



Dampak Epilepsi Pada Kehamilan

Andi Muhammad Al Fatih Haq¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

Corresponding Author: Andi Muhammad Al Fatih Haq, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram.

E-Mail: andifatih09@gmail.com

Received 19 Desember 2024; **Accepted** 28 Desember 2024; **Online Published** 30 Januari 2025

Abstrak

Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis kronis yang paling banyak terjadi. Epilepsi dapat terjadi pada semua kelompok usia termasuk kelompok wanita usia produktif. Lebih dari satu juta wanita kelompok usia produktif di Amerika Serikat mengalami epilepsi. Epilepsi pada kelompok wanita usia produktif khususnya pada ibu hamil perlu menjadi perhatian khusus karena dampak yang dapat ditimbulkan pada ibu dan janin. Selain dapat menimbulkan risiko trauma eksternal akibat terjatuh atau terbentur saat terjadi bangkitan kejang, kejang selama kehamilan juga dapat menimbulkan dampak negatif lain seperti fetal distress, IUGR, abortus spontan, preeklamsia, kelahiran prematur, hingga meningkatkan risiko mortalitas ibu sebesar 10 kali lipat. Selain itu, beberapa obat antiepileptic seperti asam valproate juga dapat memiliki efek teratogenik. Walaupun sebagian besar (90%) ibu hamil dengan epilepsi dapat melahirkan dengan selamat dan memiliki luaran kehamilan dan persalinan yang baik, wanita dengan epilepsi tetap memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami adverse pregnancy outcomes sehingga pemahaman terkait dampak epilepsi selama kehamilan dan bagaimana cara mengenali serta menurunkan risikonya merupakan hal yang penting untuk dilakukan.

Kata Kunci: Epilepsi, Kehamilan, *Adverse pregnancy Outcome*, *Antiepileptic drug*

Abstract

Epilepsy is one of the most common chronic neurological conditions. It can affect individuals of all age groups, including women of reproductive age. In the United States, more than one million women of reproductive age are living with epilepsy. Epilepsy in this group, especially in pregnant women, requires special attention due to its potential impact on both the mother and fetus. In addition to the risk of external trauma from falls or injuries during seizures, seizures during pregnancy can also cause other negative outcomes, such as fetal distress, intrauterine growth restriction (IUGR), spontaneous abortion, preeclampsia, preterm birth, and even a tenfold increase in maternal mortality risk. Additionally, some antiepileptic drugs, such as valproic acid, can have teratogenic effects. Although the majority (90%) of pregnant women with epilepsy can deliver safely and have favorable pregnancy and birth outcomes, women with epilepsy still face a higher risk of adverse pregnancy outcomes. Therefore, understanding the impact of epilepsy during pregnancy and how to recognize and mitigate these risks is essential.

Keywords: Epilepsy, Pregnancy, Adverse Pregnancy Outcomes, Antiepileptic Drugs

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan adanya bangkitan kejang lebih dari satu kali yang berjarak lebih dari 24 jam tanpa adanya provokasi. Epilepsi merupakan salah satu penyakit kronis di bidang neurologis yang paling sering terjadi dengan angka kejadian mencapai sekitar 50 juta kasus di seluruh dunia.

Epilepsi dapat terjadi pada semua kelompok usia, termasuk pada kelompok wanita usia produktif. Sekitar setengah kasus epilepsi terjadi pada wanita, dimana 1/3 diantaranya dialami oleh kelompok wanita usia produktif (1,2).

Epilepsi pada wanita usia produktif secara khusus perlu menjadi perhatian terkait dengan dampak epilepsi terhadap kesehatan reproduksi.

Epilepsi telah diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai kejadian tidak diinginkan selama kehamilan. Hal ini, sayangnya kemudian menimbulkan pemahaman yang keliru pada banyak wanita dengan epilepsi yang menganggap bahwa dirinya tidak bisa atau tidak boleh hamil. Stigma ini kemudian juga berpengaruh pada angka kehamilan dan persalinan pada wanita dengan epilepsi seringkali menjadi lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum yang akhirnya menimbulkan stigma baru bahwa epilepsi dapat menurunkan fertilitas seseorang (3,4).

Walaupun 90% wanita hamil dengan epilepsi memiliki luaran kehamilan dan persalinan yang baik serta memiliki bayi yang sehat, tetapi risiko terjadinya efek negatif atau kejadian tidak diinginkan selama kehamilan dan persalinan pada ibu hamil dengan epilepsi memang secara umum lebih tinggi, bahkan terdapat studi yang melaporkan angka mortalitas pada wanita hamil dengan epilepsi meningkat 10 kali lipat. Hubungan antara epilepsi, *Antiepileptic Drug* (AED), dan kehamilan merupakan suatu hubungan yang kompleks dan perlu diperhatikan dengan hati-hati. Penggunaan beberapa jenis AED selama kehamilan memang telah terbukti memiliki efek teratogenic untuk janin, akan tetapi penghentian terapi maupun penggunaan dosis yang terlalu rendah juga dapat menyebabkan tidak terkontrolnya epilepsi sehingga dapat menyebabkan kejang berulang yang juga memiliki dampak negatif bagi ibu maupun janin. Untuk itu, peningkatan pemahaman terkait epilepsi, dampaknya pada kehamilan dan persalinan, cara penyesuaian dosis dan agen AED, serta perawatan lain terkait epilepsi selama dan

setelah kehamilan penting dilakukan oleh klinisi secara khusus dan pihak-pihak yang terlibat di dalamnya. Referat ini secara khusus akan membahas mengenai dampak epilepsi pada kehamilan dan bagaimana cara menurunkan risiko dampak negatifnya (1,3,5).

ISI

DAMPAK EPILEPSI PADA IBU

Frekuensi Kejang Selama Kehamilan

Selama kehamilan, terjadi berbagai perubahan psikologis, fisiologis, metabolik, dan hormonal yang dialami oleh ibu. Perubahan-perubahan yang terjadi ini, dari penelitian yang telah dilakukan ditemukan dapat mempengaruhi konsentrasi serum beberapa *Antiepileptic Drug* (AED) yang beredar dalam darah sehingga bisa seringkali membutuhkan penyesuaian dosis selama kehamilan. Efek epilepsi terhadap frekuensi kejang yang terjadi selama kehamilan sendiri masih menjadi sebuah perdebatan. Berdasarkan beberapa studi yang dilakukan di Norwegia dan Amerika Serikat, tidak ada perbedaan signifikan antara frekuensi kejang pada wanita dengan epilepsi yang sedang hamil dan wanita dengan epilepsi yang sedang tidak hamil. Faktor prediktif yang dianggap bermakna untuk memprediksi risiko terjadinya kejang selama kehamilan pada wanita dengan epilepsi adalah frekuensi kejang selama kehamilan serta tingkat kontrol dari epilepsi sebelum kehamilan. Individu dengan epilepsi yang terkontrol dan jarang mengalami bangkitan kejang relatif memiliki risiko mengalami kejang selama kehamilan yang lebih kecil, begitu juga sebaliknya. Walaupun terdapat juga penelitian yang

menemukan bahwa individu yang cenderung lebih sering mengalami kejang fokal memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami kejang selama kehamilan, mekanisme dan mengapa hal ini terjadi belum dapat dijelaskan hingga saat ini (3,5,6).

Adapun studi yang melaporkan peningkatan frekuensi kejang selama kehamilan pada wanita dengan epilepsi menggaris bawahi bahwa peningkatan frekuensi kejang sebagian besar dapat dijelaskan karena adanya ketidakpatuhan minum obat AED dan bukan dikarenakan efek langsung kehamilan itu sendiri. Hal ini dapat terjadi karena adanya ketakutan dari ibu hamil dengan epilepsi terkait efek teratogenik AED sehingga kemudian memutuskan untuk menghentikan pengobatan tanpa berkonsultasi terlebih dahulu dengan dokter spesialis saraf dan Obgyn. Hal ini perlu diluruskan karena walaupun memang terdapat AED yang teridentifikasi memiliki efek teratogenik pada dosis dan kombinasi tertentu, fungsinya tetap sangat penting dan diperlukan. Pada ibu hamil yang rutin mengonsumsi AED tetapi tetap mengalami kejang, penyebabnya kemungkinan adalah adanya peningkatan metabolisme yang menyebabkan efek terapi tidak bisa dicapai dengan dosis yang biasa diterima. Kelanjutan pengobatan dengan regimen dan dosis yang telah disesuaikan serta aman atau setidaknya memiliki risiko paling rendah untuk janin selama kehamilan harus dipertahankan untuk menekan risiko terjadinya bangkitan kejang yang juga tidak kalah berbahaya untuk ibu dan janin selama kehamilan (1,6).

Risiko trauma fisik

Kejang yang terjadi selama kehamilan, khususnya yang berupa bangkitan kejang general tonik-klonik akan menyebabkan penderita kehilangan kontrol akan tubuhnya dan berisiko untuk jatuh atau mengalami trauma fisik. Kejang general tonik-klonik secara khusus ditemukan berhubungan dengan kejadian hipoksia transien dan risiko terjadinya *Sudden Unexpected Death in Epilepsi* (SUDEP). Selain itu, semua kejang yang diikuti gangguan kesadaran termasuk kejang fokal dengan penurunan kesadaran (sebelumnya dikenal sebagai kejang parsial kompleks) juga berisiko menyebabkan terjadinya trauma fisik. Trauma fisik akibat kejang yang dialami wanita hamil dengan epilepsi, khususnya pada area abdomen tentu memiliki dampak berbahaya bagi ibu dan janin seperti meningkatnya risiko terjadinya ketuban pecah dini, abrupcio plasenta, dan persalinan prematur (3,7,8).

Hipertensi Gestasional dan Preeklamsia

Risiko wanita hamil dengan epilepsi mengalami hipertensi gestasional awalnya dianggap sama dengan populasi umum. Akan tetapi, beberapa penelitian terbaru termasuk penelitian *pooled analysis* dari 17 studi (OR, 1.37; 95% CI, 1.21-1.55) dan penelitian kohort nasional di Swedia tahun 2017 (4% pada wanita dengan epilepsi dibanding 2,8% pada populasi kontrol) menemukan adanya prevalensi hipertensi gestasional yang lebih tinggi pada wanita dengan epilepsi. Hasil penelitian-penelitian ini, sama dengan yang ditemukan di Amerika Serikat yang menemukan prevalensi Hipertensi gestasional pada

wanita dengan epilepsi 5,9%. Studi lain yang dilakukan berdasarkan data register di Norwegia juga menemukan peningkatan risiko hipertensi gestasional pada wanita dengan epilepsi (OR 1,5; CI 95%, 1,0-2,2). Dalam studi yang dilakukan di Norwegia ini, dilaporkan pula komplikasi terkait hipertensi yang paling sering terjadi adalah preeklamsia. Bagaimana epilepsi dapat meningkatkan risiko hipertensi gestasional dan komplikasinya berupa preeklamsia masih belum dipahami mekanismenya. Akan tetapi, faktor yang ditemukan dapat meningkatkan risiko kejadian hipertensi pada wanita dengan epilepsi adalah primipara dan penggunaan beberapa jenis AED. Penggunaan asam valproate ditemukan meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia sedang, sementara levetiracetam dan lamotrigine dilaporkan tidak meningkatkan risiko terjadinya hipertensi dan preeklamsia (3–5).

Mortalitas

Terdapat penelitian yang dilakukan oleh Adab et al (2004) di Inggris yang memperkirakan adanya peningkatan mortalitas selama kehamilan pada wanita dengan epilepsi hingga 10 kali lipat dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami epilepsi. Hasil studi ini, didukung oleh hasil studi yang lebih baru di Inggris berdasarkan laporan *United Kingdom Confidential Enquiries into Maternal Deaths* yang melaporkan insidensi mortalitas pada wanita dengan epilepsi selama atau beberapa waktu setelah kehamilan adalah 1:1000. Laporan ini juga menyebutkan bahwa sebagian besar (64%) kematian ibu hamil dengan epilepsi terjadi pada mereka yang mendapat pengobatan

AED lamotrigine (LTG). Walaupun demikian, penulis penelitian-penelitian ini, berpendapat bahwa peningkatan mortalitas ini tidak secara langsung disebabkan oleh epilepsi. Mereka lebih menggaris bawahi praktek pemberian dosis AED yang rendah serta rendahnya kontrol frekuensi kejang pada pengobatan dengan LTG karena tidak adanya penyesuaian dosis selama kehamilan yang kemudian menyebabkan terjadinya komplikasi obstetri terkait kejang seperti status epilepticus, preeklamsia, dan komplikasi lain yang berpotensi mengancam nyawa (3,8).

DAMPAK EPILEPSI PADA JANIN

Epilepsi dan AED tidak hanya mempengaruhi ibu selama kehamilan, tetapi juga memiliki risiko menyebabkan kejadian tidak diinginkan pada janin. Dampak tidak diinginkan pada janin terkait bangkitan kejang selama kehamilan diantaranya adalah fetal distress (hingga hipoksia), intrauterine growth restriction (IUGR), hingga abortus spontan. Sementara dampak yang terkait paparan AED diantaranya adalah malformasi dan gangguan neurodevelopment yang juga mungkin memiliki efek jangka panjang berupa gangguan kecerdasan dan perilaku.

Fetal distress

Kejang tonik-klonik walaupun yang terjadi secara singkat telah terbukti menyebabkan depresi denyut jantung janin selama lebih dari 20 menit. Selain itu, kejang tonik-klonik yang lebih lama atau berulang dapat memicu hipoksia ibu dan janin, asidosis, serta berpotensi menyebabkan abortus spontan dan kelahiran mati. Sementara kejang fokal atau absence dianggap tidak memiliki efek

yang terlalu besar pada janin dan seringkali masih dapat ditoleransi (1–3).

Abortus Spontan

Abortus spontan didefinisikan sebagai kematian janin yang tidak diinduksi atau keluarnya hasil konsepsi sebelum usia kehamilan 20 minggu. Prevalensi abortus spontan di berbagai negara dengan status ekonomi yang berbeda cukup bervariasi, mulai dari 0,5% (dilaporkan di Norwegia) hingga 39,2% di negara dengan status ekonomi rendah. Secara global prevalensi abortus spontan pada wanita dengan epilepsi tercatat pada angka 9,1% dan hampir selalu lebih tinggi jika dibandingkan dengan prevalensi abortus spontan pada populasi umum. Sebagai contoh, sebuah studi retrospektif berdasarkan populasi Thailand yang menyelidiki 44.708 kehamilan, tingkat abortus spontan adalah 2,7% pada wanita dengan epilepsi dibandingkan dengan 0,4% pada kelompok kontrol. Hasil yang serupa juga dilaporkan di India, dimana prevalensi abortus spontan pada wanita dengan epilepsi yaitu 4,2% dibandingkan dengan 2,38% pada kelompok kontrol. Lebih tingginya prevalensi abortus spontan pada wanita dengan epilepsi ini dikaitkan dengan kejadian kejang berulang yang dapat menyebabkan trauma fisik tumpul pada area abdomen yang berisiko menyebabkan terjadinya rupture membrane dan ablasio plasenta. Selain itu, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, kejang berulang (5x) akan menyebabkan hipoksia pada ibu dan janin yang dapat menyebabkan kematian pada janin dan berakhir dengan terjadinya abortus maupun stillbirth (1,3,9).

Kelahiran prematur

Kelahiran prematur (usia kehamilan <37 minggu) telah dikaitkan dengan berbagai efek merugikan jangka panjang seperti peningkatan prevalensi kecacatan medis, kesulitan belajar, dan masalah perilaku serta psikologis. Angka kejadian kelahiran prematur secara konsisten terbukti meningkat pada wanita dengan epilepsi di berbagai penelitian, baik yang diindikasikan secara medis maupun spontan. Angka keseluruhan kelahiran prematur pada wanita dengan epilepsi adalah 7,6%, dengan angka tertinggi dilaporkan di Amerika Serikat dan terendah di negara-negara Eropa (10,1% dibandingkan dengan 6,1%). Paparan terhadap obat anti kejang, baik pada wanita dengan epilepsi (9,3%), wanita tanpa epilepsi (3%) dan wanita tanpa epilepsi yang menggunakan obat anti kejang untuk indikasi neuropsikiatri lainnya (10,5%), secara signifikan meningkatkan risiko kelahiran prematur jika dibandingkan dengan mereka yang tidak terpapar obat anti kejang (6,2%). Selain itu, frekuensi bangkitan kejang yang tidak terkontrol terutama yang terjadi dalam waktu 6 bulan setelah pembuahan, juga meningkatkan kejadian kelahiran prematur. Kelahiran prematur merupakan kejadian yang tidak diinginkan karena selain memiliki dampak jangka panjang yang sudah disebutkan juga dapat menyebabkan bayi lahir dengan berat badan rendah dan berpotensi memiliki APGAR score <7 yang dapat menimbulkan berbagai masalah seperti meningkatnya risiko infeksi neonatal. Terkait hal ini, berat badan lahir rendah serta APGAR score <7 juga banyak dilaporkan meningkat angka

kejadiannya pada bayi yang lahir dari ibu dengan epilepsi (2,3,9).

EFEK SAMPING AED PADA JANIN

Teratogenisitas

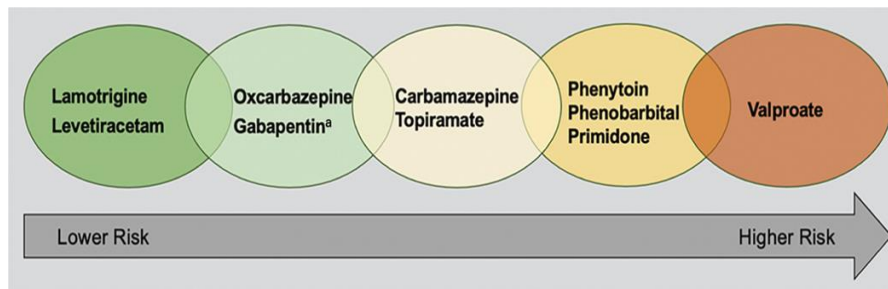
Salah satu dampak epilepsi terhadap janin yang paling banyak diteliti dan dilaporkan adalah kejadian malformasi dan dismorfia janin. Walaupun awalnya epilepsi secara langsung dikaitkan dengan peningkatan kejadian malformasi janin, akan tetapi saat ini telah banyak yang penelitian yang membuktikan bahwa kejadian malformasi janin pada ibu hamil dengan epilepsi disebabkan oleh paparan terhadap AED yang bersifat teratogenic dan bukan karena epilepsi itu sendiri. Malformasi akibat paparan AED seringkali terjadi pada area midline dan sering diamati sebagai kelainan jantung, bibir sumbing, dan neural tube defects (3,5,10).

Asam valproate merupakan AED yang telah terbukti memiliki efek teratogenic paling tinggi dibandingkan dengan AED lainnya, baik ketika digunakan sebagai monoterapi maupun polyterapi. Pemberian asam valproate selama kehamilan, khususnya pada trimester pertama akan meningkatkan risiko terjadinya malformasi hingga 2-3x lipat. Obat anti epilepsi yang memiliki efek teratogenic moderate-high diantaranya adalah phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, dan topiramate. Sama seperti asam valproate, obat-obat ini juga dapat meningkatkan risiko malformasi baik ketika digunakan sebagai monoterapi maupun kombinasi politerapi. Phenobarbital (PB) adalah salah satu AED generasi pertama tertua, yang telah banyak ditemukan memiliki efek teratogenic yang

cukup tinggi. Studi NAAPR dan EURAP menunjukkan angka kejadian malformasi yang tinggi, sebesar 6-7%. Angka kejadian malformasi akibat paparan PB ini bergantung pada dosis, dimana pemberian PB dengan dosis >150 mg/hari menghasilkan peningkatan risiko yang signifikan jika dibandingkan dengan dosis \leq 150 mg (OR: 3,2; 95% CI: 1,11-9,45). Akan tetapi, jika dibandingkan dengan LTG <300 mg/hari, bahkan dengan dosis PB <150 mg/hari risiko malformasi pada pemberian PB tetap lebih tinggi secara signifikan, yaitu sebesar 2,5 kali lipat (95% CI: 1,11-5,85) (5,8,10).

Levetiracetam dan LTG sampai saat ini dianggap sebagai AED yang memiliki efek teratogenic paling rendah dan merupakan AED yang paling aman diberikan selama kehamilan. Hasil studi register khusus Levetiracetam yang melaporkan kejadian malformasi pada wanita hamil yang menerima monoterapi Levetiracetam mencapai angka 10,4% dan 9,4% harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Hasil studi ini tidak bisa dijadikan acuan bahwa levetiracetam tidak aman untuk janin dikarenakan studi register levetiracetam ini juga memasukkan kelainan yang merupakan anomali kecil di register lain serta kelainan lain yang disebabkan kondisi genetik yang diketahui dan bukan murni dikarenakan efek levetiracetam ke dalam analisisnya. Setelah dilakukan penyesuaian menggunakan kriteria EURAP atau NAAPR, tingkat Malformasi dengan paparan monoterapi levetiracetam turun menjadi 3,6% dan 1%. Hal ini menyoroti pentingnya metodologi yang konsisten dalam melaporkan efek AED terhadap luaran kehamilan. Untuk AED

generasi terbaru seperti zonisamide masih belum bisa disimpulkan keamanannya untuk kehamilan karena kurangnya data (1,3,10).



Gambar 1. Risiko teratogenic AED (rendah ke tinggi) (3).

Neurodevelopment

Laporan kasus pada tahun 1990 dan awal tahun 2000-an telah banyak mendokumentasikan adanya gangguan kecerdasan, perilaku, dan tingginya prevalensi autisme pada anak yang lahir dari ibu yang terpapar valproate selama kehamilan. Laporan-laporan ini kemudian memicu dilakukannya penelitian skala besar yang dikenal sebagai studi Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) yang kemudian dilanjutkan dengan studi MONEAD. Studi NEAD dan MONEAD menilai kemampuan kognitif anak yang lahir dari ibu yang terpapar valproate, carbamazepine, lamotrigine, dan phenytoin selama kehamilan pada usia 3 dan 6 tahun (3,4).

Anak-anak yang lahir dari wanita dengan epilepsi telah terbukti memiliki skor IQ rata-rata yang lebih rendah dengan hasil yang tetap signifikan setelah disesuaikan dengan berbagai faktor perancu seperti tingkat pendidikan ibu, usia ibu, status pernikahan ibu, urutan kelahiran, tahun kelahiran, serta berat dan panjang saat lahir. Studi NEAD dan sebuah penelitian dari Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group

mengkonfirmasi efek kognitif yang merugikan dari paparan valproate selama kehamilan. IQ yang secara signifikan lebih rendah (skor IQ rata-rata 97) ditemukan pada anak-anak dari wanita dengan epilepsi yang mendapat valproate dibandingkan dengan anak-anak dari wanita dengan epilepsi yang mengonsumsi carbamazepine (skor IQ rata-rata 105), lamotrigine (skor IQ rata-rata 108), atau fenitoin (skor IQ rata-rata 108). Data dari *UK Epilepsy and Pregnancy Register* menunjukkan bahwa paparan levetiracetam atau topiramate sebelum lahir tidak ditemukan berhubungan dengan penurunan kemampuan kognitif anak, meskipun ukuran sampelnya kecil. Paparan AED pada trimester terakhir ditemukan memiliki potensi paling merugikan untuk kemampuan kognitif anak, berbeda dengan malformasi bawaan yang seringkali disebabkan paparan AED pada trimester pertama kehamilan (3,4,9).

Menurunkan Risiko Dampak Negatif Epilepsi Dan AED Pada Kehamilan

Pencegahan dan penanganan kejadian tidak diinginkan akibat epilepsi dan AED pada

kehamilan harus dimulai sejak sebelum kehamilan. Hal ini penting diingat, jika melihat masih tingginya angka kejadian tidak diinginkan selama kehamilan pada wanita dengan epilepsi walaupun penelitian terkait hal ini sudah semakin marak dilakukan. Kejadian tidak diinginkan seperti malformasi kongenital, masih tinggi kejadiannya dikarenakan sekitar setengah kehamilan pada wanita dengan epilepsi ternyata merupakan kehamilan yang tidak direncanakan. Kehamilan yang tidak direncanakan ini mungkin terlambat diketahui sehingga ibu tetap mengonsumsi AED yang mungkin memiliki efek teratogenik sehingga janin terlanjur terpapar dengan zat teratogenik. Hal ini sangat disayangkan, karena adanya paparan zat teratogenik pada usia kehamilan 4-10 minggu (fase organogenesis) akan berpotensi tinggi menyebabkan terjadinya malformasi yang bersifat irreversible (1,3,10).

Untuk itu, perlu dilakukan konseling sedari awal pada wanita dengan epilepsi bahwa kehamilan yang aman merupakan hal yang bisa dicapai, dan risiko kejadian tidak diinginkan dapat ditekan bila telah direncanakan dengan baik sejak awal. Pada wanita yang menginginkan untuk hamil, bisa dilakukan penyesuaian dosis obat, sejak 1 tahun sebelum kehamilan untuk mencapai dosis terapeutik terendah yang diperlukan untuk mengontrol kondisinya. Hal ini akan berguna karena pada saat kehamilan perubahan metabolisme dan fisiologis tubuh ibu akan menyebabkan peningkatan dosis AED untuk dapat mencapai dosis terapeutik. Apabila sebelum kehamilan, dosis kontrol berada pada dosis rendah maka diharapkan nantinya peningkatan dosis juga

tidak akan terlalu tinggi dan tetap berada pada level risiko minimal untuk ibu dan janin. Selain itu, bisa juga dilakukan penggantian regimen AED menggunakan regimen dengan efek teratogenik paling rendah atau mengganti pilihan politerapi menjadi monoterapi (1).

Selama kehamilan, konsentrasi serum AED cenderung menurun dengan tingkatan yang berbeda-beda untuk masing-masing AED. Konsentrasi serum LTG menurun hingga 50-60% dari tingkat sebelum kehamilan, levetiracetam (LEV) -40-60%, oxcarbazepine (OXC) -30-40%, topiramate (TPM) -30-40%, dan zonisamide (ZSM) -20-40%. Penurunan konsentrasi serum AED ini terjadi karena adanya perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat selama kehamilan akibat perubahan fisiologis dan metabolisme yang terjadi selama kehamilan. Hal ini, kemudian menyebabkan sebagian besar wanita yang menggunakan LTG atau LEV selama kehamilan mungkin memerlukan peningkatan dosis obat untuk tetap dapat menekan frekuensi bangkitan kejang selama kehamilan mengingat dampak negatif kejang terutama kejang berulang dan yang lebih berat status epilepticus pada kehamilan seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya (3,5,10).

Selain penyesuaian dosis AED dan pemilihan AED yang paling aman untuk kehamilan. Suplementasi asam folat direkomendasikan untuk semua wanita dengan epilepsi yang merencanakan kehamilan. Asam folat adalah koenzim yang diperlukan untuk perkembangan leukosit dan eritrosit serta beberapa pusat fungsi sistem saraf. Panduan praktik klinis

oleh *American Academy of Neurology* (AAN) merekomendasikan pemberian suplementasi asam folat minimal 0,4 mg/hari untuk setiap wanita usia subur dengan epilepsi dalam pengobatan AED hingga 4mg/hari untuk mereka yang merencanakan kehamilan. Berdasarkan penelitian kohort *The Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa), suplementasi asam folat sejak sebelum konsepsi ditemukan memiliki efek yang lebih baik untuk perkembangan kognitif anak yang lahir dari ibu dengan epilepsi dibandingkan jika konsumsi suplementasi asam folat baru dimulai setelah konsepsi. Penelitian ini juga menemukan, ibu hamil dengan epilepsi yang tidak mengonsumsi asam folat 5-8x lebih berisiko memiliki anak dengan autisme. Selain itu, terdapat juga sebuah penelitian yang melaporkan bahwa asam folat dapat menurunkan risiko malformasi kongenital pada ibu hamil dengan epilepsi yang mengonsumsi AED, walaupun hasil ini masih perlu dikaji lebih jauh karena masih terbatasnya data terkait hal ini (1,4,10).

KESIMPULAN

Wanita hamil dengan epilepsi dihadapkan dengan berbagai risiko kejadian tidak diinginkan baik untuk ibu maupun janin. Dampak tidak diinginkan yang dapat terjadi pada ibu dan janin sebenarnya tidak secara independent disebabkan oleh kondisi epilepsi. Akan tetapi, juga terkait dengan perubahan pemberian AED. Beberapa jenis AED memang memiliki efek teratogenic tinggi dan sebaiknya dihindari selama kehamilan. Akan tetapi, AED tetap sangat dibutuhkan selama kehamilan untuk mengontrol agar tidak terjadi

kejang berulang dan status epilepticus yang juga berpotensi menyebabkan berbagai bahaya pada ibu dan janin seperti adanya trauma fisik, ablasio plasenta, kelahiran prematur, fetal distress dan hipoksia, serta bahaya lainnya. Untuk itu, penanganan dan pengendalian risiko kejadian tidak diinginkan selama kehamilan pada wanita dengan epilepsi harus dilakukan secara komprehensif sejak sebelum kehamilan dengan perencanaan kehamilan dan konseling untuk memberikan pemahaman bahwa kehamilan yang aman pada wanita dengan epilepsi adalah hal yang mungkin untuk dicapai. Pemilihan regimen AED dan penyesuaian dosis sebelum dan selama kehamilan serta pemberian suplementasi asam folat merupakan upaya-upaya yang dapat dilakukan untuk menekan risiko terjadinya dampak atau kejadian tidak diinginkan selama kehamilan.

DAFTAR ISI

1. Voinescu PE, Pennel PB. Management of epilepsy during pregnancy. *BMJ*. 2023;382(10):e074630.
2. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin* [Internet]. 2019;37(1):53–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.008>
3. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022;28(1):34–54.
4. King A, Gerard EE. Contraception, fecundity, and pregnancy in women with epilepsy: An update on recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):161–8.
5. Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ.

- Epilepsy in Pregnancy—Management Principles and Focus on Valproate. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
6. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2021;177(3):168–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.003>
 7. Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: Epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):207–24.
 8. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ.* 2023;382:e074630.
 9. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, McCorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10006):1845–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8)
 10. Nucera B, Brigo F, Trinkka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Vaccines.* 2022;15:1–31.