το 1,18% από τις έγκυες παίρνουν φάρμακα στην εγκυμοσύνη χωρίς την εντολή γιατρού.

Όσον αφορά τον αριθμό των υπερηχογραφημάτων που έκανε κάθε έγκυος διαπιστώθηκε ότι το 8% δεν έκανε κανένα, το 19,2% ένα, το 21,6% δύο, το 19,2% τρία, το 13,8% τέσσερα, ενώ μικρότερος αριθμός εγκύων έκαναν περισσότερες των πέντε υπερηχογραφημάτων.

Το 98,7% των εγκύων δηλώνει ότι δεν έκανε καμιά ακτινογραφία κατά την εγκυμοσύνη, ενώ το υπόλοιπο έχει κάνει διάφορες ακτινογραφίες όπως το 0,9% για τα δόντια, το 0,2% στομάχου, το 0,2% κρανίου.

Οι απαντήσεις των εγκύων σχετικά με την αμνιοπαρακέντηση παρουσιάζεται στον πίνακα 13.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Αιτίες πραγματοποίησης αμνιοπαρακέντησης. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Αιτίες	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Προβληματικό παιδί στην οικογένεια	165	15,22
Διάγνωση συνδρόμου Down	292	26,93
Διάγνωση φύλου εμβρύου	23	2,12
Ηλικία εγκύου > 35 ετών	328	30,25
Διάγνωση συγγενών ανωμαλιών εμβρύου	175	16,14
Άλλα αίτια	101	9,34
Σύνολο	1.084 (34,09%)	100

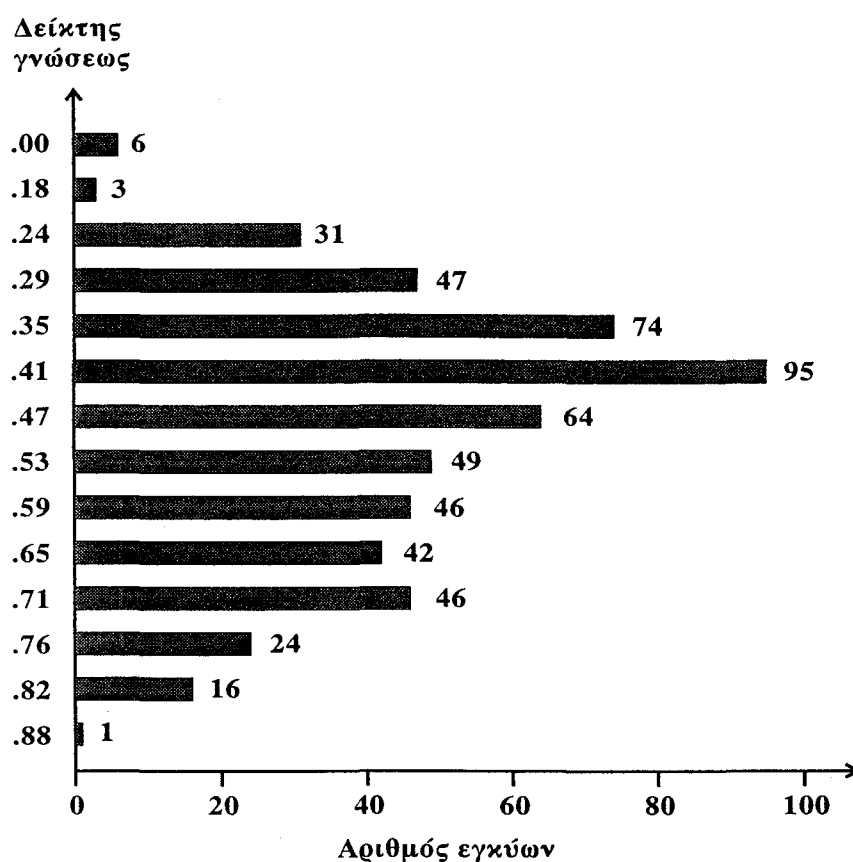
Και η πηγή πληροφόρησης των εγκύων γι' αυτή παρουσιάζεται στον πίνακα 14.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Πηγή ενημέρωσης για την αμνιοπαρακέντηση. (Πολλαπλής εκδοχής ερώτημα)

Πηγή	Αριθμός απαντήσεων	Ποσοστό %
Σύζυγος	6	1,06
Φίλη	24	4,23
Γυναικολόγος	197	34,74
Μαία	12	2,11
Μητέρα εγκύου	8	1,41
Ανάγνωση	183	32,27
Άλλη πηγή	137	24,18
Σύνολο	567	100

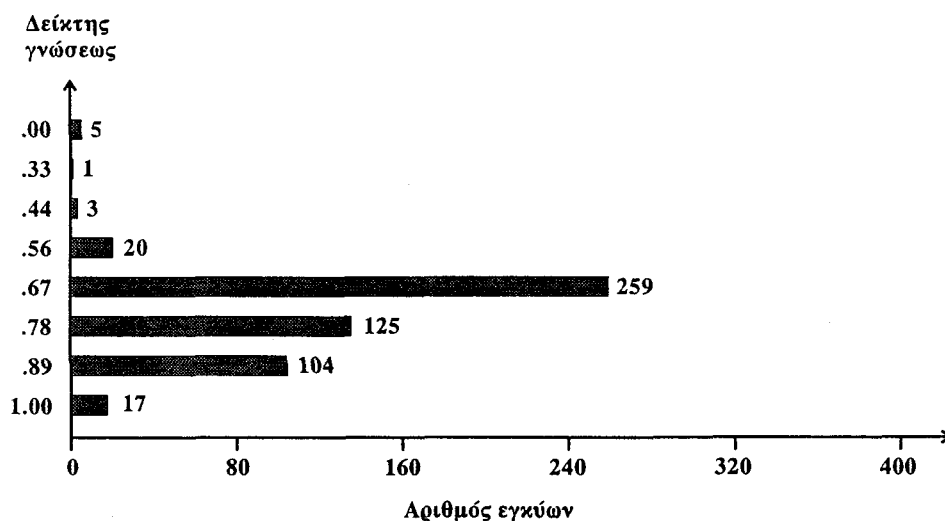
Από τις 567 δηλωμένες πηγές πληροφόρησης οι 530 δηλώνουν κάποια πηγή πληροφόρησης ενώ οι υπόλοιπες 137 δεν είχαν καμιά πληροφόρηση, για την αμνιοπαρακέντηση. Η πιο συχνή πηγή πληροφόρησης των εγκύων είναι ο γυναικολόγος και δεύτερη κατά σειρά είναι το διάβασμα.

Ο δείκτης γνώσεων των εγκύων σχετικά με το εάν είναι επικίνδυνα για το έμβρυο τα φάρμακα του πίνακα 5 ανήλθε κατά μέσο όρο στο 0,482 και τυπική απόκλιση 0,166, διάμεσο 0,471 κυμαινόμενος από 0 μέχρι και 0,882 απ' όπου διαπιστώνεται ότι ο δείκτης γνώσεων των εγκύων κατανέμεται κανονικά. Η κατανομή των γυναικών αναλόγως του δείκτη γνώσεων παρουσιάζεται στο διάγραμμα 1.



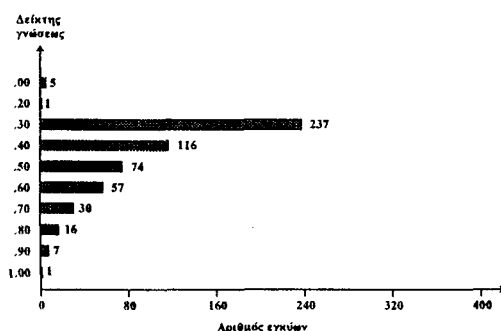
Διάγραμμα 1. Κατανομή των εγκύων αναλόγως του δείκτη γνώσεων, σχετικά με την επικινδυνότητα των φαρμάκων για το έμβρυο (ερώτηση 18).

Ο δείκτης γνώσεων των εγκύων για τα προβλήματα που προκαλούνται στο έμβρυο από τη χρήση οινόπνευματων κυμάνθηκε από το 0 μέχρι και 1 με μέση τιμή 0,735 και τυπική απόκλιση 0,128 απ' όπου η κατανομή είναι λοξή προς τα δεξιά. Διάγραμμα 2.

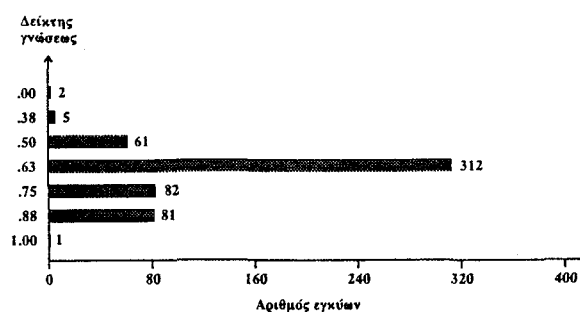


Διάγραμμα 2. Κατανομή των εγκύων αναλόγως του δείκτη γνώσεων σχετικά με τα προβλήματα που προκαλούν τα οινόπνευματώδη ποτά στο έμβρυο (ερώτηση 24).

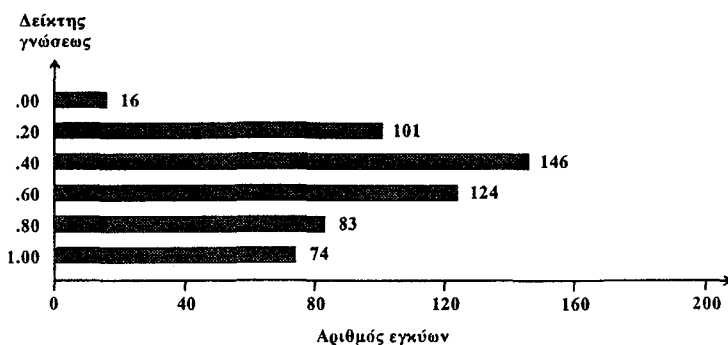
Την ίδια μορφή παρουσιάζει ο δείκτης γνώσεων των εγκύων για τις ερωτήσεις 25, 26 και 41 διάγραμμα 3, 4 και 5 αντίστοιχα.



Διάγραμμα 3. Κατανομή των εγκύων αναλόγως του δείκτη γνώσεων σχετικά με τα προβλήματα που προκαλούν τα ναρκωτικά στο έμβρυο (ερώτηση 25).

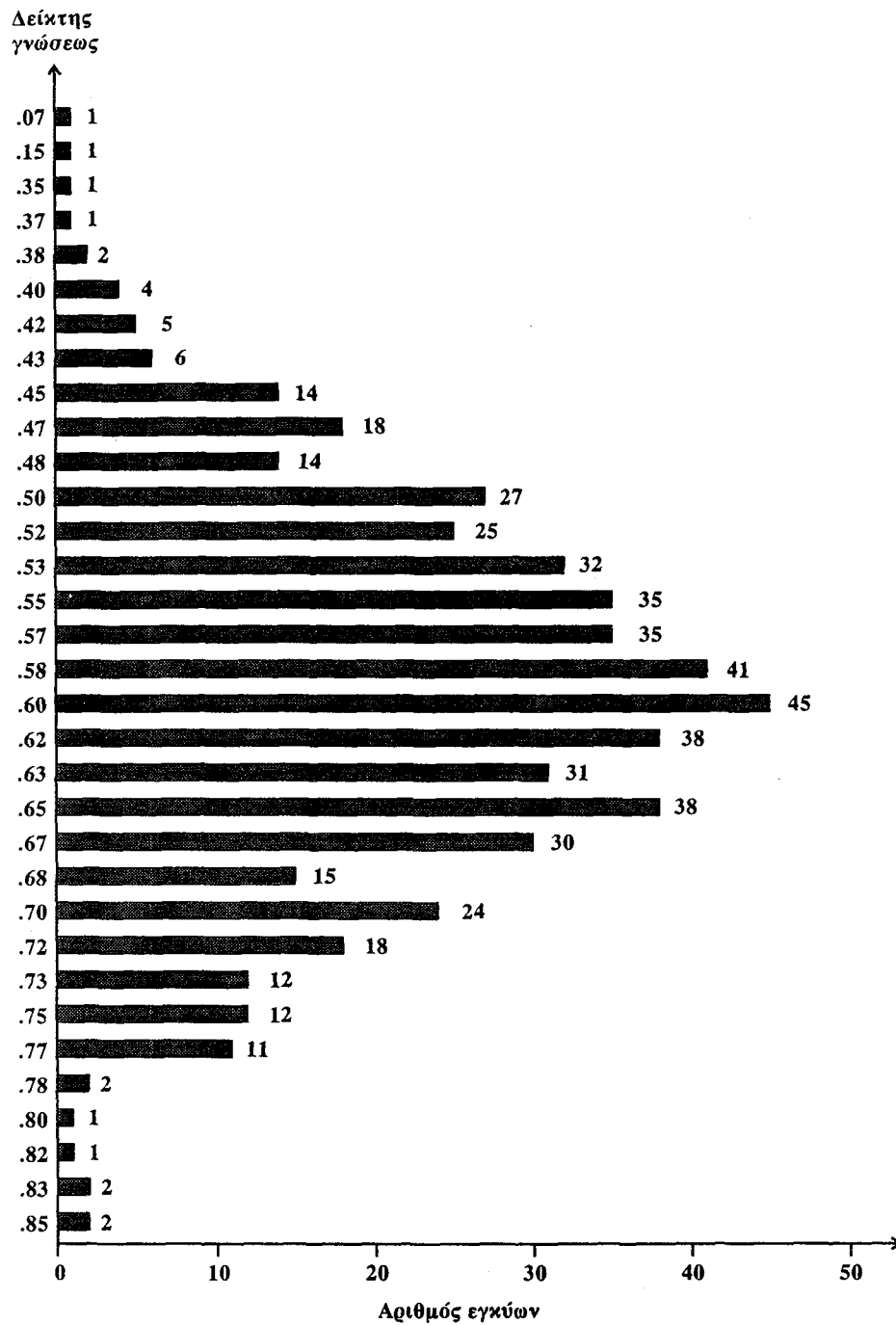


Διάγραμμα 4. Κατανομή των εγκύων αναλόγως του δείκτη γνώσεων για το είδος των εξετάσεων που είναι επικίνδυνες για το έμβρυο (ερώτηση 26).



Διάγραμμα 5. Κατανομή των εγκύων αναλόγως του δείκτη γνώσεως σχετικά με την αμνιοπαρακέντηση (ερώτηση 41).

Ο ολικός δείκτης γνώσεων των εγκύων κυμάνθηκε από 0,07 μέχρι και 0,85 με μέση τιμή 0,595, διάμεσο 0,6 και τυπική απόκλιση 0,094 (διάγραμμα 6) απ' όπου διαπιστώνεται η κανονικότητα κατανομής των γυναικών αναλόγως του δείκτη γνώσεων σχετικά με την τερατογόνο δράση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.



Διάγραμμα 6. Κατανομή του ολικού δείκτη γνώσεων των εγκύων σχετικά με την τερατογόνο δράση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη.

5.2 Απλή ανάλυση

Η μέση τιμή από τον ολικό δείκτη γνώσεων για όλες τις εγκύους ανήλθε στο 0,595 με τυπική απόκλιση 0.094. Η χαμηλότερη τιμή του δείκτη αυτού παρουσιάστηκε στις γυναίκες με βασική εκπαίδευση (0.52) και η ανώτερη σε εγκύους με ανώτερη εκπαίδευση 0.63 (Πίνακας 15).

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Ανάλυση διακύμανσης του δείκτη γνώσεων των εγκύων αναλόγως ορισμένων παραγόντων

Υπό εξέταση παράγοντας	Κατηγορίες υπό εξέταση παράγοντα	Μέση τιμή κατηγοριών	Τυπική απόκλιση	F-τιμή	P-τιμή	
Επίπεδο εκπαίδευσης	Δημοτικό	0.52	0.08	31.5	0.000	S*
	Γυμνάσιο	0.58	0.09			
	Ανώτερη σχολή	0.63	0.08			
	Ανώτατη σχολή	0.62	0.08			
	Πρόσωπα ασκούντα επιστημονικά και ελεύθερα επαγγέλματα, τεχνίτες	0.63	0.09			
	Διευθύνοντες, και ανώτερα διοικητικά στελέχη	0.60	0.06			
	Υπάλληλοι γραφείου	0.60	0.08			
	Έμποροι, πωληταί	0.57	0.08			
	Επάγγελμα					
	Απασχολούμενοι στην παροχή υπηρεσιών	0.65	0.08			
Οικονομική κατάσταση	Πρόσωπα απασχολούμενα στη γεωργία, δασοκομία, αλιεία	0.53	0.14	9.82	0.000	S
	Τεχνίτες και εργάτες	0.51	0.09			
	Πρόσωπα μη δυνάμενα να καταταγούν κατά επάγγελμα (οικιακά, συνταξιούχοι, σπουδές)	0.56	0.09			
	Ένοπλοι Δυνάμεις	0.52	0.03			
	Πολύ καλή	0.59	0.08			
	Καλή	0.61	0.09			
	Μέτρια	0.58	0.09			
	Άσχημη	0.54	0.01			

S=Significant

Ο δείκτης γνώσεων για τις γυναίκες με μέση εκπαίδευση ανήλθε στο 0.58 και με ανώτατη στο 0.62. Οι διαφορές αυτές στο δείκτη γνώσεων είναι στατιστικώς σημαντικές $F=31.5$, $P=0.000$.

Στην ίδια κατεύθυνση οδηγούμεθα και κατά την εξέταση του ολικού δείκτη γνώσεων (κατά μέσο όρο) αναλόγως του επαγγέλματος $F=9.8$ $P=0.000$ όπου το χαμηλότερο δείκτη έχουν έγκυες εργάτριες (0.51) και τον υψηλότερο γυναίκες ασχολούμενες στην παροχή υπηρεσιών (0.65). Στα άλλα επαγγέλματα ο δείκτης κυμαίνεται μεταξύ των τιμών αυτών.

Ο δείκτης γνώσεων επίσης διαφέρει ανάλογα με την οικονομική κατάσταση της οικογένειας $F=3.14$ $P=0.0249$ όπου ο υψηλότερος δείκτης παρατηρείται σε εγκύους με καλή οικονομική κατάσταση και ο μικρότερος σε εκείνες με άσχημη οικογενειακή κατάσταση, 0.60 και 0.54 αντίστοιχα.

Ο δείκτης γνώσεων δεν διαφέρει αναλόγως με τον αριθμό τέκνων $F=2.09$ $P=0.065$ (Πίνακας 16).

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Ανάλυση διακύμανσης του δείκτη γνώσεων των εγκύων αναλόγως ορισμένων παραγόντων

Υπό εξέταση παράγοντας	Κατηγορίες υπό εξέταση παράγοντα	Μέση τιμή κατηγοριών	Τυπική απόκλιση	F-τιμή	P-τιμή	
Αριθμός τέκνων	0	0.60	0.09	2.09	0.065	N*S*
	1	0.59	0.09			
	2	0.56	0.08			
	3	0.58	0.09			
	4	0.59	0.13			
	5	0.53	0.00			
Γυναικολογικά προβλήματα	Δεν υπήρχαν	0.59	0.09	0.39	0.53	NS
	Υπήρχαν	0.60	0.08			
Αριθμός αποβολών	0	0.60	0.09	3.29	0.011	S
	1	0.60	0.09			
	2	0.53	0.15			
	3	0.61	0.09			
	4	0.48	0.007			
	5	0.59	0.00			
Αριθμός εκτρώσεων	0	0.60	0.09	2.58	0.009	S
	1	0.61	0.09			
	2	0.57	0.09			
	3	0.55	0.14			
	4	0.55	0.06			
	6	0.75	0.00			
Υπαρξη παιδιού με πρόβλημα	Δεν υπάρχει	0.59	0.09	0.72	0.39	NS
	Υπάρχει	0.61	0.10			

*S=Significant (στατιστικά σημαντικό)

**NS=non significant (μη στατιστικά σημαντικό)

Το ίδιο ισχύει και κατά τη σύγκριση του δείκτη αναλόγως της παρουσίας ή απουσίας γυναικολογικών προβλημάτων στην εγκυμοσύνη $F=0.393$ $P=0,53$. Αντίθετα ο δείκτης γνώσεων φαίνεται να μεταβάλλεται αναλόγως του αριθμού των αποβολών $F=3.29$ $P=0,01$, όπου γυναίκες με τρεις αποβολές παρουσιάζουν και τον υψηλότερο δείκτη συγκριτικά με τις υπόλοιπες.

Επίσης ο δείκτης γνώσεων μεταβάλλεται αναλόγως με τον αριθμό των εκτρώσεων $F=2,58$ $P=0,009$ και συγκεκριμένα έγκυες με καμία ή και μία έκτρωση παρουσιάζουν υψηλότερο δείκτη συγκριτικά με γυναίκες για περισσότερες των δύο εκτρώσεων με εξαίρεση μία γυναίκα με 6 εκτρώσεις η οποία παρουσίασε και το μέγιστο δείκτη γνώσεων (0.75).

Ο δείκτης γνώσεων των εγκύων δεν διαφοροποιείται με το εάν ή όχι υπάρχει παιδί με πρόβλημα στην οικογένεια $F=0,71$ $P=0,397$.

Τέλος ο δείκτης γνώσεων των εγκύων διαφέρει μεταξύ των μαιευτηρίων που ελήφθη το δείγμα και συγκεκριμένα τον υψηλότερο δείκτη έχουν μητέρες που επισκέφθηκαν το ιδιωτικό μαιευτήριο "Μητέρα" (0,61) ενώ οι μητέρες των άλλων δύο κρατικών όμως μαιευτηρίων παρουσιάζουν τον ίδιο δείκτη γνώσεων 0,58 $F=5,12$ $P=0,006$ (Πίνακας 17).

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Ανάλυση διακύμανσης του δείκτη γνώσεων των εγκύων αναλόγως ορισμένων παραγόντων

Υπό εξέταση παράγοντας	Κατηγορίες υπό εξέταση παράγοντα	Μέση τιμή κατηγοριών	Τυπική απόκλιση	F-τιμή	P-τιμή	
Μαιευτήρια	Έλενας	0.58	0.10	5.12	0.006	S
	Μητέρα	0.61	0.09			
	Αλεξάνδρα	0.58	0.09			
Τόπος διαμονής	Πρωτεύουσα	0.58	0.10	2.49	0.08	NS
	Περιοχή	0.60	0.09			
	Επαρχία	0.58	0.09			
Κατοικία	Ιδιόκτητη	0.59	0.09	0.002	0.96	NS
	Ενοικιασμένη	0.59	0.10			
Ολικός δείκτης γνώσης	-	0.59	0.09	-	-	-

*S=Significant (στατιστικά σημαντικό)

**NS=non significant (μη στατιστικά σημαντικό)

Επίσης ο δείκτης δεν μεταβάλλεται ανάλογα της περιοχής διαμονής των εγκύων (πρωτεύουσα, περιφέρεια πρωτευούσης, επαρχία) $F=2,49$ $P=0,083$.

Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγούμεθα και κατά τη σύγκριση του δείκτη γνώσεων ανάλογα του εάν ή όχι ο χώρος διαμονής είναι ιδιόκτητος ή με ενοίκιο $F=0,002$ $P=0,964$.

5.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Κατά την πολλαπλή ανάλυση διακύμανσης εξετάστηκαν εκείνες οι μεταβλητές (ερωτήσεις) που διαφοροποιούν το δείκτη γνώσεων των εγκύων κατά την απλή ανάλυση συμπτύσσοντας ταυτόχρονα ορισμένες κατηγορίες των ερωτήσεων λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και συγκεκριμένα ομοαδοποιήθηκαν:

Από το επάγγελμα:

1. Πρόσωπα ασκούντα επιστημονικά και ελευθέρια επαγγέλματα, τεχνικοί αυτών βοηθοί, διευθύνοντες και ανώτερα διοικητικά στελέχη.

Υπάλληλοι γραφείου.

2. Έμποροι και πωλητές, απασχολούμενοι εις την παροχή υπηρεσιών.

3. Πρόσωπα απασχολούμενα στη γεωργία, ζωοκομία, δασοκομία, αλιεία και θήρα, τεχνίτες και εργάτες (εκτός γεωργίας) και χειριστές μεταφορικών μέσων, Ένοπλοι Δυνάμεις (ένστολοι).

4. Πρόσωπα μη δυνάμενα να καταταγούν κατά επάγγελμα (οικιακά, συνταξιούχοι, σπουδές).

Από την οικογενειακή οικονομική κατάσταση:

1. Πολύ καλή, καλή.

2. Μέτρια.

3. Κακή.

Από τον αριθμό των παιδιών:

0, 1, 2, τρία και πάνω.

Από τον αριθμό των αποβολών:

0, 1, 2 και πάνω.

Από τις διακεκομμένες εγκυμοσύνες:

0, 1, 2, 3 και πάνω.

Η σύμπτυξη των κατηγοριών έγινε από απόψεως ομοιοτήτων-συγγένειας των κατηγοριών, π.χ. επαγγέλματα, από απόψεως μεγέθους δείγματος κάθε κατηγορίας και τέλος, από απόψεως ελαχίστων διαφορών των μέσων τιμών των κατηγοριών, π.χ. “καλή” οικονομική κατάσταση και “πολύ καλή”.

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής ανάλυσης διακύμανσης παρουσιάζονται στον κατωτέρω πίνακα.

Πολλαπλή ανάλυση διακύμανσης του ολικού δείκτη γνώσεων των εγκύων (MANOVA).

Συντελεστές	Άθροισμα Τετραγώνων	Βαθμοί Ελευθερίας	Διακύμανση	F-Τιμή	P-Τιμή
Κύριοι συντελεστές	0.763	19	0.040	6.368	0.000
Επίπεδο εκπαίδευσης	0.188	3	0.63	9.399	0.000
Επάγγελμα	0.124	4	0.031	4.904	0.001
Οικονομική κατάσταση	0.008	2	0.004	0.612	0.54
Αριθμός τέκνων	0.004	3	0.001	0.222	0.881
Αριθμός αποβολών	0.003	2	0.001	0.229	0.795
Αριθμός εκτρώσεων	0.044	3	0.015	232	0.075
Μαιευτήρια	0.010	2	0.005	0.771	0.463
Τυχαία Διακύμανση	3.003	476	0.006		
Ολική διακύμανση	3.766	495	0.008		

Από τον ανωτέρω πίνακα προκύπτει ότι μόνο το επίπεδο εκπαίδευσης και το επάγγελμα διαφοροποιούν το δείκτη γνώσεων σχετικά με την τερατογόνο δράση των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη. Ενώ ο ίδιος δείκτης γνώσεων παρατηρείται στις εγκύους ανεξαρτήτως οικονομικής κατάστασης, αριθμού τέκνων, αριθμό αποβολών, αριθμό εκτρώσεων και ανεξαρτήτως μαιευτηρίου από όπου προήλθε.

Πέραν των ποιοτικών παραγόντων που εξετάστηκαν για πιθανό επηρεασμό του δείκτη γνώσεων στο ερωτηματολόγιο υπήρχαν και ποσοτικοί όπως ηλικία και ο μήνας εγκυμοσύνης και πόσα χρόνια είναι παντρεμένη. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε η πολλαπλή κατά στάδια παλινδρόμηση. Από την εφαρμογή της μεθόδου αυτής (stepwise multiple regression analysis) προέκυψε ότι ο δείκτης γνώσεων δεν επηρεάζεται από την ηλικία της μητέρας, από το πόσα χρόνια είναι παντρεμένη αλλά μόνο από το μήνα εγκυμοσύνης όπου βρίσκεται η έγκυος και μάλιστα εξαρτάται αρνητικά από αυτόν (μικρότερος δείκτης παρατηρείται σε εγκύους που βρίσκονται στο τέλος της εγκυμοσύνης).

Το υπό εκτίμηση υπόδειγμα είναι:

$$\text{Δείκτης γνώσεων} = 0.62^* - 0.004^* \text{ αριθ. μηνών εγκυμοσύνης} \\ (0012) \quad (0002)$$

* Στατιστικώς σημαντικός διάφορος του μηδενός

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χορήγηση φαρμάκων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς επίσης και η εκτίμηση των γνώσεων της εγκύου για τη βλαπτική επίδραση των έχει ιδιαίτερη σημασία. Αφ' ενός μεν γιατί η εσφαλμένη ή ελλιπής γνώση μπορεί να οδηγήσει την έγκυο σε αδικαιολόγητη διακοπή της εγκυμοσύνης και αφ' ετέρου γιατί ενδέχεται να προκληθεί βλάβη του εμβρύου λόγω άγνοιας ή υποεκτίμησης του κινδύνου από το βλαπτικό παράγοντα.

Όσον αφορά τη δράση των φαρμάκων, γενικά η τάση τόσο των φαρμακευτικών εταιρειών όσο και των γιατρών είναι να αποφεύγεται κατά το δυνατόν η χορήγηση φαρμάκων στην περίοδο της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στα αρχικά της στάδια. Ωστόσο, επειδή αριθμός κυήσεων δεν είναι προγραμματισμένος, καθίσταται αναπόφευκτη η έκθεση του εμβρύου σε ποικιλία φαρμάκων (Koren et al¹⁸³, Heinonen et al¹⁸⁴). Στην παρούσα μελέτη, ποσοστό 1,7% δήλωσαν ότι έλαβαν φάρμακα και ακόμη ανέφεραν ότι τα πήραν με δική τους πρωτοβουλία. Ελάχιστες έγκυες (ποσοστό 0,2%) δήλωσαν ότι πήραν φάρμακα μετά από την προτροπή φίλης, γεγονός που δείχνει ότι οι γυναίκες αυτές δεν γνώριζαν την επικινδυνότητα της λήψης των φαρμάκων για το έμβρυο.

Χαμηλό βρέθηκε και το ποσοστό (2,94%) των εγκύων που πήραν φάρμακα με συνταγή γιατρού, με συχνότερα τα αντιπυρετικά και τα αντιβιοτικά.

Αναφορικά με τις συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων που περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο, το 41,56% των εγκύων απάντησε ότι γνώριζε την επικινδυνότητα ορισμένων φαρμάκων.

Μελέτη που πραγματοποίησε η Αγγελοπούλου - Σακαντάμη¹⁸⁵ σε φοιτητές του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης σχετικά με τις γνώσεις για τον κίνδυνο τερατογένεσης από τη χρήση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη έδειξε ότι υψηλό ποσοστό γνώριζε τον κίνδυνο. Η ερευνητική ομάδα των Koren et al¹⁸⁶⁻¹⁸⁷ σε δύο συναφείς εργασίες οι οποίες αποσκοπούσαν στην εκτίμηση του κινδύνου τερατογένεσης από τη λήψη φαρμάκων και χημικών ουσιών από τις έγκυες, αναφέρουν ότι 24% από τις έγκυες δήλωσαν κίνδυνο σοβαρής συγγενούς ανωμαλίας του εμβρύου πριν την ενημέρωσή τους από τον γιατρό και 14,5% μετά την ενημέρωση, παρόλο που είχαν πληροφορηθεί ότι τα φάρμακα που πήραν δεν είχαν τερατογόνο δράση. Άλλες όμως έγκυες που πήραν φάρμακα με τερατογόνο δράση, εκτίμησαν το σχετικό κίνδυνο σε ποσοστό 36,2% πριν την ενημέρωση και σε 36,7% μετά. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η εκτίμηση του κινδύνου από τις έγκυες είναι υψηλή και δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από την ενημέρωση. Η διαπίστωση αυτή δικαιολογεί το γεγονός ότι

ορισμένες γυναίκες προβαίνουν σε αδικαιολόγητη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Την επικινδυνότητα των ψυχοφαρμάκων και των ναρκωτικών στο έμβρυο γνώριζε το 12% περίπου των εγκύων, ενώ για τα αντιβιοτικά, τα ηρεμιστικά, τα φάρμακα κατά του καρκίνου, τα αντισυλληπτικά και τα αντιυπερτασικά φάρμακα, μόνο το 9% των εγκύων γνώριζαν την επικινδυνότητά τους στο έμβρυο. Αντίθετα στη μελέτη της Αγγελοπούλου - Σακαντάμη δρέθηκε υψηλό ποσοστό 40-80% που γνώριζε την επικινδυνότητα των αντιβιοτικών, πανοίπων και αντιρευματικών φαρμάκων.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι έγκυες γνωρίζουν την ακινδυνότητα του ασβεστίου και του σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο υπολογισμός του δείκτη γνώσης των εγκύων σχετικά με την επικινδυνότητα των φαρμάκων, έδειξε ότι πολύ μικρός είναι ο αριθμός των ορθά πληροφορημένων εγκύων για τη βλαπτική επίδραση φαρμάκων και ουσιών που λαμβάνονται στην εγκυμοσύνη.

Οι διακυμάνσεις και οι αποκλίσεις που παρατηρούνται στη γνώση της επικινδυνότητας των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη ερμηνεύονται από τη δυσκολία μεταβίβασης και κατανόησης των πληροφοριών σχετικά με την τερατογένεση από τις έγκυες ακόμη και από ειδικά κέντρα πληροφόρησης όπως επισημαίνεται από τους Rieder και Morrison¹⁸⁸.

Όσον αφορά την πηγή ενημέρωσης για την επικινδυνότητα της λήψης φαρμάκων στην εγκυμοσύνη, ποσοστό 42% περίπου δήλωσε το γυναικολόγο σαν πρώτη πηγή πληροφόρησης και το 30% των εγκύων δήλωσε την ανάγνωση διαφόρων εντύπων. Ενώ στη μελέτη της Αγγελοπούλου - Σακαντάμη οι φοιτητές δήλωσαν σαν πρώτη πηγή πληροφόρησης το διάβασμα και την τηλεόραση.

Το 96% των εγκύων της μελέτης γνώριζαν την επικινδυνότητα του καπνίσματος και του αλκοόλ στο έμβρυο, καθώς και το 63% των εγκύων δήλωσε ότι γνώριζε την επικινδυνότητα της λήψης καφέ. Ως συνηθέστερα προβλήματα από τη λήψη οινόπνευματος αναφέρθηκαν η νοητική καθυστέρηση, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου και τα προβλήματα συμπεριφοράς. Μικρό ήταν το ποσοστό, περίπου 10%, των εγκύων που έκανε χρήση οινόπνευματων στην εγκυμοσύνη. Οι Testa και Reifman¹⁸⁹ υπογραμμίζουν ότι η αντίληψη της επικινδυνότητας του οινόπνευματος στην εγκυμοσύνη παίζει ρόλο στην τροποποίηση της συμπεριφοράς της εγκύου, πράγμα που εξηγεί το εύρημα της παρούσας μελέτης για το χαμηλό ποσοστό (7,2%) εγκύων οι οποίες πίνουν οινόπνευματώδη στην εγκυμοσύνη.

Οι Koren και Koren¹⁹⁰ επισημαίνουν και αυτοί ότι η συμπεριφορά τροποποιείται μετά από πληροφόρηση αρκεί όμως η σχετική πληροφόρηση να γίνεται προσωπικά λόγω της τάσης της εγκύου να υπερβάλλει τον κίνδυνο και να οδηγείται σε αδικαιολόγητη διακοπή της εγκυμοσύνης.

Αντίθετα οι Lelong et al¹⁹¹ παρατήρησαν ότι οι έγκυες και ιδιαίτερα αυτές που πίνουν, παρ' όλο που γνωρίζουν τα προβλήματα που προκαλούν τα οينوπνευματώδη στο έμβρυο, μικρό ποσοστό των εγκύων μειώνει τη λήψη οينوπνεύματος στην εγκυμοσύνη.

Οι έγκυες γνωρίζουν ότι το κάπνισμα προκαλεί προβλήματα στο έμβρυο μεταξύ των οποίων τα συχνότερα είναι το μικρό βάρος γέννησης, ο πρόωρος τοκετός και η αποβολή. Μελέτη των Haugland et al¹⁹² έδειξε ότι οι έγκυες είχαν λίγες γνώσεις για τη βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στο έμβρυο. Ακόμη η στάση του συζύγου καθώς και συμβουλές των επαγγελματιών υγείας, ασκούν μικρή επιρροή στη διακοπή της συνήθειας. Στην παρούσα μελέτη το 19% των εγκύων καπνίζει ενώ η Dodds¹⁹³ αναφέρει σε μελέτη που πραγματοποιήσε ότι ποσοστό 32,4% των εγκύων καπνίζει και ελάχιστα μειώνουν τη συνήθεια του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη. Η Brosky¹⁹⁴ ακόμη αναφέρει ότι περίπου το 30% μεταξύ των εγκύων γυναικών καπνίζει, και ότι παρ' όλο που γνωρίζουν τα προβλήματα που προκαλεί στο έμβρυο δεν σταματούν να καπνίζουν στην εγκυμοσύνη.

Οι Severson et al¹⁹⁵ σε μελέτη αναφέρουν ότι οι έγκυες με υψηλό επίπεδο μόρφωσης, όσες δεν πίνουν και όταν ο σύζυγός τους δεν καπνίζει, ανταποκρίνονται καλύτερα στη διακοπή του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη.

Οι Stewart et al¹⁹⁶ παρατήρησαν ότι μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μειώνεται περισσότερο το κάπνισμα. Συγκριτικά το ποσοστό των εγκύων που κάπνιζαν μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μειώθηκε από το 1983 μέχρι το 1992 κατά 10% περίπου, και αυτό αποδίδεται στην ηλικία της εγκύου, στο μορφωτικό επίπεδο και στη συζυγική κατάσταση. Σημαντικό δε ρόλο έπαιξαν τα προγράμματα ενημέρωσης κατά του καπνίσματος αλλά και η κοινωνική επίκριση των εγκύων που καπνίζουν όπως επισημαίνεται από τους Birenbaum - Carmeli¹⁹⁷.

Αναφορικά με τον καφέ, στην παρούσα μελέτη πάνω από το 60% των εγκύων δήλωσαν ότι έπινε καφέ. Στη διεθνή βιβλιογραφία συνήθως εξετάζεται ταυτόχρονα η επίδραση οينوπνεύματος, καπνίσματος και καφέ. Οι Kaminski et al¹⁹⁸ σε μελέτη παρατήρησαν ότι πολλοί παράγοντες επιδρούν και επηρεάζουν τη μείωση της κατανάλωσης του αλκοόλ, του καπνίσματος και του καφέ.

Ειδικότερα για τα ναρκωτικά, περίπου το 17% των εγκύων της μελέτης γνωρίζει ότι τα ναρκωτικά προκαλούν προβλήματα στο έμβρυο, όπως το σύνδρομο της ψυχοκινητικής καθυστέρησης, του αιφνίδιου θανάτου και τον πρόωρο τοκετό. Βιβλιογραφικά, αν και γίνεται δεκτό ότι η χρήση ναρκωτικών στην εγκυμοσύνη έχει αρνητικές συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και το έμβρυο, δεν έχει αποσαφηνισθεί η έκταση της επίδρασης κάθε συγκεκριμένης ουσίας (Dungy - Poythress¹⁹⁹, Miller et al²⁰⁰).

Την επικινδυνότητα των διαφόρων εργαστηριακών εξετάσεων και κυρίως των ακτινογραφιών στο έμβρυο, τη γνώριζε ποσοστό 17% των εγκύων. Οι Bentur et al²⁰¹ αναφέρουν υψηλότερη αντίληψη του κινδύνου τερατογένεσης στο έμβρυο από τις έγκυες που είχαν ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους από το διαγνωστικό ακτινολογικό έλεγχο.

Η αποφυγή διενέργειας ακτινογραφιών στην εγκυμοσύνη σχετίζεται άμεσα με την ιονίζουσα ακτινοβολία και ειδικότερα με τις σοβαρές βλαπτικές επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν μετά τη ρύψη των ατομικών δομών και μετά από πυρηνικά ατυχήματα. Στην Ελλάδα, εκτιμήθηκε ότι το 23% περίπου των εγκύων διέκοψαν την εγκυμοσύνη αδικαιολόγητα εξαιτίας του ατυχήματος του Chernobil (Trichopoulos²⁰²). Οι ερευνητές τονίζουν ότι θα πρέπει η σχετική πληροφόρηση να γίνεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να περιορίζεται η υπερεκτίμηση του κινδύνου από τις έγκυες.

Από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι οι έγκυες έχουν χαμηλό δείκτη γνώσεων για την επικινδυνότητα των φαρμάκων, διαφόρων ουσιών και εργαστηριακών εξετάσεων στο έμβρυο. Η ασφάλεια στη χορήγηση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη καθώς και η πιθανότητα τερατογένεσης πρέπει να αποτελεί θέμα συνεχούς ευαισθητοποίησης του γυναικείου πληθυσμού της χώρας μας. Δεδομένου ότι εκτός από τις παρενέργειες που προκαλούν τα φάρμακα είναι αναγκαίο να γίνει κατανοητό ότι πολλά προβλήματα εμφανίζονται απώτερα στη διάρκεια ανάπτυξης του ανθρώπινου οργανισμού.

Το μήνυμα της παρούσας μελέτης είναι ότι επιβάλλεται καθοδήγηση της εγκύου όσον αφορά τους κινδύνους τερατογένεσης και η εκπαίδευση όλων των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των γνώσεων των εγκύων σχετικά με τη βλαπτική επίδραση των φαρμάκων και ορισμένων ουσιών στο έμβρυο καθώς και η μελέτη των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων που προσδιορίζουν τις γνώσεις αυτές.

Για τη συλλογή των στοιχείων χρησιμοποιήθηκε ειδικό ερωτηματολόγιο που αποτελείτο από 41 ερωτήσεις με υποεκδοχές. Το ερωτηματολόγιο που αποτελείτο από 41 ερωτήσεις με υποεκδοχές. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε: α) τα δημογραφικά, τα κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά των εγκύων, β) ερωτήσεις που αφορούσαν τη γυναικολογική κατάσταση της εγκύου, γ) ερωτήσεις για την εκτίμηση των γνώσεων των εγκύων για τη βλαπτική επίδραση των φαρμάκων, του καπνίσματος, των ναρκωτικών, των οιοπνευματωδών, του καφέ, διαφόρων εργαστηριακών εξετάσεων στο έμβρυο.

Συνολικά συμπληρώθηκαν 544 ερωτηματολόγια. Η συλλογή των στοιχείων έγινε στα μαιευτήρια “Μαρίκα Ηλιάδη”, “Μητέρα” και “Αλεξάνδρα”. Συγκεκριμένα 209 ερωτηματολόγια από το μαιευτήριο “Μαρίκα Ηλιάδη”, 202 από το μαιευτήριο “Μητέρα” και 133 από το μαιευτήριο “Αλεξάνδρα”.

Ποσοστό 16% περίπου των εγκύων ήταν στο 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και περίπου το 20% ήταν στον 9ο μήνα της εγκυμοσύνης.

Όλες οι ερωτήσεις και οι υποεκδοχές των θεωρήθηκαν από στατιστικής σκοπιάς ισοδύναμες δηλαδή ορθές - εσφαλμένες με αντίστοιχη βαθμολόγηση 1 για τη σωστή απάντηση και 0 για τη λανθασμένη.

Ο ορθός δείκτης γνώσεως υπολογίστηκε βάσει του τύπου:

$$\text{Ορθός δείκτης γνώσεων} = \frac{\text{αριθμός ορθών απαντήσεων}}{\text{Σύνολο απαντήσεων}}$$

Η στατιστική ανάλυση για τη διαφοροποίηση του δείκτη γνώσεων των εγκύων σε σχέση με διάφορους παράγοντες έγινε με την απλή ανάλυση διακύμανσης και στη συνέχεια με την εφαρμογή της πολλαπλής ανάλυσης διακύμανσης και της πολλαπλής κατά στάδια παλινδρόμηση.

Από τη μελέτη συμπεραίνονται τα παρακάτω:

- Σπάνια οι έγκυες σε ποσοστό 2,94% παίρνουν φάρμακα και αυτά με συνταγή γιατρού.
- Οι έγκυες σε ποσοστό 42% γνωρίζουν ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων με τερατογόνο δράση στην εγκυμοσύνη και την πληροφόρηση την παίρνουν κυρίως από το γυναικολόγο.

• Παρ' όλο που γνωρίζουν την επικινδυνότητα του καπνίσματος και των οινόπνευματών δεν διακόπτουν τις συνήθειες αυτές στην εγκυμοσύνη.

• Ο δείκτης γνώσεων βρέθηκε να σχετίζεται με το μορφωτικό επίπεδο $p=0,000$ και το επάγγελμα $p=0,001$ και δεν επηρεάζεται από την οικονομική κατάσταση, τον αριθμό των αποβολών, των εκτρώσεων και από τα μαιευτήρια.

• Ο δείκτης γνώσεων σχετίζεται με το μήνα εγκυμοσύνης που βρίσκεται η έγκυος και μάλιστα εξαρτάται αρνητικά από αυτόν δηλαδή μικρότερος δείκτης γνώσεων παρατηρείται σε εγκύους που βρίσκονται στο τέλος της εγκυμοσύνης.

• Ο δείκτης γνώσεων δεν επηρεάζεται από την ηλικία της μητέρας και από τα χρόνια που είναι παντρεμένη.

Η αλληλοεπίδραση και η πολυπλοκότητα των περιβαλλοντικών παραγόντων πάνω στο αναπτυσσόμενο έμβρυο καθιστά δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς το βαθμό επίδρασης των φαρμάκων μεμονωμένα. Γι' αυτό απαιτείται από το ιατρικό προσωπικό βαθιά γνώση και χάραξη σαφών διαχωριστικών γραμμών μεταξύ της ακίνδυνης και προσεκτικής χορήγησης, και της πλήρους απαγόρευσης χορήγησης μιας φαρμακευτικής ουσίας. Οι νοσηλευτές 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.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

UNIVERSITY OF ATHENS
DEPARTMENT OF NURSING

Knowledge of Pregnant Women Concerning the Teratogenic Effect of Drugs

Doctoral dissertation by VASSILIKI MATZIOU

Purpose of this study was to evaluate what pregnant women know about the harmful effect of drugs and certain substances on the embryo, as well as the study of the socio-economic factors which comprise this knowledge.

To collect data, a special questionnaire consisting of 41 questions was used. The questionnaire included (i) the demographic and socio-economic characteristics of pregnant women,

(ii) questions pertaining to the gynaecological condition of pregnant women,

(iii) questions evaluating the knowledge women had about the harmful effects of medicines, smoking, narcotic drugs, alcoholic beverages, coffee and various tests on the embryo.

In total, 544 questionnaires were completed. The collection of data was carried out in the maternity hospitals of "Marika Eliade", "Mitera (Mother)", and "Alexandra". More specifically, 209 questionnaires were completed at "Marika Eliade", 202 questionnaires at the maternity hospital "Mitera" and 133 questionnaires at the "Alexandra" maternity hospital. Sixteen percent of the pregnant women were in their first trimester of pregnancy and about 20% of them were in the ninth month of pregnancy.

All the questions were considered to be, from a statistical point of view, of equivalent value - i.e. valid-invalid with a corresponding grading of 1 point for the correct answer and 0 for the wrong one. The correct index of knowledge was calculated according to the formula:

$$\text{Correct index of knowledge} = \frac{\text{Number of correct responses}}{\text{Total responses}}$$

The statistical analysis for the differentiation of the index of knowledge of pregnant women in relation to various factors was carried out, first, by

simple fluctuation analysis and then by applying multiple fluctuation analysis and multiple regression in stages.

The conclusions of the study were that rarely pregnant women (2.94%) take medicine and rarely only through a physician's prescription. Pregnant women (42%) are informed about the teratogenic action of medicines during pregnancy and this information is obtained mainly from their gynaecologists. Even though they know the dangers of smoking and alcoholic drinks, they do not give up these habits during pregnancy.

The index of knowledge was found to correlate with the educational level $p=0.000$ and their professional status $p=0.001$ and not correlated with the financial status, number of children, number of miscarriages, abortions and the maternity hospitals.

It was also found that the index of knowledge is related to the month of pregnancy the women are in and in fact it is affected negatively by it. In other words, a lower index of knowledge is observed in pregnant women in the final stages of their pregnancy.

The index of knowledge is not influenced by the mother's age or from the number of years she has been married. The interaction and the complexity of environmental factors upon the developing embryo made it difficult to distinguish the isolated degree of influence of drugs. It is, therefore, imperative that both the medical and nursing staff have a deep knowledge and to draw clear dividing lines between harmless and careful prescriptions and total prohibition of prescribing a pharmaceutical substance. The nurses who deal with the health of pregnant woman and her child can play a significant role in the prevention of related anomalies caused by teratogenic factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανοπούλου - Κούδαρη Π. Γενικές αρχές φαρμακολογίας - Φαρμακολογική Ορολογία - Συνταγολογία. Αθήνα 1994, 5-7.
2. Βαρώνου Δ.Δ. Ιατρική φαρμακολογία. 5η έκδοση. Εκδόσεις Παρισιάνος. Αθήνα 1987, 13.
3. Szeto H.H. Pharmacokinetics in the ovine maternal-fetal unit. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 1982, 22:221-243.
4. Van Petter G.R., Mathison H.J., Harris W.H., Mears G.J. The placental transfer and fetal effects of Bunitrolol. Chronic preparation of the pregnant ewe and fetus for pharmacological research. Journal Pharmacology Methods 1978, 1:45-60.
5. Meshia G., Cotter J., Breathnach G.S., Barron O.H. The hemoglobin, oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion concentrations in the umbilical bloods of sheep and goats as sampled via indwelling plastic catheters. Quarterly journal of experimental. Physiology 1965, 50:185-195.
6. Meschia G., Makowski E.L., Battaglia F.C. The use of indwelling catheters in the uterine and umbilical veins of sheep for a description of fetal acid-base balance and oxygenation. Yale. Journal Biological Medicine 1969, 42:154-165.
7. Yaffe S.J., Juchan M.R. Perinatal pharmacology. Annual Review Pharmacology. 1974, 14:219-238.
8. Mirkin B.L., Singh S. Perinatal pharmacology. Therapeutics (ed) Mirkin B.L., 1976, 1-70.
9. Green T.P., O'Dea R.F., Mirkin B.L. Determinants of drug disposition and effect in the fetus. Annual Review Pharmacology and Toxicology. 1979, 19:285-322.
10. Berman M. The formulation and testing of models. Annals of the New York Academy of Sciences. 1963, 108:182-194.
11. Berman M. The application of multicompartmental analysis to problems of clinical medicine. Annals of Internal Medicine. 1968, 68:423-448.
12. Mattison D.R. Drug and chemical action in pregnancy. Fabro S. Scialli A.R. (eds) Marcel Dekker INC. New York and Basel. 1986:37-101.
13. Gillette J.R. Handbook of teratology. Wilson J.G. and Fraser F.C. (eds) John Wright, PSC Inc. Boston 1977, 3:35-77.
14. Boobis A.R., Lewis P. Drugs in pregnancy. Altered pharmacokinetics of British Journal of Hospital Medicine 1982, 28:566-573.
15. Davison J.S., Davison M.C., Hay D.M. Gastric emptying time in late pregnancy and labor. Journal Obstetric Gynecology. 1970, 77:37-41.

16. **Juckau M.R., Faustman E.W.** Pharmacokinetic considerations in the maternal-placental-fetal unit. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1983, 26:379-383.
17. **Jackson M.J.** Drug and chemical action in pregnancy. **Fabro S., Scialli A.R.** (eds). Marcel Dekker Inc New York and Basel 1986:15-36.
18. **Jollow D.J.** Mechanisms of drug absorption and of drug solution. *Review Canadian Biology*. 1973, 32:7-19.
19. **Mullins J.D., Macek T.J.** Some pharmaceutical properties of novobiocin. *Journal American Pharmacological Association*. 1960, 49:245-248.
20. **Gillette J.R.** Handbook of Teratology. 1977, 3:35-78.
21. **Juchau M.R., Faustman W.E.** Pharmacokinetic considerations in the maternal-placental-fetal unit. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1983, 26:379-390.
22. **Koren G.** Maternal-fetal Toxicology. **Koren G.** (ed), Marcel Dekker INC New York and Basel 1990:3-13.
23. **Wood S.M., Hytten F.E.** The fate of drugs in pregnancy. *Clinics in Obstetrics and gynecology*. 1981, 8:255-259.
24. **Studd J.W.W., Wood S.M.** Serum urinary proteins in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Annual* 1976, 48:103-123.
25. **Λεοντίδου Ε.** Φάρμακα στην εγκυμοσύνη. *Συνταγογραφία* 1986, 3ος 7:143-160.
26. **Szeto H.H.** Pharmacokinetics in the ovine maternal unit. *Annual Review Pharmacology of Toxicology* 1982, 22:221-43.
27. **Cummings A.J.** A survey of pharmacokinetic data from pregnant women. *Clinical Pharmacokinet*. 1983, 8:344-345.
28. **Krauer B., Krauer F.** Drug kinetics in Pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1977, 2:167-181.
29. **Noschei H., Peiker G., Muller B.** Pharmacokinetics during pregnancy and delivery. *Biological Research in Pregnancy*. 1982, 2:66-68.
30. **Βαρώνος Δ.Δ.** Ιατρική Φαρμακολογία. 5η έκδοση. Εκδόσεις Γ. Κ. Παρισιάνος. Αθήνα 1987, 36-40.
31. **Gillette J.R.** Handbook of Teratology 1977, 3:35-78.
32. **Greenaway J.C., Fantel A.G., Shepard T.H., Juchau M.R.** The in vitro teratogenicity of cyclophosphamide in rat embryos. *Teratology* 1982, 25:335.
33. **Sims E.A., Krantz K.E.** Serial studies of renal function during normal pregnancy and the puerperium in normal women. *Journal of clinical investigation* 1978, 37:1764-1774.
34. **Dunlop W.** Investigation into the influence of posture on renal plasma flow

- and glomerular filtration rate during late pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1976, 83:17-23.
35. **Wood S.M., Hytten F.E.** The fate of drugs in pregnancy. *Clinics in Obstetrics and Gynecology* 1981, 8:255-259.
 36. **Πρεβεδουράκης Κ.** Επίκαιρα θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Αθήνα 1984, 3:269-311.
 37. **Mattison D.R.** Drug and chemical action in pregnancy. Fabro S., Sciall A.R. (eds). Marcel Dekker INC. New York and Basel 1986, 37-101.
 38. **Wood S., Hytten F.** The fate of drugs in pregnancy. *Clinics Obstetrics and gynecology.* 1981, 8:255.
 39. **Μαμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ.** Έμβρυο Μητρική Ιατρική. Εκδ. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1996, 22-29.
 40. **Levy G.** Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. *Obstetrics Gynecology* 1981, 58:9-16.
 41. **Ginsburg J.** Breakdown in maternal protection: drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1968, 61:1244-1247.
 42. **Levy G.** Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. *Obstetrics, Gynecology* 1981, 58:9-16.
 43. **Asling J., Way E.L.** Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. LaDu B.N., Mandel H.G., Way E.L. (eds) Williams and Wilkins, Baltimore 1971:88-105.
 44. **Miller R.K.** Drug and chemical action in pregnancy. Fabro S., Scialli A.R. (eds), Marcel Dekker Inc New York and Basel 1986, 123-149.
 45. **Γεωργακόπουλος Π.Α.** Φάρμακα και εμβόλια στην κύηση. Εκδόσεις Παρισιάνος. Αθήνα 1977, 25-34.
 46. **Juchau M.R.** *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1983, 26:383-385.
 47. **Krasner J.** Drug-protein interaction. *Pediatric Clinics of North America* 1972, 19-51.
 48. **Carrettson L.K., Procknal J.A., Levy C.** Fetal acquisition and neonatal elimination of a large amount of salicylate. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1975, 19:98.
 49. **Levy G., Procknal J.A. Garretison L.K.:** Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium *Clinical Pharmacological Therapeutics* 1975, 18:210.
 50. **Dean M., Stock B., Patterson R.J., Levy C.** Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clinical Pharmacological Therapeutics* 1980, 28:253.
 51. **Sonawane B.R., Yaffe S.J.** Drug and chemical action in pregnancy. Fabro

- S., Scialli A.R. (eds). Marcel Dekker INC New York and Basel 1986, 103:121.
52. Szeto H.H., Kaiko R.F., Clapp J.F., Larrow R.W., Nann L.I., Infurrisi C.E. Urinary excretion of neperidine by the fetal lamb. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1979, 209:244-248.
 53. Basso A., Fernandez A., Althabe O., Sabini, Piriz H., Belitzky R. Passage of mannitol from mother to amniotic fluid and fetus. *Obstetric Gynecology* 1977, 49:628-631.
 54. Zink J., Van Petten G.R. The effect of norepinephrine on blood flow through the fetal liver and ductus venosus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1980, 137:71-77.
 55. Pelkonen O. Biotransformation of xenobiotics in the fetus. *Pharmacology and Therapeutics* 1980, 10:261-281.
 56. Juchau M.R., Chao S.T., Omiecinski C.J. Drug Metabolism by the Human fetus. *Clinical Pharmacokinetics* 1980, 5:320-339.
 57. Dicke J.M. Teratology: Principles and practice. *Medical Clinics of North America* 1989, 73:567-582.
 58. Πάπυρος - Larousse - Britannica. Τερατολογία 1993, 57:76.
 59. Shepard T.H. Human Teratogenicity *Advances in Pediatrics*. 1986, 33:225-268.
 60. Πάπυρος - Larousse - Britannica. Τερατογένεση 1993, 57:76.
 61. Τριχόπουλος Δ. Επιδημιολογία - Αρχές - Μέθοδοι - Εφαρμογές. Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου. Αθήνα 1982, 110-115.
 62. Koren G. Human in maternal - fetal toxicology. Koren G. ed. Marcel Dekker INC. New York 1990, 15-18.
 63. Erickson D.J. Developmental Toxicology. Kimmel C.A., Buelke S.J. (eds) Raven Press, New York 1981, 289-301.
 64. Freeman M.M., Finkel M.J. Drug and Chemical Risks to the fetus and newborn. Schwartz R.H., Yaffe S.J. (eds), Alan R. Liss New York 1980, 62-67.
 65. Koren C. Maternal-fetal toxicology. Koren G. (ed) Marcel Dekker Inc New York 1990, 15-18.
 66. Shepard T.H. Human teratogenicity. *Advances in Pediatrics* 1986, 33:225-268.
 67. Davison R.G., Zeesman S. Maternal fetal toxicology. Coren C. (ed) Marcel Dekker INC 1990, 257-281.
 68. Codfrey P., Oakley J. Frequency of human cougenital malformations. *Clinics in Perinatology* 1986, 13:545-554.

69. **Shepard T.H., Fantel A.C., Fitzsimmons J.** Congenital defect rates among spontaneous abortuses. Twenty years of monitoring. *Teratology* 1989, 39:325.
70. **Pantelakis S.N., Karageorga - Lagana M., Bartsocas G.S.** Incidence of congenital malformation in Greece. 4th Inter. Cont. on birth defects. Vienna, Austria Sept. 2-8, 1973.
71. **Κίτσιου Σ.** Προληπτική Παιδιατρική. Εκδ. Β' Παιδ. Κλινικ. του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 1988, 85-105.
72. **Brent R.L.** The complexities of solving human malformations. *Clinical Perinatology* 1986, 13:491.
73. **Kalter H., Warkany J.** Congenital malformations etiologic factors and their role in prevention. *New England Journal Medicine* 1983, 308:424.
74. **Berkman D.A., Brent R.L.** Mechanism of known environmental teratogens: Drugs and chemicals. *Clinics in Perinatology* 1986, 13:649-654.
75. **Καρπάθιος Σ.Ε.** Βασική Μαιευτική, Περιγεννητική Ιατρική και Γυναικολογία. Εκδ. Δ. Γιαννακόπουλος, Αθήνα 1996, 504-517.
76. **Dicke J.M.** *Teratology: Principles and practice.* Medical Clinics of North America 1983, 73:567-570.
77. **Schardein J.L.** Chemically induced birth defects. Marcel Dekker INC New York 1985, 49-60.
78. **Shepard T.** Human teratogenicity. *Advances in Pediatrics* 1986, 33:225-268.
79. **Volhees C.V.** *Handbook of behavioral teratology.* New York: Plenum Press 1986, 23-48.
80. **Sonawane B.R., Yaffe S.J.** Drugs and Clinical action in pregnancy. Fabro S., Sciall A.R. (eds) Marcel Dekker INC 1986, 103-121.
81. **Schardein J.L.** Chemically induced birth defects. Marcel Dekker INC New York 1985, 49-60.
82. **Dicke J.M.** *Teratology: Principles and practice* Medical Clinics of North America 1989, 73:567-570.
83. **Cahen R.L.** Experimental and clinical chemoteratogenesis. *Advances in Pharmacology* 1966, 4:263.
84. **Wilson J.G.** Mechanisms of teratogenesis. *American Journal of Anatomy* 1973, B6:129-132.
85. **Blatt J., Mulvihill J.J., Ziegler J.L.** Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *American Journal Medicine* 1980, 69:829.
86. **Sokol J.E., Lessmann E.H.** Effects of cancer chemotherapeutic agents on the human fetus. *JAMA* 1960, 172:1765.
87. **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.

88. **Milunsky A., Craef J.N., Canor M.F.** Methotrexate-induced congenital malformations with a review of the literature. *Journal of Pediatrics* 1968, 72:790.
89. **Warkany J.** Aminopterin and methotrexate folic acid deficiency. *Teratology*. 1979, 17:353.
90. **Warkany J., Beaudry P.H., Hornstein S.** Attempted abortion with aminopterin (4-aminopteroylglutamic acid). *American Journal of Diseases in Child* 1959, 97:274-281.
91. **Greenberg L.H., Tanaka K.R.** Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964, 188:423-426.
92. **Toledo T.M., Harper R.C., Moser R.H.** Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Annals of International Medicine* 1971, 74:87-91.
93. **Mirkes P.E.** Cyclophosphamide teratogenesis. A review. *Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis* 1985, 5:75-88.
94. **Hugh R.K., Barber M.D.** Fetal and neonatal effects of cytotoxic agents. *Obstetric Gynecology* 1981, 58:415-465.
95. **Diamond J., Anderson M.M., McGreadie S.R.** Transplacental transmission of busulfan (nyleran) in a mother with leukemia. *Pediatrics* 1960, 25:85.
96. **Wilkins L.** Masculinization of female fetus due to the use of orally given progestins. *JAMA* 1960, 172:1028.
97. **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.
98. **Herbest 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.
99. **Herbest A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C.** Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy, with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine* 1971, 284:878-881.
100. **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.
101. **Leary F.J., Resseguie 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.
102. **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.

103. **Lammer E.J., Cordero J.F., Khoury M.J.** Exogenous sex hormone exposure and the risk for VACTERL association. *Teratology* 1986, 34:165.
104. **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.
105. **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.
106. **Robertson I.C.** Epilepsy in pregnancy. *Clinics in Obstetrics and Gynecology* 1986, 13:365-383.
107. **Yerby M.S., Leavitt A., Erickson D.M., B.S. K.B. McCormick, R.B. Loewenson, G.J. Sells, T.J. Benedetti.** Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 1992, 42:132-140.
108. **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.
109. **Zachai E.H., Mellman W.J., Neidern B., Hanson J.W.** The fetal trimethadione syndrome. *Journal of Pediatrics* 1975, 87:280-284.
110. **Eckstein H., Jack.** Breast feeding and anticoagulant therapy. *Lancet* 1970, i:672-673.
111. **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.
112. **Pettifor J.M., Benson R.** Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *The Journal of Pediatrics* 1975, 86:459-462.
113. **Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M.** Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *American Journal Medicine* 1980, 68:122.
114. **Hanson J.W.** Teratogen update fetal hydantoin effects. *Teratology* 1986, 33:349-353.
115. **Kelly J.E., Edwards S.P., Rein M., Miller J.Q., Dreifuss F.E.** Teratogenicity of anticonvulsant drugs. *American Journal of Medical Genetics* 1984, 19:435-443.
116. **Hanson J.W., Smith D.W.** The fetal hydantoin syndrome. *Journal of Pediatrics* 1975, 87:285-290.
117. **Hanson J.W.** Fetal hydantoin syndrome. *Teratology* 1986, 33:349.
118. **Clarckson T.W.** Recent advances in the toxicology of mercury with empha-

- sis on the alkyl mercurials. *Critical Reviews of Toxicology* 1972, 1:203.
119. **Mashumoto H.G., Coyo K., Takevchi T.** Fetal minimata disease. A neuropathological study of two cases of intrauretine intoxication by a methylmercury compound. *Journal Neuropathol and Experimental Therapy* 1965, 203:231.
 120. **Murakami U.** Drugs and fetal development. Klimberg M.A., Abramovici A., Chemke J. (eds). Plenum Press New York 1972, 301-336.
 121. **Warkany J.** Drugs - thalidomide. In: *Congenital malformations. Notes and comments.* Year Book Medical Publishers. Chicago INC 1971, 11:84-97.
 122. **Pfeiffer R.A., Kosenow W.** Thalidomide and congenital abnormalities, *Lancet* 1962, 1:45.
 123. **Lenz W.** Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962, 6:45.
 124. **Taussig H.B.** A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962, 30:80-88.
 125. **Newman G.CH.** The thalidomide syndrome risks of exposure and spectrum of malformations. *Clinics of Perinatology* 1986, 13:555-573.
 126. **McBride W.C.** Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962, 2:1358.
 127. **Low L., Rarcliff W.A., Alexander W.D.** Intrauterine hypothyroidism due to anti-thyroid drug therapy for thyrotoxicosis during pregnancy. *Lancet* 1978, 2:370.
 128. **Burrow G.N.** Maternal-fetal consideration in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology, Metabolism* 1978, 7:115.
 129. **Carswell F, Kerr MM, Hutchinson J.H.** Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. *Lancet* 1970, 2:1241.
 130. **Schou M, Anidsen A.** Lithium teratogenicity. *Lancet* 1971, 1:1132.
 131. **Kallen B, Tandberg A.** Lithium and pregnancy. A cohort on manic depressive women. *Acta Psychiatrica. Scandinavica* 1983, 68:134-139.
 132. **Nora J.J., Nora A.H., Toews W.H.** Lithium Ebstein's anomaly and other congenital heart defects. *Lancet* 1974, 2:594-595.
 133. **Stephanie H., Martens M.C.** Antibiotics in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993, 36:886-892.
 134. **Egerman R.S.** The tetracyclines. *Obstetrics and Gynecology. Clinics of North America* 1992, 19:551-561.
 135. **Meyer M. Jonas B., Tonascia J.** Perinatal events associated with maternal smoking. *Am J Epidemiol* 1976, 103:464-476.
 136. **Κίτσιου - Τζέλη Σ.** Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη: Επιδράσεις στο έμβryo και στο παιδί. *Νοσ. Χρονικά* 1982, 44:393-399.

137. **Kullander S., Kallen B.** Prospective study of smoking and pregnancy. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1971, 50:83-94.
138. **Rantakallio P.** Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to age of five. *Acta Paediatrica of Scandinavica* 1978, 67:621-631.
139. **Werler M.M., Pober B.R., Holmes L.B.** Smoking and pregnancy. *Teratology* 1985, 32:473.
140. **Evans D.R., Newcombe R.C., Cambell H.** Maternal smoking habits and congenital malformations a population study. *British Medical Journal* 1979, 2:171-173.
141. **Himmlberger O., Brown B., Cohen E.** Cigarette smoke during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortions and congenital abnormality. *American Journal of Epidemiology* 1978, 108:470.
142. **Erickson A., Kallen B., Westerholm P.** Smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1979, 135:348.
143. **Hearen C.O., Harris J.A., Usatin M.S., et al.** Investigation of a cluster of anencephaly and spina bifida. *American Journal of Epidemiology* 1984, 120:559.
144. **Christensen R.** The relationship between maternal smoking and the incidence of congenital anomalies. *American Journal of Epidemiology* 1980, 112:684.
145. **Hemminki, Mutanen P., Soloniemi I.** Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: Multivariate analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983, 145:61.
146. **Kelsen I., Dayer I., Holford T., Bracker M.** Maternal smoking and congenital malformations. *Am. Epidemiologic Study. Journal Epidemiology Community Health* 1978, 32:102.
147. **Χανιώτης Δ.Ι.** Αλκοόλ και εμβρυικές βλάβες. *Ιατρική Επιθεώρηση ΙΚΑ* 1994, 5:91-96.
148. **Αναγνωστάκης Δ.** Η επίδραση της αλκοόλης στο έμβρυο. *Ιατρική* 1993, 64:456-461.
149. **Edwards G.** Alcohol and advice to the pregnant woman. *British Medical Journal* 1983, 286:247-248.
150. **Jones K., Smith D.W.** Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973, ii 999-1001.
151. **Μαλλιαρού Α., Μάνδουλα Ε., Αναγνωστάκης Δ.** Εμβρυικό σύνδρομο από οινόπνευμα. *Ιατρική* 1989, 56:28-282.

152. Κίτσιου - Τζέλη Σ. Εμβρυικό σύνδρομο οίνοπνεύματος. Παιδιατρική 1983, 46:153-160.
153. Clarrens S., Smith D. The fetal alcohol syndrome. New England Journal of Medicine 1978, 298:1063-1067.
154. Jones K., Smith D., Ulleland C., Streisseuth A.P. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. Lancet 1973, 1:1267-1271.
155. Pietrantonio M., Knuppel R.A. Alcohol use in pregnancy. Clinics in Perinatology 1991, 18:93-111.
156. Golden N.L., Sokol R.J., Kuhnert B.R., Bottom S.S. Maternal alcohol use and infant development. Pediatrics 1982, 70:931-934.
157. Hansen J.W., Streissguth A.P., Smith D.W. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. The Journal of Pediatrics 1978, 92:457-460.
158. Loser H. Human alcohol embryopathy and changes at the cardiovascular system. Teratology 1981, 24:294.
159. Hanson J.W., Jones K.L., Smith D.W. Fetal alcohol syndrome. JAMA 1976, 235:1458-1460.
160. Church M.W., Gerkin K.P. Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome. Findings from case reports. Pediatrics 1988, 82:147-154.
161. Shaywitz S.E., Cohen D.J., Shaywitz B. Behavior and learning difficulties in children of normal intelligence born to alcoholic mothers. The Journal of Pediatrics 1980, 96:978-982.
162. Clarren S.K. Recognition of fatal alcohol syndrome. JAMA 1981, 245(23):2436-2439.
163. Pietrantonio M., Knuppel R.A. Alcohol use in pregnancy. Clinics in Perinatology 1991, 18:93-111.
164. Mills J.L., Cranbald B.I., Ernest E., Harley M.S., George G., Phoads M.D., Heinz W., Berendes M.d. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking pregnancy is safe? JAMA 1984, 252:1875-1879.
165. Stone M.L., Salemo L.J., Green M., Zelson G. Narcotic addiction in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1971, 109:716.
166. Besunder J.B., Blummer J.L. Maternal-fetal toxicology. Koren G. (ed) Marcel Dekker Inc 1990, 161-190.
167. Hoyme H.E., Jones K.L., Dixon S.D., Tamison J., Hanson J.W., Robinson L.K., Msall M.E., Allanson J.E. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. Pediatrics 1990, 85:743-747.
168. Chasnoff I.J. Cocaine and pregnancy: Clinical and methodologic issues.

- Clinics in Perinatology 1991, 18:113-123.
169. **Βαδιάκα Μ.Π., Τσίκα Ο.Β.** Κοκαΐνη και κύηση. Ιατρική 1990, 57:551-556.
 170. **Chasnoff I.J., Chisum C.M., Kaplan W.E.** Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. Teratology 1988, 37:202.
 171. **Bingol N., Fuchs M., Diaz V., Stone R.K., Gromish D.S.** Teratogenicity of cocaine in humans. Journal of Pediatrics 1987, 110:93-96.
 172. **Ostrea E.M., Chavez G.J.** Perinatal problems (excluding neonatal withdrawal) in maternal drug addiction. Journal of Pediatrics 1979, 94:292-295.
 173. **Olofsson M., Buckley W., Anderson G.E., Hansen F.B.** Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers. Acta Paediatrica Scandinavica 1983, 72:403.
 174. **Rosen T.S., Johnson H.L.** Methadone exposure: effects on behavior in early infancy. Pediatric Pharmacology 1982, 2:192.
 175. **Day N.L., Richardson C.A.** Prenatal Marijuana Use: Epidemiology, Methodologic Issues and Infant outcome. Clinics in Perinatology 1991, 18:77-91.
 176. **Fried** Drug Use in pregnancy: Mother and child. Chasnoff I.J. (ed). MTP Press Limited 1986, 64-74.
 177. **Steimann W.C.** Coffee consumption during pregnancy. The New England Journal of Medicine 1982, 306, 25:1549.
 178. **Jacobsen M.F., Goldman A.J., Syme R.H.** Coffee and birth defects. Lancet 1981, 1:1415.
 179. **Kirkinen P., Jouppila P., Koivula A., Vuori J., Punka M.** The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1983, 147:939-942.
 180. **Παπαευαγγέλου Γ., Κατσάρας Θ.** Βιοστατιστική και Μεθοδολογία της Έρευνας. Εκδόσεις ΖΗΤΑ. Αθήνα 1996.
 181. **Guenther G.W.** Analysis of variance. Prentice Hall. Inc Englewood cliffs NJ 1964.
 182. **Draper N.R., Smith H.** Applied regression. Analysis, John Wiley and Sons, New York 1966.
 183. **Koren G., Bologa M., Pastuszk A.** How women perceive teratogenic risk and what do about it. Annals of New York Academy of Sciences 1993, 678:317-323.
 184. **Heinonen O.P., Slone D., Samuel S.** Birth defects and drugs in pregnancy. Inc Littleton, Massachusetts 1977.
 185. **Αγγελοπούλου - Σακαντάμη Ν., Τσίκουλας Ι. Δόση Α., Μαυρίδου Μ.** Τερατογένεση. Τι γνωρίζουν οι νέοι; Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία 6, 1994, 370-375.

186. **Koren G., Bologna M., Long D., et al.** Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989, 160(5):1190-1193.
187. **Coren G., Crahan K., Feigenbaum A., Einarson T.** Evaluation and counseling of teratogenic risk: The motherisk approach. *Journal Clinical Pharmacology* 1993, 33:405-411.
188. **Rieder M.J., Morrison C.** A survey of information provided by North American Teratogenic Information Services. *Reproductive Toxicology* 1994, 8:425-426.
189. **Testa M., Reitman A.** Individual differences in perceived riskiness of drinking in pregnancy: antecedents and consequences. *Journal of Studies Alcohol*. 1996, 57:360-367.
190. **Koren G., Koren T., Glanstone J.** Mild maternal drinking and pregnancy outcome: Perceived versus the risks. *Clinica Chimica Acta* 1996, 246:155-162.
191. **Lelong N., Kaminski M., Chwalow J., Bean J., Subtil K.D.** Attitudes and behavior of pregnant women and health professionals towards alcohol and tobacco consumption. *Patient Education and Counseling* 1995, 25:39-49.
192. **Haugland S., Hang K., Wold B.** What determines smoking habits in pregnancy? A qualitative study among pregnant smokers. *Tidsskrift-for-den-Norske Laegeforening* 115:2106-2109.
193. **Dodds L.** Prevalence of smoking among pregnant women in Nova Scotia from 1988 to 1992. *Canadian Medical Association Journal* 1995, 152:185-190.
194. **Brosky G.** Why do pregnant women smoke and can we help them quit? *Canadian Medical Association Journal* 1995, 152:163-166.
195. **Severson H.H., Andrews J.A., Lichtenstein E., Wall M., Zoref L.** Predictors of smoking during and after pregnancy: a survey of mothers of newborns. *Preventive Medicine* 1995, 24:23-8.
196. **Stewart P.J., Potter J., Dulberg C., Niday P., Nimrod C., Tawagi G.** Change in smoking prevalence among pregnant women 1982-93. *Canadian Journal Public Health* 1995, 86:37-41.
197. **Birenbaum-Carmeli D.** Maternal smoking during pregnancy: social medicine and legal perspectives on the conception of a human being. *Health Care for Women International* 1995, 16:57-73.
198. **Kaminski M., Lelong N., Bean K., Chwalow J., Subtil D.** Change in alcohol tobacco and coffee consumption in pregnant women: evolution between 1988 and 1992 in an area of high consumption. *European Journal Obstetric Gynecology Reproductive B* 1995, 60:121-128.

199. **Dungy-Poythress L.J.** Cocaine effects on pregnancy and infant outcome: do we really know how bad it is? *Journal of the Association for Academic Minority Physicians*. 1995, 6:46-50.
200. **Miller J.M., Bondreaux M.C., Regan F.A.** A case-control study of cocaine use in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995, 172:180-185.
201. **Bentur Y., Horlatsch N., Goren G.** Exposure to ionizing radiation during pregnancy: perception of teratogenic risk and outcome. *Teratology* 1991, 43:109-112.
202. **Trichopoulos D., Zavitsanos X., Kontis G., Drogari P.** The victims of Chernobyl in Greece: induced abortions after the accident. *British Medical Journal* 1987, 295:1100.

11
12

13
14

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1. Ηλικία.....
2. Σε ποιο μήνα εγκυμοσύνης είστε;
3. Είστε παντρεμένη ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
4. Πόσα χρόνια είστε παντρεμένη;
5. Γραμματικές γνώσεις
 1. Δημοτικό
 2. Γυμνάσιο
 3. Ανώτερη Σχολή
 4. Ανώτατη Σχολή
6. Τι επάγγελμα κάνετε;
7. Η οικογενειακή οικονομική σας κατάσταση είναι:
 1. Πολύ καλή
 2. Καλή
 3. Κακή
8. Πόσα άλλα παιδιά έχετε;
9. Σε ποια περιοχή μένετε;
10. Το σπίτι που μένετε είναι:
 1. Ιδιόκτητο
 2. Ενοικιασμένο
11. Είχατε γυναικολογικά προβλήματα πριν την εγκυμοσύνη;
ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
12. Πόσες αποβολές είχατε πριν την εγκυμοσύνη;
13. Πόσες εγκυμοσύνες έχετε διακόψει;
14. Υπάρχει στην οικογένειά σας (αδελφός, αδελφή, θείος, θεία, α' εξαδελφος, α' εξαδέλφη) που να έχει παιδί με πρόβλημα; (γράψτε ποιος από όλους έχει το πρόβλημα)
ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
15. Έχετε κάποια από τις παρακάτω αρρώστιες που πρέπει να παίρνετε φάρμακα στην εγκυμοσύνη (βάλτε κύκλο)
 1. σάκχαρο
 2. πίεση
 3. φλεβίτιδα
 4. επιληψία
 5. θυρεοειδή

16. Πήρατε φάρμακα στην εγκυμοσύνη με δική σας απόφαση;
 ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
17. Πήρατε φάρμακα στην εγκυμοσύνη που σας είπε κάποια φίλη σας;
 ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
18. Στην εγκυμοσύνη ποια από τα παρακάτω φάρμακα γνωρίζετε ότι είναι επικίνδυνα για το έμβρυο; (Βάλτε κύκλο στα φάρμακα που ξέρετε).
1. οι βιταμίνες
 2. οι ορμόνες
 3. τα αντισυλληπτικά
 4. το ασβέστιο
 5. τα αντιβιοτικά
 6. τα παυσίπονα
 7. τα ηρεμιστικά
 8. τα διουρητικά
 9. τα ναρκωτικά
 10. τα ψυχοφάρμακα
 11. τα φάρμακα για τον καρκίνο
 12. τα φάρμακα για την πίεση
 13. τα φάρμακα για το σάκχαρο
 14. τα φάρμακα για τον θυρεοειδή
 15. τα φάρμακα για τους σπασμούς
 16. τα φάρμακα για τη φλεβίτιδα
19. Το κάπνισμα είναι επικίνδυνο για το έμβρυο;
 ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
20. Τα οινόπνευμα είναι επικίνδυνα για το έμβρυο;
 ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
21. Ο καφές είναι επικίνδυνος για το έμβρυο;
 ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐
22. Ποιος σας ενημέρωσε ότι αν πάρετε φάρμακα στην εγκυμοσύνη είναι επικίνδυνα για το έμβρυο; (Βάλτε κύκλο στην κυριότερη πηγή ενημέρωσή σας).
1. η μητέρα σας
 2. η τηλεόραση - το ραδιόφωνο
 3. η φίλη σας
 4. η νοσηλεύτρια
 5. η μαία
 6. το διάβασα

7. ο γυναικολόγος σας
8. ο φαρμακοποιός σας
9. καμιά πληροφόρηση

23. Ποια από τα παρακάτω προβλήματα προκαλεί το κάπνισμα στο έμβρυο; (Βάλτε κύκλο σε όσα ξέρετε).

1. αναιμία
2. μικρό βάρος γέννησης
3. αποβολή του εμβρύου
4. πρόωρο τοκετό
5. ίκτερο
6. σπασμούς
7. το μικρό αρρωσταίνει συνέχεια
8. δεν προκαλεί τίποτα

24. Ποια από τα παρακάτω προβλήματα προκαλούν τα οινόπνευματώδη στο έμβρυο; (Βάλτε σε κύκλο όσα ξέρετε).

1. ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου
2. νοητική καθυστέρηση
3. προβλήματα στη σωματική ανάπτυξη
4. προβλήματα συμπεριφοράς μετά τη γέννηση
5. ανεγκεφαλία
6. υδροκέφαλο
7. κήλη
8. λυκόστομα
9. δεν προκαλούν τίποτα

25. Ποια από τα παρακάτω προβλήματα προκαλούν τα ναρκωτικά στο έμβρυο; (Βάλτε σε κύκλο όσα ξέρετε).

1. το σύνδρομο αποστήρησης στο νεογέννητο
2. πρόωρο τοκετό
3. αιφνίδιο θάνατο στο νεογέννητο
4. κρυπορχία
5. υδρονέφρωση
6. προβλήματα στο σκελετό (κόκκαλα) του εμβρύου
7. πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα
8. δύσπνοια
9. ίκτερο
10. δεν προκαλούν τίποτα

26. Ποιες από τις παρακάτω εξετάσεις είναι επικίνδυνες για το έμβρυο;
(Βάλτε σε κύκλο ποιες εξετάσεις ξέρετε).

1. οι υπέρηχοι
2. η γενική αίματος
3. οι ακτινογραφίες
4. η γενική ούρων
5. το καρδιογράφημα
6. ο βαριούχος υποκλυσμός
7. η ουρηθροκυστεογραφία
8. καμία από τις παραπάνω

27. Καπνίζεται στην εγκυμοσύνη;

NAI ☐ OXI ☐

28. Εάν ναι πόσα τσιγάρα καπνίζετε την ημέρα;

29. Πίνετε οινοπνευματώδη στην εγκυμοσύνη;

NAI ☐ OXI ☐

30. Εάν ναι γράψτε τι ποτά πίνετε

31. Πόσα ποτήρια πίνετε

1. την ημέρα
2. την εβδομάδα
3. το μήνα

32. Πίνετε καφέ στην εγκυμοσύνη;

NAI ☐ OXI ☐

33. Εάν ναι γράψτε τι καφέ πίνετε

34. Πόσους καφέδες πίνετε την ημέρα

35. Ποια από τα παρακάτω φάρμακα πήρατε στην εγκυμοσύνη με συνταγή
γιατρού; (Βάλτε κύκλο στα φάρμακα που πήρατε).

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1. στεντόν | 8. λοναρίντ |
| 2. δάλιουμ | 9. βομέξ |
| 3. στρεπτομυκίνη | 10. διπραμυσίνη |
| 4. ερυθρομυκίνη | 11. γκαρντενάλ |
| 5. αμοξίλ | 12. μπισολδόν |
| 6. ασπιρίνη | 13. αλντομέτ |
| 7. ντεπόν | 14. κλομφαίνη |
| | 15. μενταμόλ |

36. Ποια από τα παρακάτω φάρμακα πήρατε στην εγκυμοσύνη χωρίς τη συνταγή γιατρού; (Βάλτε κύκλο στα φάρμακα που πήρατε).

1. στεντόν
2. δάλιουμ
3. στρεπτομυκίνη
4. ερυθρομυκίνη
5. αμοξίλ
6. ασπιρίνη
7. ντεπόν
8. λοναρίντ
9. δομέξ
10. διπραμυσίνη
11. γκαρντενάλ
12. μπισολδόν
13. αλντομέτ
14. κλομφαίνη
15. μενταμόλ

37. Πόσους υπέρηχους κάνατε στην εγκυμοσύνη;

38. Πόσες ακτινογραφίες κάνατε στην εγκυμοσύνη;

39. Τι ακτινογραφίες κάνατε;

40. Πότε γίνεται η αμνιοπαρακέντηση; (Βάλτε σε κύκλο όσα ξέρετε)

1. όταν υπάρχει άλλο παιδί με πρόβλημα στην οικογένεια
2. για να δούμε αν το παιδί είναι καθυστερημένο (σύνδρομο Down)
3. για να δούμε το φύλο του παιδιού
4. όταν η ηλικία της εγκύου είναι πάνω από 35
5. για τη διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο
6. δεν ξέρω

41. Ποιος σας ενημέρωσε για την αμνιοπαρακέντηση; (Βάλτε κύκλο στην απάντησή σας).

1. ο σύζυγός σας
2. η φίλη σας
3. ο γυναικολόγος σας
4. η μαία
5. η μητέρα σας
6. από μόνη σας
7. καμία πληροφόρηση