

Epilepsi Dalam Kehamilan

Fidelia¹, Julita D. L. Nainggolan²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

² Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

ABSTRAK

Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis yang paling sering ditemukan pada ibu hamil, dengan prevalensi 0,5-1%. Telah dilaporkan bahwa sebanyak 12 dari 14 kasus kematian ibu yang terjadi sejak tahun 2009 hingga 2012, diklasifikasikan sebagai *sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP dengan kondisi kejang yang tidak terkontrol dengan baik yang merupakan faktor penyebab utama. Perubahan fisiologis selama kehamilan dapat berpengaruh terhadap farmakokinetik dari obat antiepileptik sehingga dapat menimbulkan bangkitan kejang pada wanita dengan epilepsi yang sedang hamil. Angka kejadian fetal loss akibat pengaruh epilepsi atau obat antiepileptik cenderung rendah. Pengaruh obat antiepileptik terhadap kehamilan dapat berakibat pada malformasi kongenital mayor, perkembangan neurokognitif yang terganggu, risiko obstetrik, dan komplikasi perinatal.

Kata kunci: epilepsi, kehamilan

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological conditions in pregnant women, with a prevalence of 0.5-1%. It has been reported that as many as 12 out of 14 cases of maternal deaths occurring from 2009 to 2012, it was classified as *sudden unexpected death in epilepsy* or SUDEP with a condition that was not well controlled which was a major contributing factor. Physiological changes during pregnancy can affect the pharmacokinetics of antiepileptic drugs so that they can cause seizures in women with epilepsy who are pregnant. The incidence of fetal loss due to the influence of epilepsy or antiepileptic drugs tends to be low. The effect of antiepileptic drugs on pregnancy can result in major congenital malformations, impaired neurocognitive development, obstetric risk, and perinatal complications.

Key words: epilepsy, pregnancy

pISSN: 1978-3094 . Medicinus. 2018; 7 (2) : 61 - 69

Pendahuluan

Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis yang paling sering ditemukan pada ibu hamil, dengan prevalensi 0,5-1%.¹ Di Amerika Serikat, sebanyak 3-5 kasus dari 1000 kelahiran merupakan kelompok wanita dengan epilepsi.² Sedangkan dari semua wanita hamil didapatkan antara 0,3%-0,5% penyandang epilepsi.³ Risiko kematian dari kehamilan wanita dengan riwayat epilepsi adalah sepuluh kali lipat lebih tinggi dari wanita tanpa riwayat epilepsi. Telah dilaporkan bahwa sebanyak 12 dari 14 kasus kematian ibu yang terjadi sejak tahun 2009 hingga 2012, diklasifikasikan sebagai *sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP dengan kondisi kejang yang tidak terkontrol dengan baik yang merupakan faktor penyebab utama.¹

Epilepsi

Definisi epilepsi secara konseptual adalah gangguan di otak yang ditandai dengan faktor predisposisi menetap untuk mengalami kejang selanjutnya dan terdapat konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial dari kondisi ini.⁴ Definisi praktikal dari epilepsi adalah:

1. Terdapat dua atau lebih kejadian kejang tanpa provokasi yang terpisah lebih dari 24 jam.
 2. Terdapat satu kejadian kejang tanpa provokasi namun risiko kejang selanjutnya sama dengan risiko rekurensi umum (mencapai 60%) setelah dua kejang tanpa provokasi dalam 10 tahun mendatang.
- diagnosis dari sindrom epilepsi berdasarkan pemeriksaan EEG.

Etiologi Epilepsi

Menurut *International League Against Epilepsy* atau ILAE, etiologi epilepsi dapat dibagi menjadi 3 kategori yaitu idiopatik, simtomatik, dan kriptogenik.

Julita D. L. Nainggolan (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: julita.nainggolan@uph.edu

Pada epilepsi idiopatik, epilepsi disebabkan oleh faktor genetik yang dominan, tidak terdapat abnormalitas pada neuroanatomi atau neuropatologi.

Pada epilepsi simtomatik, epilepsi pada kategori ini merupakan epilepsi yang dapat bersifat genetik atau yang didapat (*acquired*), dimana terdapat hubungan dengan abnormalitas anatomi atau patologi, dan atau manifestasi klinis yang indikatif terhadap penyakit atau kondisi yang melatarbelakangi. Pada kategori ini, gangguan perkembangan dan kongenital yang berhubungan dengan perubahan patologi serebral. Epilepsi kriptogenik termasuk dalam epilepsi simtomatik, namun penyebabnya tidak dapat diketahui.⁶

Mekanisme Epileptogenesis

Aktivitas kejang fokal dapat terjadi di daerah korteks dan kemudian menyebar ke daerah lain. Dalam hal ini terdapat dua fase yaitu inisiasi kejang dan propagasi kejang. Fase inisiasi melibatkan adanya *action potential burst* dengan frekuensi tinggi dan hipersinkronisasi. Rekrutmen dari beberapa neuron akan menimbulkan propagasi dari aktivitas kejang melalui koneksi kortikal yang lokal dan bisa menyebar ke area lain melalui *corpus calosum*.

Epileptogenesis adalah transformasi dari jaringan saraf yang normal menjadi hipereksitasi. Hal itu akan menginisiasi proses yang menurunkan ambang batas kejang atau *seizure threshold* di regio tersebut hingga akhirnya terjadi kejang spontan. Hipereksitasi lokal akan menyebabkan perubahan struktur yang terjadi seiring waktu berjalan hingga

terbentuk lesi fokal yang menyebabkan kejang.⁷

Status Epileptikus

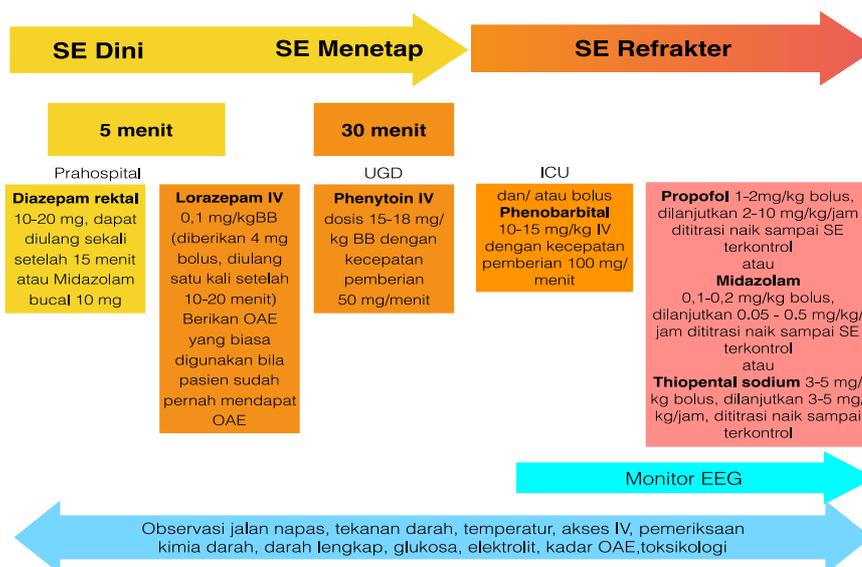
Menurut *International League Against Epilepsy* atau ILAE, status epileptikus adalah kondisi yang berlangsung akibat gagalnya mekanisme terminasi dari kejang atau dari mekanisme inisiasi kejang yang menyebabkan bangkitan kejang dengan durasi yang panjang. Status epileptikus (SE) merupakan:

1. aktivitas bangkitan konvulsif yang berlangsung selama 5 -10 menit, atau
2. dua bangkitan atau lebih dan diantara bangkitan-bangkitan tadi tidak terdapat pemulihan kesadaran.

Penanganan bangkitan konvulsif harus dimulai bila bangkitan konvulsif sudah berlangsung lebih dari 5-10 menit. SE merupakan keadaan kegawatdaruratan yang memerlukan penanganan dan terapi segera guna menghentikan bangkitan (dalam waktu 30 menit).⁸ Alur tatalaksana pada status epileptikus dapat dilihat pada Gambar 1.

Pengaruh Kehamilan Terhadap Epilepsi

Kehamilan berhubungan dengan perubahan fisiologis, endokrin, dan psikologikal yang dapat berkontribusi terhadap menurunnya ambang batas kejang atau *seizure threshold*.^{9,10} Pada Tabel 1. dapat dilihat mengenai beberapa kemungkinan penyebab peningkatan frekuensi kejang pada kehamilan. Faktor yang dapat memprediksi frekuensi kejang selama kehamilan adalah frekuensi kejang yang terjadi selama 1 tahun sebelum kehamilan.



Gambar 1. Alur Tatalaksana Status Epileptikus Konvulsif (Dikutip dari Gunadharna et al, Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI, 2014)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Battino et al. (2013), sebanyak 66.6% (n= 2521) wanita dengan riwayat epilepsi bebas kejang selama periode kehamilan. Sedangkan sebanyak 33.4% (n= 1263) mengalami kejang dimana 15,2% mengalami kejang tonik klonik dan 18,2% mengalami kejang non konvulsif. Pada kohort, 70,5% mengalami frekuensi kejang tidak berubah, 12% terjadi frekuensi kejang yang berkurang, dan 15,8% terjadi peningkatan frekuensi kejang. Pada kelompok yang mengalami peningkatan frekuensi kejang, 32% (n=189) mengalami pada trimester ke-2, 39% (n= 229) mengalami peningkatan frekuensi kejang pada trimester ke-3, dan 29% (n= 171) mengalami peningkatan frekuensi kejang di trimester kedua dan ketiga.¹¹

Konsentrasi obat antiepileptik dalam plasma

bisa mengalami fluktuasi akibat perubahan fisiologis dalam proses absorpsi, peningkatan *renal clearance*, *hepatic clearance*, peningkatan pada distribusi volume plasma dan induksi enzim di liver. Pada kehamilan, absorpsi obat dapat terganggu karena berkurangnya tonus dan motilitas gaster. Perubahan pada aktivitas enzim di liver yang berperan dalam metabolisme obat, aliran darah, dan transporter obat dapat mempengaruhi *hepatic clearance* dari obat antiepileptik. Hal ini menjadi sangat penting karena beberapa obat antiepileptik dimetabolisme oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sitokrom P450 reduktase, *uridine diphosphatase glucose* (UDP) glukoronosiltransferase, dan kemudian dieksresikan lewat ginjal.

Tabel 1. Mekanisme Penyebab Peningkatan Frekuensi Kejang pada Kehamilan. (Dikutip dari Thomas SV. *J Postgrad Med*, 2006)¹⁰

Mechanism	Examples
Hormonal	Change in levels of estrogens and progesterone
Metabolic	Increased water and sodium retention
Psychological	Stress, anxiety related to pregnancy, or other causes
Pharmakokinetics	Decrease in serum levels of AED owing to non compliance, delusional effect, or altered drug clearance
Physiological	Sleep deprivation and physical strain

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Reiseinger et al. (2013), penurunan dari *antiepileptic drug level* >35% dari level baseline saat sebelum kehamilan dapat meningkatkan risiko kejang pada beberapa pasien.¹²

Pengaruh Epilepsi Terhadap Kehamilan

Kejang tonik klonik yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terbesar untuk kejadian SUDEP, yang menjadi penyebab utama dari kematian wanita dengan riwayat epilepsi. *Sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP merupakan kematian yang tiba-tiba, tidak terduga, non trauma, pada pasien dengan epilepsi dengan atau tanpa bukti terjadinya kejang dan tidak berhubungan dengan status epileptikus.¹³

Menurut penelitian, belum ada yang dapat menunjukkan kejadian kejang parsial sederhana, parsial kompleks, absans, atau mioklonik berbahaya bagi janin. Selain itu, studi prospektif lain juga belum dapat menunjukkan hubungan antara kejang tonik klonik dan malformasi.⁴

Kejang umum pada saat persalinan akan menyebabkan asfiksia transien pada janin. Pada kejang *grand mal*, 15 menit setelah kejang, terjadi bradikardia pada janin, variabilitas berkurang, dan deselerasi. Angka kejadian *fetal loss* akibat pengaruh epilepsi atau obat antiepileptik cenderung rendah.⁴ Pada tabel berikut akan diperlihatkan presentasi klinis dari beberapa jenis kejang dan efeknya terhadap ibu dan janin:

Tabel 2. Manifestasi klinis dari tipe kejang dan efek terhadap ibu dan janin. (Dikutip dari Royal College of Obstetrician and Gynecologists, NICE 2016).¹

Common types of epilepsy/seizures	Clinical presentation	Effects on mother and baby
Tonic- clonic seizures (previously known as grand mal)	Dramatic events with stiffening, then bilateral jerking and a post-seizure state of confusion and sleepiness.	Sudden loss of consciousness with an uncontrolled fall without warning. Associated with a variable period of fetal hypoxia. This seizure type is associated with the highest risk of SUDEP.
Absence seizure	Generalized seizures that consist of brief blank spells associated with unresponsiveness, which are followed by rapid recovery.	Effects mediated through brief loss of awareness although physiological effects are modest. Worsening absence seizures place that woman at high risk of tonic- clonic seizures.
Juvenile myoclonic epilepsy	Myoclonic jerks are the key feature of this form of epilepsy and often precede a tonic-clonic convulsion. These jerks present as sudden and unpredictable movements and represent a generalized seizure.	Occurs more frequently after sleep deprivation and in the period soon after waking or when tired. The sudden jerks may lead to falls or to dropping of objects, including the baby.
Focal seizures (previously defined as “complex partial” if seizures impair consciousness and “simple partial” if consciousness not impaired)	Symptoms are variable depending on the regions and networks of the brain affected. Within an individual, the attacks are recognizable and stereotypical. Seizures may impair consciousness. Primary focal seizures can undergo secondary generalization. An aura is a primary focal seizure.	Impairment of consciousness increases risk of injury such as long bone fracture, dental or head injury, electrocution or burns compared with if consciousness is retained (an epileptic aura only). They can be associated with a variable period of hypoxia and risk of SUDEP.

Pengaruh Obat Antiepileptik Terhadap Kehamilan Malformasi kongenital mayor

Malformasi kongenital mayor merupakan abnormalitas atau kelainan struktural dari aspek surgikal, medikal, fungsional, atau kosmetika, yang terjadi selama masa organogenesis pada trimester pertama.

Sekarang dinyatakan bahwa epilepsi yang tidak ditangani tidak berhubungan dengan meningkatnya angka malformasi kongenital. Monoterapi dihubungkan dengan rendahnya angka defek kongenital bila dibandingkan dengan politerapi.¹⁴ Beberapa efek teratogenik akibat oleh obat antiepileptik dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Efek Teratogenik pada Medikasi Antiepileptik (Dikutip dari Cunningham FG, et al. 2014)¹⁴

Drug (Brand name)	Abnormalities Described	Affected	Embryo-Fetal Risk ^a
Valproate (Depakote)	Neural-tube defects, clefts, cardiac anomalies; associated with developmental delay	10% with monotherapy; higher with polytherapy	Yes
Phenytoin (Dilantin)	Fetal hydantoin syndrome- craniofacial anomalies, fingernail hypoplasia, growth deficiency, developmental delay, cardiac anomalies, clefts	5-11%	Yes
Carbamazepine; oxcarbazepine (Tegretol; Trileptal)	Fetal hydantoin syndrome, as above; spina bifida	1-2%	Yes
Phenobarbital	Clefts, cardiac anomalies, urinary tract malformations	10-20%	Suggested
Lamotrigine (Lamictal)	Increased risk for clefts (Registry Data)	Up to 1% (4 to 10 fold higher than expected)	Suggested
Topiramate (Topamax)	Clefts	2-3% (15 to 20 fold higher than expected)	Suggested
Levetiracetam (Keppra)	Theoretical-skeletal abnormalities; impaired growth in animals	Preliminary observations	Suggested

^aRisk categories from Briggs, 2011; Holmes,2008; Hunt, 2008; Meador, 2009; Morrow, 2006; US Food and Drug Administration (2011).

Data-data mengenai kejadian malformasi kongenital mayor juga diperoleh dari *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAPR)*, *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, dan *EURAP*.⁹

Overall risk tertinggi dari malformasi kongenital mayor 12 minggu setelah lahir dengan pajanan terhadap obat antiepileptik di trimester pertama, yang merupakan data dari NAAPR adalah asam valproate dengan 9,3%.

Dosis asam valproate lebih dari 1500mg/hari akan memiliki risiko malformasi kongenital sebanyak lebih dari 24,2%.

Menurut data *UK Epilepsy and Pregnancy Register* yang melaporkan malformasi kongenital yang terdeteksi pada usia bayi 3 bulan. Dari laporan tersebut, diketahui bahwa lamotrigine dosis tinggi memiliki risiko lebih rendah terhadap kejadian malformasi kongenital bila dibandingkan dengan asam valproate dosis berapapun.

EURAP menunjukkan asam valproate memiliki risiko tertinggi untuk menyebabkan malformasi kongenital dan yang terendah adalah lamotrigine dengan dosis kurang dari 300 mg. Lamotrigine dan levetiracetam dalam monoterapi ataupun politerapi memiliki efek teratogenik yang lebih rendah dan menjadi pilihan untuk manajemen epilepsi selama kehamilan.⁹ Data-data tersebut dapat dilihat lebih lengkap pada Tabel 4.

Tabel 4. Data Registri Malformasi Kongenital Mayor pada Monoterapi Obat Antiepileptik (Dikutip dari Patel SI, Pennell PB. *Ther Adv Neurol Disord* 2016)

AED	NAAPR n = 4899 Hernandez-Diaz et al. (2012) MCM 3 months after birth % (95% CI) (n)	UK Epilepsy and Pregnancy Register n = 3607 Morrow et al. (2006) MCM 6 weeks after birth % (95% CI) (n)	EURAP n = 4540 Tomson et al. (2011) MCM 12 months after birth % (95% CI) (n)
Lamotrigine	2% (1.4-2.8) (31)	3.2% (2.1-4.9) (21)	2.0% (1.19-3.24) (17); <300 mg/day 4.5% (2.77-6.87) (20); ≥ 300 mg/day
Levetiracetam	2.4% (1.2-4.3) (11)	0% (0.0-14.9) (0)	-
Carbamazepine	3% (2.1-4.2) (31)	2.2% (1.4-3.4)	3.4% (1.11- 7.71) (5); <400mg/day 5.3% (4.07-6.89) (56); ≥400mg/day to <1000mg/day 8.7%(5.24-13.39) (18); ≥1000mg/day
Phenytoin	2.9%(1.5-5.0) (12)	3.7% (1.3-10.2) (3)	-
Valproic acid	9.3%(6.4-13.0) (30)	6.2% (4.6-8.2) (44)	5.6% (3.60-8.17) (24); <700mg/day 10.4% (7.83-13.50) (50); ≥700mg/day to <1500mg/day 24.2% (16.19-33.89) (24); ≥1500mg/day
Topiramate	4.2%(2.4-6.8) (15)	7.1%(2.0-22.6) (2)	-
Oxcarbazepine	2.2%(0.6-5.5) (4)	-	-
Gabapentin	0.7%(0.02-3.8) (1)	3.2%(0.6-16.2) (1)	-
Zonisamide	0% (0.0-3.3) (0)	-	-
Clonazepam	3.1%(0.4-10.8) (2)	-	-
Phenobarbital	5.5%(2.8-9.7) (11)	-	5.4% (2.51-10.04) (9); <150mg/day 13.7%(5.70-26.26) (7); ≥150mg/day
Unexposed	1.1%(0.37-2.6) (5)	3.5%(1.8-6.8) (8)	-

CI, confidence interval; EURAP, International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry

Perkembangan neurokognitif

Obat antiepileptik sampai sekarang masih diobservasi mengenai efek apoptosis neuronal. Efek dari apoptosis tergantung dari dosis yang diberikan dan dapat terjadi pada satu kali paparan dosis tunggal. Beberapa obat antiepileptik seperti carbamazepine, lamotrigine, atau topiramate tidak menginduksi apoptosis pada monoterapi. Pada politerapi obat antiepileptik memiliki risiko apoptosis yang meningkat. Obat antiepileptik dapat mengganggu sistem neurotransmitter yang bisa berpengaruh terhadap proliferasi dan migrasi neuron.

Blockade dari reseptor NMDA atau peningkatan inhibisi GABA dapat mengganggu neurogenesis dan migrasi sel sehingga dapat menyebabkan dysplasia kortikal dan berkurangnya volume otak serta mengganggu synaptogenesis. Semua perubahan neurotransmitter dan perubahan seluler pada bayi dan anak yang terpapar obat antiepileptik selama dalam kandungan dapat menyebabkan gangguan kognitif. Sampai saat ini, menurut penelitian yang dilakukan oleh Manthey et al. (2005), satu satunya obat antiepileptik yang tidak menyebabkan apoptosis dalam monoterapi dan kombinasi dengan obat lain adalah levetiracetam.¹⁵

Komplikasi perinatal

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Pennell et al. (2012) diketahui bahwa angka kejadian *small gestational age* (SGA) tertinggi adalah pada neonatus yang terpapar dengan asam valproate (14,5%) dan carbamazepine (12,9%). Sementara untuk mikrosefali, angka tertingginya adalah pada neonatus yang terpapar dengan carbamazepine (24%) dan asam valproate (18%).¹⁶

Selain itu, dari penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Artama et al. (2013), ditemukan bahwa neonatus yang lahir dari ibu dengan epilepsi memiliki risiko lebih tinggi untuk skor APGAR yang rendah daripada neonatus dari ibu tanpa epilepsi (OR 1.19, 95% CI 1.04-1.36). Pada wanita dengan epilepsi yang menjalani politerapi obat antiepileptik memiliki risiko 2-3 kali lipat lebih tinggi terhadap komplikasi perinatal. Angka neonatus dengan berat badan lahir rendah banyak pada neonatus yang dengan ibu dalam terapi carbamazepine, levetiracetam, dan klonazepam.¹⁷

Risiko obstetrik

Menurut studi retrospektif yang dilakukan oleh Borthen et al (2011), wanita dengan epilepsi yang menggunakan obat antiepileptik memiliki risiko yang meningkat terhadap beberapa komplikasi obstetrik yaitu terhadap pre eklamsia (OR 5.0, 95% CI 1.3- 19.9), perdarahan pada trimester awal kehamilan (OR 6.4, 95% CI 2.7-15.2), induksi persalinan (OR 2.3, 95% CI 1.2-4.3) dan *sectio caesarea* (OR 2.5, 95% CI 1.4-4.7).¹⁸

Penanganan Kehamilan Dengan Epilepsi

Penanganan antenatal

Dalam penanganan antenatal, dilakukan pemeriksaan pada setiap trimester dan dokumentasi dari kejadian kejang, serta obat antiepileptik apa yang sekarang sedang dikonsumsi dan dosisnya. Pada trimester pertama, tawarkan kepada ibu untuk melakukan skrining terhadap kelainan kromosom seperti *aneuploidy*. Selain itu, dilakukan skrining terhadap alfa fetoprotein pada usia kehamilan 14 hingga 20 minggu. Dilakukan juga pengawasan terhadap level antikonvulsan dalam plasma setiap 1-2 bulan, dan bila terjadi gangguan dalam pengendalian kejang, maka dosisnya perlu disesuaikan. Wanita dengan epilepsi yang sedang hamil juga dianjurkan untuk tidur yang cukup dan patuh terhadap pengobatan epilepsi yang sedang dijalani,

terutama pada trimester akhir, dimana level dari obat antiepileptik berada pada titik terendah.¹⁹

Pada wanita dengan epilepsi juga dilakukan surveilans terhadap kelainan kongenital, dengan menggunakan pemeriksaan *ultrasound* pada usia kehamilan 11 hingga 13 minggu. Pada trimester pertama, diperiksa apakah janin acrania atau tidak dan apakah terjadi peningkatan *nuchal translucency*, adanya defek jantung atau tidak. Pada trimester kedua, dilakukan pemeriksaan *ultrasound* untuk skrining defek pada *neural tube*.³ Risiko malformasi kongenital mayor pada janin masih dapat mungkin dikurangi dengan pemberian suplemen asam folat, namun pada kasus wanita dengan epilepsi, masih belum diperoleh cukup data untuk menentukan efektivitasnya. Walaupun demikian, pemberian asam folat tetap direkomendasikan untuk semua wanita usia reproduktif dengan atau tanpa epilepsi sebelum konsepsi dan selama kehamilan dengan dosis 0,4 mg per hari.¹⁹

Odds ratio memiliki janin dengan *small gestational age* pada wanita dengan epilepsi meningkat bila dibandingkan dengan wanita tanpa epilepsi yaitu sebesar 1.26 dan 3,5 kali lipat lebih tinggi pada wanita dengan epilepsi yang terpapar dengan obat antiepileptik sehingga perlu dilakukan *growth scan* serial yang ditawarkan kepada ibu mulai dari usia kehamilan 28 minggu untuk mendeteksi *growth restriction*.¹

Jenis obat antiepileptik yang sedang digunakan jangan diganti bila tujuannya hanya untuk mengurangi risiko teratogenik. Kadar OAE diperiksa setiap awal trimester dan pada bulan terakhir kehamilan dan juga dipantau bila ada indikasi seperti bila terjadi kejang atau ragu terhadap kepatuhan minum obat. Dosis OAE dapat dinaikkan bila kadar OAE turun di bawah kadar OAE sebelum kehamilan. Pada penggunaan asam valproat atau OAE politerapi, dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan kadar alfa-fetoprotein serum (pada minggu 14-16 kehamilan), pemeriksaan ultrasonografi (pada minggu 16-20 kehamilan) dan amniocentesis untuk pemeriksaan kadar alfa-fetoprotein dan antikolinesterase dalam cairan amnion). Apabila terdapat abnormalitas pada pemeriksaan diatas, merupakan bahan pertimbangan untuk meneruskan kehamilan atau tidak.²⁰

Beberapa obat antiepileptik dapat memicu kerja enzim yang dapat meningkatkan aktivitas enzim hepatik pada janin, yang mengakibatkan defisiensi vitamin K. Obat tersebut meliputi carbamazepine, oxcarbazepine, henobarbitone, fenitoin, primidone, dan topiramate.

Obat-obat tersebut dapat memicu degradasi vitamin K pada janin karena dapat menembus plasenta.⁵ Oleh karena itu, dianjurkan untuk memberikan profilaksis antenatal yaitu vitamin K 20mg/hari selama 4 minggu terakhir kehamilan, untuk mencegah risiko perdarahan neonatus. Bila vitamin K tidak diberikan pada periode antenatal, maka dapat diberikan vitamin K 10mg IV dalam waktu 5 menit pada saat partus atau partus prematurus.¹⁹

Penanganan intrapartum

Persalinan merupakan proses yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya rekurensi kejang. Beberapa alasannya adalah bioavailabilitas dan kepatuhan yang buruk terhadap penggunaan obat antiepileptik, kurangnya waktu tidur ibu, kecemasan, dan hiperventilasi saat persalinan. Menurut data EURAP, diketahui bahwa pada wanita dengan epilepsi yang sedang dalam persalinan, angka kejadian kejang adalah sebesar 3,5%. Adanya kejadian kejang pada saat kehamilan trimester awal berhubungan dengan kejadian kejang saat persalinan (OR=4.8 95% CI 2.3-10.0).¹

Pada wanita yang tidak mengonsumsi obat antikonvulsan selama lebih dari 12 jam, memerlukan dosis parenteral. Pada wanita yang memang mengonsumsi obat fenitoin per oral maka dapat dilanjutkan dengan dosis yang sama melalui intravena yang terbagi menjadi beberapa dosis. Untuk dosis awal fenitoin yang diberikan untuk wanita yang menggunakan antikonvulsan lain, diberikan 15-20mg/kg BB dengan dosis rumatan 8mg/kgBB/hari, sekitar 300 mg, dua kali sehari per intravena atau oral.²¹ Kejang yang berlangsung lebih dari 5 menit jarang terjadi dan berisiko untuk progresif menjadi status epileptikus, yang terjadi pada 1% kehamilan pada wanita dengan epilepsi.¹

Belum ada studi mengenai manajemen optimal dari kejang epileptik pada persalinan. Bila terdapat akses intravena, maka diberikan lorazepam 0,1 mg/kg atau diazepam 5-10mg secara intravena sebagai alternatif. Bila tidak ada akses intravena, maka diberikan diazepam 10-20mg per rektal yang dapat diulang 1x setelah 15 menit kemudian, bila ada risiko terjadinya status epileptikus, atau diberikan midazolam 10mg preparat buccal. Bila kejang belum terkendali, maka diberikan fenitoin atau fosfenitoin dengan *loading dose* 10-15mg/kg dengan infus intravena. Setelah ibu distabilisasi, dilakukan monitoring terhadap janin secara kontinu.

Bila denyut jantung janin tidak ditemukan dalam waktu 5 menit, atau kejang rekuren, maka harus terminasi segera.¹

Menurut Mirawati et al. (2014), terapi kejang saat persalinan dapat digunakan diazepam 10mg IV atau fenitoin 15-20mg/kgBB bolus IV diikuti dengan dosis 8mg/kg BB/hari diberikan 2x/hari secara intravena atau oral.²⁰

Dalam hal metode anestesi seperti regional anestesi yaitu epidural, spinal, termasuk metode aman untuk persalinan. Anestesi epidural dipertimbangkan karena dapat meminimalkan faktor presipitasi kejang ketika persalinan seperti *overbreathing*, *sleep deprivation* dan stres emosional. Diamorphone lebih dipilih dibandingkan dengan petidin karena petidin akan dimetabolisme menjadi norpetidin yang bersifat epileptogenik ketika diberikan dalam dosis tinggi pada pasien dengan fungsi ginjal normal.¹ Setelah bayi lahir, maka anjurkan kepada ibu agar bayi diberikan suntik vitamin K intramuskular segera setelah lahir dimana dosisnya adalah 1mg untuk bayi aterm dan 0,5mg untuk bayi dengan berat badan di bawah 1500 gram. Dilakukan observasi terhadap bayi mengenai tanda tanda depresi nafas dan memeriksa dismorfologi pada bayi.²¹

Penanganan post partum

Periode menyusui

Level obat antiepileptik di dalam plasma ibu dapat mengalami fluktuasi hingga minggu ke-8 post partum dan harus tetap dimonitor. Pada periode menyusui, bila ibu menggunakan obat antiepileptik yang terdapat efek mengantuk, maka perlu dilakukan observasi terhadap bayi yaitu efek sedasi, tidak tertarik untuk minum ASI, peningkatan berat badan yang tidak adekuat.¹⁹ Metode optimal untuk memperkirakan pajanan terhadap obat tersebut adalah dengan mengukur konsentrasi obat pada air susu ibu dan mengalikannya dengan perkiraan *daily intake*. Bila hasilnya kurang dari atau sama dengan 10%, maka terapi obat dengan dosis tersebut termasuk aman. Dari penelitian yang dilakukan oleh Pennell et al. (2007), level estimasi dari carbamazepine, fenitoin, dan asam valproate adalah 3-5% dari dosis terapi dan termasuk aman. Sementara untuk lamotrigine dan levetiracetam sekitar 10% dan gabapentin sekitar 12%.³ Data preliminari mengatakan lamotrigine dan topiramate dapat dieksresikan di dalam air susu ibu (ASI) namun, tidak ditemukan laporan mengenai efek samping.²²

Tabel 5. Metode kontrasepsi yang direkomendasikan bagi wanita dengan epilepsi yang menggunakan OAE (Dikutip dari Royal College of Obstetrician and Gynecologists, 2016)

AED	Combined hormonal methods	Progestogen-only pill	Progestogen-only implant	Progestogen-only injectable	LNG-IUS	Copper IUD
Enzyme-inducing AEDs ^a	3 ^b	3 ^b	2 ^b	Depot medroxyprogesterone acetate-1 Norethisterone enanthate – 2 ^b	1	1
Non-Enzyme-inducing AEDs ^c	1	1	1	1	1	1
Non-Enzyme-inducing AEDs: Lamotrigine	3	1	1	1	1	1

Adapted from Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. *Antiepileptic Drugs and Contraception*. CEU Statement (January 2010).: FSRH;2010.

^a Carbamazepine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, topiramate.

^b The consistent use of condoms is recommended.

^c Benzodiazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, levetiracetam, sodium valproate, tigabine, vigabatrin, zonisamide

UK Medical Eligibility Criteria (UK MEC) Category 1: A condition for which there is no restriction for the use of contraceptive method with the condition or in that circumstance.

UK MEC Category 2: A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks.

UK MEC Category 3: A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and or referral to a specialist provider, since use of the method is not usually recommended unless other methods are not available or not acceptable.

UK MEC Category 4: A condition that represents unacceptable health risk if the method is used.

Perawatan bayi

Beberapa hal yang harus diedukasi kepada ibu mengenai perawatan bayi adalah ibu harus mengurangi kegiatan yang berat yang dapat menyebabkan kelelahan, ibu harus istirahat dan waktu tidur yang cukup, serta perlu pendampingan keluarga.²² Dalam periode post partum, penyedia layanan kesehatan harus waspada terhadap risiko kejang postpartum yang dapat diakibatkan oleh kurangnya waktu tidur dan kurangnya kepatuhan berobat. Peran dari penyedia layanan kesehatan sangat penting untuk mengedukasi ibu agar istirahat yang cukup dan patuh terhadap jadwal minum obat.²¹

Kontrasepsi

Penggunaan metode kontrasepsi implant progesterone atau pil progesteron pada wanita dengan epilepsi yang mengkonsumsi obat antikonvulsan yang sifatnya dapat memicu kerja enzim, termasuk tidak *reliable*, namun untuk wanita dengan obat yang lain selain lamotrigine dan yang disebutkan di atas, dapat

digunakan kontrasepsi tersebut. Pil kombinasi yang mengandung kurang dari 50 mikrogram estrogen dapat berhubungan dengan peningkatan insiden *breakthrough bleeding* dan atau kontrasepsi yang gagal dan harus dihindari.¹⁹ Pada Tabel 5. ditunjukkan metode kontrasepsi yang direkomendasikan sesuai jenis OAE.

Kesimpulan

Pengaruh kehamilan terhadap epilepsi adalah dapat meningkatkan frekuensi kejang. Salah satu faktor yang dapat memprediksi frekuensi kejang selama kehamilan adalah frekuensi kejang yang terjadi selama 1 tahun sebelum kehamilan. Beberapa obat antiepileptik, bersifat teratogenik, dan dapat berpengaruh terhadap kehamilan seperti malformasi kongenital, komplikasi perinatal, dan perkembangan neurokognitif, seperti asam valproat, fenitoin, dan carbamazepine. Penanganan epilepsi pada kehamilan yang meliputi penanganan antenatal, intrapartum, dan post partum.

Daftar Pustaka

1. Royal College of Obstetrician and Gynecologists. Epilepsy in Pregnancy: Green Top Guideline No. 68. NICE 2016; 68: p8-27.
2. Harden CL. Management Issues for Women with Epilepsy- Focus on Pregnancy: Obstetrical Complications and Change in Seizure Frequency. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-1336.

3. Yerby, M.S. Quality of Life, Epilepsy Advances, And The Evolving Role of Anticonvulsants In Women With Epilepsy. *Neurology* 2000; 55: S23–S31.
4. International League Against Epilepsy. Epilepsy 2015 From Channels to Commissioning: A Practical Guide to Epilepsy. East Sussex: ILAE UK and Epilepsy Society. 2015.
5. Shorvon SD. The Etiologic Classification of Epilepsy. *Epilepsia* 52(6): 1052-1057. 2011.
6. Fisher RS, Cross H, French JA, et al. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. Stanford. 2016.
7. Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy: In Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3rd ed. McGrawHill. 2013. p 231-256.
8. Gunadharna S, Kustiowati E, Husna M. Terapi: In Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press. 2014.
9. Patel SI, Pennell PB. Management of Epilepsy During Pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016, Vol. 9(2) 118–129
10. Thomas SV. Management of Epilepsy and Pregnancy. *J Postgrad Med* 2006: 52(1):57-64.
11. 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* 2013; 54: 1621–1627.
12. Reisinger, T., Newman, M., Loring, D., Pennell, P. and Meador, K. Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency During Pregnancy in Women with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 29: 13–18.
13. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th ed. McGrawHill: 2014.p318-356.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Spong CY, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. McGrawhill 2014: p1189-1191.
15. Manthey, D., Asimiadou, S., Stefovaska, V., Kaindl A.M., Fassbender J., Ikonomidou C. *et al.* Sulthiame but Not Levetiracetam Exerts Neurotoxic Effect in The Developing Rat Brain. *Exp Neurol* 2005; 193: 497–503.
16. Pennell, P., Peng, L., Newport, D., Ritchie, J., Koganti, A., Holley, D. *et al.* Lamotrigine in Pregnancy: Clearance, Therapeutic Drug Monitoring, And Seizure Frequency. *Neurology* 2008:70: 2130–2136.
17. Artama, M., Gissler, M., Malm, H., Ritvanen, A. and the Drug & Pregnancy Group. Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic Drug Use During Pregnancy On Perinatal Health In Offspring: Nationwide, Retrospective Cohort Study In Finland. *Drug Saf* 2013; 36: 359–369.
18. Borthen, I., Eide, M., Veiby, G., Daltveit, A. and Gilhus, N. Complications During Pregnancy in Women with Epilepsy: Population-Based Cohort Study. *BJOG* 2009;116: 1736–1742.
19. SA Maternal and Neonatal Clinical Network. Policy Clinical Guideline Epilepsy and pregnancy management. Department for Health and Aging, Government of South Australia. 2014; p1-13.
20. Mirawati DK, Winifred K, Frida M. Epilepsi pada Perempuan: In Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press. 2014.
21. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The Management of Epilepsy in Pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 758-767.
22. Adab N, Chadwick DW. Review Management of Women with Epilepsy During Pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2006; 8:20–25.