

Epilepsi Tanılı Kadınların Gebelikte Nöbet Sıklığı ve Doğum Sonuçları

Prevalence of Seizures in Pregnant Women with Epilepsy and Pregnancy Outcomes



Dr. Aygül TANTİK PAK

● Aygül TANTİK PAK,¹ ● Hacer BOZDEMİR,² ● Kezban ASLAN,²
● Taylan PEKÖZ,² ● Selim BÜYÜKKURT,³ ● İlker ÜNAL⁴

¹Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana

Özet

Amaç: Epilepsi tanılı gebe hastaların yönetimi zordur. Yüksek oranda sağlıklı (%92–96) çocuk doğurmalarına rağmen, prematüre doğum, fetal ve neonatal ölüm riski, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış göstermektedir. Epilepsi tanılı kadın hastaların büyük kısmında gebelik döneminde nöbet sıklıkları değişmemektedir. Bu çalışmada amaç epilepsi tanılı gebelerin, gebelik dönemindeki nöbet sıklıkları ve bu nöbetlerin yenidoğan bebeğin gelişim parametrelerine etkisinin ve yenidoğan bebekte karşılaşılabilecek malformasyonların belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: On dört Şubat 2014–14 Şubat 2016 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 55 epilepsi tanılı gebe hasta çalışmaya alındı. Nöbet tipi, sıklıkları, kullandıkları anti epileptik ilaçlar, bebeklerin ölçüleri, bebeklerdeki malformasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Gebelik süresince; hastaların %56,4 (n=31)'ünün nöbet sıklığının değişmediği, %21,8'inin (n=12) nöbet sıklığının arttığı, %21,8'inin (n=12) nöbet sıklığının azaldığı belirlendi. Bebeklerden %3,6'sı intrauterin eksitus oldu. Bebeklerin %7,3'ünde malformasyon saptandı.

Sonuç: Gebelerin sadece %21,8'inde nöbet sıklığının arttığı saptanmıştır. Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulundu. Monoterapi kullanan hastaların, politerapi kullananlara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurdıkları gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; gebelik; malformasyon; nöbet sıklığı; yenidoğan.

Summary

Objectives: Management of pregnant patients with epilepsy is difficult. Despite the high healthy birth rate (92–96%); prematurity, fetal or neonatal death, congenital malformations and developmental failure rates are higher than the average population. The seizure rates of the majority of the patients with epilepsy do not change during pregnancy. The purpose of this study is to determine the frequency of epileptic seizures of the patients during pregnancy and rate of malformations that may be encountered in newborn babies.

Methods: 55 pregnant patients with epilepsy who were born between February 2014 and February 2016 were included in the study. Types of seizures, frequency, anti-epileptic drugs used, measures of infants, malformations in infants were recorded.

Results: During pregnancy; it was determined that the frequency of seizure was 56.4% (n=31), and 21.8% of patients (n=12) had increased seizure frequency whereas 21.8% (n=12) had lower seizure frequency. 3.6% of infants were lost in intrauterine. 7.3% of infants had a malformation.

Conclusion: Only 21.8% of the pregnant women had an increase in seizure frequency. Malformation and mortality rates were higher in infants of patients with generalised seizures. It was observed that patients who used monotherapy gave birth to more healthy babies than those using polytherapy.

Keywords: Antiepileptic drugs; epilepsy; pregnancy; malformation; seizure frequency; newborn.

Geliş (Submitted): 16.08.2018

Kabul (Accepted): 04.09.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Aygül TANTİK PAK

e-posta (e-mail): aa.aygultantik@hotmail.com



Giriş

Epilepsi; kronik, sıklıkla hayat boyu süren bir hastalıktır. Epilepsi kadın hastanın yaşamını; cinsel gelişimi, menstruasyon düzenini, doğum kontrolünü, fertilitiyi, gebelik ve fetusun gelişimini, süt verme dönemini ve menapoz gibi birçok noktada etkiler.^[1] Gebelikte epilepsi tanılı kadın hastanın nöbetlerinin yönetimi ilaç düzenlemesinin yapılması fetusun yakın takibi oldukça önemlidir. En önemli konuda gebelik döneminde etkin olan minimum dozda antiepileptik ilaç(AEI) kullanımının düzenlenmesidir. Fetusun nöbetten ve kullanılan AEI'dan zarar görmesini engellemek amaçlanmalıdır.

Gebelik döneminde epilepsi tanılı kadın hastaların büyük bir kısmında nöbetlerde değişiklik olmaz.^[2-4] Literatür incelendiğinde idiyopatik jeneralize epilepsilerin gebelik döneminde nöbet kontrolünün daha iyi olduğu gözlenmiştir.^[5,6]

Bu çalışmada amacımız gebelik dönemindeki epilepsi tanılı hastaların nöbet tipine göre nöbet sıklığının belirlenmesi ve uygun dozda en uygun AEI tedavinin kullanılması konusuna dikkati çekmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma prospektif olarak yapılmış olup, etik kuruldan çalışmaya için onay alınmıştır. Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya polikliniğimizden takipli epilepsi tanılı gebe hastalar ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebe hastalardan epilepsi tanısı kliniğimizce doğrulanan hastalar alınmıştır. Çalışma da 14 Şubat 2014 ile 14 Şubat 2016 tarihleri arasında doğumu gerçekleştiren 55 hasta incelenmiştir. Hastalara, çalışmanın amacı sözlü ve yazılı olarak anlatılmış ve onamları alınmıştır.

Çalışmada, bu amaç ile hazırlanan yapılandırılmış soru formları ile hastaların bilgileri toplanmıştır. Bu formda aşağıda tanımlanan bilgiler hastalardan, dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

1. Hastaların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak ILAE'nin (1981) epilepsi sınıflamasına göre nöbet tipi,
2. Nöbet tipi, epilepsi süresi, etiyolojisi, almakta olduğu AEI ve dozları,
3. Fizik ve nörolojik muayene,
4. Elektroensefalografi (EEG),
5. Radyolojik görüntüleme; Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
6. Gebelik öncesi, gebelikte nöbet sıklıkları,

7. Bebeğe ait doğum sonuçları (ağırlık, boy, kafa çevresi, malformasyon varlığı, bebeğin beslenmesi) not edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri, ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 55 kadın hastanın yaş ortalaması 28.51±6.1 (min: 17, maks: 40)'di. Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelikleri süresince %61.8'i (n=34) monoterapi, %29.1'i (n=5) politerapi tedavisi aldıkları ve %9.1'inin (n=5) ise gebelik süresinde antiepileptik ilaç almadıkları belirlendi. Hastaların kullandıkları tedaviye (monoterapi/politerapi/ilac almayan) göre demografik ve klinik bilgileri Tablo1'de görülmektedir (Tablo 1).

Gebelik öncesi folik asit kullanan 8 (%14.5), gebeliği öğrendikten sonra folik asit başlayan 43 (%78.2), hiç folik asit kullanmayan 4 (%7.3) hasta vardı. Gebelik öncesi multivitamin kullanan 6 (%10.9), gebeliği öğrendikten sonra multivitamin başlayan 43 (%78.2), hiç multivitamin kullanmayan 6 (%10.9) hasta vardı.

Kullanılan AEI'lar şu şekildeydi; monoterapi kullananlar [%61.8 (n=34): valproik asit (VPA): 8, karbamazepin (KBZ): 11, lamotrijin (LTG): 6, topiramat (TPM): 1, levatirasetam (LEV): 4, okskarbazepin (OKZ): 3], politerapi alanlar [%29.1 (16): VPA+LTG: 3, KBZ+LTG:4, KBZ+LEV:4, VPA+KBZ:2, LTG+LEV:1, TPM+LEV:1, LEV+OKZ:1, LTG+TPM:1], %9.1'inin (5) ise ilaç kullanmadığı belirlendi.

Hastaların %45.5'inde (n=25) parsiyel, %54.5'inde (30) jeneralize özellikte nöbetlerinin olduğu belirlendi. Parsiyel ve jeneralize özellikte nöbetleri olan hastaların kullanmakta oldukları AEI grupları (politerapi/monoterapi) açısından istatistiksel farklılık yoktu (p=0.36).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Monoterapi %61.8 (n=34)	Politerapi %29.1 (n=16)	İlaç almayan %9.1 (n=5)	Toplam	p
Yaş ortalaması±SS (min-maks)	29.06±5.9 (17–40)	29.0±6.8 (18–39)	23.2±1.9 (21–26)	28.51±6.1 (17–40)	0.12
Nöbet başlama yaşı	17.5±8.9 (1–40)	16.3±5.2 (5–25)	14.0±7.6 (2–23)		0.6
Hastalık süresi (yıl)	11.9±9.05 (0–31)	11.3±5.6 (2–24)	9.2±9.1 (0.08–24)		0.7
AEİ kullanma süresi (yıl)	11.7±9.07 (0.17–31)	12.3±7.3 (0.08–24)	1.8±2.02 (0–4)		0.1
Nöbet tipi, % (n)					
Parsiyel epilepsi	60 (15)	36 (9)	4 (1)	45.5 (25)	0.36
Jeneralize epilepsi	62.1 (18)	24.1 (7)	13.8 (4)	54.5 (30)	
Gebelik sayısı					
Nullipar, % (n)	66.7 (18)	22.2 (6)	11.1 (3)	49 (27)	0.34
Multipar, % (n)	5.2 (2)	44.7 (17)	23.7 (9)	51 (28)	
Elektroensefalografi, % (n)					
Normal	46.2 (6)	46.2 (6)	7.7 (1)	23.6 (13)	0.6
Anormal (fokal yavaşlama, epileptik akt. vb)	17.9 (7)	71.8 (28)	10.3 (4)	76.4 (42)	
Serebral görüntüleme, % (n)					
Anormal	70 (7)	30 (3)	0 (0)	18.2 (10)	0.5

SS: Standart sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

Tablo 2. Gebelikteki nöbet sıklığı ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki

	Gebelikteki nöbet sıklığı: Değişmedi/azaldı/arttı			p
	Değişmedi	Azaldı	Arttı	
	Ort.±SS Med (Min-Maks)	Ort.±SS Med (Min-Maks)	Ort.±SS Med (Min-Maks)	
Bebek doğum ağırlığı (kg)	3074±636 3205 (1380–4200)	3110±767 3110 (1100–4100)	3102±665 3420 (1810–3600)	0.812
Bebek kafa ölçümü (cm)	34.117±2.479 35 (25–37)	33.955±1.980 34 (30–37)	33.667±2.269 35 (29–35)	0.832
Bebek boy (cm)	48.47±3.451 50 (40–53)	49.08±3.777 49 (41–51)	47.75±3.306 49 (41–51)	0.626

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; Med: Median; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

Hastaların %23.6'sının (n=13) EEG'si normal, %76.4'ünün (n=42) anormal (fokal yavaşlama, fokal epileptik, sekonder jeneralize epileptik aktivite) olarak belirlendi. Serebral görüntüleme hastaların %18.2'sinin (n=10) incelemesinde fokal lezyon saptandı [bulunan MRG anormallikleri; kortikal vende trombus, frontalde kortikal subkortikal sinyal patolojisi, inaktif demiyelinizan plaklar, frontalde venöz anjiyom, temporalde kistik astrositom, serebellar atrofi, sol frontalde sekel doku kaybı şeklinde idi].

Gebelik süresince; hastaların %56.4'ünün (n=31) nöbet sıklığının değişmediği, %21.8'inin (n=12) nöbet sıklığının arttığı, %21.8'inin (n=12) nöbet sıklığının azaldığı belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, monoterapi alan hastalarda, nöbet sıklığı artan hasta sayısının daha fazla olduğu dikkati çekti. Gebelik döneminde nöbet sıklığı ile bebek doğum ağırlığı, bebek kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde p değeri >0.5 bulunmuş olup anlamlı olmadığı düşünülmüştür (Tablo 2).

Tablo 3. Malformasyon ve intrauterin eksitus oranlarının nöbet sıklığı ile karşılaştırılması

	Nöbet sıklığı artan	Nöbet sıklığı değişmeyen	Nöbet sıklığı azaldı	Total	p
Fasial malformasyon	–	–	%1.8 (n=1)	%1.8 (n=1)	>0.05
Organ malformasyonu	–	%3.6 (n=2)	–	%3.6 (n=2)	
Fasial+organ malformasyonu	–	%1.8 (n=1)	–	%1.8 (n=1)	
Intrauterin eksitus	%1.8 (n=1)	%1.8 (n=1)	–	%3.6 (n=2)	

Tablo 4. Malforme ya da ölü doğum ile sonuçlanan bebekleri olan hastaların klinik verileri

	Nöbet tipi	Gebelikte nöbet sıklığı	Kullandığı ilaç	Sonuç
1. hasta	Jeneralize epilepsi	Arttı	KBZ 900 mg/gün	Intrauterin exitus (Gastroşizis)
2. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	VPA 500 mg/gün LMT50 mg/gün	Intrauterin exitus (Polihidroamniyos)
3. hasta	Parsiyel epilepsi (Sekonder jeneralize)	Azaldı	KBZ 1000 mg/gün, LMT 200 mg/gün	Dudak damak yarığı
4. hasta	Parsiyel epilepsi (Sekonder jeneralize)	Değişmedi	KBZ 400 mg/gün	Fallot tetralojisi, basık burun
5. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	VPA 1250 mg/gün LMT 800 mg/gün	Secundum ASD
6. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	İlaç kullanımı yok	Pnömotoraks, hipotiroidi

Bebeklerden %3.6'sı (n=2) intrauterin [birinci bebek; 12. haftada polihidroamniyos ve ikinci bebek; 35. haftada gastroşizis nedeni ile] eksitus oldu. Bunlardan biri monoterapi (KBZ) diğeri ise politerapi (VPA+LMT) ilaç kullanan grupta idiler. Totalde bebeklerin %7.3'ünde (n=4) malformasyon saptandı. Malformasyon oranı; ilaç almayan grupta %20 (n=1), politerapi grubunda %12.5 (n=2), monoterapi grubunda %3 (n=1) olarak bulunmuştur.

Gebelik öncesi folik asit/multivitamin başlanan hastalar ve gebelikte hiç folik asit/multivitamin kullanmayan hastaların bebeklerinde malformasyon gelişmedi. Gebelik öğrenilince başlayanlardan üçünde (%4.6) yüz malformasyonu gelişti (p=0.642). Gebelik öğrenilince folik asit/multivitamin başlanan hastaların bebeklerinden üçünde (%7) organ malformasyonu gelişti (p=0.548).

Bebekleri intrauterin eksitus olan hastaların %1.8'inde (1/55) gebelikte nöbet sıklığı değişmezken, %1.8'inde (1/55) nöbet sıklığı azalmıştı (p=0.542). Gebelikte nöbet sıklığı artan hastaların bebeklerinden %1.8'inde (1/55) yüz malformasyonu gelişirken, gebelikte nöbet sıklığı değişmeyen hastaların bebeklerinin %3.6'sında (2/55) yüz malformasyonu gelişti (p=0.623). Gebelikte nöbet sıklığı artan hastaların bebeklerinde organ malformasyonu saptanmazken, gebelikte

nöbet sıklığı değişmeyen hastaların %3.6'sında (2/55) organ malformasyonu gelişti (p=0.188) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda malformasyon oranı %7.3 (n=4), intrauterin eksitus oranı %3.6 (n=2) olarak saptanmıştır. Toplam sağlıklı doğum oranı %10.9 (6/55)'dur.

Vajda ve ark.nın^[6] (2017) yaptığı bir çalışmada 2064 gebelik incelendiğinde spontan abortus oranını AEİ kullananlarda %4.5, AEİ kullanmayanlarda %3.4 olarak bildirilmiştir. Monoterapi alan hastalara bakıldığında KBZ (%4.7) tedavisi alan grubun spontan abortus oranının en yüksek olduğu bildirilmiştir. Güveli ve ark.^[7] 117 gebe hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, monoterapi alan hastaların %5.3'ünde (4/76), politerapi alanların %20'sinde (3/15), ilaçsız izlem altında olan gebe epilepsi hastalarının %3.8'inde (1/26) majör anomali saptandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda; ölü doğum ve malformasyonlu bebek doğurma oranları, politerapi alan hastalarda, monoterapi alan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı. Malforme bebeklerin anneleri; sırasıyla VPA+KBZ, KBZ+ LTG, KBZ, VPA+LTG kullanmakta idi. Kullanılan AEİ ile malformasyon ilişkisini 2017'deki çalışmamızda ayrıntılı olarak tartıştık.^[8]

Literatür incelendiğinde, epilepsi tanılı gebelerin üçte birinde, gebelik sırasında nöbet sıklığında artma olduğu rapor edilmiştir.^[9] Parsiyel epilepsisi olan veya çoklu AEİ tedavisi uygulanan hastalarda, gebelik sırasında nöbet geçirme riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, epilepsi hastası olan gebelerin yaklaşık yarısının bu dönemde nöbet geçirmediği görülebilmektedir.^[10,11]

Melikova ve ark.nın^[12] yaptığı çalışmada (2018) gebelik döneminde 24/94'ünde (%25.5) gebelikte nöbet sıklığı artmış, %74.6'ında azalmış, aynı kalmış veya nöbetsiz olarak saptanmış.

EURAP'un (2013) 42 ülkenin katılımıyla gerçekleşen çalışmasında 3784 epilepsi tanılı gebe hasta takip edilmiş olup bunların %66.6'sı nöbetsiz seyretmiştir. Gebeliklerin %15.8'inde nöbetlerde artış saptanmıştır. Nöbetlerde artış parsiyel epilepsilerde idiyopatik jeneralize tonik klonik nöbeti olanlara göre daha fazla saptanmıştır.^[4] Çalışmamızda gebelik döneminde nöbet sıklığı değişimleri incelendiğinde; %56.4'ünün nöbet sıklığının değişmediği, %21.8'inin nöbet sıklığının azaldığı, bununla birlikte gebelerin sadece %21.8'inde nöbet sıklığının arttığı dikkati çekmiştir.

Çalışmamızda intrauterin eksitus (%6.9) ile sonuçlanan gebeliklere sahip olan iki annenin jeneralize özellikle epileptik nöbetleri olduğu, parsiyel özellikle nöbeti olanlarda ise bebek kaybının olmadığı belirlenmiştir. Jeneralize nöbeti olan hastaların %4'ünün bebeğinde organ malformasyonu, %4'ünün bebeğinde yüz ve organ malformasyonu gelişirken, parsiyel nöbeti olan hastaların %3.4'ünün bebeğinde yüz malformasyonu, %3.4'ünün bebeğinde ise organ malformasyonu gelişmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, konvülsif nöbetlerin teratojenik etkisinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.^[13-16]

Folik asit fetusun santral sinir sisteminin gelişiminde gereklidir, özellikle hızlı hücre bölünmesi gebeliğin ilk trimesterinde önemlidir. Folik asit eksikliği olan gebelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum, nöral tüp defekti gibi sorunların görülme sıklığı artmaktadır. Gebelik öncesinden başlayarak, gebelikte devam eden folik asit desteğinin, intrauterin dönemde antiepileptik ilaca maruz kalan çocukları, kognitif bozulmaya karşı da koruduğu düşünülmektedir.^[17] Epilepsi tanısı olan gebe kadınlara günde 0.4–0.5 mg folik asit desteği önerilmektedir. Özellikle VPA ve KBZ kullanan ve nöral tüp defekti görülme riski yüksek olan gebelere ise günde 4–5 mg dozunda folik asit takviyesi öne-

rilmektedir.^[18] Biz hasalarımıza günde 5 mg folik asit desteği başladık. Gebelik öncesi folik asit kullanmaya başlayanlarda malformasyon gelişmediği gözlemlendi.

Tablo 4'te malforme ya da ölü doğum ile sonuçlanan bebekleri olan hastaların klinik verileri ayrıntılı olarak görülmektedir (Tablo 4).

Sonuç

Çalışmamızda, epilepsi tanılı hastaların %50'den fazlasının düzenli ilaç kullanımı ve sıkı izlemleri ile nöbet sıklıklarının gebelik döneminde değişmediği saptanmıştır. Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Monoterapi alan hastaların, AEİ politerapisi alan hastalara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurdıkları gözlenmiştir. Folik asit tedavisini gebelik öncesi başlayanlarda malforme bebek doğurma riski daha düşük bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmanın daha uzun süre, daha fazla sayıda hastaya ve daha çok merkezle bir arada yapılması ile daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir. Ayrıca öncelikle AEİ alan gebelerin ve doğurganlık çağındaki epilepsi tanılı kadınların izleminin öneminin hasta ve yakınlarına anlatılması gerekmektedir.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B., A.T.P., K.A.; Dizayn: H.B., A.T.P.; Veri Toplama veya İşleme: A.T.P., T.P., S.B.; Analiz ve Yorumlama: H.B., A.T.P., İ.Ü.; Literatür Arama: H.B., A.T.P.; Yazan: H.B., A.T.P.

Kaynaklar

1. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(4Suppl1):S42–8.
2. Morrell M, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleveland Clinic J Medicine* 2004;71(Suppl2):19–24. [CrossRef]
3. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2001;11SupplA:212–9.
4. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy:

- observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 54(9):1621–7. [CrossRef]
5. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60. [CrossRef]
 6. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Anti-epileptic drug exposure and risk of fetal death in utero. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):20–3. [CrossRef]
 7. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15(1):19–27. [CrossRef]
 8. Tantik Pak A, Bozdemir H, Aslan K, Peköz T, Ünal İ, Büyükkurt S. Maternal and Obstetric Outcome of Women with Epilepsy. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology* 2017;12(3):64–70.
 9. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52(1):57–64.
 10. Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India* 2011;59(1):59–65. [CrossRef]
 11. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Sulekha Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure* 2009;18(3):163–6. [CrossRef]
 12. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg* 2018;118(3):459–64. [CrossRef]
 13. 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. [CrossRef]
 14. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al; Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112–9. [CrossRef]
 15. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy—a matter of importance for the baby? *J Neurol* 2013;260(2):484–8. [CrossRef]
 16. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013;39:50–7.
 17. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008;17(2):160–5. [CrossRef]
 18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011;134(Pt 2):396–404. [CrossRef]