

MANAJEMEN EPILEPSI PADA KEHAMILAN

Agus Taufiqurrohman¹, Damodoro Nuradyo², Harsono³,

ABSTRACT

Epilepsy is recognized as the commonest serious neurological disorder in the world. Women with epilepsy experience several gender-related physical and social problems. They constitute high obstetric risk because of reduced fertility, risk of seizures during pregnancy, and complications of pregnancy. Hormonal and other factors can alter the pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy and puerperium. Antenatal exposure to antiepileptic drugs, particularly at higher dosage and in polytherapy, increases the risk of fetal malformation. Recent reports raise the possibility of selective developmental language deficits and neurocognitive deficits with antenatal exposure to antiepileptic drugs. There are concerns regarding the effect of traces of antiepileptic drugs that pass to the infant during breast-feeding. The pre conception management is the cornerstone for epilepsy care in Women with epilepsy. A careful reappraisal of each case should ascertain the diagnosis, the need for continued antiepileptic drugs therapy, selection of appropriate antiepileptic drugs, optimization of the dosage, and prescription of folic acid. During pregnancy, the fetal status needs to be monitored with estimation of serum a-feto-protein and ultrasound screening for malformations. The dosage of antiepileptic drugs can be adjusted according to clinical requirement and blood levels of antiepileptic drugs. Several institutions recommend oral vitamin K toward the end of pregnancy when enzymeinducing.

Key Words : epilepsy, pregnancy, management, complication

¹ Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

² Staf Pengajar Bagian I.P. Saraf F.K UGM/SMF Saraf RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta

³ Staf Pengajar Bagian I.P. Saraf F.K UGM/SMF Saraf RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta

PENDAHULUAN

Setiap tahun, hampir 12.000 perempuan di Amerika Serikat mengalami kehamilan saat menjalani terapi dengan obat antiepilepsi (OAE). Kurang lebih 6% bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mendapat terapi OAE tersebut mengalami cacat bawaan baik secara anatomis maupun fisiologis¹. Beberapa penelitian epidemiologik juga menemukan bayi dari ibu yang menderita epilepsi mengalami cacat lahir sekitar dua sampai tiga kali lipat dibanding populasi umum². Di seluruh dunia, sekitar 40.000 bayi setiap tahun terpajan OAE di dalam kandungan. Diperkirakan sekitar 1.500-2.000 dari bayi tersebut mengalami cacat lahir sebagai dampak OAE tersebut³.

Pada masa lalu, perempuan dengan epilepsi disarankan untuk tidak memiliki anak dan sebagian besar negara memiliki hukum yang menghambat pernikahan bagi mereka yang memiliki epilepsi tetapi perilaku ini telah secara bertahap memberikan jalan bagi sebuah suasana dimana pernikahan dan keibuan menjadi sesuatu yang dapat diterima bagi perempuan dengan epilepsi, dan manajemen kehamilan pada perempuan dengan epilepsi semakin mendapatkan perhatian dari neurolog dan dokter lain⁴.

Sebagian besar perempuan dengan epilepsi saat ini dapat memiliki dan membesarkan anak yang normal dan sehat, tetapi kehamilan mereka memiliki peningkatan risiko untuk komplikasi. Kehamilan dapat menyebabkan eksaserbasi frekuensi bangkitan pada beberapa perempuan dengan epilepsi, dan baik epilepsi maternal dan paparan obat antiepileptik in utero dapat meningkatkan risiko terjadinya outcome

yang merugikan pada anak yang dilahirkan dari ibu dengan epilepsi. Outcome ini termasuk kematian janin dan kematian perinatal, malformasi dan anomali kongenital, perdarahan neonatal, berat badan lahir rendah, keterlambatan perkembangan, dan epilepsi masa kanak-kanak⁵.

Mengacu pada bahasan di atas, perempuan hamil dengan epilepsi dihadapkan pada kondisi yang unik. Penghentian sama sekali OAE juga bukan suatu keputusan yang realistik. Satu sisi, kehamilannya mempunyai risiko untuk meningkatkan serangan, di sisi lain penggunaan OAE umumnya mempunyai efek teratogenik. Penanganan epilepsi pada perempuan hamil perlu direncanakan secara cermat⁴.

DAMPAK EPILEPSI TERHADAP KEHAMILAN

Sekitar 30% perempuan hamil yang sudah mendapat terapi mengalami kenaikan frekuensi bangkitan. Risiko paling tinggi dihadapi oleh mereka yang sudah memiliki bangkitan lebih dari satu kali sebelum hamil. Risiko paling rendah terjadi pada mereka yang pada masa sebelum kehamilan hanya mengalami bangkitan kurang dari satu kali dalam sembilan bulan⁶.

Fungsi ginjal juga meningkat dengan adanya peningkatan creatinine clearance 50% yang berdampak pada metabolisme. Hal ini akan menurunkan kadar OAE dalam sirkulasi darah, sehingga kebutuhan OAE meningkat. Selain itu, estrogen yang bersifat epileptogenik meningkat selama kehamilan dan mencapai puncaknya pada trimester ke tiga. Hal itu berdampak pada peningkatan frekuensi bangkitan.

Sebaliknya, progesteron yang bersifat antiepileptik akan meningkat pada fase luteal dalam siklus menstruasi sehingga pada masa itu frekuensi bangkitan akan turun⁷.

Pada kehamilan akan terjadi hemodilusi, dengan akibat filtrasi glomerulus berkurang sehingga terjadi retensi cairan serta edema, akibatnya kadar obat dalam plasma akan menurun. Retensi cairan yang terjadi menyebabkan hiponatremi. Keadaan ini akan menimbulkan gangguan parsial dari sodium pump yang mengakibatkan peninggian eksitabilitas neuron dan mempresipitasi bangkitan⁸.

Secara ringkas, beberapa penyebab yang dideteksi memicu kenaikan frekuensi bangkitan adalah : (1) Faktor hormonal, peningkatan estrogen yang bersifat epileptogenik, (2) Metabolik, yaitu peningkatan sodium dan retensi cairan, (3) Psikologik dan emosional, yaitu kecemasan atau ketegangan yang cenderung meningkat serta gangguan tidur, (4) Farmakokinetik yaitu gangguan ikatan protein atau protein binding plasma dan absorpsi OAE, (5) Kurangnya ketaatan pasien selama kehamilan terhadap terapi yang disebabkan karena malas, bosan atau adanya mual-muntah selama kehamilan maupun keawatiran terhadap efek samping obat^{9,3}.

Kebanyakan perempuan dengan epilepsi telah mengalami bangkitan sebelum kehamilan. Meskipun jarang terjadi, beberapa perempuan dengan epilepsi mungkin mengalami bangkitan hanya selama kehamilan, yang disebut dengan gestational epilepsy. Perempuan tersebut akan bebas bangkitan diantara kehamilan. Sebuah subkelompok lain

(gestational onset epilepsy) mungkin mengalami bangkitan pertama mereka ketika hamil dan setelah itu mungkin terus mendapatkan bangkitan rekuren spontan. Sekitar 1% hingga 2% perempuan dengan epilepsi mungkin mengalami status epileptikus selama kehamilan, yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi¹⁰.

DAMPAK EPILEPSI TERHADAP KEHAMILAN

Bayi dari ibu yang menderita epilepsi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk sejumlah outcome kehamilan yang merugikan. Di antaranya adalah kematian janin, malformasi kongenital, perdarahan neonatus, berat badan lahir rendah, keterlambatan perkembangan, kesulitan makan, dan epilepsi masa kanak-kanak¹¹. Sejumlah data epidemiologi menunjukkan, anak dari perempuan penderita epilepsi mengalami cacat lahir sekitar 2–3 kali lebih tinggi dari populasi umum². Di seluruh dunia, sekitar 40.000 bayi setiap tahun terpajan OAE di dalam kandungan. Diperkirakan sekitar 1.500-2.000 dari bayi tersebut mengalami cacat lahir sebagai dampak OAE tersebut.

Bangkitan selama kehamilan meningkatkan risiko outcome kehamilan yang merugikan. Bangkitan pada trimester pertama diketahui meningkatkan risiko malformasi kongenital pada keturunan 12,3% berbanding 4% dengan anak yang terpapar dengan bangkitan maternal pada waktu yang lain. Bangkitan umum tonik-klonik meningkatkan risiko hipoksia dan asidosis dan juga cedera karena trauma benda tumpul. Peneliti dari Kanada menemukan bahwa bangkitan maternal selama kehamilan

meningkatkan risiko keterlambatan perkembangan. Meski jarang terjadi, status epileptikus dapat menyebabkan tingkat mortalitas yang tinggi bagi ibu dan anak. Di dalam sebuah penelitian terhadap 29 kasus yang dilaporkan, 9 ibu dan 14 anak meninggal selama atau sesaat setelah episode status epileptikus. Anak dari seorang perempuan yang memiliki tiga kali bangkitan tonik klonik umum selama kehamilannya, dapat menyebabkan perdarahan intraserebral¹¹.

Kematian Janin

Kematian janin, didefinisikan sebagai fetal loss setelah usia kehamilan 20 minggu tampaknya menjadi hal yang umum terjadi dan kemungkinan merupakan masalah yang sama besarnya dengan malformasi dan anomali kongenital. Penelitian yang membandingkan tingkat stillbirth menemukan tingkat yang lebih tinggi pada bayi dari ibu dengan epilepsi (1,3-1,4%) dibandingkan dengan bayi dari ibu tanpa epilepsi (1,2-7,8%). Aborsi spontan, didefinisikan sebagai fetal loss pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu,

tampaknya terjadi lebih sering pada bayi dari ibu dengan epilepsi. Penelitian lain telah menunjukkan kenaikan tingkat kematian neonatus dan perinatal. Tingkat kematian perinatal berkisar dari 1,3 hingga 7,8% dibandingkan dengan 1,0 hingga 3,9% kontrol¹¹.

Serangan epilepsi selama trimester pertama kehamilan juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya cacat. Pada penelitian ditemukan sekitar 12% anak lahir cacat dari ibu epilepsi yang mengkonsumsi OAE dan mengalami serangan pada trimester pertama. Ibu yang tidak mengalami serangan pada trimester pertama kehamilan namun juga mengkonsumsi OAE, cacat lahir yang terjadi hanya sekitar 4%. Serangan selama kehamilan juga dihubungkan dengan lebih tingginya angka fetal dan maternal mortality rates sebesar 30%-50%¹². Hiilesmaa et al. meneliti hubungan antara epilepsi general dan kematian janin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan peningkatan kematian maternal dan fetal berhubungan dengan status epileptikus dan efek samping bangkitan secara umum pada janin

Tabel 1 menunjukkan berbagai penelitian tentang angka kematian bayi dari ibu epilepsi.

Tabel 1. Tingkat lahir mati dan kematian neonatus pada bayi dari ibu epilepsi⁵

Peneliti	Lahir mati (%)		Kematian neonatus (%)	
	Kasus	Kontrol	Kasus	Kontrol
Janz, 1964	12,1	7,0	1,3	-
Spiedel dan Meadow, 1972	1,3	1,2	2,7	1,0
Bjenkdal dan Bahna, 1973	5,3	7,8	3,2	1,5
Fedrick, 1973	2,7	1,1	-	-
Higgins dan Comertond, 1974	5,2	-	7,8	3,9
Knight dan Rhind, 1075	2,0	-	2,9	-
Nakane, 1979	13,5	4,3	-	-
Nakane, 1980	14,0	6,7	-	-
Nelson dan Ellenberg, 1982	5,1	1,9	3,5	2,7
Svigos, 1984	0	1,3	-	-

seperti hipoksia dan asidosis. Hal itu mengindikasikan, terapi OAE perlu dilanjutkan meskipun kewaspadaan terhadap teratogenik OAE harus diperhatikan⁹.

Perdarahan Neonatus

Sebuah fenomena perdarahan neonatus yang unik telah digambarkan pada bayi dengan epilepsi. Berbeda dengan gangguan perdarahan lain pada bayi dimana perdarahan cenderung terjadi selama 24 jam pertama kehidupan. Pada awalnya berhubungan dengan paparan terhadap fenobarbital atau primidone tetapi selanjutnya juga ditunjukkan pada anak yang terpapar dengan fenitoin, karbamazepin, diazepam, mefobarbital, amobarbital, dan ethosuximide. Sebuah kelompok peneliti menunjukkan bahwa vigabatrin juga meningkatkan risiko perdarahan neonatus. Angka prevalensi mencapai setinggi 30% tetapi tampaknya memiliki rata-rata 10%. Mortalitas tinggi, lebih dari 30%, karena perdarahan terjadi dalam kavitas interna dan tidak diketahui hingga anak mengalami syok. Perdarahan diakibatkan karena defisiensi faktor penjadalan yang tergantung vitamin K yaitu faktor II, VII, IX dan X. Antikonvulsan bekerja seperti warfarin, dan menghambat transport vitamin K melewati plasenta¹¹.

Berat Badan Lahir Rendah

Berat badan lahir rendah (kurang dari 2500g) dan prematuritas telah ditunjukkan pada bayi dari ibu penderita epilepsi. Rata-rata tingkatan berkisar dari 7-10% untuk berat badan lahir rendah dan 4-11% untuk prematuritas. Penelitian ini tidak menganalisis efek dari

tipe bangkitan tertentu, frekuensi atau OAE terhadap aspek perkembangan janin¹¹.

Malformasi dan Teratogenesis OAE

Berbagai penelitian menemukan, OAE yang dikonsumsi ibu lebih menjadi penyebab cacat lahir dibanding penyakitnya atau epilepsinya sendiri. OAE menyebabkan efek teratogenik pada janin⁵. Penelitian yang dilakukan oleh Holmes et al. menunjukkan, peningkatan cacat lahir pada bayi yang dilahirkan oleh ibu penderita epilepsi yang mendapat terapi OAE lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi¹³.

Meskipun dihadapkan pada risiko cacat lahir, penghentian OAE pada perempuan hamil bukan suatu tindakan yang realistis. Hal itu disebabkan karena kondisi kehamilan itu sendiri meningkatkan risiko bangkitan. Sekitar 30% perempuan hamil yang sudah mendapat terapi mengalami kenaikan frekuensi bangkitan. Risiko paling tinggi dihadapi oleh mereka yang sudah memiliki bangkitan lebih dari satu kali sebelum hamil. Risiko paling rendah terjadi pada mereka yang pada masa sebelum kehamilan hanya mengalami bangkitan kurang dari satu kali dalam sembilan bulan⁶.

Beberapa efek teratogenik OAE, dalam dosis tertentu, masa rentan pemberian, dan jenis anomali yang diakibatkan oleh OAE dijelaskan dalam tabel 2.

Sejumlah OAE baru telah dipasarkan di Amerika Serikat sejak tahun 1993: gabapentin, felbamate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate,

dan zonisamide. Jumlah laporan kehamilan yang terpapar obat ini sangat rendah, dan tidak cukup besar untuk dapat menentukan apakah ada peningkatan risiko outcome yang merugikan dengan paparan janin. Kita mengetahui bahwa konsentrasi lamotrigin dan levetiracetam mengalami penurunan selama kehamilan dan telah menduga bahwa hal ini juga benar untuk OAE yang baru lainnya⁴.

Pemberian terapi jangka panjang dengan zat yang diperkirakan mempunyai efek teratogenik yang potensial pada masa usia kehamilan yang sensitif harus dipertimbangkan dengan cermat, hal ini termasuk penggunaan OAE. Gangguan pada masa rawan ini menimbulkan cacat terutama pada sistem saraf pusat, karena sistem saraf pusat sedang terbentuk dan berkembang^{14,15}.

Neural Tube Defect (NTD) adalah cacat yang terjadi pada susunan saraf pusat termasuk otak dan medula spinalis.

Spina bifida merupakan istilah dari bahasa Latin yang berarti medula spinalis yang terbuka, mengacu pada cacat lahir yang ditandai dengan adanya medula spinalis yang tidak terbentuk secara lengkap. Anensefali merupakan salah satu bentuk NTD yang ditandai sebagian besar otak, tulang tengkorak dan mungkin medula spinalis tidak terbentuk¹⁶.

PENATALAKSANAAN EPILEPSI PADA KEHAMILAN

Memperhatikan bahasan di atas, perempuan hamil dengan epilepsi dihadapkan pada kondisi yang unik. Satu sisi dengan kehamilannya mempunyai risiko untuk meningkat serangannya, namun di sisi lain penggunaan OAE tidak sepenuhnya aman dan bebas diberikan mengingat efek samping bagi janin yang dikandungnya. Penanganan epilepsi pada perempuan hamil perlu direncanakan secara cermat.

Tabel 2. Berbagai jenis OAE, dosis, masa rentan pemberian dan jenis anomali¹⁴

Obat	Dosis	Masa rentan, Post konsepsi	Jenis anomali yang mungkin timbul
Carbamazepin	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Facial dysmorphism, sama seperti yang terlihat pada pemakaian Oxazolidine–2,4 diones, spina bifida, hipoplasia falang distal, keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan
Phenytoin / Fosphenytoin	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Sindroma fetal hidantoin, hipoplasia kuku dan phalang distal, okular hipertelorisme, batang hidung rata, celah bibir/palatum, cacat jantung kongenital, mikrosefali, perkembangan lambat
Asam valproat	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Brachisefali dengan dahi yang tinggi, shallow orbits, okular hipertelorisme, hidung dan mulut kecil, telinga letak rendah, jari dan jempol dempet, kuku jari hiper konvek, septo optik displasi, celah bibir/palatum, kelainan anggota gerak bawah, keterlambatan tumbuh kembang, mikrosefali, spina bifida, anomali traktus UG dan respiratorius, kraniosinosis, autisme.
Phenobarbital	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Celah wajah, kelainan jantung kongenital, fasial dismorfisme dan hipoplasia kuku seperti yang terlihat pada penggunaan Oxazolidine–2,4 diones, neonatus withdrawal, ketidakmampuan belajar, retardasi mental
Clonazepam	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Anomali kongenital dilaporkan pada 13% bayi dari ibu yang mengkonsumsi clonazepam kom binasi dgn OAE lain. Tidak ada pola anomali yang tetap. Pada satu penelitian, ditemukan kraniofasial atau digital embriopati antikonvulsan pada bayi dari ibu yang mengkonsumsi clonazepam kombinasi dengan primidone
Primidon	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	Hirsute forehead, thick nasal root, fasial dismorfisme dan hipoplasia kuku sama seperti pada pemakaian Oxazolidine–2,4 diones, cacat jantung kongenital, perkembangan lambat
Oxazolidine – 2,4 diones (trifenilmetil)	Terapeutik, Kronik	Organogenesis (18 – 60 hari)	pertumbuhan lambat, mikrosefali, celah bibir / palatum, wajah abnormal dengan alis

Penyuluhan Prakonsepsi dan Ate Natal Care

Menjelang perkawinan, hakekat dan seluk beluk kehamilan sudah harus dijelaskan kepada penderita dan calon suaminya. Hal ini berkaitan dengan kehamilan dan seluruh proses perubahan perubahan yang terjadi pada janin dan

tubuh calon ibu, persalinan, menyusui, ketaatan minum OAE dan kemungkinan perubahan dosis dan/atau jenis OAE yang diminumnya¹⁷.

Beberapa konseling bagi perempuan epileptik yang akan segera memiliki anak adalah penting⁵. Hal ini berkaitan dengan seluruh proses perubahan yang terjadi pada janin dan

tubuh calon ibu, persalinan, menyusui, ketaatan minum OAE, dan kemungkinan adanya perubahan dosis dan/atau jenis yang diminumnya. Penderita harus diyakinkan bahwa sebagian besar perempuan melahirkan dengan normal, tetapi kepada penderita juga harus diberitahukan bahwa perempuan penyandang epilepsi mempunyai risiko lebih tinggi untuk melahirkan bayi yang cacat, itupun sebagian besar disebabkan oleh obat yang diminumnya. Bangkitan yang terkontrol baik, terutama bangkitan tonik-klonik, akan melahirkan bayi sehat. Penekanan kepada pentingnya kebangkitan yang terkontrol akan meningkatkan ketaatan penderita untuk minum obat selama hamil¹⁸.

Evaluasi prakonsepsi adalah fase yang paling penting di dalam manajemen epilepsi dan kehamilan. Perempuan hamil dengan epilepsi perlu untuk memiliki tinjauan neurologis pada tahap ini, untuk memastikan diagnosis dan kebutuhan untuk diteruskannya pengobatan dengan OAE¹⁰.

Monitoring malformasi janin seharusnya dilakukan hingga akhir trimester pertama. Prosedur skrining lini pertama mungkin berupa estimasi α -feto-protein (AFP) serum, yang cenderung meningkat dalam kasus NTD terbuka. Kadar AFP serum meningkat secara bertahap selama trimester pertama dan menurun hingga bulan keempat kehamilan¹⁰.

Kewaspadaan dokter dan kekhawatiran penderita akan kemungkinan terjadinya cacat pada janin mendorong dikerjakannya pemeriksaan antenatal yang tidak sederhana, meliputi pemeriksaan kadar OAE, asam folat, AFP, vitamin K, dan pemeriksaan

ultrasonografi untuk mengetahui ada atau tidak adanya neural-tube defects, bibir sumbing, dan kelainan jantung bawaan. Pemeriksaan tersebut dikerjakan sejak kehamilan 6 minggu sampai 36 minggu. Tentu saja, pemeriksaan tersebut harus dipahami sepenuhnya oleh penderita dan suaminya. Khusus untuk pemantauan kadar OAE, tidak ada konsensus atau bukti epidemiologi kuat yang mendukung pemeriksaan kadar OAE lebih sering dari pada biasa (status tidak hamil). Walaupun kadar OAE menurun selama kehamilan, fragmen obat yang tidak terikat protein dalam keadaan lebih konstan. Di samping hal tersebut diatas, penderita dianjurkan untuk tidur secara cukup. Kurang tidur dapat mencetuskan bangkitan epilepsi maupun meningkatkan frekuensinya¹⁸.

Pemberian OAE

Apabila monoterapi dapat mengendalikan serangan epilepsi dengan baik maka pemberian OAE harus diteruskan. Perubahan jenis OAE selama kehamilan untuk tujuan mengurangi risiko teratogenik merupakan kontra indikasi dengan berbagai alasan. Perubahan jenis obat justru dapat mengundang serangan¹⁷. Secara umum, risiko dapat diminimalisir dengan penggunaan multivitamin prakonsepsi dengan folat, menggunakan OAE dalam monoterapi pada dosis efektif yang paling rendah, dan dengan mencegah terjadinya bangkitan pada ibu⁴.

Hingga saat ini, belum ada penelitian prospektif, terkendali komparatif yang mengindikasikan bahwa OAE mana yang paling aman selama kehamilan. Secara keseluruhan, bayi dari ibu dengan epilepsi dilaporkan memiliki

tingkat malformasi mayor kongenital antara 4% dan 6% sekitar dua kali dari populasi umum. Peningkatan risiko ini sangat tinggi bagi perempuan yang memerlukan politerapi OAE, memiliki epilepsi refraktori, atau memerlukan kadar obat yang tinggi untuk pengendalian bangkitan. Hal ini menunjukkan bahwa pengendalian bangkitan maternal yang optimal, monoterapi, dan menghindari kadar serum puncak yang tinggi (membagi dosis total harian ke dalam dosis multipel yang lebih kecil dengan puncak postabsorptif yang lebih kecil) akan lebih aman bagi bayi. Laporan dari North American Pregnancy Registry menunjukkan risiko yang lebih tinggi untuk abnormalitas kongenital dengan penggunaan fenobarbital dan valproat⁵.

Terjadinya cacat lahir ini selain bergantung pada jenis dan dosis obat OAE, lama dan waktu serta cara pemberiannya, juga dipengaruhi oleh faktor genetik, beratnya epilepsi yang diderita ibu, atau kombinasi dari berbagai faktor tersebut. Beberapa data menyebutkan, cacat lahir lebih banyak terjadi pada anak dari ibu yang harus mengkonsumsi lebih dari satu macam OAE secara bersamaan selama kehamilan dibandingkan dengan yang mengkonsumsi hanya satu macam OAE saja. Secara nyata besarnya peningkatan ini tidak diketahui. Beberapa peneliti menemukan sekitar 3% cacat lahir pada ibu hamil yang mengkonsumsi hanya satu macam OAE, dibandingkan ibu epilepsi yang tidak mengkonsumsi OAE selama kehamilan yang hanya mengalami cacat lahir sekitar 2%. Risiko ini meningkat

menjadi 5% pada ibu yang mengkonsumsi 2 macam OAE, serta meningkat lagi menjadi 10% pada ibu yang mengkonsumsi 3 macam OAE dan pada ibu yang mengkonsumsi 4 macam OAE risiko ini meningkat menjadi sekitar 20%. Kombinasi asam valproat, karbamazepin dan fenobarbital kemungkinan lebih teratogenik dari pada kombinasi OAE yang lain^{15,19}. Pengaruh jumlah OAE terhadap kejadian malformasi seperti tertera pada tabel 3.

Berdasarkan data, OAE yang paling sering digunakan adalah karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat¹. OAE generasi baru seperti lamotigrin, topiramet, felbamat, gabapentin, tiagabin, vigabatrin, oxcarbazepin, levetiracetam, fosfenitoin masih sangat terbatas penggunaannya dan memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sejauh mana efek teratogen bisa ditimbulkan²³. Saat ini belum bisa ditentukan di antara jenis OAE golongan baru tersebut mana yang sebaiknya digunakan serta mana yang mempunyai efek teratogenik lebih kecil atau lebih besar dari pada yang lain¹⁴.

Penovich et al. (2004) merekomendasikan penggunaan OAE dalam kehamilan : 1. Gunakan monoterapi dengan OAE yang dipilih untuk sindrom atau tipe bangkitan. 2. Gunakan dosis yang paling rendah yang diperlukan untuk mengendalikan bangkitan dengan optimal. 3. Hindari kadar puncak yang tinggi dengan membagi dosis harian total ke dalam dosis multipel yang lebih kecil. 4. Ada bukti bahwa sediaan extended-release mungkin lebih aman selama kehamilan. 5. Periksa kadar obat total

Tabel 3. Rata-rata Kejadian Malformasi Berdasarkan Jumlah OAE²⁰

Kondisi Maternal	Rata-rata Malformasi Janin
Populasi normal	2%
Epilepsi tanpa terapi	2-3%
Epilepsi dengan 1 OAE	4-7%
Epilepsi dengan 2 OAE	5-10%
Epilepsi dengan 3 OAE	10-50%

dan bebas (jika tersedia) setiap bulan⁵.

Pemberian Asam Folat

Folat merupakan vitamin esensial yang diperlukan pada sintesa nukleotid dan metilasi DNA²². Pada trimester pertama kehamilan, folat sangat penting dalam mencegah cacat bawaan, khususnya NTD. Metilasi DNA penting juga untuk mencegah kanker. Pertumbuhan yang cepat selama embrio membutuhkan sintesis DNA meningkatkan kebutuhan folat. Metabolisme abnormal folat akan mengakibatkan penurunan sintesis DNA dan metilasi gen, dengan dampak pada kerusakan embrio yang sedang tumbuh²³.

Neural tube defect adalah salah satu dari malformasi yang terjadi lebih sering pada wanita dengan pengobatan antiepileptik, khususnya dengan sodium valproat. Telah diketahui dengan jelas bahwa asam folat prakonsepsi (dengan dosis 4-5 mg/hari) efektif dalam mengurangi risiko neural tube defect diantara ibu dengan risiko tinggi karena memiliki anak yang dengan kondisi tersebut sebelumnya. Terlebih lagi, penelitian pada binatang (tikus) menunjukkan bahwa dosis tinggi valproat berhubungan dengan perubahan konsentrasi bentuk folat spesifik di dalam jaringan embrionik dan peningkatan insidensi anomali neural tube. Tetapi penelitian pada manusia yang menunjukkan sebuah efek protektif dari suplemen folat pada wanita dengan epilepsi masih kurang²⁴.

Dosis optimal asam folat belum diketahui secara pasti. Untuk perempuan yang tidak mengalami defisiensi asam folat cukup diberi 1 mg/hari. Apabila

terbukti ada defisiensi asam folat maka kepada penderita perlu diberi asam folat dengan dosis yang lebih tinggi, dapat diberikan sampai 4 mg/hari¹⁸.

Pemberian Vitamin K

Bayi dari ibu yang mendapatkan pengobatan dengan OAE tertentu (karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbiton) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami perdarahan pada neonatus yang disebabkan defisiensi faktor penjendalan yang tergantung pada vitamin K. Ibu dengan obat ini harus mendapatkan penanganan profilaksis dengan vitamin K (Konakion) 20 mg oral per hari dari usia kehamilan 36 minggu hingga persalinan dan bayi mereka harus mendapatkan vitamin K 1 mg intramuskuler pada saat kelahiran²⁶. Pada awalnya berhubungan dengan paparan terhadap fenobarbital atau primidon tetapi selanjutnya juga ditunjukkan pada anak yang terpapar dengan fenitoin, karbamazepin, diazepam, mefobarbital, amobarbital, dan ethosuximide. Sebuah kelompok peneliti menunjukkan bahwa vigabatrin juga meningkatkan risiko perdarahan neonatus. Angka prevalensi mencapai setinggi 30% tetapi tampaknya memiliki rata-rata 10%. Mortalitas tinggi, lebih dari 30%, karena perdarahan terjadi dalam kavitas interna dan tidak diketahui hingga anak mengalami syok. Perdarahan diakibatkan karena defisiensi faktor penjendalan yang tergantung vitamin K yaitu faktor II, VII, IX dan X. Antikonvulsan bekerja seperti warfarin, dan menghambat transport vitamin K melewati plasenta¹¹.

Persalinan dan Menyusui

Persalinan adalah waktu dimana terjadi peningkatan risiko baik untuk ibu maupun janin. Bangkitan relatif mungkin terjadi selama persalinan dengan akibat risiko pada janin karena anoksia²⁴. Persalinan harus dilakukan di klinik atau rumah sakit dengan fasilitas untuk perawatan epilepsi dan unit perawatan intensif untuk neonatus. Selama persalinan, OAE harus tetap diberikan; apabila perlu maka dapat diberi dosis tambahan dan/atau obat penetral terutama apabila terjadi partus lama. Perlu diingat bahwa OAE yang menginduksi enzim merupakan inhibitor kompetitif terhadap prothrombin precursors; hal demikian ini menempatkan bayi dalam keadaan risiko tinggi untuk terjadinya perdarahan termasuk perdarahan otak. Risiko tertinggi terdapat pada hari pertama pascalahir, dan bayi mungkin memerlukan pemeriksaan koagulasi. Untuk mengurangi risiko perdarahan maka pada bayi perlu diberikan vitamin K pada saat lahir, akhir minggu pertama, dan akhir minggu ke-empat bayi diberi 2 mg vitamin K secara oral¹⁸.

Bagaimanapun, bayi perlu untuk mendapatkan pengawasan yang hati-hati terhadap efek apapun yang berkaitan dengan paparan OAE melalui susu ibu.

Monitoring konsentrasi obat serum bayi disarankan tetapi bukan keharusan. Rekomendasi umum adalah untuk meneruskan pemberian ASI, tetapi pemberian mungkin dapat dilakukan sebelum ibu menggunakan dosis OAE-nya⁹.

Banyak perempuan penyandang epilepsi yang mampu menyusui anaknya secara baik. Kadar OAE ditentukan oleh kadar obat dalam plasma dan tingkat terikatnya obat oleh protein. Makin tinggi tingkat keterikatan oleh protein maka kadar obat dalam ASI semakin rendah. Fenitoin dan asam valproat terikat protein cukup tinggi sehingga kadarnya dalam ASI cukup rendah. Lebih dari itu, fenitoin cukup sulit diabsorpsi oleh traktus gastrointestinal bayi. Dengan demikian ibu yang minum fenitoin dan asam valproat diperbolehkan menyusui bayinya. Karbamazepin dan fenobarbital terdapat dalam ASI dalam kadar yang lebih tinggi; dengan demikian kepada perempuan yang bersangkutan kurang dianjurkan untuk menyusui bayinya, atau diperbolehkan menyusui bayinya dengan pengawasan yang ketat. Apabila si ibu minum fenobarbital maka bayinya harus selalu diawasi apakah tidak dapat menghisap ASI atau tampak mengantuk terus. Apabila terjadi keduanya maka

Kadar kandungan Obat Anti Epilepsi dalam Air Susu Ibu tergambar pada tabel 4.
Tabel 4. Obat antiepilepsi dalam ASI dibanding kadar dalam darah⁹

Obat anti epilepsi	Proporsi dalam ASI (%)
VPA	<10
Fenitoin	20
CBZ	40
Fenobarbiton	50
Primidon	80
LTG	61
TPM	86
Okskarbazepin	80
Zonisamid	41-57

pemberian ASI harus segera dihentikan¹⁸.

SIMPULAN

Sebagian besar perempuan dengan epilepsi saat ini dapat memiliki dan membesarkan anak yang normal dan sehat, tetapi kehamilan mereka memiliki peningkatan risiko untuk komplikasi. Kehamilan dapat menyebabkan peningkatan frekuensi bangkitan pada beberapa perempuan dengan epilepsi. Bangkitan epilepsi maternal dan paparan obat antiepilepsi in utero dapat meningkatkan risiko terjadinya outcome yang merugikan pada anak yang dilahirkan dari ibu dengan epilepsi. Outcome ini termasuk fetal loss dan kematian perinatal, malformasi dan anomali kongenital, perdarahan neonatal, berat badan lahir rendah, keterlambatan perkembangan, dan epilepsi masa kanak-kanak.

Penatalaksanaan epilepsi pada kehamilan meliputi penatalaksanaan konsultasi dan edukasi prakonsepsi, pemilihan OAE sebelum dan selama kehamilan, ANC dan pemberian suplemen folat dan Vit K, persalinan dan post partum (menyusui).

DAFTAR PUSTAKA

1. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain, *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 993:103-124.
2. Finnell RH, Dansky LV. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades : Animal studies. *Reprod Toxicol*, 1991;5:281-299.
3. Azarbayjani, F. Common mechanism for teratogenicity of antiepileptic drugs. Drug induced embryonic arrhythmia and hypoxia-reoxygenation damage. *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy*, 2001; 253. 54 pp. Uppsala. ISBN 91-554-5065-2.
4. Yerby MS, Kaplan P, Trant T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2004; Vol 71-Supplement 2.
5. Penovich PE, Karen E. Eck, Vasiliki V. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2004; Vol 71.
6. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck Mannagetta G, Koch S, Rating D, Janz D. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983; 46:751-755.
7. Aaron B Caughey, Suzanne R Trupin, Francisco Talavera, David Chelmos, Frederick B Gaupp, Lee P, Shulman P,H. 2004. *Seizure Disorders in Pregnancy* © Copyright 2004, eMedicine.com, Inc.
8. Iskandar J. *Epilepsi Pada Kehamilan*, USU digital library, Medan, 2002
9. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstorm ML, Bardy AH. Fetal Head Growth Retardation associated with Maternal Antiepileptic Drugs. *Lancet*, 1982; 165-7
10. Thomas SV. Management Epilepsy and Pregnancy, *J Postgrad Med March*, 2006; Vol 52, www.jpgmonline.com

11. Yerby MS. Neurological Management of Women with Epilepsy. North Pacific Epilepsy Research Mother Joseph Plaza . Associate Clinical Professor of Public Health, and Obstetrics and Gynecology Oregon Health Sciences University Portland, Oregon. Yerby@seizures.net. 2001
12. Rochester JA, Kirchner JT. Epilepsy in pregnancy. *Am Fam Physician*. Oct , 1997; 15; 56 (6) : 1631-1638.
13. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001 Apr 12; 344:1132-1138
14. Polifka E , Friedman JM, Hall J. Clinical teratology in the age of genomics. *Canadian Medical Association Journal*, 2002; August 6.167 (3).
15. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindrajalu S, Dzierko M, Pesditschek S, Mai I, Dikranian K, Olney JW, Ikonomidou C. Anti Epileptic Drugs and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 12 (23):15089-94
16. Lombardi T. Women's Health Grand Rounds-Folic Acid Update for Pharmacists. School of Public Health, University at Albany. www.albany.edu/sph/coned/womenhgr.html. Accessed November 13, 2003
17. Harsono. Karakteristik epilepsi pada perempuan, pendekatan manajemen berdasarkan perubahan-perubahan fisiologik. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta, 2004.
18. Harsono. Epilepsi, edisi kedua. Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 2007.
19. Noah S, Davis. Teratology and Drug Use During Pregnancy. *eMedicine.com, Inc.*, 2004.
20. Wibowo S, Abdul Ghofir. Obat Anti Epilepsi, Pustaka Cendekia Press, Yogyakarta, 2006.
21. Dalessio. Anticonvulsant Drugs are Teratogens. *Journal Watch Neurology*, 2001; June 8, Source.
22. Hansen DK, Billings RE. Phenytoin Teratogenicity and Effect on Embryonic and Maternal folate Metabolism. *Teratology*, 1985;31:363-71.
23. Finnell RH. Bielec B, Nau H. Anticonvulsant Drugs: Mechanism and Pathogenesis of Teratogenicity. In: Kavlock RJ, Dutton GP, editors. *Drug Toxicity in Embryonic Development II. Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer-Verlag. 1991, P 121-58.
24. Greer, Ian, Glasgow, Gordon Lang. *The Management of Pregnancy in Women with Epilepsy, A Clinical Practice Guideline for Professionals Involved in Maternity Care in Scotland*, 1997.