

Epilepsi dan Kehamilan

Riki Sukiandra*

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurologic disorder that may complicate pregnancy, about 25%-33,3% epileptic seizures increased in pregnancies. The main concern in pregnancies complicated by epilepsy includes the increased risk of congenital abnormalities associated with antiepileptic drugs. Hormones can have major effect on seizure disorders. Women with epilepsy will have changes in seizure patterns when hormones levels shift, such as during pregnancy or right after pregnancy. A woman with seizure disorder must be managed effectively to minimize the risk of a seizure that could harm the fetus. Seizures can harm the developing fetus by reducing the blood supply to the placenta. Anti-convulsant medications should not be discontinued during pregnancy. medications may be switched to those that are known to be the safest to the developing fetus. This will reduce the risk for neural tube defects like spina bifida. Multiple drug therapy should be avoided – if possible– and drugs should be given in divided doses to avoid high peak levels. We can provide women with epilepsy with the available information, advise on the best treatment prior to pregnancy, and warnings that most AEDs carry a risk above that of untreated epilepsy. Treatment should be planned in women anticipating pregnancy

Keywords: epilepsy, pregnancy, women ,hormones,antiepileptic

Epilepsi merupakan kumpulan gejala dan tanda-tanda klinis yang disebabkan gangguan fungsi otak secara intermiten, terjadi akibat lepas muatan listrik abnormal atau berlebihan dari neuron-neuron secara paroksismal dengan berbagai macam etiologi.¹ Bangkitan epilepsi adalah manifestasi klinis yang serupa dan berulang secara paroksismal, yang disebabkan oleh hiperaktivitas listrik sekelompok sel saraf di otak yang spontan dan bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut (*“unprovoked”*).² Epilepsi merupakan salah satu penyakit saraf yang sering dijumpai, terdapat pada semua bangsa, segala usia dimana laki-laki sedikit lebih banyak dari wanita.^{2,3} Prevalensi epilepsi berkisar antara 0,5%-2% dengan insiden tertinggi terdapat pada golongan usia dini kemudian menurun pada usia dewasa.³ Penelitian epidemiologik yang komprehensif tentang epilepsi belum pernah dilakukan di Indonesia,

namun bila dipakai angka prevalensi yang dikemukakan seperti dalam rujukan, maka dapat diperkirakan bahwa bila penduduk Indonesia saat ini sekitar 220 juta akan ditemukan antara 1,1 sampai 4,4 juta penderita penyandang epilepsi.⁴

Kehamilan pada wanita penyandang epilepsi sampai saat ini masih dianggap sebagai kehamilan resiko tinggi, dikarenakan adanya pengaruh timbal balik yang kurang menguntungkan antara epilepsi terhadap kehamilan dan sebaliknya, serta pengaruh obat anti epilepsi terhadap perkembangan janin.⁵ Sekitar 25%-33,3% bangkitan kejang akan meningkat pada masa kehamilan pada penderita yang sudah didiagnosis sebagai epilepsi.⁶ Epilepsi pada kehamilan membutuhkan penatalaksanaan yang adekuat dengan risiko minimal baik terhadap ibu maupun janin.⁷ Angka kematian neonatus dengan ibu menderita epilepsi adalah tiga kali dibandingkan populasi normal.⁸ Pengaruh kehamilan terhadap epilepsi bervariasi kira-kira ¼ kasus frekuensi bangkitan akan meningkat terutama pada trimester terakhir. Seperempatnya lagi menurun dan

* Corresponding Author:
Neurology Department, Faculty of Medicine, Riau University

separuhnya tidak mengalami perubahan selama kehamilan.^{7,8}

Dalam menghadapi kehamilan resiko tinggi seperti ini maka pada ibu hamil dengan epilepsi, dibutuhkan penanganan secara terpadu antara ahli kebidanan dan ahli saraf, agar penderita dapat bebas dari serangan epileptik selama masa kehamilannya, serta ahli anak untuk memantau adanya gangguan perkembangan dan kelainan kongenital.⁸

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 studi yang lebih mendalam tentang epilepsi pada kehamilan.⁹

PENGARUH KEHAMILAN TERHADAP EPILEPSI

Hormon yang berpengaruh terhadap bangkitan epilepsi pada wanita hamil adalah estrogen dan progesteron. Pada wanita hamil kadar estrogen dalam darah akan menurun, sehingga merangsang aktifitas enzim asam glutamat dekarboksilase, sintesa gamma amino butiric acid (GABA) akan menurun dalam otak sehingga merangsang bangkitan epilepsi.¹⁰ Pada kehamilan juga terjadi hemodilusi, sehingga filtrasi glomerulus berkurang yang mengakibatkan retensi cairan sebagai penyebab edema. Retensi cairan juga menyebabkan hiponatremi sehingga terjadi gangguan “sodium pump” yang mengakibatkan peninggian eksitabilitas neuron dan mempresitasi bangkitan.^{9,10} Beberapa peneliti mengatakan bahwa bangkitan epilepsi lebih sering terjadi terutama pada trimester I dan hanya sedikit meningkat trimester III. Meningkatnya frekuensi serangan kejang pada wanita penyandang epilepsi selama kehamilan ini disebabkan oleh.¹¹ :

Perubahan hormonal

Kadar estrogen dan progesteron dalam plasma darah akan meningkat secara bertahap selama kehamilan dan mencapai puncaknya pada trimester ketiga. Sedangkan kadar hormon khorionik gonadotropin mencapai puncak pada kehamilan trimester pertama yang kemudian menurun terus

sampai akhir kehamilan.¹² Serangan kejang pada epilepsi berkaitan erat dengan rasio estrogen-progesteron, sehingga wanita penyandang epilepsi dengan rasio estrogen-progesteron yang meningkat akan lebih sering mengalami kejang dibandingkan dengan yang rasionya menurun.^{11,12} Kerja hormon estrogen adalah menghambat transmisi GABA (dengan merusak enzim glutamat dekarboksilase). GABA merupakan neurotransmitter inhibitorik, sehingga nilai ambang kejang makin rendah dengan akibat peningkatan kepekaan untuk terjadinya serangan epilepsi. Sebaliknya kerja hormon progesteron adalah menekan pengaruh glutamat sehingga menurunkan kepekaan untuk terjadinya serangan epilepsi.^{12,13}

Metabolik

Adanya kenaikan berat badan pada wanita hamil yang disebabkan retensi air dan garam serta perubahan metabolik seperti terjadinya perubahan metabolisme di hepar yang dapat mengganggu metabolisme obat anti epilepsi (terutama proses eliminasi).¹³ Serta terjadinya alkalosis respiratorik dan hipomagnesemia yang dapat menimbulkan kejang, meskipun masih selalu diperdebatkan.^{13,14}

Deprivasi tidur

Wanita hamil sering mengalami kurang tidur yang disebabkan beberapa keadaan seperti rasa mual muntah, nyeri pinggang, gerakan janin dalam kandungan, nokturia akibat tekanan pada kandung kencing dan stress psikis. Semuanya ini dapat meningkatkan serangan kejang.¹⁴ Mual muntah yang sering pada kehamilan trimester pertama dapat mengganggu pencernaan dan absorpsi obat anti epilepsi.^{14,15}

Perubahan farmakokinetik pada obat anti epilepsi (OAE)

Penurunan kadar obat anti epilepsi ini disebabkan oleh beberapa keadaan antara lain berkurangnya absorpsi (jarang), meningkatnya volume distribusi, penurunan *protein binding plasma*, berkurangnya kadar albumin dan meningkatnya kecepatan *drug clearance* pada trimester terakhir.¹⁵ Penurunan serum albumin

sesuai dengan bertambahnya usia gestasi juga mempengaruhi kadar plasma obat anti epilepsi, sehingga obat anti epilepsi yang terikat dengan protein berkurang dan menyebabkan peningkatan obat anti epilepsi bebas.^{15,16} Namun obat anti epilepsi ini akan cepat dikeluarkan sesuai dengan meningkatnya *drug clearance* yang disebabkan oleh induksi enzim mikrosom hati akibat peningkatan hormon steroid (estrogen dan progesteron). Pada umumnya dalam beberapa hari-minggu setelah partus kadar obat anti epilepsi akan kembali normal.¹⁵

Suplementasi asam folat

Penurunan asam folat (37%) dalam serum darah dapat ditemukan pada penderita yang telah lama mendapat obat anti epilepsi¹⁶. Wanita hamil dengan epilepsi lebih mungkin menjadi anemia 11% (anemia mikrositer), karena sebagian besar obat anti epilepsi yang dikonsumsi berperan sebagai antagonis terhadap asam folat dan juga didapatkan trombositopenia.^{16,17} Suplementasi asam folat dapat mengganggu metabolisme obat anti epilepsi (fenytoin dan fenobarbital) sehingga mempengaruhi kadarnya dalam plasma.¹⁷

Psikologik (stres dan ansietas)

Stres dan ansietas sering berhubungan dengan peningkatan jumlah terjadinya serangan kejang.^{15,16,17} Keadaan ini sering disertai dengan gangguan tidur, hiperventilasi, gangguan nutrisi dan gangguan psikologik sekunder.^{17,18}

Penggunaan alkohol dan zat

Penggunaan alkohol yang berlebihan akan menginduksi enzim hati dan menurunkan kadar plasma obat anti epilepsi (fenobarbital, fenytoin dan karbamazepin) sehingga timbul kejang.¹⁸ Disamping itu intoksikasi alkohol maupun obat-obatan terlarang akan menyebabkan gangguan siklus tidur normal sehingga meningkatkan frekuensi kejang.^{14,18}

PENGARUH EPILEPSI DAN OBAT ANTI EPILEPSI TERHADAP KEHAMILAN DAN JANIN

Kebanyakan penderita epilepsi telah mengalami bangkitan sebelum kehamilan. Meskipun jarang terjadi, beberapa perempuan dengan epilepsi mungkin mengalami bangkitan hanya selama kehamilan, yang disebut dengan *gestational epilepsy*.¹⁹ Pada *gestational epilepsy*, penderita akan mengalami bebas kejang di antara 2 kehamilan, namun bisa juga mengalami bangkitan rekuren spontan saat setelah hamil yang disebut *gestational onset epilepsy*.^{19,20} Sekitar 1% hingga 2% perempuan dengan epilepsi mungkin mengalami status epileptikus selama kehamilan, yang berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi.^{10,20}

Komplikasi serangan epilepsi pada kehamilan terjadi 1,5 sampai 4 kali, yaitu perdarahan pervaginam sekitar 7%-10% pada trimester I dan III, hiperemesis gravidarum sebagian besar akibat dosis tinggi obat anti epilepsi, herpes maternal ditemukan 6 kali lebih sering dan resiko timbulnya preeklampsia 50%-250%.^{7,8,20}

Bayi dari ibu yang menderita epilepsi memiliki risiko yang lebih tinggi untuk sejumlah *outcome* kehamilan yang kurang baik, diantaranya adalah kematian janin, malformasi kongenital, perdarahan neonatus, berat badan lahir rendah, keterlambatan perkembangan, kesulitan makan, dan epilepsi masa kanak-kanak.^{7,8,9,20} Sejumlah data epidemiologi menunjukkan anak dari perempuan penderita epilepsi mengalami cacat lahir sekitar 2-3 kali lebih tinggi dari populasi umum.^{20,21} Di seluruh dunia, sekitar 40.000 bayi setiap tahun terpapar OAE di dalam kandungan, diperkirakan sekitar 1.500-2.000 dari bayi tersebut mengalami cacat lahir sebagai dampak OAE tersebut.²¹

Berbagai penelitian menemukan, OAE yang dikonsumsi ibu yang menderita epilepsi lebih menjadi penyebab cacat lahir dibanding penyakitnya atau epilepsinya sendiri.^{19,20,21} Obat anti epilepsi menyebabkan efek teratogenik pada janin.^{18,20,21} Penghentian OAE pada penderita epilepsi yang sedang hamil bukan suatu tindakan yang realistic karena kondisi kehamilan itu sendiri meningkatkan risiko bangkitan.²² 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 bulan.^{20,21,22} Peningkatan risiko malformasi kongenital yang berhubungan dengan penggunaan valproat sudah menjadi temuan

dalam banyak penelitian yang melibatkan banyak kasus oleh karena itu kehamilan pada penderita epilepsi yang sedang diterapi dengan asam valproat perlu direncanakan, dan rasio manfaat-risiko penggunaan asam valproat yang berkelanjutan atau perubahan terapi perlu dibicarakan dengan pasien.^{22,23}

Tabel 1 Berbagai jenis obat anti epilepsi, dosis, masa rentan pemberian dan jenis kelainan.²³

Obat	Dosis	Masa rentan post konsepsi	Kelainan yang mungkin muncul
Karbamazepin	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Facial dysmorphism sama seperti pada pemakaian oksazolidin–2,4diona, Spina bifida, hipoplasia falang distal, keterlambatan pertumbuhan dan perkembangan
Fenitoin / Fosfenitoin	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Sindrom hidantoin fetal, hipoplasia kuku dan falang distal, hipertelorisme okular, batang hidung rata, celah bibir/palatum, cacat jantung kongenital, mikrosefali, perkembangan lambat
Asam valproat	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Brakhi-sefali dengan dahi tinggi, orbita dangkal, hipertelorisme okular, hidung dan mulut kecil, telinga letak rendah, jari dan jempol dempet, kuku jari hiperkonveks, displasia septo-optik, celah bibir/palatum, kelainan anggota gerak bawah, lambat tumbuh kembang, mikrosefali, spina bifida, anomali traktus genitourinarius dan respiratorius, kraniosinostosis, autisme.
Fenobarbital	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Celah wajah, kelainan jantung kongenital dismorfisme fasial dan hipoplasia kuku seperti terlihat pada penggunaan oksazolidin–2,4 diona, <i>neonatus withdrawal</i> , ketidakmampuan belajar, retardasi mental.
Klonazepam	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Anomali kongenital pada 13% bayi dari ibu yang mengonsumsi klonazepam kombinasi dengan OAE lain. Tidak ada pola anomali yang tetap. Pada satu penelitian, ditemukan embriopati kraniofasial atau digital pada bayi dari ibu yang mengonsumsi klonazepam kombinasi dengan primidon.
Primidon	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	<i>Hirsute forehead, thick nasal root</i> , dismorfisme fasial dan hipoplasia kuku seperti pada pemakaian oksazolidin–2,4 diona, cacat jantung kongenital, perkembangan lambat
Oksazolidin – 2,4 diona (trimetadion)	Teraupetik, kronik	Organogenesis (18–60 hari)	Pertumbuhan lambat, mikrosefali, celah bibir/palatum, wajah abnormal

PENATALAKSANAAN EPILEPSI PADA KEHAMILAN

Penderita epilepsi dengan kehamilan dapat melahirkan dengan normal dengan sekaligus mempunyai risiko lebih tinggi untuk melahirkan bayi yang cacat yang sebagian besar disebabkan oleh obat anti epilepsi.^{23,24} Oleh karena itu perlu dipaparkan langkah-langkah yang harus diperhatikan dalam menatalaksana pasien epilepsi pada kehamilan :

- Penyuluhan prakonsepsi dan *ante natal care*
- Pemberian OAE : monoterapi dengan OAE yang dipilih untuk sindrom atau tipe bangkitan, dosis rendah, Sediaan *extended release* lebih aman selama kehamilan, pemeriksaan kadar obat total dan bebas setiap bulan.
- Pemberian asam folat
- Pemberian vitamin k : defisiensi faktor pembekuan akibat pemberian karbamazepin, fenitoin, primidon, fenobarbital.
- Persalinan dan Menyusui : 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 dapat diberi dosis tambahan dan atau obat parenteral terutama apabila terjadi partus lama²⁴.

PENUTUP

Pada wanita hamil terjadi perubahan-perubahan secara fisiologis, endokrinologis dan psikologis. Peningkatan estrogen, gangguan keseimbangan elektrolit, faktor stress dan perubahan metabolisme serta obat anti epilepsi dapat meningkatkan serangan epilepsi pada waktu kehamilan. Pengaruh obat anti epilepsi terhadap janin kemungkinan terjadinya malformasi kongenital lebih tinggi akibat efek teratogenik obat antiepilepsi. Penderita epilepsi tidak dilarang untuk hamil sepanjang penatalaksanaan epilepsi selama kehamilan yang meliputi penatalaksanaan konsultasi edukasi prakonsepsi, pemilihan obat anti epilepsi, *ante natal care*, serta pemberian suplemen asam folat dan vitamin k, dapat terkontrol dengan baik dan dibawah pengawasan dokter.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perdossi, Pedoman Tatalaksana Epilepsi, Kelompok Studi Epilepsi 2003.
2. Perhimpunan Penanggulangan Epilepsi Indonesia (Perpei), Pelatihan Singkat Epilepsi Mudah Aman & Sejahtera: EMAS, Malang, 2004.
3. Engel, J. *Seizure and Epilepsy*. F.A. Davis Company, Philadelphia. 1989.
4. Harsono. *Buku Ajar Neurologi Klinis*. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Edisi I. 1996. Gadjah Mada University Press.
5. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*, 1998;51:S21-S26
6. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology*, 1998; 51: 944-8
7. Aminoff, MJ, Geenberg, DA, Simon, RP. *Clinical Neurology*, 3rd.ed Simon & Shuster Company, Singapore. 1996.
8. Shorvon, D. *Epidemiology, Classification, Natutal History, and Genetics of Epilepsy*, *Lancet*. 1990. 336: 93-96.
9. Gilroy, J. *Basic Neurology*. 2nd ed. Pergamon Press. New York. USA. 1992.
10. Martin PJ, Millac PA. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10 year perspective. *Seizure*, 1993; 2: 277-80
11. Emerson R.D., Souza B. & Vinning E., Stopping Medication in Children with Epilepsy. *N Engl J Med*, 1981; 304: 1125-1129.
12. Wodley CS., Schwatzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia*, 1998; 39: S2-S8
13. Adams, RD. & Victor, M. *Principles of neurology*, 5th ed, Singapore : Mc Graw Hill Book Co., 1993
14. Oguni M, Osawa M. Epilepsy and Pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(8):37-41.

15. Remillard G, Dansky L, Anderman E, et. al. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. In epilepsy, pregnancy and the child. New York. Raven Press: 15-26
16. Dailey J.W., Mishra P.K., Ko K.H., Penny J.E. & Jobe P.C., Noradrenergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naïve genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia* 1991;(31):168-173.
17. Yerby MS, Devinsky O. Epilepsy and pregnancy, Neurological Complications of pregnancy Ed. By Devinsky O. Raven Press, New York, 1994:45-63
18. Gallagher, D., Post-Traumatic Epilepsy :An Overview, *J Biol Med.*2003; (19): 5-9.
19. Canadian Paediatric Society, Management of children with head trauma, *Canad Med Ass J.* 1990; (9): 949-952.
20. Tanganelli P., Regesta G. Epilepsy, pregnancy and mayor birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology*, 1992; 42: 89-93
21. Bromfield E.B., *Epileptiform Discharge*, emedicine world library, 2002.
22. Polifka E, Friedman JM, Hall J. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ* 2002; August 6.167 (3)
23. Meadow R. Antoconvulsants in pregnancy. *Arch Dis. In: Childhood*,1991: 62-65
24. Penovich PE, Karen E. Eck, Vasiliki V. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2004; 1.