Informisanost i lična iskustva trudnica u vezi sa primenom lekova u trudnoći

Aleksandrta Miletić¹, Nikola Savić^{2,3}, Zoran Jokić^{3,4}, Ivana Damjanović³

1. Apotekarska ustanova Vegafarma

2. Medicinska škola "Dr Miša Pantić" Valjevo

3. Fakultet zdravstvenih i poslovnih studija Valjevo, Univerzitet Singidunum

4. Poliklinika Jokić Valjevo

Osoba za korespondenciju: BSc Aleksandra Miletić

email: aleksandramiletic07@gmail.com;

kontakt telefon: 0695024671

adresa: Degurić bb, 14000 Valjevo, Srbija

Rad poslat: 16.09.2020.

Rad korigovan: 13.10.2020.

Rad prihvaćen: 14.10.2020.

SAŽETAK

Uvod: Trudnoća je specifičan period života jedne žene u kom ona treba posebno da posveti pažnju zdravstvenom potencijalu. Pojedini zdravstveni rizici, kao što je zloupotreba lekova u trudnoći mogu imati fatalne posledice po sam ishod trudnoće i zdravlje žene i novorođenčeta. Lekovi su svrstani u nekoliko kategorija prema svom riziku štetnosti za plod.

Najčešće se koristi klasifikacija američke agencije za hranu i lekove (FDA) koja lekove svrstava u pet kategorija (A, B, C, D, H).

Cilj: Ispitati informisanost i lična iskustva trudnica u vezi sa primenom lekova u trudnoći.

Metode: Istraživanje je sprovedeno u vidu studije preseka. Kao instrument istraživanja, konstruisan je upitnik za trudnice, kojim se procenjuje njihov stepen informisanosti o aspektima korišćenja lekova u trudnoći, kao i lična iskustva. Ispitivanjem je obuhvaćen uzorak od 60 trudnica, uzorak je hotimičan, studija je sprovedena u Poliklinici Jokić, u vremenskom periodu januar-jun 2020. godine. Učešće u studiji je bilo dobrovoljno i anonimno, istraživanje je odobreno od nadležnih organa ustanove.

Rezultati: Najveći broj ispitanika-trudnica je neinformisan o korišćenju lekova u trudnoći. Najčešće korišćeni lekovi u trudnoći su antibiotici. Veliki broj ispitanika smatra da ginekolozi i farmaceuti treba da više informišu trudnice na ovu temu. U analizi rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike.

Zaključak: Ispitanici u posmatranom uzorku su bile trudnice starosti od 21 do 35 godina. Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu većeg stepena edukacije o bezbednom korišćenju lekova u trudnoći. Potrebno je intenzivirati zdravstveno vaspitni rad u saradnji sa zdravstvenim ustanovama svih nivoa. Ovu potrebu osećaju i trudnice koje smatraju da ne znaju dovoljno o ovoj temi.

Gljučne reči: trudnoća, upotreba lekova, teratogenost, zdravstvena nega.

INFORMATION AND PERSONAL EXPERIENCES OF PREGNANT WOMEN IN RELATION TO THE APPLICATION OF DRUGS IN PREGNANCY.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy is a specific period of a woman's life in which she should pay special attention to her health potential. Certain health risks, such as drug abuse during pregnancy, can have fatal consequences for the outcome of pregnancy and the health of women and newborns. Drugs are classified into several categories according to their risk of harm to the fetus.

The classification of the American Food and Drug Administration (FDA) is most often used, which is the purpose of drugs in the categories for pets (A, B, C, D, H).

Aim: Examine the information and personal experiences of pregnant women regarding the use of drugs in pregnancy.

Methods: The research was conducted in the form of cross-sectional studies. As a research instrument, a questionnaire for pregnant women was constructed, which assesses their level of information about aspects of drug use in pregnancy, as well as personal experiences. The study included a sample of 60 pregnant women, the sample was intentional, the study was conducted at the Jokić Polyclinic, in the period January-June 2020. Participation in the studies was voluntary and anonymous, the research was approved by the competent authorities of the institution.

Results: The subjects in the observed sample were pregnant women aged 21 to 35 years. The majority of pregnant women are uninformed about the use of drugs during pregnancy. The most commonly used drugs in pregnancy are antibiotics. A large number of respondents believe that gynecologists and pharmacists should inform pregnant women more on this topic. Descriptive statistics methods were used in the analysis of the results.

Conclusion: The results of the research indicate the need for a higher level of education on the safe use of drugs in pregnancy. It is necessary to intensify health education work in cooperation with health institutions of all levels. This need is also felt by pregnant women who feel that they do not know enough about this topic.

Key words: Pregnancy, drug use, teratogenicity, health care.

UVOD

Trudnoća je termin koji se koristi da se opiše period u kom se plod razvija u materici žene. Trudnoća najčešće traje oko 40 nedelja, ili nešto više od devet meseci, koliko je izmereno od poslednje menstruacije do porođaja [1].

Trudnoća je podeljena u tri trimestra. Prvi trimestar traje od 1 do 12. nedelje. U prvom trimestru dolazi do stvaranja oplođene jajne ćelije (zigota), koji nastaje spajanjem spermatozoida i zrele jajne ćelije. Zigot jajovodom putuje do materice i implantira se u zid materice. Drugo tromesečje traje od 13. do 28. nedelje, prema istraživanjima NICHD-ove istraživačke mreže stopa preživljavanja beba rođenih sa 28 nedelja bila je 92%, mada će one koje su rođene u ovom trenutku, potencijalno imati određenih zdravstvenih komplikacija [2]. Treći trimestar traje od 29.-40. nedelje i završava se porođajem.

Lek predstavlja farmakološki aktivne, prirodne i sintetičke supstancije, napravljene u prikladnom obliku i određenoj količini, za neposrednu primenu u terapijske, profilaktičke i dijagnostičke svrhe.

Lekovima se mogu smatrati gotovi lekovi, koje priprema farmaceutska industrija, lekovite supstancije određenog hemijskog sastava, biljnog i životinjskog porekla od kojih se prave, koji se izrađuju u apotekama, na osnovu recepta lekara (magistralni lekovi), krv, derivati krvi, zavojni materijal, i druga pomoćna lekovita sredstva [3].

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definisala je pojam „upotreba lekova“ kao marketing, distribucija, propisivanje i upotreba lekova kod ljudi uz poseban osvrt na medicinske, socijalne i zdravstvene ishode od konzumiranja lekova [4].

Izuzetno je teško pronaći pravo rešenje da li treba propisivati lekove u trudnoći ili ih treba izbegavati. Primena lekova u trudnoći podrazumeva procenu rizika i koristi za majku i dete. Izbegavanje propisivanja lekova može ugroziti oboje. Upotreba lekova u trudnoći može biti rizična zbog potencijalnih štetnih efekata na fetus koji se razvija in utero, zbog štetnog uticaja na cirkulaciju krvi u placenti, zatim, zbog uticaja na povećanu kontraktilnost uterusa i izmenjenog fiziološkog stanja majke [4].

U prošlom veku lekari su verovali da gravidna materica predstavlja najbezbednije mesto za fetus i barijeru za štetne faktore iz spoljne sredine. Saznavši da intrauterina sredina nije potpuno zaštićeno mesto i da plod nije u potpunosti bezbedan, trudnice su nas-

tavile da koriste lekove, sve do talidomidske katastrofe. Prilikom velikog korišćenja leka protiv mučnine - talidomida, polovinom dvadesetog veka, veliki broj dece rađao se sa defektima ekstremiteta. Nakon ovog događaja i lekari i trudnice su postali oprezniji prilikom upotrebe lekova [4-5].

Prilikom korišćenja lekova u trudnoći razlikujemo dva tipa trudnica: One koje su nepažnjom upotrebljavale lekove na početku trudnoće, nisu znale da su trudne. I one koje boluju od nekih hroničnih bolesti i koriste medikamentoznu terapiju kontinuirano.

Svi lekovi izuzev heparina i insulina, prolaze kroz placentu. Transplacentarni prolaz u oba smera (od majke ka plodu i od ploda ka majci), uspostavlja se oko pete nedelje trudnoće. U koliko se neki lekovi koriste u ovom periodu oni mogu biti potencijalno teratogeni [5].

Pojedini lekovi se naročito smatraju teratogenima, ali oštećenje fetusa ne mora da potiče od medikamenta, već od osnovnog problema zbog kog se uzima medikamentozna terapija. Moguća i najveća oštećenja za nastanak malformacija javljaju se u kritičnoj fazi-periodu embriogeneze. Prvih sedamnaest dana od perioda blastogeneze (14-31 dan od poslednje menstruacije).

Teratogeni period nastaje od 31-71. dana nakon poslednje menstruacije, i neke malformacije nastale u tom periodu moguće je dijagnostikovati prenatalno, a neke tek postnatalno. Ukoliko se lekovi upotrebljavaju u početku ovog perioda, mogu nastati anomalije srca, nervne cevi, a u drugom delu ovog perioda mogu nastati anomalije uha ili nepca [5].

Upotrebu lekova u ovom periodu treba izbegavati, osim u slučajevima kada postoje apsolutne indikacije od strane majke. Nakon ovog perioda dolazi do oštećenja prethodno formiranih struktura (struma fetusa zbog uzimanja karbimizamola) ili oštećenja sekundarnim mehanizmima (hidrocefalus posle korišćenja kumarisnih preparata).

Kategorizacija lekova prema riziku štetnog delovanja - FDA - Američka uprava za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA)

Na temelju svih istraživanja i podataka, lekovi su svrstani u nekoliko kategorija prema svom riziku štetnog delovanja na plod (teratogenosti) [5].

Najčešće primenjivana kategorizacija prema štetnom delovanju je FDA, u kojoj se kategorija A smatra najmanje štetnom, a kategorija H je potpuno kontraindikovana u trudnoći.

Kategorija A: Nema rizika za fetus (adekvatne i dobro kontrolisane studije nisu pokazale rizik u prvom trimestru trudnoće i nema dokaza za rizik u ostalim trimestrima trudnoće).

Kategorija B: Studije na životinjama nisu pokazale rizik, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi.

Kategorija C: Studije na životinjama su pokazale neželjene efekte na fetus, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi. Korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku.

Kategorija D: Postoje dokazi za rizik od oštećenja fetusa bazirani na podacima o neželjenim efektima tokom istraživanja ili postmarketinškog praćenja kod ljudi, korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku.

Kategorija H: Studije na ljudima ili životinjama pokazale su fetalne abnormalnosti i/ili postoje dokazi o humanom fetalnom riziku bazirani na podacima o neželjenim efektima iz istraživanja ili marketinškog praćenja. Rizik jasno prevazilazi potencijalnu korist od primene leka u trudnoći [5,6].

Nedostaci FDA klasifikacije - Iako se ova kategorizacija koristi od 1979. godine i pruža smernice o relativnoj sigurnosti korišćenja lekova tokom trudnoće, utvrđeno je da su potrebne mnogo detaljnije informacije, kako bi se poboljšalo određivanje korišćenja sigurnih lekova u trudnoći. Ekstrapolacija sa oglednih životinja na ljude, bazirana je na proceni rizika. Nisu uključeni lekovi koji se izdaju bez recepta.

Ovakva kategorizacija ograničava lekare u proceni rizika, pa oni često teže za inovativnim kategorijama procene, osnovane na većem broju studija i većem obimu podataka [6].

GRUPE NAJČEŠĆE KORIŠĆENIH LEKOVA U TRUDNOĆI

Antihipertenzivi - Nelečena hipertenzija može dovesti do preeklampsije ili eklampsije što je jedan od većih uzrok smrtnosti u toku trudnoće. Kod fetusa može izazvati prevremeno rođenje ili povećava rizik smrtnost

Kao lek izbora uvek se preporučuje metildopa, ukoliko se ne jave nuz efekti kao što su aritmije, hemolitička anemija, slabost, depresija. Ukoliko se pojave neželjeni efekti kao lek drugog izbora preporučuje se nifedipin. On se svrstava u grupu blokatora kalcijumskih kanala i najviše je ispitan i korišćen u trudnoći posle metildope [5-7].

Primena diuretika tokom trudnoće može se upotrebiti u slučajevima ako su se oni koristili duži period pre trudnoće, sa dobrim terapijskim efektom. Diuretik Henleove petlje, furosemid se propisuje u slučajevima edema pluća i težih stanja gde postoji mogućnost za nastanak hiperbilirubinemije kod novorođenčeta. Dok hidrohloriazid, njegova primena se povezuje sa trombocitopenijom i hipokalemijom i on se ne preporučuje. Studije na životinjama su pokazale antiandrogeno dejstvo spironolaktone u trudnoći, tako da je ovaj lek kontraindikovano za vreme ovog perioda. Iako postoji podatak da su ACE inhibitori kontraindikovani u drugom i trećem tromesečju, oni se ne preporučuju u periodu cele trudnoće [7].

Analgetici - Bol može uticati na psihičko i fizičko stanje trudnice. Zbog toga se bol mora okupirati. Prema određenim studijama rađenim u Americi analgetici se ubrajaju u grupu lekova koja zauzima drugo mesto, posle vitamina po učestalosti primene. Lek izbora iz ove grupe je paracetamol [8]. Iako prolazi kroz placentu ne povećava rizik za negativan ishod trudnoće.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi se ne preporučuju u trudnoći iako nisu povezani sa teratogenim rizikom, dostupna istraživanja upućuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja. Posebno se njihova primena ne preporučuje u poslednjem trimestru jer mogu uzrokovati prerano zatvaranje dutusa arteriozusa, perzistentnu plućnu hipertenziju pa hipoperfuziju fetalnih bubrega. Ovo se odnosi na acetilsalicilnu kiselinu, ali postoje indikacije koje opravdavaju njenu primenu, jer niske doze do 100 mg nisu povezane sa neželjenim ishodima trudnoće [9].

Opioidni analgetici mogu se koristiti u slučajevima povećane potrebe za jačom analgezijom. Nisu povezani sa rizikom spontanog pobačaja i teratogenosti. Njihova mana je što ukoliko se koriste duži vremenski period mogu dovesti do zavisnosti i tolerancije majke s posledničnim neonatalnim, apstinencijalnim sindromom [10].

Antibiotici - Jedan od problema sa kojim se trudnice susreću jesu infekcije. Najčešće su to urinarne infekcije, infekcije gornjih disajnih puteva, kao i polno prenosive infekcije.

Oslabljena prirodna barijera vaginalne flore je izmenjena zbog uticaja hormona, pa su zbog toga trudnice podložnije infekciji. Infekcija se takođe može preneti na plod za vreme vaginalnog porođaja, prilikom

Tabela 1. Informisanost trudnica u vezi sa korišćenjem lekova u trudnoći

Kriterijum distribucije ispitanika		N	%
Da li imate prethodnog iskustva sa korišćenjem lekova u trudnoći?	Da	9	5%
	Ne	51	95%
Da li smatrate da ste dovoljno informisani o bezbednoj primeni lekova u trudnoći?	Da	0	0%
	Ne	60	100%
Da li biste koristili suplemente bez ranije konsultacije sa ginekologom?	Da	3	5%
	Ne	57	95%
Kome se radije obratite za savet o neželjenom dejstvu leka?	Lekaru (ginekologu)	58	97%
	Farmaceutu	2	3%
Da li smatrate da šećer treba zameniti veštačkim zaslađivačima u toku trudnoće?	Da	11	18%
	Ne	45	75%
	Povremeno	4	7%
Da li smatrate da trudnice treba da koriste samo lekove na biljnoj bazi u toku trudnoće?	Da	7	12%
	Ne	53	88%
Gde najčešće potražite neophodne informacije o lekovima?	U zdravstvenoj ustanovi	58	97%
	Drugi izvori (Internet, prijatelji, štampani mediji)	2	3%
Kako bi opisali obrazac potrebe za korišćenjem lekova u trudnoći?	Neophodni su	11	18.00%
	Uopšte ih ne treba upotrebljavati	49	82.00%
Da li ste do sada prisustvovali zdravstveno vaspitnim predavanjima na temu primene lekova u trudnoći?	Da	0	0%
	Ne	60	100%

prolaska kroz porođajni kanal majke. Preporuke za propisivanje antibiotika u toku trudnoće su : Antibiotike treba kosristiti samo u slučajevima kada je njihova primena neophodna. Antibiotici izbora u lečenju infekcije tokom trudnoće su: Penicilini, Cefalosporini. Lekovi drugog izbora su: Klindamicin, Fosfomicin, Nitrofurantoin, Sulfonamidi.

Kao treći lek izbora su: Makrolidi od kojih se preporučuju eritromicin i azitromicin, dok je klaritromicin najrizičniji od ostalih makrolida.

Lekovi koji se ne preporučuju su: Aminoglikozidni

antibiotici koji mogu izazvati kongenitalna oštećenja sluha. Tetraciklini se ne preporučuju zbog neželjenih efekata na kosti fetusa, gde dovode do njihovog oštećenja, kao i kasnijeg oštećenja zuba [11].

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu studije preseka. Kao instrument istraživanja, konstruisana je anketa za trudnice, kojim se procenjuje njihov stepen informisanosti o aspektima primene lekova u trudnoći. Ispitivanjem je obuhvaćen uzorak od 60 trudnica, studija je sprovedena u Poliklinici Jokić u Valjevo,

u vremenskom periodu januar-jun 2020. godine. Uzorak ispitanika uključenih u istraživačku studiju je hotimičan, u posmatranom uzorku su bile trudnice korisnici zdravstvenih usluga u Poliklinici Jokić. Učešće u studiji je bilo dobrovoljno i anonimno, istraživanje je odobreno od nadležnih organa ustanove.

Kriterijum za uključivanje ispitanika u studiju je lična saglasnost za učešće u sprovođenju istraživanja i pristanak da daju odgovor na sva pitanja iz upitnika. Pre početka istraživanja ispitanice su dobile potrebne informacije u vezi sa samom studijom u usmenoj i pismenoj formi. Distribuciju upitnika i prikupljanje podataka sprovodili su istraživači lično. Statistička obrada podataka obuhvata metode deskriptivne statistike. Dobijeni rezultati predstavljeni su u apsolutnim brojevima i procentima.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA —

Sociodemografske karakteristike ispitanika u posmatranom uzorku, staros ispitanika, u najvećem broju slučajeva radi se o ženama starim između 31-40 godina (N=37, 62%), iz gradske sredine (N=35, 59%), najveći broj ispitanica je sa srednjom stručnom spremom (N=47, 72%). U posmatranom uzorku najveći broj trudnica navodi da im je trenutno u toku druga trudnoća po redu (N=37, 62%).

Tabela 1 – Informisanost trudnica u vezi sa korišćenjem lekova u trudnoći (Prilog)

DISKUSIJA —

Brojna istraživanja na međunarodnom nivou bavi la su se pitanjem bezbednosti lekova u trudnoći, ova tema uvek je aktuelna u naučnoistraživačkom radu u oblasti medicine i farmakologije [15-18].

Među ispitanim trudnicama najveći broj žena je starosti od 21-30.godina (62%). Najmanji broj žena je

starosti preko 40 godina (3%). Sve trudnice u posmatranom uzorku smatraju da su nedovoljno informisane i da je potrebno organizovati edukaciju na temu primene lekova u trudnoći. Ovaj podatak, podudara se sa rezultatima studije sprovedene u Japanu [19], gde je takođe identifikovan rizik koji donosi slaba informisanost i zdravstvena prosvetljenost trudnica, kada je reč o korišćenju medikamenata u trudnoći [19].

Suplemente u trudnoći bez konsultacije sa stručnim licem koristi 5% trudnica dok 95% trudnica posluša mišljenje stručnog lica. Do sličnih rezultata došlo je i u studiji o bezbednoj upotrebi suplemenata u trudnoći [20], gde je takođe dat precizan osvrt na rizike koje suplementacija u ovom osetljivom periodu života žene može doneti [20].

Suplementi u trudnoći će biti prikazani posebno u jednom od naših budućih istraživanja.

Većina ispitanica u posmatranom uzorku smatra da je najbolje za savet o korišćenju lekova u trudnoći obratiti se zdravstvenom radniku, ginekologu (97%), a svega 3% se obrati farmaceutu.

U studiji Univerzita za farmaciju iz Sjedinjenih američkih država [21], takođe je navedeno da veliki broj trudnica ipak traži savet od zdravstvenih radnika, u čijim kompetencijama je bezbedna upotreba lekova u trudnoći [21].

ZAKLJUČAK —

Zdravstveno vaspitni rad u cilju očuvanja i unapređenja informisanosti trudnica u vezi bezbedne primene lekova u trudnoći, treba da bude stalna tema zdravstveno vaspitnih edukacija u ženskoj populaciji. Istraživanja na ovu temu su insuficijentna i dragocena.

LITERATURA

1. <https://www.womenshealth.gov/pregnancy/youre-pregnant-now-what/stages-pregnancy> (Datum pristupa 14.09.2020.)
2. Walsh T. Your baby is so happy, active, uncooperative: How prenatal care providers contribute to parents' mental representations of the baby. *Midwifery*. 2020;83:102630.
3. Stoll B, Hansen N, Bell E, Shankaran S, Laptook A, Walsh M et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *PEDIATRICS*. 2010;126(3):443-456.
4. Ugrešić Nenad. Farmakoterapijski vodič. Beograd, 2011, 3:619-630.
5. Andersen J, Futtrup T. Drugs in pregnancy. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2020;321(1):1243-1246.

6. Gardiner S. Drug safety in Lactation. *Aust prescr* 2001; 21:10-23.
7. Góralczyk A, Kolossa K, Waszczak-Jeka M, Adamczak R, Jeka S. The exposure to biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2020;37(3):306-312.
8. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-information-audience/women>
(Datum pristupa: 13.09.2020.)
9. Margulis A, Anthony M, Rivero-Ferrer E. Drug Safety in Pregnancy: Review of Study Approaches Requested by Regulatory Agencies. *Current Epidemiology Reports*. 2019;6(3):380-389.
10. Drugs during Pregnancy and Lactation Handbook of Prescription Drugs and Comparative Risk Assessment Edited by Christof Schaefer. *Congenital Anomalies*. 2003;43(1):81-82.
11. Feldkamp M, Meyer R, Krikov S, Botto L. Acetaminophen Use in Pregnancy and Risk of Birth Defects. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(1):109-115.
12. Koren G, Florescu A, Costei A, Boskovic R, Moretti M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During Third Trimester and the Risk of Premature Closure of the Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(5):824-829.
13. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Australian Prescriber*. 2011;34(1):8-10.
14. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of Antibacterials on the Unborn Child. *Paediatric Drugs*. 2001;3(11):803-816.
15. Veroniki A, Cogo E, Rios P, Straus S, Finkelstein Y, Kealey R et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*. 2017;15(1).
16. Panchaud A, Di Paolo E, Koutsokera A, Winterfeld U, Weisskopf E, Baud D et al. Safety of Drugs during Pregnancy and Breastfeeding in Cystic Fibrosis Patients. *Respiration*. 2016;91(4):333-348.
17. Pinto I. The Impact of Chronic Diseases during Pregnancy on the Fetus and Mother Health: A Literature Review. *Women's Health Science Journal*. 2017;1(1).
18. Yang Y, Chen C, Liu X. Pharmacokinetics and Safety of Drugs in Mother and Fetus During Pregnancy. *Herald of Medicine*, 2017;36(9):951-955.
19. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S et al. Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Modern Rheumatology*. 2019;30(5):852-861.
20. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutrition Reviews*. 2020;78(10):813-826.
21. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T*. 2016;41(11):713-715.