

## **PENGARUH KONSUMSI OBAT OLEH IBU HAMIL TERHADAP JANIN YANG DIKANDUNG**

*(Drug Administration Effects during Pregnancy on Fetus)*

*\* Lina Winarti, \*\* Budipratiwi Wisudyaningsih*

### **ABSTRACT**

*Pregnant woman is possible to expose with disease which need to cure by using drugs. Sometimes a woman suffer from chronic disease should take some medicine, even in pregnant condition. Risk of harm effect happened on consuming drug at pregnant condition depend on type & when the drug given. In first two week, growth of fetus embryo is known by the most critical effect of teratogenic defect because of drug administration. Most critical period of growth of embryo started about 17 day of post impregnation when system organ expanding. It is last until 60 -70 days. Administration of certain drugs on that period can give teratogenic effect.*

*Administration of drug on pregnant woman should be carried with extra attention, because of the possible risk that can occur during a period of pregnancy. If pregnant woman can't avoid not taking drug therapy, she has to counsel with physician to decide what kind of drug she should take. On the other side, before giving drug therapy physician has to consider about drug safety, dosage, usage duration, type of drug & way the drug should given.*

---

\* *Lina Winarti adalah dosen bagian Farmasetika Program Studi Farmasi Universitas Jember*

\*\* *Budipratiwi Wisudyaningsih adalah dosen bagian Farmasetika Program Studi Farmasi Universitas Jember*

## **PENDAHULUAN**

Selama kehamilan seorang wanita mungkin dapat mengalami gangguan akibat kehamilan atau terserang penyakit yang memerlukan pengobatan. Kadangkala seorang wanita menderita penyakit kronis yang menyebabkan mereka harus menggunakan obat-obat tertentu selama hidupnya, termasuk saat kehamilan (Jawi, 1999). Studi di beberapa negara menunjukkan bahwa wanita hamil perlu mengkonsumsi obat-obatan karena beberapa keluhan selama masa kehamilannya, antara lain sakit otot, ketidaknyamanan sistem saluran cerna, flu, infeksi, serta kebutuhan akan suplemen tambahan seperti vitamin (Crowter, 2000).

Obat yang dikonsumsi selama masa kehamilan merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan embrio dalam rahim ibu. Embrio merupakan sistem biologis yang paling aktif yang ditandai oleh perubahan sel secara terus-menerus selama perkembangannya dalam rahim. Oleh karena itu embrio sangat sensitif terhadap pengaruh lingkungan yang membahayakan sehingga dapat menimbulkan kelainan kongenital baik berupa kelainan fungsional yang baru terlihat setelah lahir maupun kelainan fungsional yang baru terlihat setelah masa kehidupan yang lama (Jawi, 1999).

Efek obat pada wanita hamil dapat berubah karena perubahan fisiologis yang disesuaikan dengan tahap kehamilan. Adanya perubahan fisiologis selama kehamilan memerlukan penggunaan obat yang berbeda dengan wanita yang tidak hamil. Dalam memberikan obat pada masa kehamilan, banyak hal harus dipertimbangkan antara manfaat pemberian obat bagi ibu dengan risiko yang mungkin dapat ditimbulkan terhadap janin/bayi. Penggunaan obat pada masa kehamilan menjadi menarik perhatian sejak terjadinya tragedi talidomid yang diikuti dengan penarikan obat tersebut pada tahun 1961.

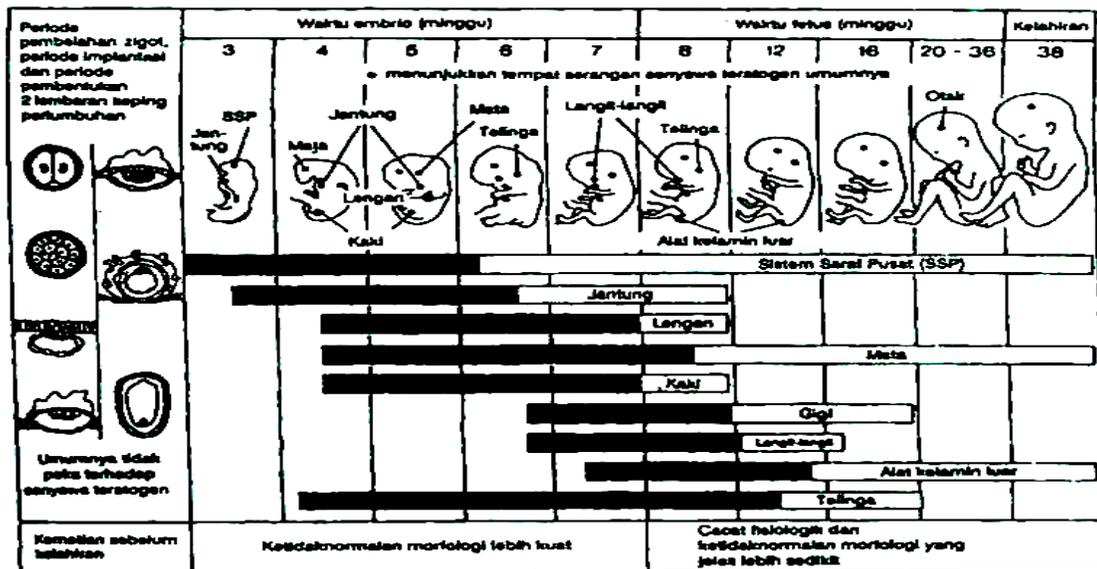
Karena obat dapat memberikan efek yang berbahaya bagi fetus pada masa kehamilan maka penting untuk berhati-hati dalam konsumsi obat pada masa hamil dan perlu dikenali tahap manakah dari kehamilan yang paling riskan serta obat-obat apa saja yang perlu dihindari selama kehamilan.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Periode kritis perkembangan janin.**

Malformasi janin karena zat kimia jarang terjadi apabila pemejanaan ibunya dengan suatu senyawa terjadi hanya sebelum implantasi sel telur yang dibuahi. Demikian pula pada awal pembiakan sel yang tak terdiferensiasi, sel-sel dari janin ternyata tidak rentan terhadap efek teratogenik dan kerusakan spesifik yang terjadi dengan mudah selama proses organogenesis (Loomis, 1978).

Pada manusia dalam dua minggu pertama setelah konsepsi, pengaruh luar suatu agen teratogenik biasanya bersifat letal, sehingga kehamilan bersifat embriotoksik. Periode berikutnya, yaitu periode organogenesis, mulai dari hari ke 13 sampai ke 60. Dalam periode ini terjadi diferensiasi sel-sel untuk membentuk kelompok khusus yang mempunyai kesamaan fungsi yang disebut organ. Setiap gangguan dalam diferensiasi sel pada periode ini bila tidak mengakibatkan kematian selalu menghasilkan kelainan bawaan yang berat (Siswosudarmo, 1995).



Gambar 1. Periode kritis perkembangan janin (Siswosudarmo, 1995)

Periode perkembangan berikutnya disebut perkembangan fetal, dimana organ mengalami pemasakan, baik dalam ukuran maupun dalam fungsinya. Pengaruh buruk suatu obat dalam periode ini biasanya hanya menyebabkan kelainan bawaan yang ringan atau hanya suatu kelainan fungsional saja (Siswosudarmo, 1995).

Aksi dari zat dismorfogenik terhadap konseptus terutama tergantung dari 3 kondisi, yaitu : masa perkembangan embrio, kerentanan genetik embrio dan keadaan fisiologi serta patologi ibu. Masa bagi zat-zat yang ada di sekelilingnya untuk dapat berpengaruh pada perkembangan embrio sangatlah pendek, dan akan berakhir setelah 8 minggu kehamilan. Masa-masa perkembangan embrio melalui fase-fase :

1) Blastogenesis

Selama periode pre implantasi (periode embriotoksik maksimum) ketika *blastokist* terletak bebas dalam uterus dan makanannya tergantung pada sekresi induk, zat-zat eksogen dapat menembus embrio tetapi tidak terdapat kenyataan

bahwa zat-zat eksogen ini menimbulkan malformasi kongenital. Kerusakan-kerusakan kecil dapat diatasi tanpa menimbulkan akibat berbahaya pada embrio yang sedang tumbuh karena selama segmentasi, banyak blastomers mempertahankan totipotennya (kemampuan yang ada pada sel untuk menghasilkan sel-sel yang banyak dan bermacam-macam), sehingga mampu mengganti sel-sel yang rusak dengan sel-sel baru.

## 2) Embriogenesis

Urutan kejadian embriogenesis menunjukkan bahwa tiap organ dan sistem mengalami suatu masa kritis dari diferensiasinya pada saat yang tepat dari masa perkembangan prenatal. Selama periode kritis inilah masa yang paling rentan pada perkembangan embrio dan gross malformasi spesifik dapat terjadi. Masa ini disebut periode teratogenik. Jika dosis obat dinaikkan di atas kadar dosis teratogenik minimal maka dapat menghasilkan kongenital malformasi.

## 3) Fetogenesis

Periode ini dimulai akhir minggu ke-8 diferensiasi organ hampir lengkap. Kejadian paling penting pada masa ini adalah penutupan yang lengkap dari palate, mengecilnya herniaumbilikal, diferensiasi genitalia eksterna, dan histogenesis sistem syaraf pusat. Selama periode ini, sel-sel dismorfogenik tidak menentukan malformasi morfologi yang utama tapi dapat mengganggu diferensiasi dismus. Interferensi dengan histogenesis sistem syaraf pusat dapat mengakibatkan berbagai derajat encefalopati (Tuchmann-Duplessis, 1976).

### **Wujud efek teratogenik dan klasifikasi teratogen.**

Teratogen adalah senyawa lingkungan yang menyebabkan kerusakan fetus. Tipe-tipe keadaan dari efek teratogen pada organisme yang berkembang meliputi malformasi struktural, penurunan pertumbuhan, dan kematian. Ada atau tidaknya

pemejanan teratogen yang menghasilkan kerusakan kelahiran tergantung pada faktor-faktor yang berbeda. Dua dari banyak faktor yang penting adalah dosis atau tingkat pemejanan dan waktu pemejanan (E-Stine dan Brown, 1996).

Gangguan yang disebabkan oleh bahan teratogen mencakup sindrom malformasi *multiple*, akibat pengaruh infeksi spesifik atau bahan farmakologik dan kimia, yang kontak dengan janin selama masa kehamilan. Hal tersebut sebenarnya dapat dicegah sebelum terjadi konsepsi, jika si ibu menyadari sepenuhnya bahwa bahan tersebut dapat berpengaruh pada janinnya.

Faktor genetik berperan dalam menentukan teratogenisitas serta merupakan satu contoh dari warisan multifaktor, dimana faktor yang divariasasi itu peka serta mudah terpengaruh oleh satu faktor teratogenik lingkungan (Behrman dan Vaughan, 1983). Berdasarkan sifat teratogeniknya obat dapat digolongkan menjadi tiga golongan besar, yaitu : obat dengan sifat teratogen yang pasti (*known teratogens*); obat dengan kecurigaan kuat bersifat teratogen (*probable teratogens*); obat yang diduga bersifat teratogen (*possible teratogens*) (Siswosudarmo, 1995).

Tabel I. Obat-obat yang sudah pasti bersifat teratogenik

<b>Teratogen</b>	<b>Pengaruh Fenotif</b>
Aminopteri atau amentopterin (antagonis asam folat)	Hidrosefalus, kraniosinosis, anggota badan memendek, tidak ada jari, keterbelakangan mental.
Dietilstilbestrol	Karsinoma pada vagina janin wanita, kelainan pada sel kelamin dan air kemih janin pria.
Fenitoin	Berbagai macam cacat jantung, hipoplasia kuku, keterlambatan pertumbuhan. Goiter, hipotiroidisme janin.
Yodida dan propil tiourasil	Maskulinisasi wanita, pelebaran labia, pembesaran klitoris, berbagai macam kelainan pada tulang
Progesteron-estrogen	

Tetrasiklin	punggung, anus, jantung, trakea, dan ginjal. Pewarnaan gigi, hipoplasia email gigi, katarak, penghambatan pertumbuhan skelet.
Talidomid	Fokomelia (anggota badan memendek), berbagai kelainan pada telinga, gigi, mata, dan usus.
Warfarin	Hipoplasia hidung, jari-jari memendek, epifisis yang berbintik-bintik, keterbelakangan mental.
Vitamin D	Stenosis aorta <i>suravulva</i> , keterbelakangan mental.

Sumber: Behrman dan Vaughan, 1983

Tabel II. Obat-obat yang dicurigai kuat bersifat teratogenik

<b>Teratogen</b>	<b>Pengaruh Fenotif</b>
Amfetamin	Kelainan urogenital, sistem kardiovaskuler, labiosis (kelainan celah labia).
Aspirin	Kelainan pada sistem kardiovaskuler, sistem syaraf pusat, pergeseran tulang pinggul.
Klorokuin	Tuli, retinopati, keterlambatan mental, gangguan sistem kardiovaskuler.
Kuinin	Kematian janin, trombositopenia, tuli, gangguan sistem kardiovaskuler.
Hipovitamin D	Hipoplasia gigi dan dismorfogenesis.
Rokok (tembakau)	Kelainan celah palatum, keterbelakangan mental.

Sumber: Behrman dan Vaughan, 1983

Tabel III. Obat-obat yang diduga bersifat teratogenik

Teratogen	Pengaruh Fenotif
Antasid	Anensefal, gangguan sistem kardiovaskuler, sistem syaraf pusat.
Kortikosteroid	Anensefal, Kelainan celah palatum.
Sulfonamid	Ikterus, kerusakan sistem syaraf pusat.
Tolbutamid	Hipoglikemik hebat pada janin.
Miclozin	Fokomelia.
LSD	Kelainan kromosom, anggota gerak.

Sumber: Behrman dan Vaughan, 1983

Menurut *Food and Drug Administration* (FDA) keamanan penggunaan obat selama kehamilan dapat dibedakan dalam kategori A, B, C, D, dan X.

- Kategori **A** :

Penelitian yang memadai dengan menggunakan pembanding tidak menunjukkan peningkatan risiko abnormalitas terhadap janin. Jadi obat yang termasuk kategori A merupakan obat yang aman bagi wanita hamil. Beberapa jenis vitamin dan multivitamin yang diberikan semasa hamil termasuk dalam kategori ini, tapi "megavitamins" tidak termasuk kategori ini.

- Kategori **B** :

Penelitian pada hewan tidak menunjukkan bukti bahwa obat berbahaya terhadap janin, namun demikian belum ada penelitian yang memadai dengan menggunakan pembanding pada wanita hamil. Atau penelitian pada hewan menunjukkan efek yang tidak dikehendaki tetapi penelitian yang memadai dengan menggunakan pembanding pada wanita hamil tidak menunjukkan risiko

terhadap janin. Jadi obat kategori ini masih dapat dikonsumsi wanita hamil. Beberapa antibiotika seperti penisilin termasuk kategori ini.

- **Kategori C :**

Penelitian pada hewan telah menunjukkan efek yang tidak dikehendaki terhadap janin, namun belum ada penelitian yang memadai dengan menggunakan pembandingan pada wanita hamil. Belum dapat dinyatakan dengan pasti resiko yang dapat terjadi pada wanita hamil, atau dapat dikatakan bahwa obat tersebut dapat memberikan manfaat dan resiko dengan prosentase yang hampir sama

- **Kategori D :**

Terdapat penelitian yang memadai dengan menggunakan pembandingan pada wanita hamil atau pengamatan menunjukkan risiko bagi janin. Obat ini hanya boleh digunakan wanita hamil pada kondisi yang membahayakan nyawa atau obat lain yang lebih aman sudah tidak dapat memberikan manfaat yang diharapkan. Namun demikian, harus dipertimbangkan manfaat pemberian obat dibandingkan risiko yang dapat ditimbulkan. Contohnya Carbamazepine dan Phenytoin (sejenis obat untuk epilepsi) serta beberapa obat antikanker atau kemoterapi.

- **Kategori X :**

Penelitian yang memadai pada wanita hamil dengan menggunakan pembandingan pada hewan, telah menunjukkan bukti positif terjadinya abnormalitas janin. Penggunaan obat dengan kategori risiko ini dikontraindikasikan pada wanita yang sedang hamil atau akan hamil. Contohnya adalah sejenis obat untuk jerawat yang dikenal sebagai isotretinoin, yang dapat menyebabkan kelainan multipel pada sistem syaraf, wajah, maupun kardiovaskuler. Thalidomide yang diproduksi tahun 1950an yang digunakan

untuk mengurangi/menghilangkan mual, muntah, serta kecemasan dapat menyebabkan kelainan yang berat seperti pokomelia dan malformasi-malformasi internal (kelainan jantung, usus).

### **Pedoman Pemakaian Obat Pada Wanita Hamil**

Dari ulasan sebelumnya dapat kita ketahui bahwa pemakaian obat yang tidak tepat pada trimester pertama di masa kehamilan dapat menyebabkan efek teratogenesis, dan resiko terbesar dapat terjadi mulai periode minggu ketiga dan kesebelas dari kehamilan. Sedangkan pada trimester kedua dan ketiga dapat mengganggu pertumbuhan janin dan perkembangan fungsi organ-organ tubuh yang sedang terbentuk.

Adapun beberapa contoh kelainan yang dapat terjadi karena pemakaian obat pada wanita semasa kehamilan antara lain:

a. Sindrom warfarin

Penggunaan warfarin pada trimester pertama akan menyebabkan malformasi congenital yang meliputi: hipoplasia tulang hidung, berbagai abnormalitas tulang, kelainan oftalmologik, dan kelainan lain sampai dengan kematian janin dalam kandungan. Warfarin tidak boleh digunakan selama masa kehamilan.

b. Sindrom hidantoin

Pemakaian hidantoin selama masa kehamilan dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan wajah, defisiensi mental, ptosis, bibir dan langit-langit sumbing, gangguan fungsi jantung, dan abnormalitas genitalia.

c. Sindrom alkohol

Bayi yang lahir dari ibu yang mengkonsumsi alkohol mempunyai ciri muka yang khas antara lain: dahi rendah, pangkal hidung tenggelam, hidung kecil dan tegak

ke atas, retraksi bibir dan deformitas telinga, juga dapat mengalami gangguan fungsi jantung dan keterlambatan pertumbuhan.

d. Sindrom dietilstilbestrol (DES)

Konsumsi DES pada trimester pertama kehamilan dapat menyebabkan terjadinya berbagai anomali pada organ-organ reproduksi. Pada jenis kelamin wanita dapat terjadi adenosis sampai kemudian adenokarsinoma vagina atau serviks uterus. Pada jenis kelamin laki-laki dapat timbul abnormalitas testis, kista epididimis dan infertilitas.

e. Sindrom VACTERL (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal, Esophageal, dan Limbs)

Yaitu terjadinya abnormalitas pada organ-organ tersebut karena pemakaian hormon steroid kelamin selama kehamilan. Pemakaian kontrasepsimoral sesudah terjadi kehamilan sangat tinggi risikonya terhadap kelangsungan hidup janin.

f. Embriopaty Talidomida

Talidomida adalah obat yang pada awalnya digunakan untuk antiemetik dan hipnotik yang kemudian terbukti mempunyai pengaruh teratogenik yang kuat.

Dengan adanya resiko yang dapat terjadi pada wanita hamil, maka pemakaian obat selama masa kehamilan harus mendapatkan perhatian yang khusus. Wanita hamil sebaiknya tidak mengkonsumsi obat selama masa kehamilannya, karena semua obat selalu memiliki efek samping baik itu berat maupun ringan. Akan tetapi apabila selama masa kehamilan diperlukan konsumsi obat, maka diperlukan pertimbangan dari paramedis yang mengetahui perkembangan kehamilan dan kondisi fisik dari wanita tersebut. Dalam memberikan obat pada wanita hamil, harus melalui pertimbangan *risk-benefit*. Artinya, manfaat yang diberikan obat tersebut haruslah jauh lebih besar dibandingkan efek sampingnya bagi fetus/janin (Anonim, 2006).

Dalam menentukan pemberian obat, paramedis harus mempertimbangkan beberapa hal, antara lain:

a. Faktor Keamanan

Keamanan bagi ibu hamil maupun bagi janin harus menjadi pertimbangan utama dalam pemberian obat. Dalam hal ini FDA telah menetapkan kategori obat yang dapat diberikan pada wanita hamil.

b. Faktor Dosis

Dosis yang diberikan haruslah dosis minimum yang dapat memberikan efek terapi yang diharapkan

c. Durasi Pemakaian

Pemakaian obat yang terlalu lama pada wanita hamil dapat memberikan efek yang merugikan baik bagi ibu maupun janinnya.

d. Jenis dan Cara Kerja Obat

Perlu diperhatikan apakah obat termasuk dalam kategori teratogen, dan apakah cara kerja obat dapat menghambat metabolisme tubuh ibu yang dapat berpengaruh pada janin.

Sebagian besar wanita hamil membutuhkan obat untuk mengatasi kondisi-kondisi yang menyertai selama kehamilan, antara lain: mual dan muntah, pusing dan rasa sakit di seluruh tubuh (Koren, et.al, 1998). Rasa sakit, pusing, dan demam pada wanita hamil dapat diatasi dengan mengkonsumsi obat dari golongan aspirin dan parasetamol yang terbukti aman bagi wanita hamil. Akan tetapi penggunaan obat ini harus dalam dosis minimum yang memberikan efek terapi dan tidak boleh digunakan dalam jangka waktu yang lama. Sedangkan untuk mengatasi mual dan muntah, dapat dianjurkan untuk mengkonsumsi obat golongan antihistamin, antibiotik golongan penisilin, dan golongan sefalosporin yang relatif aman bagi wanita hamil.

## SIMPULAN DAN SARAN

Malformasi janin karena zat kimia jarang terjadi apabila pemejanan ibunya dengan suatu senyawa terjadi hanya sebelum implantasi sel telur yang dibuahi. Dua minggu pertama setelah konsepsi, pengaruh luar suatu agen teratogenik biasanya bersifat letal, sehingga kehamilan bersifat embriotoksik. Periode berikutnya, yaitu periode organogenesis, mulai dari hari ke 13 sampai ke 60 setiap gangguan dalam diferensiasi sel pada periode ini bila tidak mengakibatkan kematian selalu menghasilkan kelainan bawaan yang berat. Perkembangan berikutnya yaitu perkembangan fetal, dimana organ mengalami pemasakan, baik dalam ukuran maupun dalam fungsinya pengaruh buruk suatu obat dalam periode ini biasanya hanya menyebabkan kelainan bawaan yang ringan atau hanya suatu kelainan fungsional saja. Ada atau tidaknya pemejanan teratogen yang menghasilkan kerusakan kelahiran tergantung pada faktor dosis atau tingkat pemejanan dan waktu pemejanan.

Berdasarkan sifat teratogeniknya obat dapat digolongkan menjadi tiga golongan besar, yaitu : obat dengan sifat teratogen yang pasti (*known teratogens*); obat dengan kecurigaan kuat bersifat teratogen (*probable teratogens*); obat yang diduga bersifat teratogen (*possible teratogens*). Obat-obat yang sudah pasti bersifat teratogenik adalah Aminopteri atau amentop-terin (antagonis asam folat), Dietilstilbestrol, fenitoin, yodida dan propil tiourasil, progesteron-estrogen, tetrasiklin, talidomid, warfarin, vitamin D. Obat-obat yang dicurigai kuat bersifat teratogenik seperti amfetamin, aspirin, klorokuin, kuinin, hipovitamin D, rokok (tembakau). Sedangkan obat-obat yang diduga bersifat teratogenik yaitu antasid, kortikosteroid, sulfonamid, tolbutamid, miclozin, LSD.

Pengetahuan tentang masa pertumbuhan janin dan efek teratogenik dari beberapa obat yang telah dijelaskan diatas, dapat memberikan gambaran akan pentingnya pemilihan obat pada masa kehamilan. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam pemberian obat pada masa kehamilan antara lain:

- 1) Apabila wanita hamil memerlukan terapi obat, maka harus berkonsultasi dengan tenaga medis yang mengetahui perkembangan kehamilan.
- 2) Pemakaian obat selama kehamilan selalu disertai dengan pengaruh yang baik dan buruk bagi janin, ibu, dan proses kehamilannya. Besar kecilnya resiko tersebut tergantung pada jenis obat, cara pemakaian, dosis, cara kerja obat, dan durasi pemakaian obat
- 3) Manfaat terapi yang diberikan harus benar-benar melebihi kemungkinan resiko atau efek samping yang dapat terjadi.
- 4) Pemilihan obat, dosis, cara, dan durasi pemberian harus dilakukan dengan menggunakan obat yang paling kecil menimbulkan resiko negatif dan harus dengan mempertimbangkan perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika dari ibu hamil.
- 5) Sedapat mungkin menghindari penggunaan kombinasi obat, terutama yang dapat memberikan efek aditif atau potensiasi terhadap timbulnya pengaruh buruk.
- 6) Obat-obat yang bersifat teratogenik tidak boleh digunakan selama masa kehamilan, juga pada wanita usia mampu hamil.

## DAFTAR RUJUKAN

- Anonim, 2006, Appendix : 4 Pregnancy, *British National Formulary*, edisi 52, BMJ Publishing Group Ltd and RPS Publishing
- Behrman, E.R., and Vaughan, C.V., 1983, The Fetus and the New Born Infant, In Nelson, W.E., (Ed.), Nelson; *The Text Book of Pediatrics*, 35-39, W.B., Saunders Company, Philadelphia
- Crowter, C. and Henry, A. 2000. *The MAP Study: Patterns of Medication Use during and Prior to Pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol
- E-Stine, Brown, T.M., 1996, *Principles of Toxicology*, 80-81, CRC Lewis Publisher, New York
- Jawi, I.Made, 1999, Pertimbangan Praktis Penggunaan Obat pada Wanita Hamil, *Dexa Media Informasi untuk Masyarakat Kedokteran dan Farmasi*, **12**, 4, 26-28
- Koren, G., Pastuszak, A., Ito, S., 1998, Drugs In Pregnancy, *The New England Journal of Medicine* No. 16, Massachusetts Medicinal Society Publishing
- Loomis, I.A., 1978, *Essentiale of Toxicology*, diterjemahkan oleh Imono, A.D., Edisi III, 242-248, IKIP Semarang Press, Semarang
- Siswosudarmo, R., 1995, Perkembangan Janin, dalam Sri Suryawati (Ed.), *Efek Samping Obat*, edisi kedua, 219-223, Pusat Studi Farmakologi Klinik dan Kebijakan Obat Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Tuchmann-Duplessis, H., 1976, Embryonic Clinical Pharmacology, In G.S. Avery (Ed.), *Drug Treatment Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2<sup>nd</sup> Ed, 43-55, Adis Press, Sydney