

بررسی داروهای ضد تشنج در مادر باردار و شیوع عوارض آن در جنین و نوزاد در استان کردستان ۱۳۹۰-۱۳۹۳

دکتر پیام خماند^۱، دکتر قباد مرادی^{۲*}، دکتر فریبا فرهادی^۳،

دکتر بهروز احسن^۴، دکتر پریا کرم بیگی^۵

۱. استادیار گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۲. استادیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت کردستان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۴. استادیار گروه نورولوژی، بخش نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۵. پزشک عمومی، بخش نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۲۶

خلاصه

مقدمه: مصرف داروهای ضد تشنج در حاملگی بدون عارضه نیست. طی سال‌های اخیر مطالعات اندکی خصوصاً در ایران در این زمینه انجام شده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع ناهنجاری‌های جنینی و عوامل مرتبط با آن در نوزادان متولد شده از مادران باردار مصرف کننده داروهای ضد تشنج انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۵۹ مادری که طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۰ در بیمارستان بعثت سنندج استان کردستان زایمان کرده و سابقه تشنج و مصرف داروهای ضد تشنج داشتند، انجام شد. داده‌ها از طریق بررسی پرونده‌ها و تکمیل پرسشنامه و پیگیری تلفنی جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم افزار Stata (نسخه ۱۲) و آزمون‌های توصیفی، کای دو و تی تست انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** ۳ مورد (۲/۵٪) از مادرانی که سابقه تشنج و مصرف داروی ضد تشنج در دوران بارداری را داشتند، صاحب فرزندی با ناهنجاری شدند. در مادرانی که سابقه تولد نوزاد ناهنجر داشتند، هیچ گونه ناهنجاری مشاهده نشد. بین میانگین مدت زمان مصرف دارو ($p=۰/۳۳$)، میانگین سن ($p=۰/۴۹$) و ناهنجاری نوزادان در مادران ارتباط معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: شیوع ناهنجاری‌های جنینی در مادران باردار مصرف کننده داروی ضد تشنج در کردستان کمتر از مطالعات مشابه در برخی کشورها است، هرچند قابل تعمیم به جامعه ایرانی نیست. مصرف برخی داروهای ضد صرع در طول بارداری برای زنان مبتلا به تشنج منعی ندارد. مدت زمان مصرف دارو، سن، سابقه سقط قبلی، سابقه ناهنجاری قبلی و نیز افزایش گراویدیتی نمی‌توانند در ایجاد ناهنجاری‌های جنینی نقشی داشته باشند.

کلمات کلیدی: بارداری، تشنج، داروی ضد تشنج، ناهنجاری نوزادی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر قباد مرادی؛ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تلفن: ۰۸۷-۳۳۱۳۱۲۶۶، پست الکترونیک: moradi_gh@yahoo.com

مقدمه

برخی داروهای تراتوژن از سد جفتی عبور کرده و بر جنین تأثیر نامطلوب می‌گذارند و باعث ایجاد ناهنجاری می‌شوند. این داروها ممکن است باعث بهبود حال عمومی مادر شوند، اما گاهی برای جنین سمی بوده و باعث تأثیرات نامطلوب متعددی می‌شوند (۱). امکان وقوع اختلال مادرزادی در نوزادان متولد شده از زنان مبتلا به صرع ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مادران سالم برآورد شده است. نوزادی که در دوران بارداری در معرض داروهای ضد تشنج بوده در معرض خطر بیشتری برای ناهنجاری قرار دارد (۲). این ناهنجاری‌ها شامل هرگونه انحراف از سلامت جسمانی جنین و نوزاد از جمله ناهنجاری‌های قلبی عروقی، اسکلتی عضلانی و سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. بیماری‌های همراه با حمله صرع، تقریباً ۱-۰/۵٪ کل جمعیت عمومی را در بر می‌گیرد که ۲۵٪ از این جمعیت مبتلا را زنان در سنین باروری تشکیل می‌دهند (۳). میزان شیوع صرع ۳/۳ در هر ۱۰۰۰ بارداری می‌باشد که اغلب این بارداری‌ها بدون حادثه و مشکل خاصی به اتمام می‌رسند (۴). با وجود احتیاطات لازم، در آمریکا تقریباً یک میلیون زن در سنین بارداری با تشخیص صرع وجود دارند که این زنان با مصرف داروهای ضد صرع و کنترل تشنج قادر به بارداری و زایمان می‌باشند (۵). اگرچه درمان تشنج در زنان باردار مبتلا به صرع تجویز داروهای ضد تشنج است، اما بسیاری از تغییرات فیزیولوژیک بارداری می‌تواند بر روند درمان تأثیرگذار باشد. درمان باید با حداقل دوز دارو باشد؛ به طوری که هم اثرات عوارض دارو و هم تشنج کمتر رخ دهد (۶). تشنج در طول حاملگی بیشتر در زنان با سابقه صرع رخ می‌دهد. تنها ۳۰-۱۵٪ افراد ممکن است در حاملگی با افزایش تشنج مواجه شوند. حدود ۷۵-۵۴٪ زنانی که قبلاً تشنج داشته‌اند، ممکن است در دوران بارداری هم این حالت را تجربه کنند (۷). اثر حاملگی بر تکرار حملات می‌تواند متغیر باشد؛ در ۵۰-۱۵٪ بیماران در طول حاملگی افزایش حملات و ۲۵٪ بیماران کاهش تکرار حملات مشاهده می‌شود. در حالی که در درصد قابل توجهی از زنان، تغییری در تکرار حملات در دوران بارداری ایجاد نمی‌شود. بررسی ۲۷

مطالعه بر ۲۱۶۵ زن باردار مبتلا به صرع نشان داد در ۲۴٪ بیماران افزایش حملات، در ۲۲٪ کاهش حملات و در ۵۳٪ بیماران تغییری در تعداد حملات مشاهده نشد (۸). با توجه به مطالب پیش گفته نظرات مختلفی در خصوص مصرف داروهای ضد تشنج وجود دارد. بر اساس اطلاعات پژوهشگران این مطالعه، مطالعات محدودی طی سال‌های اخیر در کشور ما صورت گرفته است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مصرف کننده داروهای ضد تشنجی در بین زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان بعثت سنندج استان کردستان از سال ۹۳-۱۳۹۰ انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی تحلیلی و مقطعی بر روی ۵۹ نفر از مادران مبتلا به تشنج و مصرف کننده داروی ضد تشنج و نوزادان به دنیا آمده آن‌ها از ابتدای سال ۱۳۹۰ تا پایان ۱۳۹۳ در بیمارستان بعثت سنندج انجام شد. افراد به روش سرشماری وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه شامل مادران بارداری بود که مبتلا به بیماری تشنج یا صرع ایدیوپاتیک از قبل از حاملگی بودند و تحت درمان دارویی مناسب تحت نظر همکار نورولوژیست، به صورت تک‌دارویی یا چند دارویی بودند. کسانی که به طور مرتب داروی خود را استفاده نمی‌کردند و یا دچار حمله تشنج در بارداری شده بودند و کنترل مناسبی نداشتند از مطالعه خارج شدند. پرونده‌های ناقص نیز از مطالعه حذف شدند.

ابتدا با تهیه چک لیست متغیرهایی نظیر سن مادر، مدت زمان مصرف دارو، سابقه نوزاد ناهنجار در حاملگی قبلی، گراوید، نوع دارو، نوع ناهنجاری در نوزادان مادران باردار و نوع درمان شامل: درمان تک دارویی یا چند دارویی و متغیرهای دیگر از طریق بررسی پرونده و در صورت لزوم تماس با فرد بررسی شد. ناهنجاری‌های نوزادان شامل: هرگونه انحراف از سلامت جسمانی جنین و نوزاد از جمله ناهنجاری‌های قلبی عروقی و اسکلتی عضلانی و سیستم اعصاب مرکزی و سایر موارد از طریق پرونده مادر و نوزاد مورد بررسی قرار گرفت.

همچنین سونوگرافی هدفمند بررسی ناهنجاری‌های جنین در ۱۸ هفته‌گی حاملگی انجام شده بود.

یافته‌ها

در مدت مطالعه ۵۹ نفر از مادرانی که در دوران بارداری داروی ضد تشنج مصرف کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن شرکت کنندگان در مطالعه $28/72 \pm 5/64$ سال و مدت زمان مصرف $8/74 \pm 6/11$ سال بود. ۳ نفر ($5/08$) از افراد مورد مطالعه نوزادانی دارای ناهنجاری به دنیا آوردند. ۲۲ نفر (37) از افراد مورد مطالعه بیشتر از ۱۰ سال سابقه مصرف دارو داشتند. توزیع وضعیت ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مصرف‌کننده داروهای ضد تشنج بر حسب متغیرهای مختلف در جداول ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

برای تجزیه و تحلیل اهداف توصیفی کمی از محاسبه میانگین و انحراف معیار و نسبت به همراه فاصله اطمینان و برای اهداف تحلیلی از آزمون تی و کای دو استفاده شد. داده‌های این مطالعه با استفاده از نرم افزار Stata (نسخه ۱۲) آنالیز شدند. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. محققان این مطالعه تمام اصول اخلاقی پژوهشی را مانند محرمانه بودن اسرار و اطلاعات پرونده‌ها را رعایت کردند.

با توجه به سابقه تشنج این بیماران و تحت درمان بودن آن‌ها، در تمامی موارد، حاملگی برنامه‌ریزی شده و با مصرف اسیدفولیک از سه ماه قبل از بارداری انجام شده بود و در طی بارداری تست‌های غربالگری سلامت جنین شامل انجام سونوگرافی، اندازه‌گیری ضخامت چین گردنی جنین و تست‌های دوگانه و چهارگانه خونی و

جدول ۱- توزیع وضعیت ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مصرف‌کننده داروهای ضد تشنج بر حسب سن

متغیر	ناهنجاری دارد		ناهنجاری ندارد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	مجموع
سن مادر زیر ۳۰ سال	۱ (۲/۹۴)	۳۳ (۹۷/۰۶)	۳۴	
سن مادر بالای ۳۰ سال	۲ (۸)	۲۳ (۹۲)	۲۵	

جدول ۲- توزیع وضعیت ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مصرف‌کننده داروهای ضد تشنج بر حسب مدت زمان مصرف دارو

متغیر	ناهنجاری دارد		ناهنجاری ندارد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	مجموع
کمتر از ۵ سال سابقه مصرف دارو	۲ (۱۱/۱۱)	۱۶ (۸۸/۸۹)	۱۸	
بین ۵ تا ۱۰ سال سابقه مصرف دارو	۱ (۵/۸۸)	۱۶ (۹۴/۱۲)	۱۷	
بیشتر از ۱۰ سال سابقه مصرف دارو	۰ (۰)	۲۲ (۱۰۰)	۲۲	

جدول ۳- توزیع وضعیت ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مصرف‌کننده داروهای ضد تشنج بر حسب سابقه تولد نوزاد ناهنجار و بر حسب مصرف تک دارویی یا چند دارویی

متغیر	ناهنجاری تعداد (درصد)		تعداد
	ندارد	دارد	
سابقه قبلی تولد نوزاد ناهنجار	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)	۲
عدم سابقه تولد نوزاد ناهنجار	۳ (۵/۲۶)	۵۴ (۹۴/۷۴)	۵۷
مصرف داروی ضد تشنجی تک دارویی	۱ (۲/۳۲)	۴۲ (۹۷/۶۸)	۴۳
چند دارویی	۲ (۱۲/۵)	۱۴ (۸۷/۵)	۱۶

معناداری وجود نداشت ($p=0/49$). همچنین بر اساس آزمون تی مستقل، بین مدت زمان مصرف داروهای ضد

بر اساس آزمون تی مستقل، بین سن افراد دارای ناهنجاری و افراد بدون سابقه ناهنجاری ارتباط

تشنج در افراد دارای ناهنجاری و افراد بدون سابقه ناهنجاری ارتباط معناداری وجود نداشت ($p=0/33$). ۴۳ نفر (۸۸/۷۲٪) از افراد مورد مطالعه تحت درمان رژیم تک دارویی قرار داشتند. ۲۴ نفر (۴۰/۶۷٪) از جمعیت مورد مطالعه تحت درمان با کاربامازپین به صورت مونوتراپی بودند. فراوانی ناهنجاری در بین افراد تحت رژیم تک دارویی ۲/۳۲٪ بود و فراوانی ناهنجاری در میان ۱۶ نفر (۲۷/۱۱٪) که مصرف چند دارویی داشتند، ۱۲/۵٪ بود. بین نوع رژیم درمانی و داشتن نوزاد دارای ناهنجاری نیز ارتباط معناداری وجود نداشت ($p=0/39$).

بحث

در این مطالعه ۳ نفر (۵/۲٪) از ۵۹ مادر باردار تحت مطالعه که دارای سابقه مصرف داروهای ضد تشنج در دوران بارداری بودند، صاحب نوزادانی ناهنجار شدند. ناهنجاری‌ها شامل هرگونه انحراف از سلامت جسمانی جنین و نوزاد، از جمله ناهنجاری‌های قلبی عروقی و اسکلتی عضلانی و سیستم اعصاب مرکزی بود.

نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که شیوع ناهنجاری با افزایش سن افزایش نمی‌یابد. این یافته‌ها با مطالعه اسپیمل و همکاران (۲۰۱۵) و مطالعه کلری گلدمن (۲۰۰۵) همخوانی داشت (۹، ۱۰). در مطالعه حاضر ۲ نفر (۱۱/۱۱٪) از مادرانی که کمتر از ۵ سال و ۱ نفر (۵/۵۵٪) از مادرانی که بین ۵-۱۰ سال دارو مصرف می‌کردند، دچار ناهنجاری جنینی شدند. نتایج آنالیز آماری مطالعه نشان داد که با افزایش مدت زمان مصرف داروها، شیوع ناهنجاری‌ها افزایش نمی‌یابد ($p=0/5$).

در این مطالعه در میان مادرانی که سابقه نوزاد ناهنجار داشتند، هیچ ناهنجاری مشاهده نشد. نتایج آنالیز در این مطالعه نشان داد که سابقه نوزاد ناهنجار قبلی، ارتباطی با ناهنجاری در فرزند بعدی ندارد. در مطالعه کامبل و همکاران (۲۰۱۳) خطر ناهنجاری در حاملگی در زنانی که فرزند اولشان بدون نقص بود ۹/۸٪ و در زنانی که فرزند ناقص داشتند، ۱۶/۵٪ گزارش شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت (۱۱). در

بررسی‌های انجام شده در این مطالعه نوع دارویی مصرفی بیشتر مادران، کاربامازپین بود و همچنین ۲۵٪ از مادرانی که لاموتریژین مصرف می‌کردند، دچار ناهنجاری در ۱۶ هفتگی شده بودند ($p=0/521$). در مطالعه تامسون و همکاران (۲۰۰۴) ۳۹۰ نفر (۲/۲٪) و در مطالعه ارکیلو و همکاران (۲۰۱۵) ۲ نفر از ۵۵ نفر (۸/۳۳٪) از نوزادان مادرانی که مصرف لاموتریژین داشتند، دچار ناهنجاری شده بودند (۱۲، ۱۳). در مطالعه حاضر ۴۳ نفر از مادران مصرف تک دارویی داشتند، این در حالی بود که بیشتر افرادی که سابقه مصرف چند دارویی داشتند، دچار ناهنجاری شدند. در مطالعه حاضر ۲ نفر (۱۲/۵٪) از مادرانی که مصرف چند دارویی داشتند و ۱ نفر (۲/۳۳٪) از مادرانی که مصرف تک دارویی داشتند، صاحب فرزند ناهنجار شدند. در واقع شیوع ناهنجاری جنینی در میان مادرانی که تحت پلی‌تراپی بودند، به نسبت مادرانی که تحت مونوتراپی بودند، بیشتر بود که نتایج به دست آمده با مطالعه ارتاما و همکاران (۲۰۰۵) و مطالعه کالن (۱۹۸۶) همخوانی داشت (۱۴، ۱۵).

در مطالعه حاضر ۱ نفر (۳۳/۳۲٪) از مادرانی که G5 بودند، ۱ نفر (۵٪) از مادرانی که G1 بودند و ۱ نفر (۹/۰۹٪) از مادرانی که G3 بودند، دچار ناهنجاری شدند. در مطالعه حاضر شیوع ناهنجاری در میان زنان با گراوید بالا افزایش پیدا می‌کرد؛ به گونه‌ای که بین افزایش گراویدیتی و شیوع ناهنجاری‌ها ارتباط معنی‌داری وجود نداشت و با افزایش گراویدیتی، شیوع ناهنجاری افزایش نمی‌یافت ($p=0/163$) که این نتایج با نتایج مطالعه سویینی (۱۹۸۹) و اسمیت و همکار (۲۰۰۱) همخوانی داشت (۱۶، ۱۷). در مطالعه حاضر ۱۵/۳۸٪ از مادرانی که سابقه یک بار سقط داشتند و ۲/۳۲٪ مادرانی که سابقه سقط نداشتند، دچار ناهنجاری شدند. در نتیجه سابقه سقط قبلی ارتباطی با شیوع ناهنجاری در فرزند ناهنجار باردار تشنجی ندارد که این نتایج با نتایج به دست آمده از مطالعه نایو و همکار (۱۹۸۷) همخوانی داشت (۱۸). در مطالعه انگریس و همکاران (۱۹۸۸) خطر سقط خودبه‌خودی برای زنان باردار که دارو مصرف می‌کردند، مشابه جمعیت معمول

نگر بودن مطالعه و عدم امکان انجام مطالعه در استان- های بیشتر برای افزایش تعمیم‌پذیری بود.

نتیجه‌گیری

شیوع ناهنجاری‌های جنینی در مادران باردار مصرف کننده داروی ضد تشنج در کردستان کمتر از مطالعات مشابه در برخی کشورها است، هرچند قابل تعمیم به جامعه ایرانی نیست. مصرف برخی داروهای ضد صرع در طول بارداری برای زنان مبتلا به تشنج منعی ندارد. مدت زمان مصرف دارو، سن، سابقه سقط قبلی، سابقه ناهنجاری قبلی و نیز افزایش گراویدیتی نمی‌توانند در ایجاد ناهنجاری‌های جنینی نقشی داشته باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره دکترای پزشکی عمومی خانم پریا کرم بیگی است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

جامعه بود و همچنین تفاوتی در ایجاد ناهنجاری نوزادی بین مادرانی که دارو مصرف می‌نمودند با مادرانی که دارو مصرف نمی‌کردند از نظر خطر سقط خودبه‌خودی وجود نداشت، که تأیید کننده نتیجه به دست آمده از مطالعه حاضر است (۱۹).

در مطالعه کناکو و همکاران (۲۰۰۸)، شیوع ناهنجاری‌های جنینی در مادران باردار مصرف‌کننده داروهای ضد تشنجی در حدود ۱۰٪ بود. این میزان در مطالعات دیگر در کشورهای غربی و ژاپن بین ۷ تا ۱۴٪ درصد متفاوت بود (۲۳-۲۰). با مقایسه آمارهای فوق با شیوع حدود ۵/۲٪ ناهنجاری‌های جنینی در مادران باردار مصرف‌کننده داروهای ضد تشنجی در مطالعه حاضر با مطالعات فوق، به نظر می‌رسد که شیوع این ناهنجاری‌ها کمتر از مطالعات مشابه در کشورهای غربی و ژاپن (بین ۷-۱۴٪ و ترکیه (۱۰٪)) باشد. هر چند انجام طرحی مشابه با حجم نمونه بیشتر در سایر استان‌های ایران برای مقایسه بهتر در آینده لازم است.

از نکات قابل توجه در این طرح این بود که بر اساس اطلاعات موجود، مطالعات مشابهی در استان‌های کشور در سال‌های اخیر انجام نشده است. اما محدودیت‌های این مطالعه شامل ناقص بودن برخی پرونده‌ها، گذشته

منابع

1. Torabi BM, Shirvay A, Vaezy GH. Teratogenic effects of phenytoin in NMRI mouse fetuses. ZUMS J 2012; 20(82):20-8. (Persian).
2. Danforth DN, Gibbs RS. Danforth's obstetrics and gynecology. 10th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 122-36.
3. Morrell MJ. Epilepsy in women. Am Fam Physician 2002; 66(8):1489-94.
4. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. Epilepsia 1998; 39(8):887-92.
5. Kälviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. Neurology 2006; 67(12 suppl 4):S59-63.
6. Gandelman-Marton R, Neufeld M. Epilepsy in pregnancy. Harefuah 2013; 152(8):473-6.
7. Harden CL, Sethi NK. Epileptic disorders in pregnancy: an overview. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20(6):557-62.
8. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. Neurol Clin 2004; 22(4):799-820.
9. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. Arch Gynecol Obstet 2015; 291(4):793-8.
10. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. Obstet Gynecol 2005; 105(5 Pt 1):983-90.
11. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsia 2013; 54(1):165-71.
12. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. Epilepsia 2004; 45(10):1171-5.
13. Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L, Brunn J, Garland S, et al. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. Eur J Paediatr Neurol 2015; 19(1):37-40.

14. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64(11):1874-8.
15. Källén B. A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. *Acta Neurol Scand* 1986; 73(3):253-9.
16. Sweeney PJ. A comparison of low birth weight, perinatal mortality, and infant mortality between first and second births to women 17 years old and younger. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(6):1361-7.
17. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323(7311):476.
18. Nau H, Hendrickx AG. Valproic acid teratogenesis. *Atlas Sci Pharmacol* 1987; 1(1):52-6.
19. Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser WA, Kurland LT. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia* 1988; 29(4):451-8.
20. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33(2-3):145-58.
21. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(4):19-28.
22. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988; 29(4):459-67.
23. Eroglu E, Gökçil Z, Bek S, Ulaş UH, Odabaşı Z. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 2008; 108(2):53-7.