

Zeynep Tirmikçioğlu<sup>1</sup>

DOI: 10.17942/sted.1195340

Geliş/Received: 27.10.2022

Kabul/Accepted: 12.09.2024

### Özet

Gebelikte ağrı, fizyolojik değişimler sonucu oluşmuş olsa da gebenin günlük yaşam aktivitesini, uyku ve çalışma kalitesini etkileyebilecek düzeylere gelebilir. Uzun sürdüğü takdirde strese de yol açabileceğinden tedavi edilmesi gerekir. Gebelikte ilaçla tedavide kanıta dayalı bir yaklaşım, doğru ilacın seçilmesi ve fetal riskin azaltılması açısından önemlidir. Ağrı tedavisinde ilaç dışı yöntemlerin her zaman etkili ve güvenilir olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu makale, gebelikte akut ve kronik ağrının tedavisinde kullanılacak ilaçlar hakkında hem hekim hem de hastalarına bilgi sağlamak amacıyla kaleme alınmıştır. Doğru ve yeterli bir bilgilendirme ile gebenin ilaç kullanımına bağlı gebelikte oluşabileceğine inandığı sorunlar hakkındaki kaygıları bir miktar azalabilir.

**Anahtar Sözcükler:** gebelik; ağrı; ilaç tedavisi; teratojenler

### Abstract

Although pain during pregnancy is caused by physiological changes, it can reach levels that can affect the daily life activity, sleep and work quality of the pregnant woman. If the pain lasts for a long time, it should be treated as it can lead to stress. An evidence-based approach to drug therapy during pregnancy is important for choosing the right drug and reducing fetal risk. It should be kept in mind that non-drug methods may not always be effective and safe in the treatment of pain. This article was written to provide information to both physicians and their patients about drugs that can be used in the treatment of acute and chronic pain during pregnancy. The concerns of the pregnant woman about the problems that she believes may occur during pregnancy due to drug use can be alleviated with accurate and sufficient information.

**Keywords:** pregnancy; pain; drug therapy; teratogens

<sup>1</sup> Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi (Orcid no: 0000-0002-5639-4665)

## Giriş

Gebelik, kadın bedeninde meydana gelen yapısal ve hormonal değişikliklere bağlı olarak hem ağrılı durumların oluşmasına hem de önceden var olan ağrı şikayetinin artmasına neden olabilecek bir süreçtir. Gebelikte en sık karşılaşılan ağrı şekli, kas iskelet sisteminden kaynaklanan ağrılardır. Bu ağrılar, gebelikte bedenin giderek ağırlaşması ve ağırlık merkezinin değişmesi, ödem oluşumu ve bağ dokusunda meydana gelen gevşeklikler nedeniyle oluşmaktadır. Sıklıkla bel ağrısı şeklinde kendini gösteren ağrılar, fizyolojik değişimler sonucu oluşmuş olsalar da gebenin günlük yaşam aktivitesini, uyku ve çalışma kalitesini etkileyebilecek düzeylere gelebilir (1).

Ağrının sık görülen bir diğer şekli de baş ağrısıdır. Üreme çağındaki 40 yaş altı kadınların yarısından fazlasında son bir yıl içerisinde baş ağrısı şikayeti bulunduğu tespit edilmiştir (2). En sık görülen baş ağrıları, gerilim tipi baş ağrısı ve migrendir. Baş ağrısı bulgusu olan gebe kadınların yalnızca yüzde 10'unda bu durum ilk defa gebelikte oluşmuş ya da tanısı konmuştur. Gebelikte baş ağrısı genellikle gebelik öncesinden kalma bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelikte yeni ortaya çıkan baş ağrılarından üçte biri migren, üçte biri preeklampsi ya da eklampsiye bağlı baş ağrılarıdır. Gerilim tipi baş ağrısı, gebelikte migren kadar sık görülmemektedir (3).

Migren, ataklarla seyreden, günlerce sürebilecek ve kişinin yaşam aktivitesini engelleyebilecek düzeylere erişebilecek tipte şiddetli bir baş ağrısıdır. Baş ağrısı temel şikayet olmakla birlikte baş ağrısı olmaksızın da ışıklı, bulanık görme, çift görme, görememe, baş dönmesi, konuşma bozulması, uyuşukluk ve güçsüzlük gibi bulgularla atak gelişebilir; bunlar aura bulguları olarak adlandırılır. Migreni diğer baş ağrılarından ayıran bir özellik olarak ataklar sırasında bulantı, kusma, ishal, terleme, tüm vücutta halsizlik, sıkıntı hissi, çarpıntı, kan basıncının yükselmesi veya düşmesi görülebilir; bunlar otonom sinir sistemine ait bulgulardır (4).

Gebelikte migren tipik olarak ilk trimesterde ortaya çıkmakla birlikte bu gebelerde migren öyküsü, yani gebelik öncesi migren şikayeti oldukça fazladır (5). Bunun nedeni, migrenin gebelikte önemli oranda düzeliyor olmasıdır. Yapılan çalışmalar migreni olan gebelerin yarısından fazlasında migrenin gebelikte

düzeldiğini göstermektedir. Düzelme gözlenen migren tiplerinin çoğunun da adet dönemleriyle ilişkili menstrüel migren olduğu bildirilmiştir (6,7).

Gerilim tipi baş ağrısı, genellikle stresle ilişkili olup baş çevresinde basınç ve sıkışıklık olarak tanımlanır. Gastrointestinal bulgular, ışık, koku ve sese aşırı duyarlılık görülebilir de bu bulgular daha ziyade migrenle birlikte görülmektedir. Bu tip ağrılar hormonlarla ilişkili olmadığından gebelikte migren kadar değişiklik göstermezler (7). Gebelikte migren ve gerilim tipi baş ağrılarından seyrinin araştırıldığı bir çalışmada migreni olan gebelerin yüzde 48'inde gebelikte düzelmeye görülürken gerilim tipi baş ağrılarından yüzde 28'inde düzelmeye görülmüştür. Gebelikte baş ağrısında iyileşme görülen gebelerin daha ziyade ilk gebelikleri olan gebeler olduğu bildirilmiştir (8).

Gebelikte çeşitli enfeksiyonlara bağlı olarak da ağrı gelişebilir (9). Bu durumlarda altta yatan enfeksiyonun tedavisi ile ağrı ortadan kalkabilir. Bununla birlikte akut ağrının da semptomatik tedavisi gerekebilir. Genellikle uygun ağrı kesici seçimi, birkaç gün dinlenme ve bazen yaşam tarzı değişiklikleri tedavi için yeterli olmaktadır. Enfeksiyonların yanı sıra gebelikte geçirilen operasyonlar da ağrı tedavisi gerektirebilir. Akut apandisit (sıklığı 1:1400- 1:6600 gebelik) ve akut kolesistit (6:1000 gebelik) gebelikte obstetrik olmayan cerrahi müdahalenin en yaygın nedenlerindedir (10).

Aşırı kilolu ve obez gebelerde lateral femoral kutanöz sinirin sıkışmasına bağlı olarak uyluk ön ve dış tarafında uyuşmalar ve nöropatik ağrı gözlenebilir. Meraljiya parestetika olarak adlandırılan bu durum, gebelikte diyabet varlığında ve bazı postür bozukluklarında da ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte görülebilen bir diğer nöropati şekli de karpal tünel sendromudur. El bileğinde median sinirin sıkışmasına bağlı baş parmak, işaret parmağı ve orta parmakta ağrı ve uyuşmalarla seyreden karpal tünel sendromu, özellikle sıvı retansiyonuna bağlı olarak ikinci trimesterde daha sık görülmektedir (11).

## Gebelikte Ağrı Tedavisi

### 1. Parasetamol (asetaminofen)

Parasetamol, yaygın olarak kullanılan bir ağrı kesici olup ateş düşürücü özelliği de bulunmaktadır (12). Gebelikte ağrı tedavisinde en çok tercih edilen ağrı kesicidir. Serbest formlarının

plasentayı geçtiği bilinmekle birlikte tedavi dozlarında gebelik ve fetüs üzerine olumsuz bir etkisi olması beklenmemektedir.

Gebelikte parasetamol kullanımının çocukluk çağı astımına neden olabileceği yönünde çalışmalar ve raporlar bulunmaktadır (13-15); ancak bu bulguların başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Benzer şekilde gebelikte parasetamol kullanımının inmemiş testis (kriptorşidizm) oluşumu ile ilişkili olabileceğini ön gören çalışmalar da bulunmaktadır (16,17). Bu çalışmalar parasetamolün antiandrojenik etkileri olabileceğine dikkat çekerken buna kanıt olarak parasetamol maruziyeti sonrasında doğan yavru sıçanlarda anogenital mesafenin kısaldığına işaret etmiştir. Yapılan diğer epidemiyolojik araştırmalarda gebelikte parasetamol kullanımı ve inmemiş testis ile ilgili benzer sonuçlara ulaşılamamış olsa da 2016 yılında Fisher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sıçanlarda gözlenen anogenital mesafe kısalığının anne karnında parasetamol maruziyeti olan çocuklarda da ortaya çıktığı bildirilmiştir. Buna karşın bu çocuklarda testis inişi ya da penis uzunluğunda bir sorun oluşmamıştır (18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gebeliğinde parasetamol kullanan annelerin çocuklarında sinir sistemi gelişim defektleri olabileceği, dikkat eksikliği/hiperaktivite ya da otizme yol açabileceği öne sürülmüştür. Çalışmalarda bir takım karıştırıcı faktörlerin, özellikle de parasetamolün gebelikte yaygın kullanımının sonuçları etkileyebileceği, genel olarak gebelikte bu ilacı kullanmanın dikkat eksikliği ya da otizmle ilişkilendirilebilmesi için yeterli kanıt olmadığı düşünülmektedir (19,20).

## 2. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar

Nonsteroid Antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlar içerisinde en eski olanı asetil salisilik asit, ya da daha çok bilinen ismiyle aspirindir. Diğer NSAİ ilaçlar gibi ağrıyı gidermek ve ateş düşürmek için kullanılır (günlük 300 mg dozunda). Günlük 100 mg'ın altında düşük dozlarda ise pıhtılaşmayı önleyici ve preeklampsi, intrauterin gelişim geriliği gibi istenmeyen gebelik olaylarını önlemek için de kullanılabilir (21). Gebelikte düşük doz aspirin kullanımının doğumsal kusura yol açması beklenmemekle birlikte yüksek dozlarda kanama ve düşük riskini arttırabileceği, son trimesterde kullanıldığı takdirde fetal duktus arteriozusun erken

kapanmasına yol açarak dolaşım bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir (22).

Metamizol, bir diğer adıyla dipiron, sık kullanılan NSAİ ilaçlardan biridir. Metamizolün gebelikte kullanımının çocukta akut lösemi gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildiren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (23). Benzer şekilde 1996 yılında yapılmış çalışmada gebelikte metamizol kullanımının Wilms tümörü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (24). Bununla birlikte yüzlerce gebede yapılan diğer araştırmalar ve bunlardan elde edilen sonuçlar, bu ilişkileri doğrulamamaktadır (25).

Diklofenak, ibuprofen, naproksen gibi diğer NSAİ ilaçların gebelikte kullanımının da, aspirine benzer şekilde, doğumsal kusur riskinde artışa neden olmadığı; ancak özellikle ilk trimesterde kullanımlarının düşük riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26). Öte yandan düşüklerin, ilaca bağlı olarak mı, yoksa alta yatan hastalıklara bağlı olarak mı ortaya çıktığı tartışmalıdır. Benzer şekilde ilaç reçeteleri üzerinden değerlendirilen ilaç maruziyetleriyle ilgili olarak bazı eleştiriler getirilmiş olup reçetelenen NSAİ ilaçların ne kadarının gebe tarafından kullanıldığı sorusu ile reçetelenmeksizin satın alınan NSAİ ilaçların değerlendirilemediği gerçeği bu çalışmaların kısıtlılıklarını oluşturmuştur. Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada da ilk trimesterde NSAİ ilaçların kullanımı ile düşük riskinde artış tespit edilmemiştir (27).

NSAİ ilaçların ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımları kontrendikedir; çünkü fetal duktus arteriozusun erken kapanması ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi dolaşım ve solunum bozukluklarına neden olabilecekleri düşünülmektedir. Benzer şekilde NSAİ ilaçların gebelikte yüksek dozlarda kullanımları da fetal böbrekte perfüzyonu ve amnion sıvısının azalması (oligohidramnion) gibi sonuçlar doğurabilmektedir (28).

## 3. Opioidler

Narkotik analjezikler olarak da bilinen bu grup ilaçların en bilineni morfin olup diğerleri de (kodein, hidrokodon, hidromorfon, oksikodon) morfin benzeri etkilere sahiptirler ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılırlar. En yaygın kullanılan opioid ise bazı öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları içerisinde de yer alan kodeindir. Gebelerde uzun

sürekli opioid tedavisinden mümkünse kaçınmalı, çok gerekli ise en düşük dozlarda kullanılmalıdır. Opioid kullanan gebede, ilaç kullanımının aniden kesilmesi yoksunluk sendromuna ve dolaylı olarak erken doğum ve düşüğe neden olabilir (29). Bu nedenle gebelik ilaç tedavisine göre planlanmalı veya ilaç kullanırken gebe kalınmışsa doz azaltılarak kesilmelidir.

Opioidlerin teratojenitesine ilişkin belirsizlikler söz konusudur; bu nedenle üreme çağındaki ve gebe kadınlarda opioid tedavisinin kullanımına ilişkin klinik kararlar alınırken potansiyel risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (30). Gebeliğin ilk üç ayında opioid kullanımının kalp defektleri, gastroşizis ve spina bifida riskinde artışa neden olabileceği bildirilmesine karşılık bu çalışmalarda ilaç dozları ile opioidlerin kombine preparatlar içinde mi alındığı bilinmemektedir (31). Gebelikte opioid kullanımında esas sorun, gebede bağımlılık ve yenidoğanda yoksunluk sendromu gelişme olasılığıdır. Ayrıca bulantı ve kabızlık gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Üstelik bu yan etkiler, gebelik ilerledikçe kötüleşebilir. Bir genetik varyasyon olan CYP2D6 gen polimorfizmi olan bireylerde opioid metabolizması etkilendiğinden ciddi toksisitelere varan sonuçlar doğabilir (32). Bu durum hem gebelik hem emzirme döneminde opioid kullanımı durumunda mutlaka akılda bulundurulmalı ve araştırılmalıdır.

#### 4. Antiepileptikler

Antiepileptik ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle gama aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden etkili ve anksiyolitik özelliklere de sahip olan gabapentin ve pregabalin gibi ilaçlar çok sık kullanılmakta olup bu ilaçların gebelikte olası etkilerine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Klasik antiepileptiklerden özellikle valproik asitin gebelikte kullanımının doğumsal kusur riskinde önemli ölçüde artışa neden olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde karbamazepin de spina bifida riskinde artışa neden olmaktadır (33). Antiepileptiklerin gebelikte olabildiğince düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde kullanımının olası riskleri azalttığı da bilinmektedir. Örneğin valproik asitin günlük 1,1 mg dozun üzerinde kullanımında doğumsal kusur riski %30 civarında iken bu dozun altında kullanan gebelerde risk %3,2 olarak hesaplanmıştır (34). Gebelikte

epilepsi tedavisinde nöbetleri kontrol altına alabilmek için sınırlı kullanımları uygun olabilese de, ağrı tedavisi için antiepileptikler ilk tercih edilecek ilaçlardan değildir.

#### 5. Antidepresanlar

Düşük doz tirisklik antidepresanlar (amitriptilin gibi) uzun süredir ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanların gebelikte kullanımı ile ilgili olarak ilk raporlar ekstremite ve kalp anomalilerine neden olabileceğine dikkat çekmekle birlikte çok sayıda gebede yapılan çalışmalarda belirtilen anomali risklerinde artış saptanmamıştır (35). Özellikle stresle ilişkilendirilebilecek ağrılar, fibromyalji ve bazı nöropatik ağrılarda etkinlikleri gösterilmiş olsa dahi gebelikte ağrı tedavisi için tercih edilebilecek ilaçlar arasında değildir.

#### 6. Ergotamin, Triptanlar ve Diğer Migren İlaçları

Ergotamin vazokonstriktif ve uterotonik etkileri nedeniyle gebelikte kullanılmaması gereken ilaçtır. Nitelik literatürde ergotamin maruziyeti olan birkaç gebelikte, ilacın bu özellikleriyle de ilişkili olabileceği düşünülen, Möbius sendromu bildirilmiştir (36). Möbius sendromu, konjenital kranial sinir (6. ve 7. kafa çifti) paralizisi ile giden bir sendromdur. Bu bebeklerde horizontal oftalmopleji ve fasial paralişi görülür. Öte yandan ergotamin kullanımı belirlenmiş binlerce gebeden elde edilen sonuçlar, bu ilacın gebelikte kullanımının doğumsal kusur riskinde artışa neden olmadığı yönündedir (37). İkinci ve üçüncü trimesterde ergotamin kullanımı olan gebelerde parapleji, eklem ankilozu, beyin atrofi, üretral agenezi gibi farklı doğumsal kusurlar bildiren olgu raporları mevcuttur; ancak olgu raporları nedensellik ortaya koyması bakımından değer taşımamaktadır (38). Bu nedenle erken gebelikte kullanımlarının doğumsal kusur riskinde artışa neden olması beklenmezken gebelik boyunca ergotamin kullanımı önerilmemektedir.

Ergotamine benzer şekilde triptanların da vazokonstriktör etkileri nedeniyle gebelikte kullanımları önerilmemektedir. Triptanlarla ilgili olarak çok sayıda gebenin sonucunun değerlendirildiği çalışmalarda, gebelikte kullanımlarının doğumsal kusur riskinde artışa neden olmayacağı bildirilmektedir (39). Bu grup ilaçlar içerisinde sumatriptan hakkında en fazla veriye sahip olunan ilaç olup yapılan metanaliz



sonuçları, triptanların gebelikte kullanımının tam olarak güvenli kabul edilemeyeceği ve spontan düşük riskinde de artışa neden olabileceğini bildirmektedir (40).

Gebelikte migren, nonfarmakolojik yöntemlerle (hidrasyon, masaj, yaşam tarzı değişiklikleri gibi) tedavi elde edilemiyor, kontrol altına alınamıyor ve ilaç kullanımı gerekliliği var ise parasetamol veya ibuprofen, diklofenak tercih edilebilir. NSAİ ilaçların 28. gebelik haftasından sonra tekrarlayan kullanımlarından kaçınılmalıdır. Metoklopramid, kusma ile seyreden migren ataklarında gerekli olduğu takdirde kullanılabilir. Tedaviye dirençli olgularda, zorunluluk halinde sumatriptan ya da diğer triptanların kullanımı önerilebilir. Ergot alkaloidlerinin gebelikte kullanımı kontrendikedir. Son trimesterde kazara ergotamin maruziyeti durumunda fetal iyilik halinin tespiti için kardiyotokografi ve ultrason önerilir.

## 7. Kas Gevşeticiler

Tiyokolşikosid ve feniramidol en sık kullanılan kas gevşetici ilaçlardır. Bu kas gevşeticilerin gebelikte kullanımıyla ilgili risk değerlendirmesi yapacak düzeyde yeterli çalışma bulunmamakla birlikte gebelikte sistemik ve uzun süreli kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Çok gerekli olduğu hallerde, kısa süreli lokal tedaviler uygulanabilir.

Tiyokolşikosidin gebelerde ve çocuklarda kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir. Bu ilacın metabolitinin deneysel olarak genotoksik etki gösterdiği öne sürülmüş olup Avrupa İlaç Ajansı EMA tarafından sistemik uzun süreli kullanımına yetişkinlerde de kısıtlama getirilmiştir; ancak lokal kullanımı riskli değildir. Amerika ve Avrupa'nın önemli bir kısmında pazarlanmayan bu ilacın, olası advers etkileri hakkında veriler kısıtlı olup gebelikte kullanımına ilişkin yayınlanmış ilk veriler Türkiye'den bildirilmiştir; bu vaka serisinde bir düşük, bir erken doğum gerçekleşmiş olup doğumsal kusura rastlanmamıştır (41).

## 8. Kolşisin

Kolşisin gut, Behçet hastalığı ve Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, İngilizce kısaltması FMF) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Özellikle AAA hastalarında diğer tedavilere yanıt vermeyen ağrının ortadan kaldırılabilmesi için kolşisin kullanımı gereklidir. Deneysel çalışmalarda kromozom hasarına neden olduğu gösterilmiş olmakla birlikte kolşisin tedavisi alan hastalarda yapılan sitogenetik

incelemelerde ilacın bu yönde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (42). Gebelikte kolşisin kullanımı ile ilgili olarak ilk raporlar Down sendromu (trizomi 21), trizomi 23 ve vertebra anormallikleri tespit edildiğini bildirmektedir; ancak bu raporların kanıt değeri oldukça düşüktür. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla gebelikte kolşisin kullanan yüzlerce gebenin sonucu değerlendirilmiş olup buna göre bu ilacın gebelikte kullanımı doğumsal kusur açısından bir risk artışına neden olmamaktadır (43).

2016 yılında gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili yayınlanan EULAR raporunda, hastalık alevlenmesi durumunda ya da remisyon idamesi için kolşisinin gebelik boyunca 1 mg/gün dozlarına kadar kullanılabilirliği önerilmiştir (44).

## Sonuç

Gebelikte ağrı, tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Genel olarak parasetamol, aspirin, NSAİ ilaçlar ve opioidlerin tedavi dozlarında doğumsal kusur riskinde artış yapmadığı bilinmektedir. Ağrı tedavisinde ilaç dışı yaklaşımların etkin ve güvenilir olmadığı durumlarda, gebelikte de ilaç kullanımı söz konusu olabilir. Bunu bildiği takdirde gebe, ağrısının tedavi edilebileceğini de bilir, ilaç kullanımına bağlı gebelikte oluşabileceğine inandığı sorunlar hakkındaki kaygıları bir miktar azalabilir. Bu nedenle gebelikte ağrı tedavisinde başta parasetamol olmak üzere uygun ilaç seçimi ile birlikte gebenin ilaçların etkileri hakkında bilgilendirilmesi de gereklidir.

**İletişim:** Zeynep Tırmıkçıoğlu  
**E-Posta:** dr.zeyneb@hotmail.com

## Kaynaklar

1. Fiat F, Merghes PE, Scurtu AD, Almajan G, Dehelean CA, Varan N, et al. The main changes in pregnancy-therapeutic approach to musculoskeletal pain. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1115.
2. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: The Head-HUNT study. *Headache* 2009;49:851.
3. Contag SA, Bushnell C. Contemporary management of migrainous disorders in

- pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:437.
4. Puledra F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. 2023;270(7):3654-66.
  5. Raffaelli B, Lange KS. Migräne und Schwangerschaft : Geschlechtsspezifische Aspekte und aktuelles Wissen [Migraine and pregnancy: Gender-specific aspects and current knowledge]. *Nervenarzt*. 2024;95(4):308-15.
  6. Nappi RE, Albani F, Sances G, Terreno E, Brambilla E, Polatti F. Headaches during pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:289–94.
  7. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, Terrin A, et al. Headache and pregnancy: A systematic review. *J Headache Pain* 2017;18(1):106.
  8. Rasmussen BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993;53(1):65-72.
  9. Morgan M. Challenging infections in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;30(9):289-97.
  10. Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:586- 96.
  11. Gooding MS, Evangelista V, Pereira L. Carpal tunnel syndrome and meralgia paresthetica in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(2):121-6.
  12. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(8):355-9.
  13. Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:583–90.
  14. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;149:33–7.
  15. Liew Z, Yuan Y, Meng Q, von Ehrenstein OS, Cui X, Flores MES, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and childhood asthmatic symptoms in a population-based cohort in Los Angeles, California. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10107.
  16. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 2011;26(1):235-44.
  17. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010;21:779-85.
  18. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2642-50.
  19. Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood. *JAMA Pediatrics* 2016;170(10):964-70.
  20. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: Attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):1987-96.
  21. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695-703.
  22. Sun S, Qian H, Li C, Wang Q, Zhao A. Effect of low dose aspirin application during pregnancy on fetal congenital anomalies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):802.
  23. Couto AC, Ferreira JD, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(3):245-52.
  24. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 1996;7:533-5.

25. da Silva Dal Pizzol T, Schüler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyrrone use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(3):293-7.
26. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: Population based cohort study. *BMJ* 2003;327(7411):368.
27. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroid anti-inflammatory drugs and spontaneous abortion. *CMAJ* 2014; 186: E177-E182.
28. Campbell S, Clohessy A, O'Brien C, Higgins S, Higgins M, McAuliffe F. Fetal anhydramnios following maternal non-steroidal anti-inflammatory drug use in pregnancy. *Obstet Med.* 2017;10(2):93-5.
29. Committee Opinion No. 711: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e81-e94.
30. Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, Gilboa SM, Khan S, Frey MT, et al. Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: A systematic review. *Pediatrics* 2017;139(6):e20164131.
31. Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, McCowan C. Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014;8:14:104
32. Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, eds. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); September 20, 2012.
33. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA* 2017;318:1700–1.
34. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010;362:2185–93.
35. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2397-407.
36. Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: Additional clinical observation. *J Child Neurol* 2004;19(5):398.
37. Bérard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache.* 2012;52(7):1085-93.
38. Demirel G, Oguz SS, Erdev O, Dilmen U. Unilateral renal agenesis and urethral atresia associated with ergotamine intake during pregnancy. *Ren Fail.* 2012;34(5):643-4.
39. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(4):543-9.
40. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015;55(4):490-501.
41. Ozturk Z, Olmez E, Gurpinar T, Vural K. Pregnancy outcomes following the use of thiocolchicoside. *Reprod Toxicol* 2016;60:129-32.
42. Cohen MM, Levy, Eliakim M. A cytogenetic evaluation of long-term therapy in the treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Sci* 1977;274:147-52.
43. Yasar O, Iskender C, Kaymak O, Taflan Yaman S, Uygur D, Danisman N. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(7):733-6.
44. Götestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.