

Maternal Epilepsi, Antikonvülsan Tedavisi ve Perinatal Riskleri

T. YARDIM^a, Ş. KARAHASAN^b, L. KIVRIKOĞLU^c

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
(Doç. Dr.) EDİRNE

^b Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Has. ve Doğum Anabilim (Araştırma Gör.)
EDİRNE

^c Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Has. ve Doğum Anabilim Dalı (Araşt. Gör.)
EDİRNE

ÖZET :

Kliniğimize müroccat 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.

Çalışımızda epileptik gebelerde tedavide en son eğilimleri ve perinatal risklerini isledik.

SUMMARY :

MATERNAL EPILEPSY, UNTICONVULSIVE THERAPY AND RISK

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

In about half of the epileptic pregnants, 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 müroccat etti, aynı tarihler arasında 666 doğum gerçekleşti. Bunlardan üçü epileptik gebe idi. Bu vakalar münasebetiyle yapılmış çalışmalar, literatür taranarak gözden geçirildi.

MATERNAL EPILEPSİ ANTİKÖNVULSAN TEDAVİSİ ve PERINATAL RISKLERİ

GENEL BİLGİLER :

Epilepsi, merkez sinir sisteminde (MSS) belirli fokuslarda mevcut, yüksek frekanslı anormal dejarşların, 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, bilinc kaybına varan bilinc bozuklukları, psişik veya otonomik bozuklukların gelişmesi, konvulsif nöbetlerin özellikleridir²⁴.

KLİNİK :

Klinik semptomatolojiye göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir²⁵.

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, hysteri, narcolepsi, migren, paroksismal karın ağrısı, solunum tutma nöbetleri (breath holding spells), paroksismal vertige, kardiovasküler senkop, hipersiyanozitik ataklar ve trigeminal nevraljjidir.

Dogurganlık yaşındaki kadınların % 5 inde tekrarlayan epileptik nöbetler görülmektedir. Gebe kadınların % 0,44 ü epileptiktir²¹. Aşağı yukarı her bininci doğum bir epilepsi hastasına aittir²². Epileptik kişilerin fertilité oranları toplumdan bir farklılık göstermemiştir. Aile planması için burada diğer kronik ve tedavisi zor hastalıklardaki kriterler geçerlidir. Oral kontraseptiflerin antikonvulsan ajantları birlikte kullanımı bitincilerin güvenirligini azalttığı kabul edilir^{20, 23}. Antikonvulsiflerin hormon yıkımını hızlandırarak ovulasyon inhibisyon

T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

nunu yetersiz hale getirdikleri hipotezi⁵⁹ isbat edilememiş olsa bile, ara kanamaları şeklinde kendini gösteren uyumsuzluk semptomlarına dikkat edilmelidir⁶⁰. Oral kontraseptiflerin kriz frekansını etkilediği sanılmaktadır^{29, 1, 9, 16, 17, 71}. Östrojenler, serebral uyarılabilirliğin arttığını gösteren EEG değişimlerine, yüksek dozlarda epilepsi nöbetlerine sebep olurlar. Progesteronun hem kriz teşvik edici, hemde önleyici aktivitesinin olduğu ileri sürülmektedir¹. Oral kontraseptiflerden dolayı kriz artışından kuşkulandılyorsa, diğer reversible bir yönteme başvurmalıdır⁹.

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

Epilepside genetik predispozisyon vardır. Hastalığın kalıtım ile geçisi söz konusu değildir. Lennox'a göre hem genetik hem de çevre faktörleri rol oynar. Bazlarına göre hereditenin hiçbir rolü yoktur^{2, 28}. Eşlerin her ikiside sağlıklı ise istatistiksel olarak doğacak çocuğun epilepsi riski 1:200 dolaylarındadır. Eşlerden biri idiopatik ise, şans sekiz kat artarak 1:25 olur. Eğer eşlerden biri semptomatik epilepsili ise şansı 1:67 civarındadır, yani üç kat artmıştır. Eşlerin ikiside epileptik ise kalıtım rizikosu göze alınamayacak derecede artar, sıhhatalı eşlerin maruz kaldığı riskin sekiz katını aşar. Bir araştırmada ise babası idiopatik epilepsili olan çocuklarda, epilepsi riski artmamaktadır⁵⁶. Bunun tersi de ileri sürülmüştür^{63, 4, 3}.

Epilepsiler semptomatik, gebelik ve idiopatik epilepsi olarak tasnif edilebilir. Buna göre sıklık oranları 1, 2, 5 dir³⁵. En az semptomatik epilepsiye rastlanır. Bu rezidüel temelde oluşabilir. Coğulukla 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 procesin bir semptomudur.

Gebelik epilepsisi terimi, yalnızca gebelik ve lohusalıkta ortaya çıkan, başka türlü açıklanamayan epileptik nöbet manifestasyonları için kullanılır^{35, 42}. Genellikle tekrarlamayan ve 25 - 32. hatfalar arasında tonik-klonik konvulsiyonlar görülür. Tedavi gerektirmezler. Burada nöbetler ve EEG değişiklikleri büyük coğulukla fokal tiptedir. İdiopatik epilepsilerde organik bir beyin lezyonu tespit edilemez ve sıkılıkla nedeni bilinmez. Coğulukla nöbetler gebeliğin başlangıcında ortaya çıkarlar. Teratojenite açısından bu dönem çok elverissiz ve en kritik devredir. Genellikle hastalık bilinir ve tedavi edilmektedir.

MATERNAL EPILEPSİ ANTIKONVULSAN TEDAVİSİ ve PERINATAL RİSKLERİ

GEBELİK VE EPILEPSİNİN ETKİLEŞİMİ:

Medikal tedavi görmekte olan bir epilepsinin, prensip olarak gebelikteki seyrini evvelden tahmin etmek mümkün değildir. Bazı faktörler konvulsif nöbetlere refakat ederler. Ödem, alkaloz, sıvı-elektrolit denge bozukluğu, serebral hipoksi, hipoglisemi, hipokalsemi⁴⁷; 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 rtış olur, %.50 hastada bir değişiklik olmaz iken % 5 hastada krizlerde azalma olmaktadır³⁵.

Kriz artışlarında fötusun cinsiyeti % 65 oranında erkektir. Doğum yaşı ile kriz frekansı arasında bir ilişki tespit edilememiştir³⁵.

Nöbetler ilk olarak gebelik esnasında meydana gelmişse eklampsiden ayrıca taniya gitmelidir. Annenin hipertansiyonu mevcutsa epilepsi-eklampsı ayrimı güçleşebilir. Eklamptik krizler için tavsiye edilen tedavinin genellikle bir epilepsi nöbetini de sonlandıracığı hatırlanmalıdır⁵⁶.

Gebelik esnasında değişik farmakokinetik davranışa sahip olan antikonvulsifler, özellikle diphenylhydantion ve phenobarbital değişimeyen dozlarda daha düşük plazma konsantrasyonlarına erişme eğilimindedir^{39, 49}. 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 konvulsyonlar arasında hastanın şuuru açılmaz. Bu komplikasyon 1:20000 gibi çok küçük oranda doğumda görülür^{33, 45, 11, 14}. Status epilepticus'un medikal tedavisi başarılıdır, fakat asıl olan uygun antikonvulsif ile profilaksi¹⁷. Interruptio burada tehliklidir; eklampside ise bu tedbir ile konvulsiyon eğilimi olumlu yönde etkilenir³⁵.

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^{5, 62}.

Spontan abortus artışı ihmali edilecek oranda olsa bile ölü doğumlar dikkati çekcecek sıklığıdır¹⁵. Perinatal ölüm oranı iki kat artmıştır. Konjenital malformasyonlar ve neonatal kanamalar burada rol oynarlar⁵³. Hemorajiler, özellikle barbitürat ve hydantoin alanlarda, K vitamin eksikliğine bağlıdır. Fiz-

T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

yolojik olarak 2-5. günler arasında olan K vitamin eksikliği ilaçlara bağlı olan- dan ayrılmalıdır. Aniden ve değişik yerlerde, intratorasik retroperitoneal gibi, hemorajiler meydana gelir^{47, 22, 51, 67}. Tedavi K vitamini verilmekle sağlanır.

EPİLEPTİK GEBENİN TEDAVİSİNDE PRENSİPLER :

Antikonvulsiflerin etkisiyle malformasyonların insidensinde artma, bu ilaç- ların teratojenik olduğunu düşündürür³. Malformasyon oranı, sağlıklı gebelerde %2,5 iken tedavi görmüş epilepside %6 bulunmuştur. Yine epilepsiden muz- darip olup tedavi görmemiş gebeliklerde bu oran %4,2 dir³¹.

Klinik değerlendirmedeki kriterler nedeniyle literatürdeki veriler birbirine uymamaktadır^{3, 15, 41, 63, 75}. En sık kullanılan antikonvulsiflerden diphenylhydantoin'in hayvan deneylerinde ileri derecede teratojenik olduğu görüлürken, nisbeten düşük dozlara maruz kalan insanlarda bu etkiyi aynen gösterdiğine dair delil yoktur^{20, 26, 69}. Antikonvulsiflerin ilk üç ay içerisinde toksik tesiri olduğu ve yüksek dozda veya kombinasyon halinde kullanımlarının 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 dudağı, yarıkdamak, kurt ağızı, mikrosefali, konjenital, kalp anomalileri zeka geriliği, el parmaklarında iskelet anomalileri, bilateral kolobom, inguinal veya diafragma hernisi, kriptor- şidi, vehidronefroz dur^{41, 78, 45, 44, 43, 67, 68, 24, 25, 60, 50, 65, 40}.

Teratojenik etkisi en tehlikeli antikonvulsan trimetadiondur^{19, 78, 65}, konje- nital 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^{53, 69}. Gebe hastalarda ilaçın serum seviyesi alt düzeyde kalsa da nöbetleri kontrol ettiğinden, dozu yükseltmeye gerek yoktur.

Antikonvulsanların teratojenik etkisi olsa bile bunun yalnız başına etkili olmayacağı anlaşıılır. Folik asit üzerine düşünceler farklıdır. Hayvan deneyle- rine göre folik asit eksikliği malformasyon oranının yükselmesine yol açar. Uzun süre diphenylhydantoin ile tedavi gören gebelerde folik asit seviyesi düşer⁵⁴. Böyle bir mekanizma ile ilaçın insanlarda da teratojenik olabileceği düşünülse bile, tedavi görmeyen gebelerin üçte birinde de folik asit eksikliğinin bulunduğu görülür²⁸. Ayrıca insanlarda folik asit eksikliği ile malformasyon arasında bir korelasyon olduğu kesinlik kazanmamıştır⁶⁴. Diphenylhydantoin'in hayvan de- neylerinde, kromozom aberasyonlarına yol açan adrenokortikal fonksiyonları vekollajen yapımını etkileyen başka etkileri gösterilmiştir. Dolayısıyla teratojenik zarara yol açabilecek birçok çıkış noktası mevcuttur⁶⁸. Yinede gebelik başlangı-

MATERNAL EPILEPSİ ANTIKONVULSAN TEDAVİSİ ve PERINATAL RİSKLERİ

cında folik asit serum seviyesinde eksiklik, oral sübstansiyon yolu ile tamamlanmalıdır^{23, 12, 67}. Folik asit sübstansiyonuna yine hematolojik nedenlerden dolayı gebelik esnasında baş vurabilir^{33, 28, 77}. 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 ayrılabilir⁴⁸.

Ailede malformasyon mevcutsa, ileri gebelik yaşı, erken abortuslar veya ölü doğumlar, diabetes mellitus gibi kesin elverişsiz şartlar altında bazen gebelikten kaçınmak gerektir³². Evvelce uzun süre antikonvulsan kullanımı, özellikle phenobarbitalın hepatik mikrozomal enzimleri etkileyerek D vitamininin metabolizmasını hızlandırdığı ve dolayısıyla raşitik ve osteomalazik sekellere yol açtığını^{36, 45} inanılırdı. Yakınlarda ise kalsiyum rezorpsiyonunu etkilediği tahmin ediliyor²⁷. Yine gebelikte D vitamin ihtiyacı artmıştır. Gebelikte profilaktik olarak günde 500 Ü D vitamini sübstansiyonu edilmelidir. Serumda alkali fosfataz seviyesine ve kalsium-fosforun düzenli izlenmesiyle erken bir osteopati tespit edilebilir^{37, 61, 58}.

Antikonvulsif kullananların yeni doğanlardaki kanamalar morbus hemorajikum neonatarumdan erken, yani ilk 24 saatte başlamalarından ayırdedilir. Bunların yaklaşık yarısında uzamış protrombin zamanı tesbit edilir⁴⁸. Böyle gebelere son iki ay K vitamini günde 10 mg verilerek profilaksi sağlanır^{58, 62, 79}. Yeni doğanada 1 mg yapılır. K vitamini yeni doğanda hemolizde artış ve hiperbilirübinemi yapıcı etkisinide göz önünde bulundurmalıdır. Göbek veninden alınan kanda yapılacak pihtlaşma tayini yol gösterici olabilir.

Antikonvulsifler placentadan fetusa geçebildiği gibi laktasyonlada yeni doğanlara atılabilir^{8, 28, 46, 52, 53, 74, 10, 57}. Prematüre doğanların hiperbilirübinemisinin tedavisinde yillardan beri verilen phenobarbitalın herhangi bir önemli bir komplikasyona yol açmadığı tesbit edilmişdir^{70, 72}. Bunlara bakarak bir emzirme yasağı getirmek gerekmeyeceği açıklıkta. Yalnız antikonvulsifler ile tedavi edilen annelerin emzirdikleri çocuklar bu ilaçların yan etkileri bakımından takip edilmeli dir. Örneğin hydantoin türevlerinin kusma, titreme, deri döküntüleri, methemoglobinemi^{24, 25}, barbitüratlar ve primidonun uykuya meyil, emme tembelliği, uyuşukluk yaptığını unutmamalıdır⁷⁵. Yalnızca yan etkilerin ortaya çıkışında kesin olarak emzirmeye son verilir. Eksiklik fenomenine yol açmamak için, emzirme yavaş yavaş kesilir, birden kesilmez⁷³. Sonuç olarak, epilepsi tedavisinin sorun yaratmasının nedeni, ilaçların kullanılmasında çeşitli konjenital anomalilerin teşekkür etmesi, kesilince nöbetlerin şiddetlenmesidir. Epileptik gebelerde ilaç kesmek akılçıl 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 edilmelidir⁴⁹.

T. YARDIM ve ARKADAŞLARI

Gebelere folik asit vermek ve buna son trimesterde K₁ vitamini eklemek gerekmektedir^{8, 9}. Bazlarına göre, özellikle hydantoin barsaklardan folik asit吸收siyonunu azaltmakta ve karaciğerde katabolizmasını artttırmaktadır. Folik asit eksikliği timinlerin sentezini azaltarak, hücre çoğalmasını bozar. Bu etki ise folik vermekle önlenemez⁸⁶. Strauss ve Bernstein 1974 deki bir çalışmalarda, folik asidin konvulsyonları artttırdığını ileri sürümüştür⁵⁸. Yenidoğanada K₁ ve D vitaminleri verilmelidir. Fenobarbital ile tedavi görmüş lohusanın bebekle-rindeki çekilme samptomları takip edilmelidir¹². Doğumdan belirli bir süreye kadar ilaçların serum seviyeleri düşük seyreder, tekrar ayarlanmalıdır. Çocuk-larda meydana gelebilecek malformasyonların sabit olmayı ve çoğu cerrahi olarak düzeltilebilir oluşu nedeniyle abortus indikasyonu yoktur.

Epilepsili gebelerde antiepileptik tedavinin muhtemel etkileri aileye alın-malıdır.

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, Miame 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 Scien-tific 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 Compliations During Pregnancy. Saunders, Philadelphia, 1975.

**MATERNAL EPILEPSY ANTICONVULSANT TREATMENT AND
PERINATAL RISKS**

12. Desmond, M. M., Schwancke, R. P.; Wilson, G. G.; Yasunaga, S; Burg dorff, I.: Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology J. Ped. 80 : 190, 1970.
13. Davis R. E.: Congenital malformations and anticonvulsant drugs. Lancet 1 : 492 — 493, 1973.
14. Donaldson, J. O.: Neurology of pregnancy. Saunders, Philadelphia, 1978.
15. Fedirick J.: Epilepsy and pregnancy: A report 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.; Etters, K. H.: Trimethadione and human teratogenesis Teratology, 3 : 349, 1970.
20. Gibson, J. E. Becker, B. A.: Teratogenic effects of diphenylhydantoin in Swiss-Webster and A/J Mice, 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., Myrianthopoulos, 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. Haussler, M. R., Mc Cain, T. A.: Basic and clinical concepts related 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 ARKADASLARI

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. Joohn, A.: Epilepsy and the pill. *Brit. med. J.* 2/6034, 528, 1976.
34. Kayaalp, O.: Antiepileptik ilaçlar, Tibbi farmakoloji, Garanti Basimevi 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 Langzeithandlung 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 anti-convulsant drug treatment in pregnancy, *Lancet*, 265 — 268, 1970.

**MATERNAL EPILEPSY ANTİKONVULSAN TEDAVİSİ ve
PERINATAL RİSKLERİ**

49. Mygind, K. I., Dam, M., Christiansen, J.: Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. *Acta neurot. Scandinav.*, 54: 160, 1976.
50. Nelson, M. M., Porfar, J. O.: Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus oprim. *Med. J. I*: 523, 1971.
51. Nisbly, 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 anaemia. *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. Ramakers, 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 D₁₂ in patients on anticonvulsants. *Epilepsia*, 11: 403, 1970.

T. YARDIM ve ARKADASLARI

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 Hyperbilirubinamie des Neugeborenen. In : Perinatologie, Pediatriische Fortbildungs-kurse 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 trimethadione synarome. *J. Pediatr.*, 87, 280, 1975.
79. Zellweger, H.: Anticonvulsants during pregnancy : A danger to the developing fetus. *Clin. Pediat.* 13/4, 338 — 346, 1974.