

## Maternal Epilepsi, Antikonvülsan Tedavisi ve Perinatal Riskleri

T. YARDIM<sup>a</sup>, Ş. KARAHASAN<sup>b</sup>, L. KIVRIKOĞLU<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
(Doç. Dr.) EDİRNE

<sup>b</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Has. ve Doğum Anabilim (Araştırma Gör.)  
EDİRNE

<sup>c</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Has. ve Doğum Anabilim Dalı (Araşt. Gör.)  
EDİRNE

### ÖZET :

Kliniğimize müracaat eden 3 epileptik gebe nedeniyle bir literatür taraması yaptık.  
Epileptik gebelerin yaklaşık yarısında tablo ağırlaşmaktadır.

Gebelik sırasında tedavi, ilaçların teratojenik olmaları nedeniyle zorlaşmaktadır. Tüm  
bu nedenlerden dolayı ölü doğum oranı da artmaktadır.

Çalışmamızda epileptik gebelerde tedavide en son eğilimleri ve perinatal risklerini iş-  
ledik.

### SUMMARY :

#### MATERNAL EPILEPSY, ANTICONVULSIVE THERAPY AND RISK

Three epileptic pregnant who applied to our clinic, have directed us towards a literature  
research on the subject.

In about half of the epileptic pregnant, the course of the disease become more serious

During pregnancy, because of the teratogenicity of the drugs, therapy becomes more  
difficult.

As a result, these handicaps tend to raise the rate of stillbirths.

In this study we dealt with the modern trends on therapy of epileptic gravid and  
the perinatal risks of it.

### GİRİŞ :

Polikliniklerimize 1.6.1983 ile 9.2.1986 tarihleri arasında 14388 kadın  
hasta müracaat etti, aynı tarihler arasında 666 doğum gerçekleşti. Bunlardan  
üçü epileptik gebe idi. Bu vakalar münasebetiyle yapılmış çalışmalar, literatür  
taranarak gözden geçirildi.

## MATERNAL EPILEPSİ ANTİKONVULSAN TEDAVİSİ ve PERİNATAL RİSKLERİ

### GENEL BİLGİLER :

Epilepsi, merkez sinir sisteminde (MSS) belirli fokuslarda mevcut, yüksek frekanslı anormal deşarşların, teşvik edici etkenlerin katkısı sonucu beyinde yayılması ile ortaya çıkan nöbetlerdir. Spontan ve ani olarak başlamaları, kısa sürmeleri, lokalize ve generalize tonik-klonik kas kasılmalarının olması, bilinç kaybına varan bilinç bozuklukları, psişik veya otonomik bozuklukların gelişmesi, konvulsif nöbetlerin özellikleridir<sup>24</sup>.

### KLİNİK :

Klinik semptomatolojiye göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir<sup>20</sup>.

*Generalize* : 1 — Grand Mal

2 — Petit Mal

a) İnfantil spazm

b) Myoklonik epilepsi

*Fokal* : 1 — Basit semptomlar

a) Motor

b) Duyu

c) Otonomik

2 — Komplike semptomlar (psikomotor veya temporal lob)

a) Otomatizm

b) Psişik

3 — Neonatal epilepsi

Bazı paroksismal durumlar epilepsiyi taklit ederler. Bunlar, histeri, narcolepsi, migren, paroksismal karın ağrısı, solunum tutma nöbetleri (breath holding spells), paroksismal vertige, kardiovasküler senkop, hipersiyanotik ataklar ve trigeminal nevraljidir.

Doğurganlık yaşındaki kadınların % 5 inde tekrarlayan epileptik nöbetler görülmektedir. Gebe kadınların % 0,44 ü epileptiktir<sup>21</sup>. Aşağı yukarı her bininci doğum bir epilepsi hastasına aittir<sup>22</sup>. Epileptik kişilerin fertilité oranları toplumdan bir farklılık göstermemiştir. Aile planması için burada diğér kronik ve tedavisi zor hastalıklardaki kriterler geçerlidir. Oral kontraseptiflerin antikonvulsan ajanlarla birlikte kullanımı birincilerin güvenirligini azalttiğı kabul edilir<sup>20, 23</sup>. Antikonvulsiflerin hormon yıkımını hızlandırarak ovulasyon inhibisyo-

nunu yetersiz hale getirdikleri hipotezi<sup>59</sup> isbat edilememiş olsa bile, ara kanamaları şeklinde kendini gösteren uyumsuzluk semptomlarına dikkat edilmelidir<sup>60</sup>. Oral kontraseptiflerin kriz frekansını etkilediği sanılmaktadır<sup>29, 1, 9, 18, 17, 71</sup>. Östrojenler, serebral uyarılabilirliğin arttığını gösteren EEG değişimlerine, yüksek dozlarda epilepsi nöbetlerine sebep olurlar. Progesteronun hem kriz teşvikedici, hemde önleyici aktivitesinin olduğu ileri sürülmektedir<sup>1</sup>. Oral kontraseptiflerden dolayı kriz artışından kuşkulaniyorsa, diğer reversible bir yöntem başvurulmalıdır<sup>9</sup>.

Epileptik bir kadında medikal tedavi güçlük çıkarıyorsa, yani yetersiz kriz kompensasyonu, yan etkiler veya entoksikasyon belirtileri varsa, bir süre için gebelikten kaçınılması tavsiye edilir. Gebelik mümkün olduğu kadar az anti-konvulsan ile veya hiç ilaç kullanmadan başlayabilecek ise tercih edilir.

Epilepside genetik predispozisyon vardır. Hastalığın kalıtım ile geçişi söz konusu değildir. Lennox'a göre hem genetik hem de çevre faktörleri rol oynar. Bazılarına göre hereditenin hiçbir rolü yoktur<sup>2, 28</sup>. Eşlerin her ikisinde sağlıklı ise istatistiksel olarak doğacak çocuğun epilepsi riski 1:200 dolaylarındadır. Eşlerden biri idiyomatik ise, şans sekiz kat artarak 1:25 olur. Eğer eşlerden biri semptomatik epilepsili ise şansı 1:67 civarındadır, yani üç kat artmıştır. Eşlerin ikisinde epileptik ise kalıtım rizikosu göze alınamayacak derecede artar, sıhhatli eşlerin maruz kaldığı riskin sekiz katını aşar. Bir araştırmada ise babası idiyomatik epilepsili olan çocuklarda, epilepsi riski artmamaktadır<sup>56</sup>. Bunun tersi de ileri sürülmüştür<sup>63, 4, 3</sup>.

Epilepsiler semptomatik, gebelik ve idiyomatik epilepsi olarak tasnif edilebilir. Buna göre sıklık oranları 1, 2, 5 dir<sup>35</sup>. En az semptomatik epilepsiye rastlanır. Bu rezidüel temelde oluşabilir. Çoğunlukla latent uzun bir devreden sonra gebelik ile reaktivasyona uğrar. Antikonvulsif tedavi burada başka krizler ile ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemek açısından şarttır. Nedene yönelik tedavi ön plandadır, çünkü krizler bazen beyin tümörü beyin absesi veya serebrovasküler bozukluk gibi gelişmekte olan bir sürecin bir semptomudur.

Gebelik epilepsisi terimi, yalnızca gebelik ve lohusalıkta ortaya çıkan, başka türlü açıklanamayan epileptik nöbet manifestasyonları için kullanılır<sup>35, 42</sup>. Genellikle tekrarlamayan ve 25 - 32. haftalar arasında tonik-klonik konvülsiyonlar görülür. Tedavi gerektirmezler. Burada nöbetler ve EEG değişiklikleri büyük çoğunlukla fokal tiptedir. İdiyomatik epilepsilerde organik bir beyin lezyonu tespit edilemez ve sıklıkla nedeni bilinmez. Çoğunlukla nöbetler gebeliğin başlangıcında ortaya çıkarlar. Teratojenite açısından bu dönem çok elverişsiz ve en kritik devredir. Genellikle hastalık bilinir ve tedavi edilmektedir.

## MATERNAL EPILEPSİ ANTIKONVULSAN TEDAVİSİ ve PERİNATAL RİSKLERİ

### GEBELİK VE EPILEPSİ'NİN ETKİLEŞİMİ :

Medikal tedavi görmekte olan bir epilepsinin, prensip olarak gebelikteki seyri evvelden tahmin etmek mümkün değildir. Bazı faktörler konvulsif nöbetlere refakat ederler. Ödem, alkaloz, sıvı-elektrolit denge bozukluğu, serebral hipoksi, hipoglisemi, hipokalsemi<sup>47</sup>; yeni kriz teşkil edici nedenlerdir. Mide atonisi ve erken gebelikte bulantı ve kusmalar, ilaç alınımını bozarak, nöbetlerin artışına sebep olabilir. İdiopatik epilepsili hastalarda gebelik esnasında krizlerde % 45 artış olur, % 50 hastada bir değişiklik olmaz iken % 5 hastada krizlerde azalma olmaktadır<sup>35</sup>.

Kriz artışlarında fötusun cinsiyeti % 65 oranında erkektir. Doğum yaşı ile kriz frekansı arasında bir ilişki tespit edilememiştir<sup>35</sup>.

Nöbetler ilk olarak gebelik esnasında meydana gelmişse eklampside ayrı tanıya gitmelidir. Annenin hipertansiyonu mevcutsa epilepsi-eklampsi ayırımı güçleşebilir. Eklamptik krizler için tavsiye edilen tedavinin genellikle bir epilepsi nöbetini de sonlandıracağı hatırlanmalıdır<sup>56</sup>.

Gebelik esnasında değişik farmakokinetik davranışa sahip olan antikonvulsifler, özellikle diphenylhydantion ve phenobarbital değişmeyen dozlarda daha düşük plazma konsantrasyonlarına erişme eğilimindedir<sup>38, 49</sup>. Buna bağlı olarak gebelik başlangıcında antikonvulsif koruyucu etki azalabilir, bu da bazen krizlerin artışını izah eder. Lohusalık esnasında da entoksikasyon belirtileri ortaya çıkabilir.

Gebelik esnasında epilepsinin önemli riskleri, krizlerin ilk defa ortaya çıkması veya artması, bazen status epilepticus'a kadar varabilmesidir. Özellikle grand mal status anne ve çocuğun hayatını tehdit eder. Peşpeşe gelen konvulsiyonlar arasında hastanın şuuru açılmaz. Bu komplikasyon 1:20000 gibi çok küçük oranda doğumda görülür<sup>33, 45, 11, 14</sup>. Status epilepticus'un medikal tedavisi başarılıdır, fakat asıl olan uygun antikonvulsif ile profilaksidir<sup>17</sup>. İnterruptio burada tehlikelidir; eklampside ise bu tedbir ile konvulsiyon eğilimi olumlu yönde etkilenir<sup>35</sup>.

Hiperemesis, vaginal kanama, toksemi gibi çeşitli gebelik komplikasyonları normal bir gebeliğe göre iki kat fazla görülür. Sectio ve yardımcı doğum manevralarına daha fazla müracaat edilebilir<sup>6, 62</sup>.

Spontan abortus artışı ihmal edilecek oranda olsa bile ölü doğumlar dikkati çekecek sıklıktadır<sup>15</sup>. Perinatal ölüm oranı iki kat artmıştır. Konjenital malformasyonlar ve neonatal kanamalar burada rol oynarlar<sup>53</sup>. Hemorajiler, özellikle barbitürat ve hydantoin alanlarda, K vitamin eksikliğine bağlıdır. Fiz-

yolojik olarak 2-5. günler arasında olan K vitamin eksikliği ilaçlara bağlı olandan ayrılmalıdır. Aniden ve değişik yerlerde, intratorasik retroperitoneal gibi, hemorajiler meydana gelir<sup>47, 22, 51, 67</sup>. Tedavi K vitamini verilmekle sağlanır.

### EPİLEPTİK GEBENİN TEDAVİSİNDE PRENSİPLER :

Antikonvulsiflerin etkisiyle malformasyonların insidensinde artma, bu ilaçların teratojenik olduklarını düşündürür<sup>3</sup>. Malformasyon oranı, sağlıklı gebelerde %2,5 iken tedavi görmüş epilepside %6 bulunmuştur. Yine epilepsiden muzdarip olup tedavi görmemiş gebeliklerde bu oran %4,2 dir<sup>31</sup>.

Klinik değerlendirmedeki kriterler nedeniyle literatürdeki veriler birbirine uymamaktadır<sup>3, 15, 41, 63, 75</sup>. En sık kullanılan antikonvulsiflerden diphenylhydantoin'in hayvan deneylerinde ileri derecede teratojenik olduğu görülürken, nisbeten düşük dozlara maruz kalan insanlarda bu etkiyi aynen gösterdiğine dair delil yoktur<sup>20, 26, 69</sup>. Antikonvulsiflerin ilk üç ay içerisinde toksik tesiri olduğu ve yüksek dozda veya kombinasyon halinde kullanılmalarının da malformasyon oranını olumsuz yönde etkiledikleri şeklinde bir fikir birliğine varılmıştır. Phenobarbital'in diphenylhydantoin'e göre daha az tehlikeli olduğu isbat edilememiştir. En sık rastlanılan malformasyonlar sırayla tavşan dudığı, yarıkdamak, kurt ağzı, mikrosefali, konjenital, kalp anomalileri zeka geriliği, el parmaklarında iskelet anomalileri, bilateral kolobom, inguinal veya diafragma hernisi, kriptorşidi, vehidronefroz dur<sup>41, 78, 45, 44, 43, 67, 68, 24, 25, 60, 50, 65, 40</sup>.

Teratojenik etkisi en tehlikeli antikonvulsan trimetadiondur<sup>19, 78, 65</sup>, konjenital kalp anomalileri sebep olur. Dion grubu olan bu preparat, suximid grubu gibi petit mal epilepside kullanıldığından, burada yani yetişkinde kullanılmaz. Carbamazepine ve sodyum valproat'ın teratojenik etkisi çok azdır<sup>53, 69</sup>. Gebe hastalarda ilacın serum seviyesi alt düzeyde kalsa da nöbetleri kontrol ettiğinden, dozu yükseltmeye gerek yoktur.

Antkionvulsanların teratojenik etkisi olsa bile bunun yalnız başına etkili olmayacağı anlaşılır. Folik asit üzerine düşünceler farklıdır. Hayvan deneylerine göre folik asit eksikliği malformasyon oranının yükselmesine yol açar. Uzun süre diphenylhydantoin ile tedavi gören gebelerde folik asit seviyesi düşer<sup>54</sup>. Böyle bir mekanizma ile ilacın insanlarda da teratojenik olabileceği düşünülse bile, tedavi görmeyen gebelerin üçte birinde de folik asit eksikliğinin bulunduğu görülür<sup>28</sup>. Ayrıca insanlarda folik asit eksikliği ile malformasyon arasında bir korelasyon olduğu kesinlik kazanmamıştır<sup>64</sup>. Diphenylhydantoin'in hayvan deneylerinde, kromozom aberasyonlarına yol açan adrenokortikal fonksiyonları vekollajen yapımını etkileyen başka etkileri gösterilmiştir. Dolayısıyla teratojenik zarara yol açabilecek birçok çıkış noktası mevcuttur<sup>68</sup>. Yinede gebelik başlangı-

## MATERNAL EPILEPSİ ANTİKONVULSAN TEDAVİSİ ve PERİNATAL RİSKLERİ

cında folik asit serum seviyesinde eksiklik, oral süstitüsyon yolu ile tamamlanmalıdır<sup>23, 12, 67</sup>. Folik asit süstitüsyonuna yine hematolojik nedenlerden dolayı gebelik esnasında baş vurabilir<sup>65, 28, 77</sup>. Medikal tedavi dışında, malformasyon riskini etkileyen başka faktörleride incelemek gerekir. Bunlar arasında epilepsi ile birlikte bir genetik predispozisyon, fötüs gelişiminin krizlerle olumsuz etkilenmesi, sosyal faktörlerin etkisi ve epilepsi nedeniyle uygulanan doğum yöntemleri ayrılabilir<sup>45</sup>.

Ailede malformasyon mevcutsa, ileri gebelik yaşı, erken abortuslar veya ölü doğumlar, diabetes mellitus gibi kesin elverişsiz şartlar altında bazen gebelikten kaçınmak gerektir<sup>32</sup>. Evvelce uzun süre antikonvulsan kullanımı, özellikle pheno-barbitalin hepatik mikrozomal enzimleri etkileyerek D vitamininin metabolizmasını hızlandırdığı ve dolayısıyla raşitik ve osteomalazik şekillere yol açtığına<sup>36, 45</sup> inanılırdı. Yakınlarda ise kalsiyum rezorpsiyonunu etkilediği tahmin ediliyor<sup>27</sup>. Yine gebelikte D vitamin ihtiyacı artmıştır. Gebelikte profilaktik olarak günde 500 Ü D vitamini süstitüe edilmelidir. Serumda alkali fosfataz seviyesine ve kalsium-fosforun düzenli izlenmesiyle erken bir osteopati tespit edilebilir<sup>37, 61, 58</sup>.

Antikonvulsif kullananların yeni doğanlardaki kanamalar morbus hemorajikum neonatarumdan erken, yani ilk 24 saatte başlamalarından ayırdedilir. Bunların yaklaşık yarısında uzamış protrombin zamanı tesbit edilir<sup>48</sup>. Böyle gebelere son iki ay K vitamini günde 10 mg verilerek profilaksi sağlanır<sup>58, 92, 79</sup>. Yeni doğanada 1 mg yapılır. K vitamini yeni doğanda hemolizde artış ve hiperbilirubinemi yapıcı etkiside göz önünde bulundurulmalıdır. Göbek veninden alınan kanda yapılacak pıhtılaşma tayini yol gösterici olabilir.

Antikonvulsifler placentadan fetusa geçebildiği gibi laktasyonda yeni doğanlara atılabilir<sup>8, 38, 46, 52, 53, 74, 10, 57</sup>. Prematüre doğanların hiperbilirubinemisinin tedavisinde yıllardan beri verilen phenobarbitalin her hangi bir önemli bir komplikasyona yol açmadığı tesbit edilmiştir<sup>70, 72</sup>. Bunlara bakarak bir emzirme yasağı getirmek gerekmediği açıktır. Yalnız antikonvulsifler ile tedavi edilen annelerin emzirdikleri çocuklar bu ilaçların yan etkileri bakımından takip edilmelidir. Örneğin hydantoin türevlerinin kusma, titreme, deri döküntüleri, methe-moglobinemi<sup>24, 25</sup>, barbitüratlar ve primidonun uykuya meyil, emme tembelliği, uyusukluk yaptığını unutmamalıdır<sup>75</sup>. Yalnızca yan etkilerin ortaya çıkışında kesin olarak emzirmeye son verilir. Eksiklik fenomenine yol açmamak için, emzirme yavaş yavaş kesilir, birden kesilmez<sup>73</sup>. Sonuç olarak, epilepsi tedavisinin sorun yaratmasının nedeni, ilaçların kullanılmasında çeşitli konjenital anomalilerin teşekkül etmesi, kesilince nöbetlerin şiddetlenmesidir. Epileptik gebelerde ilacı kesmek akılcı olmaz. Epilepsi nöbetlerinde fetusta oluşacak hipoksi, daha kötü sonuçlar verir. Tutumumuz, mümkün olduğu kadar az yan etkili bir ajan ile tedaviyi sürdürmek olmalıdır. Drogların serum seviyeleri en az ayda bir tayin edilerek, uygun dozda tedaviye devam edilmelidir<sup>49</sup>.

## T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

Gebelere folik asit vermek ve buna son trimesterde K vitamini eklemek gerekmektedir<sup>6, 7</sup>. Bazılarına göre, özellikle hydantoin barsaklardan folik asit absorpsiyonunu azaltmakta ve karaciğerde katabolizmasını arttırmaktadır. Folik asit eksikliği timinlerin sentezini azaltarak, hücre çoğalmasını bozar. Bu etki ise folik vermekle önlenemez<sup>66</sup>. Strauss ve Bernistein 1974 deki bir çalışmalarında, folik asidin konvulsiyonları arttırdığını ileri sürmüşlerdir<sup>56</sup>. Yenidoğanda K<sub>1</sub> ve D vitaminleri verilmelidir. Fenobarbital ile tedavi görmüş lohusanın bebeklerindeki çekilme samptomları takip edilmelidir<sup>12</sup>. Doğumdan belirli bir süreye kadar ilaçların serum seviyeleri düşük seyrederek, tekrar ayarlanmalıdır. Çocuklarda meydana gelebilecek malformasyonların sabit olmayışı ve çoğu cerrahi olarak düzeltilebilir oluşu nedeniyle abortus indikasyonu yoktur.

Epilepsili gebelerde antiepileptik tedavinin muhtemel etkileri aileye alınmalıdır.

### KAYNAKLAR:

1. **Tir R. B., Woodbury D. M.:** The management of epilepsy. Charles C. Thomas 1974.
2. **Anderman E.:** Genetic aspects of epilepsy. In Robb P. (ed.): Epilepsy Updated, Causes and Treatment. Symposia Specialists, pp 11 — 15, Miami 1980.
3. **Annegers J. F., Elveback L. R., Hauser W. A., Kurland L. T.:** Do anticonvulsants have a teratogenic affect Arch. Neurol., 31; 364 — 373, 1974.
4. **Annegers J. F., Hauser W. A., Elveback L. R., Anderson V. E., Kurland L. T.:** Seizure disorders in offspring of parents with a history of seizures-A maternal paternal difference Epilepsia 17: 1, 1976.
5. **Bjerkedal T., Bahna S. L.:** The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. Acta obstet. Gynec. Scand., 52: 245 — 248, 1973.
6. **Chanarin I.:** The Megaloblastic Anaemias. Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications. 1969.
7. **Chanarin I., Rothman D., Ward A., Perry J.:** Polate status and requirements in pregnancy. Br Med J 2: 390, 1968.
8. **Catz S. S., Giacoia G. P.:** Excretion and concentration of drugs in breast milk: Effects on nursing infants. Pediatr. Clin. North Am. 19: 158 — 166, 1972.
9. **Cole M.:** Etiology of grand mal seizures in patient on oral contraceptive. JAMA 208: 158 — 159, 1969.
10. **Coradello H.:** Über die Ausscheidung von Antiepileptica in der Muttermilch. Wien. Klin. Wochenschr., 85: 695, 1973.
11. **Dalessio, D. J.:** Neurologic Complications In G. N. Burrow and T. F. Ferris (Eds.). Medical Complitations During Pregnancy. Saunders, Philadelphia, 1975.

**MATERNAL EPILEPSI ANTIKONVULSAN TEDAVISI ve  
PERINATAL RISKLERI**

12. **Desmond, M. M. ,: Schwanecke, R. P.; Wilson, G. G.; Yasunagu, S; Burg dorff, I.:** Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology *J. Ped.* 80 : 190, 1970.
13. **Davis R. E.:** Congenial malformations and anticonvulsant drugs. *Lancet* 1 : 492 — 493, 1973.
14. **Donaldson, J. O.:** Neurology of pregnancy. Saunders, Philadelphia, 1978.
15. **Fedrirck J.:** Epilepsy and pregnancy: Areport from the Oxford Record Linkage Study. *Brit. med. J.*, 2 :442 — 448, 1973.
16. **Frank, G.:** Neurologische und psychische Komplikationen bei Gebrauch oraler Kontrazeptiva. In: *Deutsches Aerzteblatt* 12 : 12 — 2914, 1975.
17. **Frank, G.:** Neurologische und psychische Komplikationen bei Gebrauch oraler Kontrazeptiva. In: *Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie Rundbrief* 55, Dezember 1975.
18. **Fröscher, W.:** Therapie des status epilepticus. Schattauer, Stuttgart, New York, 1976.
19. **German, J., Lowal, A.; Etlers, K. H.:** Trimetadiona and human teratogenesis *Teratolgy*, 3 : 349, 1970.
20. **Gibson, J. E. Becker, B. A.:** Teratogenic effects of diphenylhydantoin in Swiss-Webster and A/J Miice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128 : 905 — 909, 1968.
21. **Gordon, R. S.:** Anticonvulsants found to have teratogenic potential *JAMA*, jan 2 1981, Vol 245, No 1.
22. **Griffits, A. D.:** Neonatal haemorrhage associated with maternal anticonvulsants therapy. *Lancet* Dec. 5, 1981.
23. **Hall, M. H.:** Folic acid deficiency and congenital malformation. *J. Obstet. Gynecol Br. Commonw.*, 79 : 159 — 161, 1972.
24. **Hanson, J. W., Myriantnthopoulos, N. C., Harvey, M. A. S., Smith, D. W.:** Risks of the offspring of women treated with hydantoins during pregnancy. *J. Pediatr. Res.* 10 : 449, 1976.
25. **Hanson, J. W., Smith, D. W.:** The fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr.* 87 : 285, 1975.
26. **Harbison, R. D., Becker, B. A.:** Relation of dosage and time of administration of diphenylhydantoin to its teratogenic effect in mice. *Teratology*, 2 : 305 — 312, 1969.
27. **Hausler, M. R., Mc Cain, T. A.:** Basic and clinical concepts reated to vitamin D metabolism and action, *New Engl. Med. J.*, 297 : 1041 — 1050. 1977.
28. **Huser, H. J.:** Folat oder Spinat in der Schwangerschaft. *Schweiz. med. Wschr.*, 52 : 1941 — 1942, 1977.
29. **Janz, D.:** Verschlechterung einer Epilepsie durch orale Kontrazeptiva. *Dtsch. med. Wschr.*, 93 : 928, 1968.



**T. YARDIM ve ARKADAŞLARI**

30. **Janz, D.:** Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet*, 1: 1113, 1974.
31. **Janz, D.:** Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie Rundbrief Nr. Nr. 51, 1974.
32. **Janz, D.:** The teratogenic risk of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 16: 159 — 169, 1975.
33. **John, A.:** Epilepsy and the pill. *Brit. med. J.* 2/6034, 528, 1976.
34. **Kayaalp, O.:** Antiepileptik ilaçlar, *Tıbbi farmakoloji, Garanti Basımevi* 1: 967, 1978.
35. **Knight, A. H., Rhind, E. G.:** Epilepsy and pregnancy: A study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia*, 16: 99 — 109, 1975.
36. **Kruse, R.:** Osteopathien, Kalzium und vitamin — D — Stoffwechselstörungen. In: *Antiepileptische Langzeitmedikation*, Karger Basel, 1975.
37. **Kruse, R.:** Ambulante Epilepsiebehandlung. Wichtige Gesichtspunkte für die Durchführung einer medikamentösen Langzeittherapie in der Praxis. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)*, 66: 1359 — 1379, 1977.
38. **Kunz, J., Weiss, B., Keller, P. J., Schreiner, W. E.:** Pharmakotherapie während Schwangerschaft und Stillperiode. *Ther. Umschau*, 34: 819 — 829, 1977.
39. **Lander C. M., Edwards, V. E., Eadie, M. J., Tyrer, J. H.:** Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. *Neurology*, 27: 128 — 131, 1977.
40. **Loughnan, P. M., Gold, H., Vance, J. C.:** Phenytoin teratogenicity in man. *Lancet* 1: 70, 1973.
41. **Lowe, C. R.:** Congenital malformations among infants born to epileptic women. *Lancet*, 9 — 10, 1973.
42. **Maroni, E., Markoff, R.:** Epilepsie und Schwangerschaft, *Gynaecologia*, 168: 418 — 421, 1969.
43. **Meadow, S. R.:** Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities *Lancet* 2: 1296, 1968.
44. **Meadow, S. R.:** Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs, *Proc. Roy. Soc. Med.* 63: 48, 1970.
45. **Meadow, S. R.:** The teratogenicity of epilepsy. *Develop. Med. Child. Neurol.*, 16: 375 — 376, 1974.
46. **Mirkin, B. L.:** Diphenylhydantoin Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism, and possible, teratogenic effects. *J. Pediatr.*, 79: 329 — 337, 1971.
47. **Montouris, G. D., Fenichel, G. M., Mc Lain, L. W.,:** Pregnant epileptic: Review and recommendations. *Arch Neurol* 36: 601, 1979.
48. **Mountain, K. R., Hirsch, J. Gallus, A. S.:** Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy, *Lancet*, 265 — 268, 1970.

**MATERNAL EPILEPSI ANTİKONVULSAN TEDAVISI ve  
PERINATAL RİSKLERİ**

49. Myglind, K. I., Dam, M., Christiansen, J.: Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. *Acta neurrol. Scandinav.*, 54: 160, 1976.
50. Nelson, M. M., Porfar, J. O.: Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus *oprit. Med. J.* 1: 523, 1971.
51. Nobby, J. R.: *Drug use in pregnancy.* 1982.
52. O'Brien, T. E.: Excretion of drugs in human milk. *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 31: 844 — 854, 1974.
53. Pinder, R. M., Brogden R. N., Speight, T. M., Avery, G. S.: Sodium valproate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 13: 81 — 123, 1977.
54. Pritchard, J. A., Scott, D. E., Whalley, P. J.: Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 109: 341 — 346, 1971.
55. Pritchard, J. A., Scott, D. E., Whalley, P. J.: Folic acid requirements in pregnancy induced megaloblastic anamia. *JAMA*, 208: 1163. 1969.
56. Pritchard, J. A., Mac Donald, P. C.: *Williams Obstetrics*, ed 16. New York, Epperton Centruy - Crofts. 1980. pp. 772 — 773.
57. Pynnönen, S. Kanto, S., Sillanpaa, M., Erkkola, R.: Carbamazepine: Placental transport, tissue concentrations in foetus and newborn, and level in milk. *Asta pharmacol, toxicol.* 41: 244 — 253, 1977.
58. Ramackers, L. H. J., The T. S.: Maternal anti - convulsants and perinatal risk. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 5: 277 — 282. 1975.
59. Richens, A.: Liver enzym induction by antiepileptic drugs: Its clinical significance. *Ass. Scient. Publ.*, Amsterdam, 3 — 12, 1976.
60. Samuels, M. A. (Ed.): *Manual of Neurologic Therapeutics with Essentials of Diagnosis.* Little Brown, Boston, 1978.
61. Schmidt, F.: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr. Med.*, 85: 381 — 382, 1967.
62. Seip, M.: Effect of antiepileptic drugs in pregnancy on fetus and newborn infant. *Ann. Clin. Res.*, 5: 205 — 207, 1973.
63. Shapiro, S., et al.: Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1: 272 — 275, 1976.
64. Silver, J., et al.: Prevalence and treatment of vitamin D deficiency in children on anticonvulsant drugs. *Arch. Dis. Childh.*, 49: 344 — 350, 1974.
65. Smith, D. W.: Teratogenicity of anticonvulsant medication. *Am. J. Dis. Child.*, 131: 1337. 1977.
66. Spaans, F.: No effect of folic acid supplement on CSF folate and serum vitamin D<sub>12</sub> in patients on anticonvulsants. *Epilepsia*, 11: 403, 1970.

67. Speidel, B. D., Meadow, S.R.: Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet*, 2: 839 — 843, 1972.
68. Speidel, B. D., Meadow, S. R.: Epilepsy, anticonvulsants and congenital malformation. *Drugs*, 8: 354 — 365, 1974.
69. Sullivan, F. M., M — Elhatton, P. R.: A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs: Carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin and primidone in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 40: 365 — 378, 1976.
70. Thomas, C. R.: Phenobarbital prophylaxis of neonatal hiperbilirubinemia. *Obst. Gynecology*, 50: 607, 1977.
71. Tuovinen, T.: Neurological side effects of oral contraceptives. *Duodecim* 89: 1636 — 1640, 1973.
72. Von Muralt, G.: Neuerre Aspekte der pathogenese und Behandlungsmethoden der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. In: *Perinatologie, Peditrische Fortbildungskurse für die Praxis*, 41; 1975. Red, Bossi E., Karger, Basel.
73. Von Muralt, G.: Pers. Mitteilung, Februar 1978.
74. Vorherr, H.: Contraindications to breast-feeding. *JAMA* 227: 676, 1974.
75. Vorherr, H.: Drug excretion in breast milk. *Postger. Med.*, 56: 97 — 104, 1974.
76. Wazirri, M., Tonasescu, V., Zellweger, H.: Teratogenic effect of anticonvulsant drigs. *Am. J. Dis. Child.*, 130: 1022 — 1023, 1976.
77. Weil, A., Mauracher, E.: Acide folique et gravidite, probleme reel. *Schweiz. Med. Wschr.* 107: 1943 — 1947, 1977.
78. Zackai, E.; Mellman, M. J.; Niderer, B.; Hanson, J. W.: The fetal trimetadione synarome. *J. Peditr.*, 87, 280, 1975.
79. Zellweger, H.: Anticonvulsants during pregnancy: A danger to the developing fetus. *Clin. Peditr.* 13/4, 338 — 346, 1974.