

## Gebelikte Parasetamol (Asetaminofen) Kullanımı Güvenli mi?

Fazilet Şen<sup>1</sup>

### Özet

Gebelikte ilaç kullanımı oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Kişiler arası genetik farklılıklar ve gebelik sürecinde oluşan fizyolojik değişiklikler kullanılan ilacın anne ve fetüse muhtemel etkilerini ön görülemez hale getirmektedir. Analjezikler, vitaminlerden sonra gebeliğin tüm trimesterlerinde en yaygın kullanılan preparatlardır. Parasetamol (asetaminofenin; asetil-p-aminofenol, APAP), birçok ülkede gebelik sırasında en sık kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır. APAP'ın gebelikte kullanımı yıllardır güvenli olarak nitelendirilse de; çalışmalardan elde edilen son veriler nadir de olsa kriptorşidizm, düşük zekâ düzeyi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve nörobilişsel gelişim bozukluklarında artış ile ilişkilendirmiştir. Bu bozuklukların, çok yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıktığı; gerekli durumlarda kısa süreli ve uygun dozda kullanımın bu riskleri arttırmadığı tespit edilmiştir. Gebelikte tedavi edilmeyen maternal yüksek ateşin; nöral tüp defekti, yarı damak ve konjenital kalp hastalığı gibi olumsuz fetal etkilere neden olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle gerekli durumlarda etkili en düşük dozda ve kısa süreli APAP kullanımı anne ve fetüsün sağlığı için önemlidir. Ancak gebelikte APAP'ın rutin kullanımından kaçınılmalıdır.

### 1. Gebelikte İlaç Kullanımı

Gebelikte ilaç kullanımı oldukça yaygın olup, gebe kadınların yüzde doksani gebelikte en az bir ilaç kullanmaktadır (Sheffield ve ark., 2014). Yüksek gelirli ülkelerde, beş gebeden dördüne gebelik sırasında bir veya daha fazla ilaç reçete edilmektedir (Daw ve ark., 2011). Bunun yanında, birçok gebenin reçetesiz preparatları hekimlere danışmadan kullandıkları saptanmıştır (Glover ve ark., 2003). Ancak ilaçların gebelikte kullanımının;

1 Arş. Gör. Dr. Fazilet ŞEN, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, faziletсен@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-8433-1194

güvenliği, dozajı ve uzun vadeli etkileri konusundaki bilgi yetersizlikleri endişe uyandırmaktadır.

Gebelikte ilaç kullanımı; bir yandan tedavinin gerekliliği, öte yandan olası teratojen etkiler nedeniyle oldukça zor bir süreçtir. Teratojenlere karşı duyarlılık embriyofetal gelişim evresine göre değişmekte olup, gebenin ilacı hangi trimesterde aldığı büyük önem arz etmektedir (Şen ve ark., 2021). Bu açıdan en hassas dönem olan ilk trimesterdeki organogenez döneminde, gebelerin %80'inin en az bir ilaç kullandığı tespit edilmiştir (Sheffield ve ark., 2014). Organogenez dönemindeki teratojen etkiler ciddi malformasyonlara sebep olabilmektedir. Bunu takip eden fetal dönemdeki problemler ise büyüme ve gelişme geriliği, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi yapısal ve fonksiyonel bulgulara neden olmaktadır (Şen ve ark., 2021).

Gebelikte gerçekleşen fizyolojik değişiklikler, anne ve fetüsün genetik özellikleri, eş zamanlı başka bir kimyasala maruziyet ve annenin kronik hastalıkları ilaçların farmakokinetiğini etkileyerek öngörülemez teratojenik özellikler göstermesine sebep olmaktadır. Bu durum her bir hastanın kendi nezdinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Şen ve ark., 2021).

Hali hazırda çok az sayıda ilacın gebeler tarafından kullanımı optimize edilmiş olup ilaçların %98'inin gebelik ve emzirme dönemindeki farmakokinetik ve güvenlik verileri mevcut değildir (Adam ve ark., 2011; McCormack ve Best, 2014). İlacın embriyo-fetal gelişim üzerindeki olası etkisine ilişkin etik kaygılar nedeniyle gebe kadınlar genellikle klinik araştırmaların dışında tutulmaktadır. Ayrıca obstetrik durumlara yönelik ilaç geliştirme konusunda şaşırtıcı bir yatırım eksikliği mevcuttur. Bu durum önemli bir halk sağlığı sorunudur (Alsmadi ve Idkaidek, 2018).

## **2. Gebelikte Parasetamol Kullanımı**

Analjezikler, vitaminlerden sonra gebeliğin tüm trimesterlerinde en yaygın kullanılan preparatlardır (Kennedy, 2011). Aspirin, parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) gibi analjeziklerin reçetesiz erişilebilir olması, bu ilaçların gebelikte kullanımı yaygınlaştırmaktadır (Black ve ark., 2019). Parasetamol (asetaminofen; asetil-p-aminofenol, APAP), birçok ülkede gebelik sırasında en sık kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır (Headley ve ark., 2004). Özellikle diğer NSAI'lerin gebeliğin üçüncü trimesterinde kontraendike olması APAP'a olan ilgiyi artırmıştır (Li ve ark., 2018). Dünya çapında gebelerin %50'sinden fazlasının APAP kullandığı tahmin edilmektedir (Bauer ve ark., 2021).

APAP, Morse tarafından 1878'de sentezlenmesinin ardından ilk kez 1893'te Von Mering tarafından ateş düşürücü/analjezik olarak kullanıma sunulmuştur (Przybyła ve ark., 2021). APAP'ın analjezik ve antipiretik etki mekanizmaları hâla tam olarak anlaşılammıştır. Ancak temel olarak prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenazları inhibe ederek etkinlik göstermektedir (Graham ve ark., 2005). Klinik çalışmalar APAP'ın serotonerjik mekanizmaları inhibe ettiğini göstermiştir (Pickering ve ark., 2008). Ayrıca deneysel çalışmalarda APAP metabolitlerinin serotonerjik, opioidlerjik, vanilloid ve kanabinoid reseptörleri etkilediği tespit edilmiştir (Högstätt ve ark., 2005; Andersson ve ark., 2011; Graham ve ark., 2013).

Gebelerde yüksek ateş ve ağrı tedavisinde APAP kullanımı otoriteler tarafından önerilmektedir (SMFM, 2017; ACOG 2018). Akut migrenin başlangıç tedavisinde ve sezaryen doğumu takiben ağrının giderilmesinde APAP tedavisi uygulanmaktadır (ACOG, 2019; ACOG, 2022). Ayrıca; kas ağrısı, sırt ağrısı ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde gebelerin reçetesiz olarak ulaşabildikleri APAP'ı tercih ettikleri tespit edilmiştir (Bandoli ve ark., 2020).

APAP'ın plasentayı ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği bilinmektedir (Levy ve ark., 1975; Koehn ve ark., 2019). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilaçları gebelikte kullanımına göre; A, B, C, D ve X güvenlik kategorilerine ayırmıştır. A'dan X'e gittikçe güvenlik profili düşmektedir. FDA, APAP'ın gebelikte kullanım kategori 'B' yani; gebelerde kullanımı güvenli olarak bildirilmiştir (Servey ve Chang, 2014). Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında APAP kullanımının majör konjenital malformasyon riskinde artış yapmadığını göstermiştir. Ayrıca gebelikte gerekli durum ve önerilen dozlarda APAP kullanımının, spontan düşük veya ölü doğum riskinde artış yapmadığı; ancak tedavinin geciktirilmesine bağlı yüksek doz APAP uygulanmasının fetal ölüm veya spontan düşüğe artışa sebep olduğu saptanmıştır (Li ve ark., 2003; Rebordosa ve ark., 2009; Riggs ve ark., 1989).

APAP gebelikte kullanımı yıllardır güvenli olarak nitelendirilse de; son veriler nadir de olsa kriporşidizm, düşük zekâ düzeyi (IQ, intelligence quotient), dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve nörobilişsel gelişim bozukluklarında artış ile ilişkilendirmiştir (Bauer,ve ark., 2021). Bu durumun daha çok yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda ortaya çıktığı; etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanımda ise riskin artmadığı bildirilmiştir.

Gebelikte farmakoterapiden uzaklaşılması her zaman arzu edilen bir durum değildir. Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen anne hastalığı,

teratojenik etkilere neden olarak anne sağlığını veya embiyo-fetal gelişimi bozabilmektedir (Lai ve ark., 2019). Örneđin; gebelikte yüksek ateş şikayeti, nöral tüp defekti, yarık damak ve konjenital kalp hastalıkları gibi olumsuz fetal etkilere neden olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ( Li ve ark., 2007; Wang ve ark., 2014; Graham, 2020). APAP ile yapılan maternal antipiretik tedavinin, ise bu riskleri azaltarak anne ve bebeğini koruduğu tespit edilmiştir (Dreier ve ark., 2014).

## **2.1. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Ürogenital Gelişim Üzerine Potansiyel Etkileri**

Yapılan son çalışmalarda, fetal yaşamdan yetişkinliğe kadar süren ürogenital sistem gelişimini, gebelikte APAP kullanımının olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Kristensen ve ark., 2016; Konkel, 2018). Dünyanın farklı yerlerinden 130.000'den fazla çocuğun değerlendirildiği kohort çalışmalarında, intrauterin APAP maruziyetinin fetüste ürogenital gelişim problemlerine neden olduğunu tespit edilmiştir (Bauer,ve ark., 2021). Erkek bebeklerde inmemiş testis (kriptorşidizm) (Jensen ve ark., 2010; Kristensen ve ark., 2011; Snijder ve ark., 2012), anogenital mesafenin (AGD) azalması (Fisher ve ark., 2016; Lind ve ark., 2017) ve hipospadias (Rebordosa ve ark., 2008; Feldkamp ve ark., 2010; Lind ve ark., 2013; Interrante ve ark., 2017) gibi problemler görülürken; dişi bebeklerde çocukluk döneminde erken puberte problemi bildirilmiştir (Ernst ve ark., 2019).

Kriptorşidizm riskinin çoğunlukla, birinci trimesterin sonlarından ikinci trimesterin başlarına kadar süren APAP maruziyetini (>2 hafta) takiben görüldüğu fark edilmiştir. Bu periodun, testisin skrotal göçü için kritik zaman pencereleriyle tutarlı olduğu bildirilmiştir Dolayısıyla bu veriler, annenin APAP kullanımının zamanlaması ve süresinin kritik faktörler olduğunu ve kısa süreli APAP kullanımının sınırlı risk taşıyabileceğini göstermektedir (Fisher ve ark., 2016; Kristensen ve ark., 2016).

Anüs ile penis tabanı arasındaki mesafe (AGD), cinsel organların erkeksileşme derecesinin bir göstergesidir (Fisher ve ark., 2016; Lind ve ark., 2017; Schwartz ve ark., 2019; Zafeiri ve ark., 2021). Erkek çocuklarda, AGD dâhil erkek üreme gelişiminin gerçekleştiği zamana denk gelen, gebeliğin 8-14. haftaları sırasında APAP'a maruz kalmanın azalmış AGD ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Welsh ve ark., 2008; Fisher ve ark., 2016).

Hem azalmış AGD hem de kriptorşidizm yetişkinlik dönemi üreme bozuklukları açısından risk arz etmektedir (Skakkebaek ve ark., 2013). Ayrıca APAP kullanan yetişkin erkeklerin, testosteron üretiminin azaldığını ve DNA parçalanması gibi sperm anormalliklerinin bulunduğunu da ileri

sürmektedir (Smarr ve ark., 2016; Smarr ve ark., 2017). Yapılan *ex vivo* bir çalışmada yetişkin testislerin APAP'a maruz bırakılmış ve testosteron üretiminin olumsuz etkilendiği göstermiştir (Albert ve ark., 2013). Bu durum intrauterin APAP maruziyetinin erkeksileşme üzerine olumsuz etkilediğini açıklar niteliktedir.

APAP'ın dişi üreme sistemine etkisinin araştırıldığı bir kohort çalışması, intrauterin APAP maruziyeti ile dişi bebeklerin çocukluk döneminde ergenliğe erken girmesi arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Çalışmada ilaç maruziyeti olan çocuklarda ergenlik gelişimi belirteçleri olan kasık ve koltuk altı kıllanmasının daha erken yaşlarda başladığı ortaya konmuştur (Ernst ve ark., 2019).

Prostaglandinler, hem erkek hem de dişi gonadal gelişiminde fizyolojik öneme sahip bir lipid grubudur. Bu durum APAP'ın bazı olumsuz ürogenital etkilerini neden olduğu prostoglandin sentez inhibisyonu yoluyla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (Adams ve McLaren, 2002; Amateau ve McCarthy, 2004).

Hayvan çalışmalarında, fetal APAP maruziyetinin, androjeni azaltarak erkek ürogenital sistem bozukluklarına neden olduğu; dişi farelerde ise yumurtalık gelişiminin bozulduğu deneysel olarak gösterilmiştir (Kristensen ve ark., 2016; Rossitto ve ark., 2019).

## **2.2. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Nörobilişsel Gelişim Üzerine Potansiyel Etkileri**

Nörobilişsel gelişim açısından kritik dönemler olan; intrauterin dönem, bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde yaşanan sorunlar nöropsikiyatrik problemlere yol açmaktadır (Raganova ve ark., 2019; Rice ve Barone, 2000). Gelişmekte olan insan beyni, toksik kimyasallara karşı oldukça savunmasızdır. Bazı kimyasalların düşük dozlarda maruziyeti bile kalıcı beyin hasarlarına neden olabilmektedir (Grandjean ve Landrigan, 2014).

Doğum öncesi APAP maruziyeti ile olumsuz nörobilişsel gelişim arasındaki ilişkiler, dünyanın farklı yerlerinden 220.000'den fazla anne ve çocuğu içeren birçok çalışma ile değerlendirilmiştir (Bauer, ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, intrauterin APAP maruziyetinin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve ilişkili davranış bozuklukları başta olmak üzere (Liew ve ark., 2014; Ystrom ve ark., 2017), otizm spektrum bozukluğu (OSB) (Avella-Garcia ve ark., 2016; Liew ve ark., 2016a), dil becerilerinde gecikme (Bornehag ve ark., 2018), düşük IQ (Liew ve ark., 2016b) ve serebral palsi (Petersen ve ark., 2018) gibi bazı nörobilişsel gelişim bozukluklarının görülme riskini artırabileceğini göstermiştir.

2013 yılında yapılan bir çalışmada, gebelikte uzun süreli APAP kullanımının, 3 yaş grubu çocukların nörobilişsel gelişimi üzerine etkisi değerlendirildi. İntrauterin dönemde APAP'a 28 günden fazla maruz kalan çocukların kaba motor gelişimi, iletişim kurma becerileri ve aktivite düzeylerinin, maruz kalmayan çocuklara kıyasla daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 28 günden daha kısa süre APAP kullananlarda da benzer bulguların olduğu ancak semptomların şiddetli olmadığı bildirilmiştir (Brandlistuen ve ark., 2013).

Norveç'te yapılan bir çalışmada ise intrauterin dönemde 28 günden uzun APAP kullanımının çocuklarda, motor bozukluklar ve iletişim sorunları açısından riski artırırken; daha kısa süreli kullanımın riski artırmadığı gösterilmiştir (Vlenteric ve ark., 2016). Danimarka'da yapılan kohort çalışmasında, APAP kullanan gebelerin çocuklarında DEHB veya hiperkinetik bozukluk (HKB) gelişme riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca APAP kullanım süresi uzadığında bulguların şiddetlendiği bildirilmiştir (Liew ve ark., 2014). İspanya'da 2644 anne ve bebeğinin değerlendirildiği başka bir kohort çalışmasında, annelerin %40'ının gebelikte APAP kullandığını tespit edilmiştir. Bu annelerin bebeleri 1 ve 5 yaşlarına geldiğinde yapılan değerlendirmeler hem erkek hem de kız çocuklarında hiperaktivite/dürtüsellik görülme riskinin daha yüksek olduğunu; ayrıca erkek çocuklarda otizm görülme oranının arttığını göstermiştir (Avella-Garcia ve ark., 2016).

2017 yılında Norveç'te yapılan bir araştırmada ise ateş ve enfeksiyonlar için annenin 22-28 gün boyunca APAP kullanımı DEHB gelişme riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak 8 günden kısa süreli kullanımın DEHB ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ystrom ve ark., 2017). Başka bir çalışmada gebelikte 20 haftadan uzun süre APAP kullanımının OSB veya HKB'li infantil otizm riskini neredeyse iki kat artırdığı saptanmıştır (Liew ve ark., 2016a).

Öte yandan, gebelikte yüksek ateş şikâyeti ile OSB ilişkisi incelemiş; yüksek ateş şikâyeti olan gebelerden APAP tedavisi almayanların çocuklarında OSB görülme riskinin kullananların çocuklarına oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum APAP'ın yüksek ateş durumunda OSB karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (Hornig ve ark., 2017).

APAP kullanımı ve düşük IQ ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; özellikle 1. ve 2. trimesterde yüksek ateş şikâyeti olmaksızın APAP kullanan annelerin daha düşük IQ'lu çocuklara sahip olduğu, annelerin antipiretik olarak APAP alması durumunda ise IQ puanlarının etkilenmediği tespit edilmiştir (Liew ve ark., 2016b).

### 2.3. Gebelikte Parasetamol Kullanımının Solunum ve Dolaşım Sistemleri Üzerine Potansiyel Etkileri

Gebeliklik sırasında APAP kullanımı çocukluk çağı astımı veya wheezingi ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (Shaheen ve ark., 2002; Evers ve ark., 2011; Magnus ve ark., 2016; Liu ve ark., 2016). Ancak başka bir çalışma ise gebelikte APAP kullanımının çocukluk çağı astımı için koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Kang ve ark., 2009). Çelişkili sonuçlar nedeniyle intrauterin APAP maruziyeti ile astım semptomları arasında bir ilişki olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır.

Üçüncü trimesterde NSAİ ilaç kullanımı duktus arteriyozus daralması ile ilişkilendirilmiştir (Koren ve ark., 2006). Ancak mevcut verilere göre, önerilen dozlarda kısa süreli APAP kullanımı duktus arteriyozus daralması ile ilişkilendirilememiştir (Allegaert ve ark., 2019; Dathe ve ark., 2019; Hauben ve ark., 2021; Hutson ve ark., 2021).

### 3. Sonuç ve Öneriler

Parasetamolün (Asetaminofen, APAP), gebelikte kullanımı güvenli olarak kabul edilse de, son veriler bu değerlendirmenin değişmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle ürogenital ve nöroblışsel gelişimin olduğu periodlarda uzun süreli APAP kullanımı; kriptorşidizm, düşük IQ ve DEHB gibi problemlerle ilişkilendirilirken, gerekli durumlarda kısa süreli kullanımı bu tür risklere neden olmamaktadır. Ayrıca maternal antipretik etkiler için kullanımı yüksek ateşin neden olduğu konjenital anomalilere (nöral tüp defekti, yarı damak ve konjenital kalp defekti) karşı koruyucu etkiye sahiptir.

Kişiler arası genetik farklılıklar, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler, ek hastalıklar ve kombine ilaç tedavileri gebelikte ilaç kullanımının muhtemel etkilerini ön görülemez hale getirmektedir. Bu nedenle APAP'ın gebelikte rutin kullanımından kaçınılması, yalnızca gerekli durumlarda annenin ve fetüsün sağlığını korumak için etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

Gebelikte APAP ve diğer ilaçların kullanımı hakkında daha geniş ve optimize verilere sahip olabilmek için kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle; gebe kadınların klinik çalışmalara güvenli bir şekilde katılımını artırmak, gebelikte ilaç kullanımı hakkında kaliteli bilgi elde etmek ve obstetrik durumlar için yeni tıbbi ürün geliştirmeyi teşvik etmek için yeterli yatırım ve mevzuata ciddi ihtiyaç vardır.



## Kaynaklar

- ACOG. Clinical Practice Guideline No. 3: Headaches in Pregnancy and Postpartum (2022). *Obstetrics and gynecology*, 139(5), 944–972.
- ACOG. Committee Opinion No. 753: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza (2018). *Obstetrics and gynecology*, 132(4), e169–e173.
- ACOG. Practice Bulletin No. 209: American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics (2019). Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstetrics and gynecology*, 133(3), e208–e225.
- Adam, M. P., Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2011). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 157, No. 3, pp. 175-182). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Adams, I. R., & McLaren, A. (2002). Sexually dimorphic development of mouse primordial germ cells: switching from oogenesis to spermatogenesis.
- Albert, O., Desdoits-Lethimonier, C., Lesné, L., Legrand, A., Guillé, F., Bensalah, K., ... & Jégou, B. (2013). Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Human reproduction*, 28(7), 1890-1898.
- Allegaert, K., Mian, P., Lapillonne, A., & van den Anker, J. N. (2019). Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 85(1), 245–251.
- Alsmadi, M. T. M., & Idkaidek, N. (2018). Optimization of drugs pharmacotherapy during pregnancy using physiologically based pharmacokinetic models-an update. *Current Drug Metabolism*, 19(12), 972-978.
- Amateau, S. K., & McCarthy, M. M. (2004). Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nature neuroscience*, 7(6), 643-650.
- Andersson, D. A., Gentry, C., Alenmyr, L., Killander, D., Lewis, S. E., Andersson, A., ... & Zygmunt, P. M. (2011). TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Nature communications*, 2(1), 551.
- Avella-Garcia, C. B., Julvez, J., Fortuny, J., Rebordosa, C., García-Esteban, R., Galán, I. R., Tardón, A., Rodríguez-Bernal, C. L., Iñiguez, C., Andiarana, A., Santa-Marina, L., & Sunyer, J. (2016). Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *International journal of epidemiology*, 45(6), 1987–1996.



- Bandoli, G., Palmsten, K., & Chambers, C. (2020). Acetaminophen use in pregnancy: Examining prevalence, timing, and indication of use in a prospective birth cohort. *Paediatric and perinatal epidemiology*, *34*(3), 237-246.
- Bauer, A. Z., Swan, S. H., Kriebel, D., Liew, Z., Taylor, H. S., Bornehag, C. G., ... & Kristensen, D. M. (2021). Paracetamol use during pregnancy—a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(12), 757-766.
- Black, E., Khor, K. E., Kennedy, D., Chutatape, A., Sharma, S., Vancaille, T., & Demirkol, A. (2019). Medication use and pain management in pregnancy: a critical review. *Pain Practice*, *19*(8), 875-899.
- Bornehag, C. G., Reichenberg, A., Hallerback, M. U., Wikstrom, S., Koch, H. M., Jonsson, B. A., & Swan, S. H. (2018). Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *European psychiatry*, *51*, 98-103.
- Brandlistuen, R. E., Ystrom, E., Nulman, I., Koren, G., & Nordeng, H. (2013). Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *International journal of epidemiology*, *42*(6), 1702-1713.
- Dathe, K., Frank, J., Padberg, S., Hultsch, S., Meixner, K., Beck, E., Meister, R., & Schaefer, C. (2019). Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *126*(13), 1560-1567.
- Daw, J. R., Hanley, G. E., Greyson, D. L., & Morgan, S. G. (2011). Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *20*(9), 895-902.
- Dreier, J. W., Andersen, A. M. N., & Berg-Beckhoff, G. (2014). Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics*, *133*(3), e674-e688.
- Ernst, A., Brix, N., Lauridsen, L. L., Olsen, J., Parner, E. T., Liew, Z., ... & Ramlau-Hansen, C. H. (2019). Acetaminophen (paracetamol) exposure during pregnancy and pubertal development in boys and girls from a nationwide puberty cohort. *American Journal of Epidemiology*, *188*(1), 34-46.
- Eyers, S., Weatherall, M., Jefferies, S., & Beasley, R. (2011). Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, *41*(4), 482-489.
- Feldkamp, M. L., Meyer, R. E., Krikov, S., & Botto, L. D. (2010). Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstetrics & Gynecology*, *115*(1), 109-115.

- Fisher, B. G., Thankamony, A., Hughes, I. A., Ong, K. K., Dunger, D. B., & Acerini, C. L. (2016). Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Human Reproduction*, *31*(11), 2642-2650.
- Glover, D. D., Amonkar, M., Rybeck, B. F., & Tracy, T. S. (2003). Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *American journal of obstetrics and gynecology*, *188*(4), 1039-1045.
- Graham Jr, J. M. (2020). Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth defects research*, *112*(12), 943-952.
- Graham, G. G., & Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American journal of therapeutics*, *12*(1), 46-55.
- Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, *21*, 201-232.
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The lancet neurology*, *13*(3), 330-338.
- Hauben, M., Bai, S., Hung, E., Lobello, K., Tressler, C., & Zucal, V. P. (2021). Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction/closure: comprehensive signal evaluation using the Austin Bradford Hill criteria. *European journal of clinical pharmacology*, *77*(7), 1019-1028.
- Headley, J., Northstone, K., Simmons, H., Golding, J., & ALSPAC Study Team. (2004). Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European journal of clinical pharmacology*, *60*, 355-361.
- Högstätt, E. D., Jönsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., ... & Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(36), 31405-31412.
- Hornig, M., Bresnahan, M. A., Che, X., Schultz, A. F., Ukaigwe, J. E., Eddy, M. L., Hirtz, D., Gunnes, N., Lie, K. K., Magnus, P., Mjaaland, S., Reichborn-Kjennerud, T., Schjølberg, S., Øyen, A. S., Levin, B., Susser, E. S., Stoltenberg, C., & Lipkin, W. I. (2018). Prenatal fever and autism risk. *Molecular psychiatry*, *23*(3), 759-766.
- Hutson, J. R., Lurie, A., Eastabrook, G., de Vrijer, B., & Garcia-Bournissen, F. (2021). Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus—a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature. *American journal of obstetrics & gynecology* *MF*, *3*(1), 100288.

- Interrante, J. D., Ailes, E. C., Lind, J. N., Anderka, M., Feldkamp, M. L., Werler, M. M., ... & Study, T. N. B. D. P. (2017). Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. *Annals of epidemiology*, 27(10), 645-653.
- Jensen, M. S., Rebordosa, C., Thulstrup, A. M., Toft, G., Sørensen, H. T., Bonde, J. P., ... & Olsen, J. (2010). Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*, 779-785.
- Kang, E. M., Lundsberg, L. S., Illuzzi, J. L., & Bracken, M. B. (2009). Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstetrics and gynecology*, 114(6), 1295.
- Kennedy, D. (2011). Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Australian prescriber*, 34(1).
- Koehn, L., Habgood, M., Huang, Y., Dziegielewska, K., & Saunders, N. (2019). Determinants of drug entry into the developing brain. *F1000Research*, 8.
- Konkel, L. (2018). Reproductive headache? Investigating acetaminophen as a potential endocrine disruptor.
- Koren, G., Florescu, A., Costei, A. M., Boskovic, R., & Moretti, M. E. (2006). Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(5), 824-829.
- Kristensen, D. M., Hass, U., Lesné, L., Lottrup, G., Jacobsen, P. R., Desdouts-Lethimonier, C., ... & Leffers, H. (2011). Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human reproduction*, 26(1), 235-244.
- Kristensen, D. M., Mazaud-Guittot, S., Gaudriault, P., Lesné, L., Serrano, T., Main, K. M., & Jégou, B. (2016). Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(7), 381-393.
- Lai, T., Xiang, L., Liu, Z., Mu, Y., Li, X., Li, N., ... & Zhu, J. (2019). Association of maternal disease and medication use with the risk of congenital heart defects in offspring: a case-control study using logistic regression with a random-effects model. *Journal of Perinatal Medicine*, 47(4), 455-463.
- Levy, G., Garrettson, L. K., & Soda, D. M. (1975). Evidence of placental transfer of acetaminophen. *Pediatrics*, 55(6), 895-895.
- Li, D. K., Ferber, J. R., Odouli, R., & Quesenberry, C. (2018). Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(3), 275-e1.
- Li, D. K., Liu, L., & Odouli, R. (2003). Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7411), 368.

- Li, Z., Ren, A., Liu, J., Pei, L., Zhang, L., Guo, Z., & Li, Z. (2007). Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 79(4), 295-300.
- Liew, Z., Ritz, B., Rebordosa, C., Lee, P. C., & Olsen, J. (2014). Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA pediatrics*, 168(4), 313-320. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>
- Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., & Olsen, J. (2016a). Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 9(9), 951-958.
- Liew, Z., Ritz, B., Virk, J., Arah, O. A., & Olsen, J. (2016b). Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(6), 912-918.
- Lind, D. V., Main, K. M., Kyhl, H. B., Kristensen, D. M., Toppari, J., Andersen, H. R., ... & Jensen, T. K. (2017). Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Human reproduction*, 32(1), 223-231.
- Lind, J. N., Tinker, S. C., Broussard, C. S., Reefhuis, J., Carmichael, S. L., Honein, M. A., ... & National Birth Defects Prevention Study. (2013). Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(7), 783-793.
- Liu, X., Liew, Z., Olsen, J., Pedersen, L. H., Bech, B. H., Agerbo, E., ... & Li, J. (2016). Association of prenatal exposure to acetaminophen and coffee with childhood asthma. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25(2), 188-195.
- Magnus, M. C., Karlstad, Ø., Håberg, S. E., Nafstad, P., Davey Smith, G., & Nystad, W. (2016). Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *International journal of epidemiology*, 45(2), 512-522.
- McCormack, S. A., & Best, B. M. (2014). Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Frontiers in pediatrics*, 2, 9.
- Petersen, T. G., Liew, Z., Andersen, A. M. N., Andersen, G. L., Andersen, P. K., Martinussen, T., ... & Strandberg-Larsen, K. (2018). Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. *International journal of epidemiology*, 47(1), 121-130.
- Pickering, G., Estève, V., Lorient, M. A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84(1), 47-51.

- Przybyła, G. W., Szychowski, K. A., & Gmiński, J. (2021). Paracetamol—An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48(1), 3-19.
- Raganova, A., Petrova, M., Gazova, A., Kriska, M., & Kristova, V. (2019). Drug usage analysis in pregnant women. *Bratislava Medical Journal/Bratislavske Lekarske Listy*, 120(11).
- Rebordosa, C., Kogevinas, M., Bech, B. H., Sørensen, H. T., & Olsen, J. (2009). Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *International journal of epidemiology*, 38(3), 706–714.
- Rebordosa, C., Kogevinas, M., Horváth-Puhó, E., Nørgård, B., Morales, M., Czeizel, A. E., ... & Olsen, J. (2008). Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(2), 178-e1.
- Rice, D., & Barone Jr, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*, 108(suppl 3), 511-533.
- Riggs, B. S., Bronstein, A. C., Kulig, K., Archer, P. G., & Rumack, B. H. (1989). Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 74(2), 247–253.
- Rossitto, M., Ollivier, M., Déjardin, S., Pruvost, A., Brun, C., Marchive, C., ... & Boizet-Bonhoure, B. (2019). In utero exposure to acetaminophen and ibuprofen leads to intergenerational accelerated reproductive aging in female mice. *Communications Biology*, 2(1), 310.
- Schwartz, C. L., Christiansen, S., Vinggaard, A. M., Axelstad, M., Hass, U., & Svingen, T. (2019). Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Archives of Toxicology*, 93(2), 253-272.
- Servey, J., & Chang, J. (2014). Over-the-counter medications in pregnancy. *American family physician*, 90(8), 548-555.
- Shaheen, S. O., Newson, R. B., Sherriff, A., Henderson, A. J., Heron, J. E., Burney, P. G. J., ... & ALSPAC Study Team. (2002). Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*, 57(11), 958-963.
- Sheffield, J. S., Siegel, D., Mirochnick, M., Heine, R. P., Nguyen, C., Bergman, K. L., ... & Nesin, M. (2014). Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clinical infectious diseases*, 59(suppl\_7), S437-S444.
- Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., Buck Louis, G. M., Toppari, J., Andersson, A. M., Eisenberg, M. L., ... & Juul, A. (2016). Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiological reviews*, 96(1), 55-97.

- Smarr, M. M., Grantz, K. L., Sundaram, R., Maisog, J. M., Honda, M., Kannan, K., & Buck Louis, G. M. (2016). Urinary paracetamol and time-to-pregnancy. *Human Reproduction*, 31(9), 2119-2127.
- Smarr, M. M., Kannan, K., Chen, Z., Kim, S., & Buck Louis, G. M. (2017). Male urinary paracetamol and semen quality. *Andrology*, 5(6), 1082-1088.
- SMFM: Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org (2017). Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(3), B14-B15.
- Snijder, C. A., Kortenkamp, A., Steegers, E. A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Hass, U., & Burdorf, A. (2012). Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Human Reproduction*, 27(4), 1191-1201.
- Şen, F., Geygüç N., Korkut, O. & Aksöz, E. (2021). Gebelikte İlaç Kullanımı İle İlgili Sınıflandırma Sistemleri Ve Mevcut Durumun Değerlendirilmesi. B. SANÇAR, International Gevher Nesibe Health Sciences Conference-VIII (35-42). İstanbul: İksad Global Publishing House
- Vlenterie, R., Wood, M. E., Brandlistuen, R. E., Roeleveld, N., van Gelder, M. M., & Nordeng, H. (2016). Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *International journal of epidemiology*, 45(6), 1998-2008.
- Wang, M., Wang, Z. P., Gong, R., & Zhao, Z. T. (2014). Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China. *Child's Nervous System*, 30, 665-671.
- Welsh, M., Saunders, P. T., Fiskens, M., Scott, H. M., Hutchison, G. R., Smith, L. B., & Sharpe, R. M. (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *The Journal of clinical investigation*, 118(4), 1479-1490.
- Ystrom, E., Gustavson, K., Brandlistuen, R. E., Knudsen, G. P., Magnus, P., Susser, E., Davey Smith, G., Stoltenberg, C., Surén, P., Håberg, S. E., Hornig, M., Lipkin, W. I., Nordeng, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*, 140(5), e20163840.
- Zafeiri, A., Mitchell, R. T., Hay, D. C., & Fowler, P. A. (2021). Over-the-counter analgesics during pregnancy: a comprehensive review of global prevalence and offspring safety. *Human reproduction update*, 27(1), 67-95.