

Epileptik Gebeliklerde Maternal ve Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi

Suna Özdemir¹, Osman Balcı¹, Aybike Tazegül¹, M. Said İçen¹, Ayşegül Demir², Hasan Ali Yüksekaya³

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, gebelikte sık rastlanan nörolojik bozukluklardan biri olan epilepsili gebelik olgularının maternal sonuçlarını değerlendirmek ve bu gebeliklerin perinatal sonuçlarını sağlıklı gebelerle karşılaştırmak amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Nisan 2005-Mart 2009 yılları arasında hastanemizde doğum yapmış ve epilepsi hastalığı bulunan 65 gebe ile herhangi bir hastalığı olmayan 69 sağlıklı gebe alındı. Epileptik gebelerin yaşları, gebeliklerinin sayısı, alınan medikal tedaviler, hastalığın süresi ve gebelik boyunca geçirilen atakların sıklığı belirlendi. Perinatal sonuçlar olarak doğum ağırlıkları, doğum haftası, 5. dakikadaki APGAR skorları, yoğun bakımda ihtiyacı, perinatal komplikasyonlar, konjenital anomaliler ve perinatal mortalite oranları belirlendi ve bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Epileptik gebelerin yaş ortalaması 26.6+4.7/yıl, hastalık süresi 8.11+4.5/yıl olarak saptandı. Hastalardan 38'inin gebelikte atak geçirirken, en sık atak 1. trimesterde (%47.3) kaydedildi. Hastaların 53'ü (%81.5) gebelikte ilaç kullanırken, en sık kullanılan ilaç karbamazepin olarak tespit edildi. Doğum haftası ve ağırlığı, operatif doğumların oranı, yoğun bakım ihtiyacı, perinatal komplikasyon ve konjenital anomali oranı anlamlı olarak epileptik hastalarda yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Epileptik hastalar doğum öncesi dönemde gebelikte gözlenebilecek olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmeli ve gebelik boyunca sağlanacak uygun yaklaşım ve takiplerle perinatal sonuçlar iyileştirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, gebelik, maternal ve perinatal sonuç.

Assessment of maternal and perinatal outcomes in pregnancies complicated by epilepsy

Objective: The study was undertaken to assess the maternal outcomes of pregnancies complicated by epilepsy that is a common neurologic disorder of pregnancy, and to compare the perinatal outcomes of these pregnancies with healthy controls.

Methods: Sixty-five pregnant women with epilepsy disorder and 69 healthy controls who delivered at our clinic between April 2005 and March 2009 were included in this study. Age, number of previous pregnancies, administered anti epileptic treatments, disease duration and frequency of the seizures were examined in epileptic women. Birth weight and week, Apgar score at 5 minute, intensive care unit admission, perinatal complications, congenital anomalies and perinatal mortality were compared between two groups.

Results: Sixty-five pregnant women with epilepsy disorder and 69 healthy controls were included in this study. Age, number of previous pregnancies, administered anti epileptic treatments, disease duration and frequency of the seizures were examined in epileptic women. Birth weight and week, Apgar score at 5 minute, intensive care unit admission, perinatal complications, congenital anomalies and perinatal mortality were compared between two groups.

Conclusion: Possible complications of pregnancies should be explained to epileptic women before conception, and perinatal outcomes should be improved with appropriate approach and follow-up strategies during pregnancy.

Keywords: Epilepsy, pregnancy, maternal and perinatal outcomes.

Giriş

Epileptik bozukluklar genel toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen ve gebelikte migrenden sonra en sık görülen majör nörolojik komplikasyonlardan biridir. Yaklaşık gebeliklerin %0.3 ile %0.5'nin epilepsi ile birlikte olduğu gösterilmiştir.¹ Günümüzde epilepsi tanı ve tedavisinde sağlanan ilerlemeler sayesinde epilepsili kadınların pek çoğu normal bir hayat sürmekte ve gebe kalmaktadır. Epileptik gebelikler kullanılan antiepileptiklerin fetus üzerine olan olası olumsuz etkileri, konvülsiyon sıklıklarının artabilmesi ve çocuklarında oluşabilecek malformasyonlar nedeniyle önemli bir risk grubunu oluştururlar. Gebelikte epileptik atakların sıklığında artış olduğunu ve antikonvülzanların teratojenik etkilerini gösteren yayınlar mevcuttur.² Ayrıca gebelikte oluşan konvülsiyonların anne ve fetus açısından riskler taşıdığı da bilinmektedir.³

Birçok çalışmada epileptik gebelerde düşük, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve yenidoğanda uzun dönemde düşük mental ve motor retardasyon risklerinde artış olduğu gösterilmiştir.^{4,6} Bunun yanı sıra hipertansif hastalıklar, antepartum hemoraji, sezaryen ile doğum, müdahaleli doğum gibi maternal komplikasyonların oranı da epileptik gebeler arasında artmış olarak saptanmıştır.⁷ Dolayısıyla, epileptik gebelikler anne ve fetus açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için uygun yaklaşım ve ekip çalışması gerektiren bir durumdur. Epileptik kadınlarda gebelik açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için ilk koşul, gebeliğin planlanarak yapılmasıdır. Bu gebelik öncesi antiepileptik ilaçların (AEİ) düzenlenmesine, fetal malformasyonlar ve özellikle nöral tüp defektleri açısından aileye gerekli bilgiler verilerek gerekli önlemlerin alınmasına imkan sağlar.

Bu çalışmadaki amacımız referans bir merkez olan kliniğimizde gözlenmiş olan epileptik gebelerin maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmek ve perinatal sonuçlarını sağlıklı gebelerle karşılaştırmak olarak planlandı.

Yöntem

Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Nisan 2005-Mart 2009 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılmış gebeliklerinden önce veya gebelikleri sırasında epilepsi hastalığı tanısı konmuş 65 gebe alındı. Ayrıca bu gebelerin perinatal sonuçlarını değerlendirmek için yaş, gravide ve paritesi benzer epilepsi veya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 69 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu belirtilen tarihler arasında sırasıyla kliniğimizde doğumunu yapmış gebeler arasından randomize olarak belirlendi. Erken gebelik haftalarında ağır epileptik ataklar veya sorunlar nedeniyle gebeliği sonlandırılmış ve şüpheli epilepsi atağı hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Epilepsi hastalığı olan gebelerin yaş, gravida, parite, abortus sayısı gibi demografik özellikleri yanı sıra hastalığın süresi, kullanılan ilaçlar, gebelik boyunca epilepsi atağı geçirip geçirmediği ve geçirilen atakların trimesterlere göre sıklığı değerlendirildi.

Doğum öncesi kalp hastalığı bulunan her gebeye nörolojik muayene ve obstetrik ultrasonografi yapıldı. Epileptik gebelerin hastalık şiddetine göre tercih edilecek doğum şekline Nöroloji Kliniği ile birlikte karar verildi.

Bu gebelerin toplam hastanede kalma süresi, doğum şekli ve eşlik eden herhangi bir medikal hastalığın varlığı belirlendi. Perinatal sonuçlar olarak doğum şekli, doğumdaki gebelik haftaları, doğum kiloları, gebeliğe eşlik eden oligohidramniyos, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsisi gibi herhangi bir perinatal komplikasyonun varlığı, antepartum neonatal ölüm, fetal malformasyonlar, bebeklerin yoğun bakım ihtiyacı ve 5. dakika Apgar skoru <5 olması değerlendirildi. Erken doğum 36 haftadan önceki doğumlar ve intrauterin gelişme geriliği ise doğum haftasına göre %10 persantilin altındaki doğumlar olarak tanımlandı. Tüm bu parametreler epilepsi hastalığı olan gebelerle sağlıklı gebeler arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS veritabanında değerlendirilerek yapıldı. Perinatal sonuçların karşılaştırılmasında chi-square test ve Student T - test kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Maternal Sonuçlar

Epileptik hastalarla kontrol grubunun maternal sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama yaş, gravida, parite ve abortus oranları açısından iki grup arasında fark izlenmedi (Tablo 1). Bununla birlikte hastanede kalma süresi epileptik grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Epileptik grupta hastaların ortalama yaşı 26.6±4.77/yıl ve ortalama hastalık süresi 8.11±4.5/yıl olarak saptandı. Otuz sekiz hastanın (%58.4) gebelik sırasında epileptik atak geçirdiği, bunlarında en fazla %47.3 oranla 1. trimesterde olduğu gözlemlendi. En az atak geçirilen gebelik periyodu ise 3. trimester olarak saptandı. Bu hastalardan 53'ünün (%81.5) gebelikte herhangi bir AEİ kullandığı ve en sık kullanılan ilaçların karbamazepin (%41.4) ve valproat sodyum (%34) olduğu tespit edildi. Gebelikte kullanılan AEİ'lerin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Epileptik gebelerin 43 (%66.2) tanesinin sezaryenle, 22 (%33.8) hastanında vajinal yolla doğum yaptığı tespit edildi. Hastaların %32.3'de epilepsiye eşlik eden başka diğer bir medikal hastalık mevcuttu ve en sık saptana hastalık diyabetes mellitustu. Tüm gebeler arasında herhangi bir maternal mortaliteye rastlanmadı.

Perinatal Sonuçlar

Epileptik gebelerle sağlıklı gebelerin perinatal sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Doğum haftası ve doğum ağırlığı epilepsi hastalığı bulunan gebelerde (36.8±2.7/hafta ve 2758±664/gram) sağlıklı gebelere (37.7±1.4 hafta ve 3122±461 gram) göre daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.036 ve 0.01). Sezaryenle do-

Tablo 1. Epilepsi hastalığı olan gebeliklerle kontrol grubunun maternal özellikleri.

Maternal özellikler	Epileptik grup (n=65)	Kontrol grup (n=69)	P değeri
Yaş* (yıl)	26.6±4.7	28.2±5.2	>0.05
Gravida*	2.4±1.31	2.7±1.23	>0.05
Parite*	1.2±1.09	1.4±1.17	>0.05
Abortus*	0.32±0.77	0.43±0.82	>0.05
Hastalık süresi (yıl)*	8.11±4.5	-	-
Gebelikteki atakların haftası (n=38)	-	-	-
I. Trimester	18/38 (%47.3)	-	-
II. Trimester	8/38 (%21)	-	-
III. Trimester	12/38 (%31.7%)	-	-
Gebelikte medikal tedavi	-	-	-
Almış	53 (%81.5)	-	-
Almamış	12 (%18.5)	-	-
Doğum şekli	-	-	-
Sezaryen	43 (%66.2)	28 (%40.6)	<0.05**
Vajinal	22 (%33.8)	41 (%59.4)	<0.05**
Hastanede kalma süresi (gün)*	3.2±2.3	1.6±1.8	<0.05**
Eşlik eden medikal hastalığı	3.2±2.3	1.6±1.8	<0.05**
Var	21 (%32.3)	-	-
Yok	44 (%67.7)	-	-
Maternal mortalite	0	0	-

*: Ortalama ± SD (standart sapma), **: İstatistiksel anlamlı

Tablo 2. Gebelikte kullanılan AEİ dağılımı.

İlaç	N=53	%
Karbamazepin	22	41.4
Valproat sodyum	18	34
Oksikarbazepin	4	7.5
Lamotrigine	2	3.8
Levıtirasetam	1	1.8
Karbamazepin+Valproat sod.	2	3.8
Karbamazepin+Levıtirasetam	3	5.7
Okskarbazepin+Valproat sod.	1	1.8

Tablo 3. Epileptik gebelerle sağlıklı gebelerin perinatal sonuçları.

Perinatal sonuçlar	Epileptik (n=65)	Sağlıklı (n=69)	P değeri
Doğum haftası*	36.8±2.7	37.7±1.4	0.036**
Doğum ağırlığı (gr)*	2758±664	3122±461	0.01**
Operatif doğum	43 (%66.2)	28 (%40.6)	0.003**
Perinatal mortalite	4 (%6.1)	2 (%2.8)	0.062
Apgar 5.dakika <5	13 (%20)	8 (%11.6)	0.18
Yoğun bakıma girme	18 (%27.7)	9 (%13)	0.035**
Perinatal komplikasyon	22 (%33.8)	11 (%15.4)	0.043**
Konjenital malformasyon	9 (%13.8)	3 (%4.6)	0.021**

*: Ortalama ± SD (standart sapma), **: İstatistiksel anlamlı

ğum oranı epileptik gebelerde %66.2 oranında iken sağlıklı gebelerde bu oran %40.6 olarak kaydedildi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.003$). Perinatal mortalite epileptik grupta 4 gebede, sağlıklı grupta ise 2 gebede saptandı. Epileptik grupta perinatal mortalite 1 vakada hidrosefali, 3 vakada ise prematüriteye bağlı olarak gelişen respiratuar distres sendromu ve eşlik eden anomaliler nedeniyle gerçekleşti. Apgar skoru 5. dakikada <5 olanların oranı epileptik grupta %20 iken, sağlıklı grupta %11.6 olarak tespit edildi. Bununla birlikte perinatal mortalite ve 5. dakika Apgar skoru açısından arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Yoğun bakım ihtiyacı olan ve perinatal komplikasyon saptanan gebelerin oranı yine epileptik grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%27.7 vs %13). Sağlıklı gebelerin bebeklerinde yoğun bakım ihtiyacının normal topluma göre yüksek olduğu düşünülebilir. Ancak bu durum gebelerin kendilerinin sağlıklı olmasına rağmen, gebeliklerin randomize seçilmesinden kaynaklanmış olabilir. Epileptik gruptaki bu komplikasyonlar 7 hastada oligohidramnios, 5 hastada polihidramnios ve 2 hastada preeklampsi olarak kaydedildi. Kongenital malformasyon epileptik grupta 9 (%13.8) yenidoğanda, kontrol grubunda ise 3 bebekte (%4.) mevcuttu ($p<0.021$). Bu anomaliler ilk grupta 2 ensefalosel, 3 hidrosefali, 2 ventrikü-lomegali, 1 spina bifida ve 1 fokomeli olarak saptandı. Diğer vakalarda ise 1 kardiyak anomali, 2 hidrosefali ve meningosel izlendi.

Tartışma

Epileptik bozukluğu olan kadınların gebelik dönemleri çoğunlukla problemsizdir. Buna rağmen epileptik olan hamile kadınlarda genel topluma oranla bazı komplikasyonlar daha sık görülebilmektedir.⁸ Epileptik gebeliklerde fetal kayıp, konjenital malformasyon ve psikomotor gelişim bozukluğu oranlarının genel popülasyona kıyasla arttığı bilinmektedir.^{4,5,9} Ekstremitelerinin (distal falanks ve tırnak hipoplazi-

zisi), kraniofasial anomalilerin (dudak damak yarıkları), konjenital kalp hastalıklarının ve valproik asit ve karbamazepin ile bağlantılı NTD sıklığının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.¹⁰ Richmond ve ark. nın çalışmalarında major konjenital malformasyonların (kalp, orofasiyel defektler, nöral tüp defekti, intestinal atrezi ve ürogenital anomaliler) yaklaşık 2, minor anomalilerin ise 3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹

Kongenital malformasyonlara yol açabilecek etkenler olarak, AEİ'lar, epileptik ataklar ve epilepsiye neden olabilen maternal genler üzerinde durulmaktadır. Bahsedilen faktörler içinde malformasyonlar ile ilişkisi en açık şekilde ortaya konulan antiepileptik ilaç kullanımınıdır.⁴ Çok merkezli bir çalışmada canlı yenidoğanlarda %9.9 malformasyon oranı bildirilmiştir. Bu oran, AEI alanlarda %11.5, almayanlarda %2.3 olup ilaç alan grupta malformasyon oranı 5 kat daha fazla bildirilmiştir.¹¹ Yine Katz ve ark. çalışmalarında AEİ kullanımı ile 2 kat artmış malformasyon oranları bildirmişlerdir.¹² Kullanılan klasik AEİ'lar (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat) fetusa etkileri açısından D kategorisinde olup, fetusa teratojenik etkili oldukları kabul edilen ancak faydaları zararlarından fazla olduğundan gebelikte kullanılabilen ilaçlardır.¹³ Nakane ve ark. kombine kullanılan antiepileptik sayısının artmasıyla malformasyon oranlarında artış olduğunu göstermiştir. Monoterapi ile oran %5 den az iken ilaç sayısı 4'e çıktığında malformasyon oranı %20'den fazla olarak gösterilmiştir.¹¹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada epileptik gebeliklerde anomali oranının sağlıklı gruba göre 5.09 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁴ Konjenital malformasyon riski kullanılan antiepileptik ilaç sayısı (politerapi ve monoterapi) ve dozundaki artış ile orantılı olarak da artmaktadır.¹⁵ Epileptik hasta grubumuzda %13.8 oranında (2 ensefalosel, 3 hidrosefali, 2 ventrikü-lomegali, 1 spina bifida, 1

fokomeli) fetal malformasyon saptadık. Benzer bir sonucu Koch ve ark. çalışmalarında ortaya koymuş olup, tek veya çoklu ilaç kullanan annelerde malformasyon oranında farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.¹⁶ Epilepsi olgularında düşük ve erken doğuma bağlı fetal kayıp oranlarını 3 ile 5 kat daha yüksek bildiren yayınlar mevcuttur.⁴ Bizim vaka grubunda fetal kayıp oranımız %6.1 (4/65) olup bunların fetal malformasyon ve prematüriteye bağlı olduğu görülmüştür. Ancak Hiilesmaa ve ark çalışmalarında gruplar arasında perinatal ölüm açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir.¹⁷ Yerby ve ark. epileptik kadınlarda düşük doğum ağırlıklı bebek oranınının 2.79 kat artışla birlikte preeklampsi sıklığında da artma olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Benzer olarak Hvas ve ark. çalışmalarında epileptik annelerden doğan bebeklerin doğum ağırlığının kontrol grubundakilerden 208 g daha az olduğunu bulmuşlardır.¹⁸ Biz epileptik gebelerde ortalama doğum kilosunu 2758 ± 664 gram olarak saptadık. Epileptik 2 hastada preeklampsi ve bunlardan birinde de hellp sendromu gelişti. Kontrol grubundaki hastalarımızın hiçbirinde preeklampsi veya hellp sendromu görülmedi. Hiilesmaa ve Viinkainen, epileptik kadınlarda gebelik komplikasyonlarında, preeklampsi ve preterm doğum, perinatal ölüm sıklığında belirgin farklılık bulmazken Viinkainen ve ark SGA bebek oranını ciddi şekilde artmış olarak bulmuştur.^{17,19} Bizim çalışmamızda da epileptik grupta preeklampsi saptanırken kontrol grubumuzda bu hastalığa rastlanmadı. Bu sonuçlar epileptik gebelerde preeklampsi riski daha fazla olduğu görüşünü desteklemektedir.

Her ne kadar epileptik bozukluğu olan gebelerde doğum şekli olarak vajinal yolun seçilmesi önerilse de, doğumun getirdiği strese ve uykusuzluğa bağlı olarak oluşabilecek nöbetler ve doğumun yönetiminde gelişebilecek komplikasyonların belirsizliği bu hasta grubunda sezaryen oranlarını arttırmaktadır. Doğum eylemi

epileptik atak oluşumu açısından özellikle riskli bir dönemdir ve atak geçirme olasılığının yaklaşık 9 kat arttığını gösteren yayınlar mevcuttur.²⁰ Takiplerimizde, epileptik grupta sezaryen ile doğum oranınının %66.2 (43/65) gibi yüksek bir oran olduğunu belirledik. Bu oran kontrol grubundaki sezaryen oranından (%40.6) anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer olarak Katz ve ark. çalışmalarında epilepsinin sezaryen ile doğum için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.¹² Ancak Hiilesmaa ve ark. bu grupta operatif doğum oranlarında artış tespit etmemişlerdir.¹⁷

Günümüzde yeni antikonvülzanların bulunması ve antikonvülzan düzeylerinin izlenebilir hale gelmesi ile birçok epileptik hastada gebe oldukları dönemde hasta uyumu ve yakın izlem ile nöbet sıklığı aynı kalabilir veya azalabilir. Schmidt ve ark. çalışmalarında hastaların %63'ünde nöbet sıklığının değişmediğini veya azaldığını, sadece %37'sinde nöbetlerin arttığını göstermiştir.²¹ Çalışma grubumuzu oluşturan 65 epileptik gebenin %58.4'ünün takipleri sırasında epileptik atak geçirdikleri ve bu atakların da en sık ilk trimesterde olduğu gözlemlendi. Atak sıklığı üzerine etkili faktörlerden biri de hormonal değişikliklerdir. Östrojen ve progesteron hormonlarındaki artış ve oynamalar epileptik atakların oluşumuna ve sıklığına etki etmektedir.²² Epileptik atakların artmasında en önemli faktörlerden biri de anne adaylarının AEİ'dan fetusun etkilenme riskini en aza indirmek için özellikle ilk 3 ay içerisinde tedavilerine devam etmemeleridir. Benzer şekilde yine ülkemizden bildirilen bir çalışmada epileptik atakların en sık 1. trimester içinde geçirildiği rapor edilmiştir.²³ Ayrıca epileptik bir kadının gebeliği mutlaka planlı olmalıdır. Prekonsepsiyonel danışmanın bir diğer yararı da folik asit profilaksisine olanak sağlamasıdır. Prekonsepsiyonel 4 mg folik asit kullanımının nöral tüp defekti oluşumunu %50 oranında azalttığı bildirilmektedir.²⁴

Sonuç

Epileptik gebelerin takibinde hedef, gebelik öncesi danışma ile folik asit profilaksisinin verilmesi, mümkün olan en düşük ilaç dozu ve monoterapi ile epileptik atakların iyi kontrolüdür. Ayrıca bu gebelikler sırasında oluşabilecek muhtemel perinatal komplikasyonlar hakkında bu hastalar gebelik öncesi bilgilendirilmelidir. Bu gebeliklerin perinatal sonuçlarını iyileştirilebilmek için uygun yaklaşım ve gebelik takipleri sağlanmalıdır.

Kaynaklar

- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 371.
- Jeffrey MK, Orrin D. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure* 2003; 12: 217-9.
- Crawford P. CPD Education and self-assessment. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2001; 10: 212-9.
- Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 11-20.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 113: 677-84.
- Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sarz-Zimmer K, Bergrenn E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 87-92.
- Al Bunyan M, Abu Talib Z. Outcome of pregnancies in epileptic woman: a study in Saudi Arabia. *Seizure* 1999; 8: 26-9.
- Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of woman with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 631-5.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khosbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anti-convulsant drugs. *N Engl J Med* 2001 344: 1132-8.
- Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 285.
- Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T, et al. Multi institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663-80.
- Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic woman: a population based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 21-5.
- Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guidelines series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 1-50.
- Ergeneli MH, Durukan T, Çiğerli A. Epileptik kadınlarda gebelik prognozu. *Perinatoloji Dergisi* 1995; 3: 51-3.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002; 11: 512-8.
- Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jakops S, Rating D, Deichl A, et al. Major and minor birth malformations and epileptic drugs. *Neurology* 1992; 42: 83-8.
- Hiilesma VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in woman with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 499-504.
- Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 896-902.
- Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community based, prospective controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in woman with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 186-92.
- Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 356-60.
- Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 751-5.
- Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; 53: 42-8.
- Madazlı R, Öncül M, Albayrak M, Uludağ S, Eşkazan E, Ocak V. Gebelik ve epilepsi: 44 olgunun değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 35: 126-30.
- Anonymous. From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1233-8.