

## GEBELİK ve EPİLEPSİ

<sup>1</sup> Züleyha ERİŞGİN

### Pregnancy and Epilepsy

<sup>2</sup> Mustafa AYYILDIZ

#### ÖZET

Kadınlar için ayrı bir önem taşıyan ve kronik hastalıklardan biri olan epilepsi, geçmiş üç bin yıl öncesi Asur-Babil yazmaları ile Çin ve Hint kaynaklarına dayanmaktadır. Gebelik komplike bir süreçtir. Kadın hayatının vazgeçilmez periyotlarından biri olan bu süreç, epilepsili kadınlar için ayrıca bir önem kazanmaktadır. Epilepsinin, geçirilen nöbetlerin ve anti epileptik ilaçların anne ve fetus üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koyan pek çok çalışma yapılmıştır. Bu dönem, doktor danışmanlığında planlı gebelik, folik asit kullanımını, nöbetsiz bir süreci ve teratojenik etkisi daha az olan bir antiepileptik ilacın seçimini ihtiva etmektedir. Sunulan derleme ile gebelik süreci ve epilepsi hakkında bilgi verilmeye çalışıldı.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, Gebelik, Antiepileptikler, Teratojenite

<sup>1</sup> Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

#### SUMMARY

Epilepsy is one of the chronic diseases that has been based on before three thousand years of the Assyrian-Babylonian, Chinese and Indian sources, is still important and has been had a different significance for women. Though that pregnancy itself is a complicated process, one of the important periods of women's life, the process can be more emphasized for women with epilepsy. Epilepsy, the adverse effects of the seizures and anti-epileptic drugs on the mother and fetus has been investigated by lots of researchers. This periods contains; the doctor supervision before planning pregnancy, usage of folic acid, a seizure-free period, the selection of likely to less teratogenic anti-epileptic drugs. Epilepsy and pregnancy period has been explained in this review.

**Key words:** Epilepsy, Pregnancy, Antiepileptics, Teratogenity

#### GİRİŞ

Epilepsi, çok eski çağlardan günümüze kadar süregelen, anormal deşarjların ortaya çıktığı veya yayıldığı, nöronların somatik veya psişik fonksiyonlarını içeren geçici bozukluklarla karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır (1, 2, 3, 4, 5).

Günümüzde yaklaşık 130 kişiden biri epilepsiden etkilenmektedir (6). Avrupa'da her yıl 33000 kişi epilepsi nedeniyle ölmektedir. Bunların 13000'i önlenebilir niteliklidir (7). Epilepsi, yetişkinlerin ve 15 yaş altı çocukların %1'ini etkilemektedir (8, 9). Dünyada 50 milyondan fazla epilepsi hastası bulunmaktadır (5, 10).

Kırsal kesimde şehre oranla prevalans daha yüksek olmakla birlikte, pek çok ülkede aktif epilepsi prevalansı 4-10/1000'dir (11). Yıllık insidans Asya'da Avrupa ülkelerine yakinken, Latin Amerika ve Afrika'da bu oran oldukça yüksektir (11). Prevalans, insidans ve etnik köken arasındaki ilişkiye bakıldığında Afrika kökenli Amerikalılarda, Kafkas kökenli Amerikalılardan daha fazla epilepsi prevalansı ve insidansı olduğu görülmektedir. Amerika ve İngiltere'de yaşayan Güney Asyalılarda epilepsi görülme insidansının ise çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir (11).

Epilepsi hastalığı kadın ve erkekler için aynı riskleri taşımamaktadır. Kadınlarda cinsel olgunlaşmayı, menstruel siklusu, kontraseptif kullanımını, fertilitateyi etkilemektedir (12, 13). Dünyada 18 milyon kadın, epilepsi hastasıdır (14). Antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan hastaların üçte biri üreme çağındadır ve gebe kadınların %0,4-0,8'i epilepsi hastasıdır (8, 9, 15). Hindistan'da 5 milyon epilepsi hastası vardır ve bunların % 46'sı kadındır (16). Son yapılan çalışmalar, Amerika'da 1,3 milyon kadının epilepsi hastası olduğunu göstermektedir (17). İzlanda'da epilepsili gebe kadın prevalansı 3,3/1000'dür (18). Ergen kız çocuklarının % 0,5'i (19) ve bipolar bozukluğu olan kadınların üçte biri AEİ kullanmaktadır (20). İngiltere'de ise 200 gebe kadından 1'i gebelik süresince AEİ kullanmakta ve yaklaşık 22800 çocuk intrauterin hayatta AEİ'lara maruz kalarak doğmaktadır (18).

Gebelik, epilepsili kadınlarda önemli bir karar sürecidir. Gebelik döneminde yaşanabilecek komplikasyonlar, AEİ'ler ve epilepsinin kendisine bağlı teratojenite riski göz önüne alındığında bu riskleri en aza indirmek için gebe kalmadan önce doktora danışarak planlama yapılmalıdır. Doğru ve etkili bir doğum kontrol yöntemi, planlı bir gebelik, AEİ'lerin optimizasyonu ve folik asit kullanımı ile bu riskler en aza indirgenebilir (12, 18). İngiltere'de ve Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre gebe kadınların % 50'sinin eğitim ve sosyo-ekonomik özelliklerden bağımsız olarak plansız hamile kaldıkları tespit edilmiştir (18). Bunun nedeni gebelik döneminde

Submitted/Başvuru tarihi:  
18.12.2013  
Accepted/Kabul tarihi:  
12.03.2014  
Registration/Kayıt no:  
13 12 343

**Corresponding Address /  
Yazışma Adresi:**

**Dr. Züleyha ERİŞGİN**

Giresun Üniversitesi Tıp Fak.  
Histoloji-Embriyoloji AD. Nizamiye  
Yerleşkesi/GİRESUN

E-posta:  
zerisgin@hotmail.com

© 2016 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

karşılaşılan riskler konusunda anne adaylarının yeterince bilgi sahibi olmaması ya da etkisiz doğum kontrolü yöntemi kullanmak olabilir (21). AEİ'lerin bazıları cinsiyet hormonlarını metabolize eden hepatik sitokrom P450 sistemini indüklemektedir (22, 23, 24). AEİ'ler hormon içeren doğum kontrol ilaçlarının klirensini artırmaktadır (22, 23, 24). Bu nedenle bariyer (kondom, rahim içi araç v.s.) oluşturuvcu yöntemleri tercih edilebilmekle birlikte, daha az güvenli olan yöntemler plansız gebelik için risk oluşturmaktadır (24).

Gebelikte epilepsi tedavisi, annede oluşan nöbetin kontrolü ve teratojenik risk arasındaki dengeyi içermektedir (25). Kadınların gebelik döneminde nöbet geçirmeleri hem kendilerinde hem de bebeklerinde çeşitli sorunların oluşmasına neden olmaktadır (26). Gebelik süresince hormon seviyesinde ve ilaç metabolizmasında meydana gelecek değişiklikler ile gebelikten kaynaklanan psikolojik değişikliklerin nöbet sıklığını etkileyeceği düşünülmektedir (25, 27). Gebelikte vücut sıvılarında ve extraselüler sıvıdaki artış, ilaçların dağılımında değişime neden olmaktadır (28). Gebelikte yağ dokusunun artması yağda eriyen ilaçların eliminasyonunda azalmaya, kalp çıkışının artması hepatik kan akımında artmaya ve bu yolla eliminasyonda artmaya, böbrek kan akımında artma ise renal klirensde artmaya, maternal albümin seviyesinde azalma da proteinle taşınan ilaçların azalmasına neden olmaktadır (25, 26, 27).

Yapılan bazı çalışmalar epilepsi hastası olan gebelerin yarısının, bu dönemde nöbet geçirmediğini ortaya koymuştur (26, 29, 14, 30, 31, 32). Gebelikte nöbet geçirme sıklığının da değişken olduğu görülmektedir (33). Bununla birlikte fokal epilepsisi olan ya da politerapi uygulanan epilepsi hastası kadınlarda gebelikte nöbet geçirme riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (27, 34).

Gebelik döneminde geçirilen nöbetler, plasentanın yapısında iskemiyeye neden olmaktadır ki bu durum yüksek oranda prenatal morbidite ve mortaliteye sebep olur (35). Prenatal iskemiyeye beyin gelişimi üzerinde pek çok olumsuz etkiye sahiptir. Bu olumsuz etki doğum sonrası dönemde çok sayıda nörolojik hastalıklara (serebral palzi, nöronal apoptozis sonucu hipokampusun C1 ve C3 bölgesi, granüler hücre tabakası ve hilusun oluşumunda bozulmalara) neden olabilmektedir (36). Özellikle jeneralize tonik-klonik nöbet fetüste hipoksiye, anne de ise asidoza yol açmaktadır (26). Tek bir jeneralize tonik klonik nöbet fetal intrakraniyal hemoraji ve ölü doğuma, kısa süreli bir tonik klonik nöbet ise fetal kalp atımlarında duraksamaya neden olmaktadır (26, 33). Status epileptikus durumunda ise maternal ve fetal kayıplarla sonuçlanan çok ciddi tablolarla karşılaşılabilir (26). Bunun yanında, sosyal yaşamı içerisinde nöbet geçiren anne adayları pek çok travma ile karşı karşıya kalmaktadır (26, 29, 33, 35).

Araştırmalar epilepsi hastası olan gebe kadınlarda preeklamsi, sezeryan doğum, kanama ve erken doğum riskinin 2-3 kat arttığını göstermiştir (14, 37). Son zamanlarda yapılan araştırmalara göre AEİ kullanan kadınlarda preeklamsi, vaginal kanama ve erken doğum gibi komplikasyon riskinin arttığı, AEİ kullanmayan ya da nöbet geçiren kadınlarda ise komplikasyon riskinin artmadığı gözlenmiştir (38,39). Ayrıca epilepsi hastası olan kadınlarda postpartum depresyon insidansı yüksektir (40). Genel popülasyonda %10 civarında postpartum depresyon görülmektedir (40). Yapılan bir çalışmada normal popülasyonda postpartum depresyon oranı %11 bulunurken, epilepsi hastalarında %29 bulunmuştur. (40,41). Ayrıca bu çalışma epilepsi hastası olan kadınlar ve olmayanların doğum sonu çocuk bakımındaki yeterliliği konusunda yapılan başka bir çalışmayı da desteklemektedir. Bu çalışmada epilepsi hastası olan kadınların doğum sonunda çocuk bakımı konusunda yetersiz bilgi ve beceriyeye sahip olduğunu ortaya koymuştur (42). İskoçya'da yapılan bir başka çalışmada sosyo-ekonomik düzey ve epilepsili gebe hastalar üzerindeki ilişkiye bakıldığında sosyo-ekonomik durumla, majör konjenital anomaliler (MKA) açısından herhangi bir farklılık gözlenmezken, sosyo-kültürel düzeyi yüksek

gebelerde folik asit kullanımı artmakta, nöbet görülme sıklığı azalmakta, monoterapi artarken, valproik asit (VPA) kullanımını ve ilaçların kullanım dozunun azaldığı gözlenmiştir (43). Finlandiya'da yapılan başka bir çalışmada ise epilepsi hastası olan gebelerin sosyo ekonomik durumunun kötü olduğu, sigara içme oranlarının yüksek olduğu, önceki gebeliklerinde düşük ya da ölü doğum öyküsünde artış gözlenmiştir (44).

Nöbetlerin anne ve bebek mortalite oranını artırdığı ve de gebelik süresince fetüsün gelişimini olumsuz etkilediği düşünüldüğünde, yaygın teratojenite nedenlerinden biri olmasına rağmen AEİ'lerin kullanımını zorunlu kılmaktadır (37, 45).

Gebelik sürecinde ilaç kullanımı önemli konulardan birisidir. Konjenital anomalilerin oluşumunda çevresel faktörlerin payı %7-10 civarındadır (46). Çevresel faktörlerden olan ilaçların etkisi %2 civarında iken, AEİ'lerin payı %6'dır. (47). Normalde epilepsi hastası kadınların %90'ının gebeliğinde sorun yaşanmamaktadır. Oysa ki gebelikte AEİ kullanımının konjenital malformasyonlara, minör anomalilere, kognitif bozukluklara, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük APGAR skoruyla doğuma neden olduğu bilinmektedir (48, 49, 50, 51, 52). Özellikle 1960'larda ilk AEİ'ler ve konjenital anomaliler arasında ilişki klinisyenlerin dikkatini çekmeye başladı (45, 53). Sonraki yıllarda yapılan pek çok çalışma ile de gebelikte AEİ kullanımının çeşitli malformasyonlara ve fetal gelişim geriliğine neden olduğu tespit edildi (51, 54, 55). AEİ'lerin özellikle ilk trimesterde kullanımının ve doz artışının konjenital malformasyonlara yol açtığı öne sürülmüştür (45, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63). Prospektif ve retrospektif çalışmalara göre tek bir AEİ kullanan annelerin bebeklerinde malformasyon görülme sıklığının epilepsi hastası olup AEİ kullanmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (30, 44). Başka bir çalışmada epilepsi hastası olup AEİ kullananlarla, epilepsi hastası olmadan AEİ kullananlar arasında teratojenite görülme oranı bakımından farklılık olmadığı ortaya konmuştur (55). Bu yüzden belirtilen dönemde AEİ'ler fayda ve zarar hesabı yapılarak kullanılmalıdır. Özellikle ilk nesil AEİ'ler ve bunların içinde en çok kullanılan valproik asitin doğumlardaki malformasyon oranını artırdığı gözlemlenmiştir (30, 49, 58, 59, 64, 65). Bu ilaçları kullanan annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı, boy-baş çevresi ve iskelet sisteminde gelişme geriliği, nöral tüp defektleri, beyin morfolojisinde değişim, IQ skorunda düşüklük, verbal, motor ve kognitif becerilerde azalma tespit edilmiştir (52, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72). Özellikle bu durumların doza bağlı olarak arttığı ve bu artışın monoterapiye göre politerapiye daha belirgin olduğu bildirilmiştir (49, 54, 73, 74, 75). Bazı çalışmalar teratojenik etkinin folik asit kullanımı ile önlenilebileceğini gösterirken, bazıları da yetersiz kalabileceğini göstermektedir (76, 77, 78).

İlk nesil AEİ'ler olan karbamazepin (CBZ), valproik asit (VPA), fenitoin(PHT) ve fenaobarbütal (PB)'lerin doza bağlı kullanımlarının konjenital malformasyonlara neden olduğu bilinmektedir (79). Yapılan pekçok çalışma ile AEİ'lerin neden olduğu spesifik konjenital anomaliler konusunda bilgi edinilmiştir (50, 65, 80). Örneğin PHT ve FB'in konjenital kalp defektleri ile yarık damak ve dudağa neden olduğu, VPA ve CBZ'in ise nöral tüp defektine neden olduğu bilinmektedir (65, 81). Doğum öncesi dönemde AEİ'lere maruziyet, doğum sonrası dönemde çeşitli kognitif ve davranışsal bozukluklara neden olmaktadır (82, 83). Doz ve ilaç sayısının artması konjenital anomalilerin de artışına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada ilk trimesterde AEİ ile monoterapiye en yüksek oranda konjenital malformasyonlar %9,3 VPA, %5,5 FB, %4,2TP, %3,0 CBZ, %2,9 FHT, %2,4 LVT, %2,0 LMT neden olmaktadır (65).

Anne açısından bakıldığında AEİ'lerin kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler olabilmektedir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar, saç dökülmeleri, diş ve kemikler üzerine olumsuz etkileri mevcut olmakla birlikte, AEİ'ler intihar açısından da risk içermektedirler (84, 85, 86). Araştırmalar AEİ kullananlarda

intihar riskinin sağlıklı bireylere göre 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu riskin ilacın kullanılmaya başlandığı ilk haftadan 24. haftaya kadar sürdüğü tespit edilmiştir (84, 87). AEİ'leri gebelikte kullanım kategorileri ise Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** AEİ'lerin kategorisi (Kaynak 88'den uyarlanmıştır)

Yaygın kullanılan AEİ	FDA kategorisi	Riskler
Karbamazepin	C	Kardiyak Malformasyonlar
Gabapentin	C	Monoterapide herhangi bir MKA (Major Konjenital Anomali) riski yok
Lamotrijin	C	MKA riski yok
Levitatsetam	C	Pilor stenozu (lamotrijinle politerapide); spina bifida (politerapi valporat ve karbamazepin ile)
Okskarbazepine	C	Ürogenital malformasyon
Fenobarbital	D	Kardiyak malformasyon MKA artırır.
Fenitoin	D	Bradikardi, hipotansiyon; fetal hidantoin sendromu
Topiramet	C	Hipospadias; yarık damak ve dudak
Valproat	D	Kardiyak malformasyon; hipospadiyas; nöral tüp defekti; spina bifida MKA artırır

VPA primer jeneralize nöbetlerde etkili ve nöbet kontrol başarısı oldukça yüksek bir ilaçtır. AEİ olarak kullanımının yanında psikiyatrik hastalıklarda ayrıca bipolar affektif bozuklukta (manik epizotta) da kullanılmaktadır (89). Özellikle üreme döneminde VPA kullananların çoğunluğunun epilepsi hastası olmadığı ve psikiyatrik hastalıklar nedeniyle kullandığını gösteren çalışmalar vardır (89). VPA özellikle ilk trimesterde kullanıldığında konjenital malformasyonlara neden olmaktadır. VPA'nın monoterapi kullanımlarında, diğer AEİ'lerle karşılaştırıldığında daha çok MKA'ya neden olduğu ve bu durumun politerapi kullanımlarında daha da arttığı gözlenmiştir (49, 67, 80, 90). Ayrıca kardiyovasküler, iskelet, ürogenital sisteme ait anomaliler ve kraniyofasiyal anomaliler görülmektedir (91, 92). Prenatal dönemde VPA'ya maruz kalan annelerin bebeklerinde daha sonraki dönemlerde gelişme geriliği, kognitif gerilik, düşük IQ seviyesi, hiperaktivite, motor fonksiyonlarda bozulma, adaptasyonda zorluk ve sözel yetenekte azalma görülmektedir (51, 70, 71, 72, 93, 94). Kuzey Amerikan AEİ gebelik kayıtlarından elde edilen prospektif bilgilere göre ilk trimesterde diğer AEİ'lerde MKA görülme oranı %2,8 iken, VPA kullanıldığında bu oran %10,7'ye yükselmektedir (26). Avustralya'da ki epilepsi ve gebelik kayıtlarına göre VPA monoterapisinde MKA görülme oranı %16'dır (26). Ayrıca kayıtlara göre doza bağlı olarak MKA görülme oranı artmaktadır. VPA'nın 1100 mg'dan yukarıda ki dozlarda kullanımı, MKA oranını artmaktadır (26, 95). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla VPA'nın teratojeniteye neden olduğu konusunda bilgi artışı olsa da, VPA kullanımında azalma olmamıştır (89).

CBZ çok yaygın kullanılan AEİ'lerden biridir. Epilepsinin yanı sıra bipolar affektif bozuklukta mani evresinde kullanılmaktadır (96). İlk trimesterde uygulandığında MKA'ya neden olduğunu

gösteren çalışmalar bulunmaktadır (97). Ancak CBZ'in gebelikteki teratojenitesi hakkında hala çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Örneğin İngiltere'deki gebelik kayıtları CBZ'nin MKA riskini artırmadığını, genel popülasyon ile aynı olduğunu ve diğer AEİ'lerle mukayese edildiğinde monoterapide diğer geleneksel AEİ'lerden daha az risk taşıdığını ifade etmektedir (51, 67, 97). Dozuna bağlı malformasyon riskinin arttığını gösteren çok çalışma yoktur (49). CBZ'nin teratojenik etkisinin politerapide daha fazla olduğu tespit edilmiştir (26). Ayrıca CBZ'nin daha çok yarık damak ve dudaga neden olduğu gösterilmiştir (80). Başka bir çalışma ise CBZ ile yarık damak arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (97). CBZ'nin gebelik döneminde metabolizması değişeceğinden metaboliti olan 10,11-epoksit seviyesi artmaktadır. Epoksit toksik bir maddedir ve amniyotik sıvıda toplanacağı için fötüs için fütotoksik olabilmektedir (50). Ayrıca yapılan son çalışmalar uterin hayatta doza bağlı CBZ'ye maruz kalan çocukların motor fonksiyonlarında azalma, adaptasyonda zorlanma ve sözel yeteneklerinde azalma gözlenmiştir (70, 71). PHT'nin gebelikte kullanımı fetal hidantoin sendromu diye tanımlanan bir tabloya neden olabilmektedir (80, 98). Gelişim geriliği, kraniyofasiyal anomaliler, mental retardasyon gibi klinik tablo ile gözlenmektedir (80, 98). Ayrıca PHT'in yarık damak ve dudaga neden olduğuna dair çalışmalarda mevcuttur (80, 99) ve yine prenatal dönemde PHT'e maruz kalmak çocukluk döneminde kognitif becerilerde geriliğe sebep olmaktadır (52). PB, Kuzey Amerika AEİ kayıtlarına göre konjenital malformasyon oranı % 4,2'dir (100). Artan dozla birlikte malformasyon görülme oranı da artmaktadır (32). Konjenital malformasyon görülme dozundan daha düşük dozlardaki hayvan çalışmasında, bilişsel ve davranışsal bozulmalar, nörokimyasal değişim ve beyin ağırlığında azalma gözlenmiştir (101). PB'nin konjenital kalp defektlerine neden olduğu gösterilse de diğer AEİ'lerden daha fazla değildir (80).

Lamotrijin (LMT), üzerinde en çok çalışma yapılan ve gebelikte ilk tercih edilen ikinci nesil AEİ'dendir (15). LMT etkili, geniş spektrumlu epilepsi tedavi profiline sahip ve metabolik profili açısından da tercih edilen bir AEİ'dir (102). Bipolar bozukluğu olan gebelerde de kullanılmaktadır (103). Yapılan çalışmalarda LMT'nin teratojeniteye daha az neden olduğuna dair sonuçların elde edilmesi gebelikte kullanımını artırmıştır (104). Özellikle doğurganlık dönemindeki kadınlar için, VPA'ya alternatif olarak gebelikte kullanımı daha güvenlidir (15, 54, 74, 105). LMT'nin gebelikte ki kullanımında en büyük handicap erken gebelik döneminde kandaki seviyesinin düşmesidir (32). Diğer anti epileptiklerle karşılaştırıldığında, farmakokinetiğindeki değişikliğe bağlı olarak nöbet sıklığı artmakta ve nöbet kontrolü zor olmaktadır (15, 32, 102). Genel olarak yapılan çalışmalarda teratojenite oranı düşük çıkmakla birlikte yarık damak ve dudak gibi konjenital malformasyonlara neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (15, 43, 106,). LMT monoterapide normal popülasyon kadar MKA'ya neden olurken, CBZ ile politerapide durum çok değişmezken, VPA ile birlikte kullanımında MKA'da artış gözlenmiştir (15). Teratojeniteye neden olma ve bunun ekonomik etkileri açısından bir değerlendirme yapıldığında, LMT kullanımının daha uygun maliyetli bir seçenek olduğu gösterilmiştir (19).

OXC, yeni nesil bir AEİ olup CBZ'nin keto analogudur (107). OXC'in geleneksel ilaçlar kadar MKA'ya neden olmadığı bildirilmekle birlikte, monoterapik kullanımının normal popülasyondaki kadar MKA'ya neden olduğu, politerapik kullanımıyla MKA riskinin arttığı bildirilmektedir (108, 109, 110, 111). Ancak bunun tersini gösteren bir çalışmada ise, OXC'in monoterapik kullanımının yenidoğanda yoksunluk sendromu ve çeşitli anomalilere yol açtığı gösterilmiştir (112). Yapılan bir

çalışmaya göre 248 kadına gebelik döneminde OXC monoterapi olarak uygulandığında 6 MKA vakasına rastlanmıştır (109). Ellibeş kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada 35 monoterapi uygulanan grupta MKA'ya rastlanmamıştır (108). Politerapi uygulanan grupta ilk trimesterde PB ile birlikte verildiğinde kardiyak malformasyona rastlanmıştır (108). Geniş çaplı prospektif bir çalışmada 393 yenidoğandan 11'inde MKA görülmüştür (110). Hayvan çalışmalarında anne ve embriyo üzerinde toksik etki gözlenmezken, bir hücre kültürü çalışmasında, hipokampustaki nöronlar üzerinde toksik etki gösterilmiştir (113, 114). Yine başka bir hayvan çalışmasında gebeliğin erken ve organogenez dönemlerinde kullanımının, vücut ve beyin ağırlığında azalma neden olduğu ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanımının dopaminerjik nöron sayısını azalttığı gösterilmiştir (115)

GBP de OXC gibi ikinci nesil bir AEİ olup, antiepileptik ilaç olarak kullanımının yanında huzursuz bacak sendromunda, nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır (116, 117, 118, 119, 120). GBP'nin gebelikte kullanımı ve teratojenik etkisi konusunda çok fazla çalışma bulunmamaktadır ya da yapılan çalışmalar küçük gruplarla sınırlı kaldığı için genel bir yorumlama yapmak zordur. 1994 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında gebeliğin 6-15. günlerinde 3 ayrı doz GBP uygulanmıştır (121). Tavşanlara uygulanan en yüksek doz olan 3000 mg/kg/gün ve fare ve sıçanlara uygulanan 1500 mg/kg/gün dozlarda herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir (121). Kemirgenlerle yapılan diğer bir çalışmada ise intrauterin yaşamda GBP'ye maruz bırakılan yeni doğanlarda kemikleşmede gecikme, baş boyun bölgesinde çeşitli malformasyonlar gözlenmiştir (122). Ayrıca gestasyon 1-6. ve 7-12. günlerindeki uygulamalarda fetal rezorbsiyon, yeni doğanda boy ve kiloda azalma tespit edilmiştir (122). Başka bir hayvan çalışmasında gebeliğin organogeneze döneminde uygulamalarının nöron sayısında artışa neden olduğu görülmüştür (115).

GBP uygulamasına maruz kalan (politerapi ve monoterapi karışık) 44 gebeden sadece 2 tanesinde MKA'ya rastlanmıştır (117). Bunlardan bir tanesi unilateral renal agenezi (16. haftada PB değiştirilmiş), diğeri ise (valproik asit ile politerapi uygulanmış) hipospadiastır. Pilot bir çalışmada hipermezis gravidarum da kullanılan 7 gebeden ikisinde konjenital malformasyon tespit edilmiştir (123). Başka bir çalışma ise gebelikte GBP kullanımının ağız ve çene malformasyonlarına yol açabileceği konusuna işaret etmektedir (17). Şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre gebelikte uygulanan GBP'nin toplumdaki genel popülasyonu veya tüm epileptik kadınların doğumlarında görülebilecek kadar malformasyona neden olduğu bulunmuştur (80, 110, 117, 119). Kanada'da yapılan bir prospektif çalışmada GBP kullanımının erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu ve son trimesterde kullanıldığında neonatal adaptasyon sendromuna yol açabileceği düşünülmektedir (119).

## SONUÇ

Epilepsili kadınlar için gebelik süreci hala ciddiyetini korumaktadır. AEİ'lerin kullanım zorunluluğunu ortaya çıkaran epileptik nöbetler, anne ve fetus için ciddi hayati tehlikeler barındırmaktadır. Gebelikte AEİ kullanılacağı zaman teratojenik etki ve nöbet kontrolü arasındaki dengenin sağlanması, süreçteki en büyük payı oluşturmaktadır. Yeni nesil AEİ'lerin teratojenite açısından kısmen daha güvenli olduğu ortaya konulsa da nöbet kontrolü açısından çok başarılı olunamadığı, bu açığın da doz artışı ya da politerapi ile kapatılmaya çalışılmasının teratojenite açısından risk artırıcı bir durum olduğu görülmektedir. Bu süreçte epilepsi hastası olan doğurganlık dönemindeki kadınlar için; planlı bir gebelik için etkili bir aile planlaması yönteminin seçilmesi, doktor danışmanlığında planlı gebelik, erken gebelik döneminde AEİ kullanımının azaltılması, politerapiden mümkün olabildiğince uzak durulması, gebelikte folik asit kullanımının

sağlanması, pek çok çalışma ile doza bağlı teratojenitesi ortaya konulan VPA kullanımından mümkün olduğunca uzak durulması ve gebelik kayıtlarının düzenli olarak tutulması dikkat edilmesi gereken önemli noktalar. Bu sayede anne ve fetus kaybı ile konjenital malformasyon oluşumu en aza indirilerek ekonomik açıdan topluma yük olmayan sağlıklı bireyler doğması sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ayyıldız M, Yildirim M, Agar E. The effects of vitamin E on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Exp. Brain Res.* 2006; 174(1): 109-13.
2. Ayyıldız M, Yildirim M, Agar E. The involvement of nitric oxide in the anticonvulsant effects of alpha-tocopherol on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsy Res.* 2007; 73(2): 166-72.
3. Kozan R, Ayyıldız M, Yildirim M, Agar E. The effect of alpha-tocopherol in the acute ethanol intake and its withdrawal on penicillin-induced epilepsy. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2009; 69(2): 177-88.
4. Yildirim M, Ayyıldız M, Agar E. Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity. *Seizure.* 2010; 19(2): 102-8.
5. Hirose G. An overview of epilepsy: its history, classification, pathophysiology and management. *Brain Nerve.* 2013; 65(5): 509-20.
6. Lozsadi DA, Oertzen JV, Cock HR. *Epilepsy: Recent Advance.* J. Neurol. 2010; 257(11): 1946-51.
7. Cross HJ. Epilepsy in the WHO European region: Fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia.* 2011; 52(1): 185-97.
8. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *The Cochrane Collaboration.* 2009; 4: 1- 19.
9. Bath KG, Scharfman HE. Impact of early life exposure to antiepileptic drugs on neurobehavioral outcomes based on laboratory animal and clinical research. *Epilepsy & Behavior.* 2013; 26(3): 427-39.
10. Weckesser A, Denny E. Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and reproductive health: a review of the literature. *Seizure.* 2013; 22(2): 91-8.
11. Bartolini E, Bell GS, Sander JW. Multicenter challenges in epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 20(3): 428-34.
12. Crawford P. Best Practice Guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46(9): 117-24.
13. Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf.* 2009; 32(4): 293-307.
14. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure.* 2009; 18(3): 163-6.
15. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: Lamotrigine, Topiramate and Gabapentin. *Birth Defects Research.* 2012; 94(8): 599-606.
16. Deepa D, Jayakumari N, Thomas SV. Oxidative stress is increased in women with epilepsy: Is it a potential mechanism of anti-epileptic drug-induced teratogenesis? *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15(4): 281-6.
17. Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis.* 2012; 19(7): 712-20.
18. Winterbottom J, Smyth R, Jacoby A, Baker G. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: What's the evidence? *Epilepsy & Behaviour.* 2009; 14(2): 273-9.
19. Jentink J, Boersma C, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ. Economic evaluation of anti-epileptic drug therapies with

- specific focus on teratogenic outcomes. *J. Med. Econ.* 2012; 15(5): 862-8.
20. Man SL, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PLoS One.* 2012; 7(12): e52339.
  21. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin. Neurol.* 1996; 5(4): 887-908.
  22. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2010; 36(4): 239-42.
  23. Reedy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2010; 3(2): 183-92.
  24. Guillemette T, Yount SM. Contraception and Antiepileptic Drugs. *J. Midwifery Womens Health.* 2012; 57(3): 290-5.
  25. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013; 54(3): 405-14.
  26. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia.* 2008; 49(9): 43-55.
  27. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(1): 13-8.
  28. Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int. Rev. Neurobiology.* 2008; 83: 227-40.
  29. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch. Neurol.* 2009; 66(8): 979-84.
  30. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmysheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith J. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure.* 2010; 19(2): 112-9.
  31. Najafi MZ, Sonbolestan F, Sonbolestan SA, Zare M, Mehvari J, Meshkati SN. The course and outcome of pregnancy and neonatal situation in epileptic women. *Adv. Biomed. Res.* 2012; 1: 4.
  32. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013; 54(9): 1621-27.
  33. Weil S, Deppe C, Noachtar S. The Treatment of Women With Epilepsy. *Dtsch Arztebl. Int.* 2010; 107(45): 787-93.
  34. Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol. India.* 2011; 59(1): 59-65.
  35. Abe K, Hamada H, Yamada T, Obata-Yasuoka M, Minakami H, Yoshikawa H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure.* 2013; pii: 1059-311(13).
  36. Lima DC, do Vale TG, Arganaraz GA, Varella VPP, Filho RF, Cavalheiro EA, Mazzacoratti MGN, Amado D. Behavioral evaluation of adult rat exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy and Behavior.* 2010; 18(1-2): 45-9.
  37. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walsler G, Neururer S, Unterberger I, Luef G. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby? *J. Neurol.* 2013; 260(2): 484-8.
  38. Borthen I, Eide M, Veiby G, Daltveit A, Gilhus N. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG.* 2009; 116(13): 1736-42.
  39. Borthen I, Eide M, Daltveit A, Gilhus N. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG.* 2011; 118(8): 956-65.
  40. Galanti M, Newport JD, Pennell PB, Titchner D, Newman M, Knight BT, Zachary NS. Postpartum depression in women with epilepsy: Influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy & Behavior.* 2009; 16(3): 426-30.
  41. Turner K, Piazzini A, Franza A, Fumarola C, Chifari R, Marconi AM, Canevini MP, Canger R. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 9(2): 293-7.
  42. Saramma PP, Sarma PS, Thomas SV. Women with epilepsy have poorer knowledge and skills in child rearing than women without epilepsy. *Seizure.* 2011; 20(7): 575-9.
  43. Campbell E, Hunt S, Kinney MO, Guthrie E, Smithson WH, Parsons L, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J, Russell AJ. The effect of socioeconomic status on treatment and pregnancy outcomes in women with epilepsy in Scotland. *Epilepsy Behav.* 2013; 28(3): 354-7.
  44. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drug and Pregnancy Group. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf.* 2013; 36(5): 359-69.
  45. Hauser WA. Antiepileptic drugs in pregnancy: refinement of risk estimates. *The Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 592-93.
  46. Cragan JD, Fieadman JM, Holmes LB, Uhl K, Green NS, Riley L. Ensuring safe and effective use of medication during pregnancy: Planning and prevention through preconception care. *J. Matern. Child. Health.* 2006; 10(5): 129-35.
  47. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Türkçe 6. İngilizce Baskıdan Çeviri. İstanbul; Nobel Kitabevi. 2002; 181-183.
  48. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD004848.
  49. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB. American Academy of Neurology: American epilepsy society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy focus on pregnancy (an evidence based review): teratogenesis and perinatal outcomes. *Neurology.* 2009; 73(2): 133-41.
  50. Etemad L, Moshiri M, Moallem SA. Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms. *J. Res. Med. Sci.* 2012; 17(9): 876-81.
  51. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84(6): 637-43.
  52. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 244-52.
  53. Roberts JI, Metcalfe A, Abdulla F, Wiebe S, Hanson A, Federico P, Jetté N. Neurologists' and neurology residents' knowledge of issues related to pregnancy for women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 22(2): 358-63.
  54. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011; 10(7): 609-17.
  55. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, Pistelli A, Clementi M. Pregnancy outcome

- in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod. Toxicol.* 2013; 39: 50-7.
56. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni H, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research.* 1999; 33(2-3): 145-58.
  57. Holmes GL, Harden C, Liporace J, Gordon J. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2007; 11(3): 270-6.
  58. Frisch C, Hu"sch K, Angenstein F, Kudin A, Kunz W, Elger CE, Helmstaedter C. Dose-dependent memory effects and cerebral volume changes after in utero exposure to valproate in the rat. *Epilepsia.* 2009; 50(6): 1432-41.
  59. Okada A, Noyori H, Yagen B, Shimshoni JA, Bialer M, Fujiwara M. Anticonvulsant Profile and Teratogenic Evaluation of Potent New Analogues of a Valproic Acid Urea Derivative in NMRI Mice. *Birth Defects Research.* 2009; 86(5): 394-401.
  60. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research.* 2010; 88(1): 11-22.
  61. Brosh K, Matok I, Sheiner E, Koren G, Wiznitzer A, Gorodischer R, Levy A. Teratogenicity determinations of first trimester exposure to antiepileptic medications. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2011; 18: e89-98.
  62. Guimaraes FP, Krahe TE, Medina AE. Early valproic acid exposure alters functional organization in the primary visual cortex. *Experimental Neurology.* 2011; 228(1): 138-48.
  63. Kulaga S, Sheehy O, Zargazadeh AH, Moussally K, Be"rard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure.* 2011; 20(9): 667-72.
  64. Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol. Scand.* 2004; 109(1): 9-13.
  65. Pack AM. Are newer antiepileptic drugs associated with improved safety in pregnancy compared to older antiepileptic drugs? *Epilepsy Curr.* 2013; 13(1): 15-6.
  66. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2005; 4(11): 781-6.
  67. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irvin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77(2): 193-8.
  68. Ikonomidou C, Scheerb I, Wilhelm T, Juenglingd FD, Titze K, Stoverc B, Lehmkuhl U, Kochg S, Kassubek J. Brain morphology alterations in the basal ganglia and the hypothalamus following prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Journal of European Pediatric Neurology.* 2007; 11(8): 297-301.
  69. Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns. *Seizure.* 2009; 18(10): 672-5.
  70. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Smith JC, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 22(2): 240-6.
  71. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, s Kanner A, Liporace JD, Pennell B, Privitera M, Loring DW. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain.* 2011; 134(2): 396-404.
  72. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology.* 2011; 25; 76(4): 383-9.
  73. Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic Drug-Induced Neuronal Cell Death in the Immature Brain: Effects of Carbamazepine, Topiramate, and Levetiracetam as Monotherapy versus Polytherapy. *JPET.* 2007; 323(1): 165-73.
  74. Vajda FJE, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia.* 2010; 51(5): 805-10.
  75. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch. Neurol.* 2011; 68(10): 1275-81.
  76. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Craig JJ. Folic acid and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80(5): 506-11.
  77. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2010; 19(8): 803-7.
  78. Lindhout D. Antiepileptic drugs during pregnancy and cognitive outcomes. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 219-20.
  79. Nulman I. Carbamazepine in pregnancy. *BMJ.* 2010; 341: 6582.
  80. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10(6): 943-59.
  81. Beghi E, Annegers JF and Collaborative Group for the Pregnancy. *Pregnancy Registries in Epilepsy.* *Epilepsia.* 2002; 42(11): 1422-25.
  82. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf.* 2010; 33(1): 73-9.
  83. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17(1): 133-42.
  84. Kalinin VV, Polyanskiy DA. Gender differences in risk factors of suicidal behaviour in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6(3): 424-9.
  85. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr. Neurol.* 2006; 35(3): 177-81.
  86. Chmielewska B, Lis K, Rejdak K, Balcerzak M, Steinborn B. Pattern of adverse events of antiepileptic drugs: results of the aESCAPE study in Poland. *Arch. Med. Sci.* 2013; 9(5): 858-64.
  87. Hesdorffer DC, Kanner AM: The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009; 50: 978-86.
  88. Sethi NK, Wasterlain A, Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *The journal of family practice.* 2010; 59(12): 675-9.
  89. Adedinsewo DA, Thurman DJ, Luo YH, Williamson RS, Odewole OA, Oakley GP Jr. Valproate prescriptions for nonepilepsy disorders in reproductive-age women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013; 97(6): 403-8.
  90. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries

- and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81(1): 1-13.
91. Semczuk-Sikora A, Czuczwar S, Semczuk A, Kwaśniewska A, Semczuk M. Valproic acid transfer across human placental cotyledon during dual perfusion in vitro. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2010; 17(1): 153-7.
  92. Charlton R, Weil J, Cunningham M, Ray S, Vries C. Comparing the General Practice Research Database and the UK Epilepsy and Pregnancy Register as Tools for Postmarketing Teratogen Surveillance: Anticonvulsants and the Risk of Major Congenital Malformations. *Drug Safety.* 2011; 34(2): 157-71.
  93. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Smith JC, Cantrell DTC, Chen M, Kalyjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PG, Privitera M, Loring DW. Cognitive function at 3 years after fetal exposure to antiepileptic drugs. *J. N. Eng. Med.* 2009; 360(16): 1597-1605.
  94. Filgueiras CC, Pohl-Guimarães F, Krahe TE, Medina AE. Sodium valproate exposure during the brain growth spurt transiently impairs spatial learning in prepubertal rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013; 103(3): 684-91.
  95. Vajda F, Lander C, O'Brien T. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004; 45(11): 1466.
  96. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics.* 2007; 4(1): 75-83.
  97. Jentink J, Dolk HD, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010; 341: 6581.
  98. Lorente CA, Tassinari MS, Keith DA. The effects of phenytoin on rat development: an animal model system for fetal hydantoin syndrome. *Teratology.* 1981; 24(2): 169-80.
  99. Puho EH, Szunyogh M, Metneki J. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *J. Cleft Palate Craniofac.* 2007; 44: 194-02.
  100. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012; 78(21): 1692-9.
  101. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(2): 308-15.
  102. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol. Scand.* 2012; 126(1): e1-4.
  103. Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2013; 170(11):1240-7.
  104. Moore JL, Aggarwal P. Lamotrigine use in pregnancy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13(8): 1213-6.
  105. Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19(1): 57-9.
  106. Dolk H, van den Berg Lde J, Loane M, Wang H, Morris J. Newer anticonvulsants: lamotrigine. *Birth Defects Res. A. Mol. Teratol.* 2012; 94(11): 959.
  107. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia.* 1999; 40 (5): 37-46.
  108. Meischenguiser R, Giano CHD, Ferrarob SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy & Behavior.* 2004; 5(2): 163-7.
  109. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(5): 693-701.
  110. Nielsen DM, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA.* 2011; 305(19): 1996-2002.
  111. Uludağ S, Aydın Y, Yılmaz O, Aksoy F, Bakkaoglu D, Sen C. Multiple fetal anomalies in association with topiramate and oxcarbazepin treatment. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2012; 31(3): 154-8.
  112. Rolnitsky A, Merlob P, Klinger G. In utero oxcarbazepine and a withdrawal syndrome, anomalies, and hyponatremia. *Pediatr. Neurol.* 2013; 48(6): 466-8.
  113. De O Guerra M, de Oliveira LE, Peters VM. Pre-embryo development in rats treated with oxcarbazepine in the first four days after insemination. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2000; 46(4): 346-53.
  114. Ambrosio AF, Silva AP, Araujo I, Malva JO, Soares-da Silva P, Carvalho AP, Carvalho CM. Neurotoxic/neuroprotective profile of carbamazepine, oxcarbazepine and two new putative antiepileptic drugs, BIA 2-093 and BIA 2-024. *J. Eur. Pharmacol.* 2000; 406(2): 191-201.
  115. Erişgin Z. Sıçanlarda İntrauterin Oxcarbazepin ve Gabapentin Uygulamasının Postnatal Dönemde Substantia Nigra'daki Nöron sayısına etkilerinin araştırılması. Samsun, Doktora Tezi, 2012.
  116. McLean MJ. Gabapentin in the Management of Convulsive Disorders. *Epilepsia.* 1999; 40(6): 39-50.
  117. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(3): 310-7.
  118. Spiegel DR, Webb K. A case of treatment refractory hyperemesis gravidarum in a patient with comorbid anxiety, treated successfully with adjunctive gabapentin: a review and the potential role of neurogastroenterology in understanding its pathogenesis and treatment. *Innov. Clin. Neurosci.* 2012; 9(11-12): 31-8.
  119. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, Han JY, Matsui D, Etwell F, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology.* 2013; 80(17): 1565-70.
  120. Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management. *Postgrad. Med J.* 2013; 89(1053): 402-10.
  121. Petre JA, Anderson JA. Developmental Toxicity Studies in Mice, Rats, and Rabbits with the Anticonvulsant Gabapentin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1994; 23(4): 585-9.
  122. Prakash, Prabhu LV, Rai R, Pai MM, Yadav SK, Madhyastha S, Goel RK, Singh G, Nasar MA. Teratogenic effects of the anticonvulsant gabapentin in mice. *J. Singapore Med.* 2008; 49(1): 47-53.
  123. Guttuso Jr. T, Robinson LK, Amankwah KS. Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: A pilot study. *Early Human Development.* 2010; 86(1): 65-6.