



Pemilihan Obat Anti-Epilepsi (OAE) untuk Penyandang Epilepsi Wanita Usia Subur

Jenita Surianggo, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Epilepsi merupakan gangguan kronis pada otak yang paling umum dan dapat menyerang seluruh usia. Secara global, diperkirakan 60 juta orang didiagnosis mengalami epilepsi, setengahnya adalah wanita, dan sekitar sepertiga wanita penderita epilepsi berada pada usia subur. Terapi utama epilepsi adalah obat anti-epilepsi yang bertujuan untuk mengontrol bangkitan epilepsi. Di Indonesia, obat anti-epilepsi lini pertama adalah *carbamazepine*, *valproic acid*, *phenobarbital*, dan *phenytoin*, sedangkan obat anti-epilepsi lini kedua adalah *lamotrigine*, *levetiracetam*, *clobazam*, dan *topiramate*. Banyak kekhawatiran saat wanita dengan epilepsi mulai merencanakan kehamilan, terutama mengenai pengaruh obat-obat epilepsi terhadap kehamilan dan efeknya terhadap janin, seperti efek teratogenik, *outcome* neonatal, dan dampak perkembangan saraf. Pemilihan obat anti-epilepsi (OAE) untuk wanita subur harus dipertimbangkan dengan hati-hati.

Kata Kunci: Epilepsi, obat anti-epilepsi, wanita dengan epilepsi.

ABSTRACT

Epilepsy is the most common chronic brain disorder and can affect people of all ages. Globally, an estimated 60 million people are diagnosed with epilepsy, half of whom are women, and about a third of women with epilepsy are of childbearing age. The main therapy for epilepsy is anti-epileptic drugs to control epileptic seizures. In Indonesia, first-line anti-epileptic drugs are carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, and phenytoin, while second-line anti-epileptic drugs are lamotrigine, levetiracetam, clobazam, and topiramate. There are many concerns when women with epilepsy start planning a pregnancy, especially regarding the effect of epilepsy drugs on pregnancy and their effects on the fetus, such as teratogenic effects, neonatal outcomes, and neurodevelopmental impacts. The choice of anti-epileptic drugs (AEDs) in women of childbearing age must be considered carefully. **Jenita Surianggo, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Anti-epileptic Drug Use in Women with Epilepsy of Childbearing Age.**

Keywords: Epilepsy, anti-epileptic drugs, women with epilepsy.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai dengan kecenderungan menimbulkan bangkitan epileptik yang terus-menerus, dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial.¹ Epilepsi merupakan gangguan kronis pada otak yang paling umum dan dapat menyerang seluruh usia.² Secara global, diperkirakan 60 juta orang didiagnosis mengalami epilepsi, setengahnya adalah wanita, dan sekitar sepertiga wanita penderita epilepsi berada pada usia subur. Angka kelahiran pada wanita penderita epilepsi sekitar 20%-40% lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum.³ Banyak wanita penderita epilepsi yang mengalami perubahan frekuensi dan tingkat

keparahan kejang seiring dengan perubahan siklus reproduksi, seperti saat pubertas, siklus menstruasi, kehamilan, dan menopause.³

Terapi utama epilepsi adalah dengan obat anti-epilepsi (OAE). OAE sangat penting untuk mengendalikan kejang dan gejala epilepsi lainnya. Namun, banyak kekhawatiran saat wanita dengan epilepsi mulai merencanakan kehamilan, antara lain pengaruh obat-obat epilepsi pada kehamilan dan janinnya. Beberapa aspek yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat anti-epilepsi untuk wanita usia subur antara lain efek teratogenik, *outcome* neonatal (bayi baru lahir kecil untuk usia kehamilan), dan dampak perkembangan saraf jangka panjang (IQ, kemampuan verbal dan non-verbal, memori, perilaku,

dan kecenderungan gangguan spektrum autisme).

Epilepsi dan farmakoterapi selama kehamilan dapat memberikan efek teratogenik. Malformasi kongenital yang berhubungan dengan paparan obat anti-epilepsi meliputi malformasi jantung, cacat tulang, urologi, dan tabung saraf.⁴ Oleh karena itu, pemilihan obat anti-epilepsi (OAE) untuk wanita subur harus dipertimbangkan dengan seksama.

PEMBAHASAN

Terapi utama epilepsi adalah obat anti-epilepsi. Pemberian obat anti-epilepsi bertujuan untuk mengontrol bangkitan epilepsi. Di Indonesia, obat anti-epilepsi lini pertama adalah *carbamazepine*, *valproic acid*, *phenobarbital*,

Alamat Korespondensi email: jenitasurianggo@gmail.com



dan *phenytoin*. Sedangkan obat anti-epilepsi lini kedua adalah *lamotrigine*, *levetiracetam*, *clobazam*, dan *topiramate*.⁵ Pemilihan OAE didasarkan atas jenis bangkitan epilepsi. OAE dimulai sebagai monoterapi (1 jenis obat saja) sesuai jenis bangkitan epilepsi, dimulai dari dosis rendah dan dinaikkan bertahap hingga mencapai dosis efektif.⁶

Carbamazepine

Carbamazepine membantu menghentikan bangkitan dengan memperlambat pelepasan listrik yang menyebabkan bangkitan. *Carbamazepine* secara perlahan menginaktivasi *sodium channels* di sel otak yang membantu penyebaran aktivitas listrik dari satu sel ke sel lainnya, sehingga jika terinaktivasi, aktivitas listrik tidak dapat menyebar dengan cepat dan sel-sel otak dapat pulih kembali.⁷

Carbamazepine dapat digunakan oleh anak-anak dan dewasa sebagai monoterapi atau politerapi untuk bangkitan fokal atau parsial, kejang tonik-klonik umum, *temporal lobe epilepsy*, *focal impaired awareness* atau bangkitan parsial kompleks, dan bangkitan umum sekunder. Kisaran dosis *carbamazepine* adalah 600 hingga 1.200 mg setiap hari.⁷

Food and Drug Administration (FDA) mengklasifikasikan obat ini dalam kategori kehamilan D, artinya terdapat risiko cacat lahir pada anak yang lahir dari ibu yang mengonsumsi *carbamazepine* selama kehamilan.⁷ Namun, manfaat obat ini bagi ibu yang menggunakannya mungkin dapat diterima. Studi penelitian⁸ menunjukkan kemungkinan ada hubungan antara penggunaan *carbamazepine* selama kehamilan dengan malformasi kongenital, termasuk spina bifida (sumsum tulang belakang tidak tertutup sempurna). Semua wanita yang mengonsumsi *carbamazepine* dan berpotensi akan hamil harus mengonsumsi setidaknya 0,4 mg (400 mcg) *folic acid* setiap hari untuk membantu mencegah cacat tabung saraf pada anak. Wanita yang berisiko tinggi memiliki anak dengan cacat lahir, seperti riwayat cacat lahir pada kehamilan sebelumnya dapat mengonsumsi *folic acid* dengan dosis lebih tinggi (4 mg atau 4.000 mcg) setiap hari sebelum dan selama kehamilan.⁷ *Carbamazepine* juga dikaitkan dengan kelainan perkembangan dan masalah kongenital lain, seperti kelainan bentuk wajah

dan kelainan kardiovaskular.⁷

Selama kehamilan, beberapa wanita mungkin mengalami peningkatan frekuensi bangkitan karena perubahan hormon atau respons tubuh terhadap obat.³ Oleh karena itu, kadar *carbamazepine* dalam darah mungkin perlu diperiksa lebih rutin selama kehamilan agar dosis dapat disesuaikan jika perlu. *Carbamazepine* dapat masuk dalam ASI dalam jumlah kecil.⁹ Namun, paparan obat terhadap bayi saat menyusui lebih sedikit dibandingkan saat hamil. *Carbamazepine* dapat menurunkan efektivitas alat kontrasepsi hormonal, sehingga seorang wanita yang memakai *carbamazepine* dan alat kontrasepsi hormonal mungkin lebih berisiko hamil.⁷

Phenobarbital

Phenobarbital digunakan untuk mengendalikan *temporal lobe epilepsy*, kejang klonik, kejang tonik, kejang tonik-klonik, bangkitan parsial kompleks, bangkitan umum sekunder, dan kejang refrakter.¹⁰

Penggunaan *phenobarbital* pada wanita hamil mungkin menyebabkan cacat lahir. Cacat lahir pada bayi dari wanita yang mengonsumsi *phenobarbital* selama kehamilan lebih umum dibandingkan pada bayi lain.¹⁰ Berdasarkan studi North American AED Pregnancy Registry (NAAPR)¹¹ dan *the International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP),¹¹ tingkat malformasi kongenital mayor pada penggunaan *phenobarbital* tergantung dosis, peningkatan risiko signifikan pada dosis >150 mg/hari dibandingkan dengan dosis ≤150 mg. Risiko malformasi kongenital mayor lebih tinggi seiring peningkatan dosis *phenobarbital*, yaitu 5,4% untuk dosis kurang dari 150 mg per hari dan 13,7% untuk dosis lebih dari 150 mg per hari.¹² Risiko cacat lebih tinggi pada wanita yang mengonsumsi lebih dari satu obat anti-epilepsi dan wanita dengan riwayat keluarga cacat lahir.¹² Paparan *phenobarbital* selama masa perkembangan awal dapat memiliki efek buruk jangka panjang terhadap kinerja kognitif, terutama pada skor kecerdasan verbal, sehingga *phenobarbital* harus dihindari selama kehamilan untuk mengurangi hasil kognitif yang buruk.¹³

Semua wanita yang ingin hamil harus mengonsumsi *folic acid* 0,4 mg untuk membantu mencegah cacat lahir seperti spina bifida. Spina bifida lebih sering terjadi

pada bayi dari wanita yang mengonsumsi *phenobarbital* selama 4-6 minggu pertama kehamilan. Studi klinis mendukung efek teratogenik paparan *phenobarbital* pada kehamilan trimester pertama, sebanyak 5%-6% anak-anak yang terpapar monoterapi *phenobarbital* selama kehamilan menderita kelainan bawaan. Risiko ini meningkat dibandingkan dengan anak-anak dari ibu yang tidak terpapar obat anti-epilepsi selama kehamilan (2%-3% pada populasi umum).¹²

Phenobarbital termasuk kelompok obat yang dapat menimbulkan gejala putus obat, seperti kecemasan, peningkatan detak jantung, kebingungan, dan kejang, jika obat dihentikan secara tiba-tiba atau jika dosis obat dikurangi secara drastis.¹⁰ Gejala putus obat dapat dihindari atau dikurangi dengan menurunkan dosis secara perlahan dalam jangka waktu lama. Saat ini *phenobarbital* sudah jarang diresepkan, kecuali jika obat lain gagal, karena kekhawatiran terhadap efek samping yang dapat lebih besar daripada manfaatnya. Efek samping *phenobarbital* yang paling umum adalah rasa kantuk atau kelelahan, kesulitan konsentrasi, masalah memori, dan kekurangan *folic acid*.¹⁰

Phenytoin

Phenytoin diindikasikan untuk *temporal lobe epilepsy*, bangkitan fokal kompleks, bangkitan umum sekunder, *focal impaired awareness* dan *focal aware onset seizure*, serta kejang tonik-klonik. *Phenytoin* bekerja menstabilisasi neuron dan mencegah hipereksitabilitas, sehingga menurunkan aktivitas bangkitan. Kebanyakan orang dewasa mengonsumsi *phenytoin* dengan dosis 300 hingga 500 mg per hari dalam satu atau dua dosis.¹⁴

Berdasarkan Food and Drug Administration (FDA), *phenytoin* terdaftar dalam kategori kehamilan D, yaitu terdapat risiko pada bayi namun manfaatnya mungkin lebih besar daripada risikonya bagi beberapa wanita.¹⁴ Jenis cacat tertentu meningkat jika *phenytoin* dikonsumsi selama 3 bulan pertama kehamilan, di antaranya keterlambatan pertumbuhan, retardasi mental, dan defek wajah. Penggunaan *phenytoin* oleh wanita hamil dapat menyebabkan *fetal hydantoin syndrome* yang ditandai dengan keterlambatan pertumbuhan, anomali tangan (hipoplasia kuku dan jari-jari tangan), dan dismorfisme wajah.¹³ Namun, jika dibandingkan dengan

TINJAUAN PUSTAKA



Tabel 1. Perbedaan IQ anak dari ibu pengguna *valproic acid* dan monoterapi lain.⁴

Obat	<i>Valproic Acid</i>	<i>Carbamazepine</i>	<i>Lamotrigine</i>	<i>Phenytoin</i>
Jumlah Anak	62	94	100	55
Rata - rata IQ (95% CI)	97 (94 - 101)	105 (102 - 108)	108 (105 - 110)	108 (104 - 112)

obat anti-epilepsi generasi pertama lainnya, seperti *valproic acid*, *phenytoin* memiliki risiko malformasi kongenital mayor yang lebih rendah. Studi NEAD menunjukkan bahwa IQ usia 6 tahun serupa di antara anak-anak yang terpapar *phenytoin*, *carbamazepine*, dan *lamotrigine*. Selain itu, tidak ada perbedaan kemampuan verbal dan non-verbal¹²

Semua wanita yang ingin hamil harus mengonsumsi *folic acid* 0,4 mg untuk mencegah spina bifida. Spina bifida lebih sering terjadi pada bayi dari wanita yang mengonsumsi *phenytoin* selama 4-6 minggu pertama kehamilan.¹³ Beberapa bayi yang lahir dari ibu yang mengonsumsi *phenytoin* mengalami pembekuan darah tidak adekuat dalam 24 jam pertama setelah lahir, sehingga disarankan agar ibu diberi 10 mg vitamin K per hari selama bulan kehamilan terakhir sebagai pencegahan.¹⁵ Selama mengonsumsi *phenytoin*, menyusui secara umum aman, meskipun sejumlah kecil obat akan masuk ke dalam ASI. Kadarnya dalam ASI adalah sekitar 10% dari kadar dalam darah ibu.¹³ *Phenytoin* membuat pil KB kurang efektif, sehingga

peluang hamil lebih besar. *Phenytoin* tidak memengaruhi kontrasepsi seperti kondom, IUD, dan diafragma.¹³

Valproic Acid

Valproic acid dapat digunakan untuk mengobati epilepsi lobus temporalis, bangkitan parsial kompleks, kejang mioklonik, kejang tonik-klonik, dan bangkitan umum sekunder.¹⁶ Berdasarkan FDA, *valproic acid* juga termasuk dalam kategori kehamilan D. Jenis cacat tertentu meningkat terutama jika *valproic acid* dikonsumsi selama 3 bulan pertama kehamilan.¹⁶ *Valproic acid* sangat teratogenik, tingkat malformasi kongenital pada kehamilan yang terpapar *valproic acid* adalah yang tertinggi di antara semua obat anti-epilepsi. Malformasi kongenital terjadi pada 10% bayi yang ibunya mengonsumsi *valproic acid* selama kehamilan dan gangguan perkembangan saraf pada sekitar 30%-40% anak.¹⁷ Penggunaan *valproic acid* ditemukan berhubungan dengan peningkatan insiden spina bifida, *cleft palate*, kelainan jantung, dan hipospadia.¹⁸ Bayi dari wanita yang mengonsumsi *valproic acid* juga memiliki

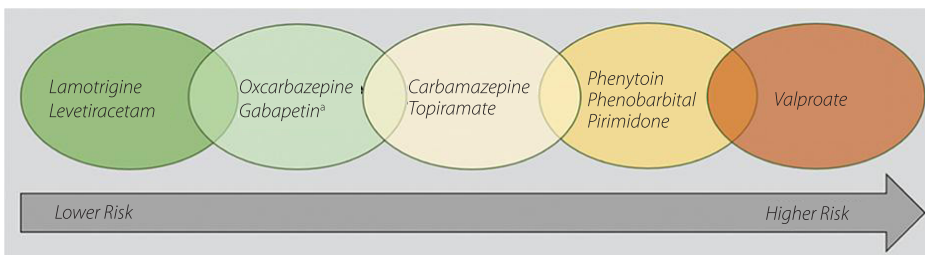
risiko kelainan kraniofasial ringan, malformasi organ, dan keterlambatan perkembangan. Penggunaan *valproic acid* pada 28 hari pertama kehamilan memiliki risiko 1%-2% menyebabkan kelainan tabung saraf dan spina bifida.⁴ Selain itu, penelitian *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD), menunjukkan bahwa anak yang lahir dari wanita yang mengonsumsi *valproic acid* memiliki IQ yang lebih rendah daripada anak-anak yang lahir dari wanita penderita epilepsi yang menggunakan obat anti-epilepsi lain.⁴ Penggunaan VPA oleh wanita selama kehamilan dapat memengaruhi fungsi kognitif anak dan menyebabkan penurunan IQ pada usia 6 tahun (Tabel 1).^{4,20}

Selain itu, anak-anak dari ibu pengguna *valproic acid* selama kehamilan juga ditemukan menunjukkan gangguan memori, insiden gangguan spektrum autisme (ASD) dan gejala gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas (ADHD) yang lebih tinggi.²¹

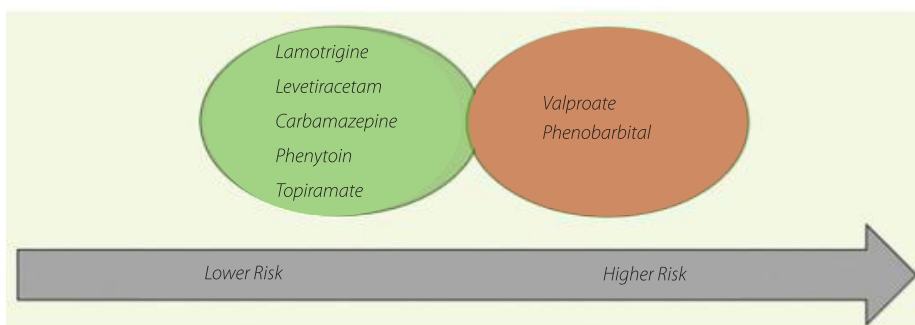
Pada remaja perempuan yang mengonsumsi *valproic acid* biasanya ditemukan kadar hormon testosteron lebih tinggi. Morell, *et al*, menemukan perkembangan sindrom ovarium polikistik (PCOS) di antara remaja yang menggunakan obat anti-epilepsi *valproic acid*.²² Oleh karena itu, *valproic acid* tidak boleh digunakan pada anak perempuan dan wanita yang berpotensi melahirkan anak, kecuali pengobatan lain tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi.⁸

Lamotrigine

Lamotrigine biasanya digunakan sebagai obat tambahan untuk bangkitan parsial tidak terkontrol untuk orang dewasa, kejang tonik klonik, bangkitan umum sekunder, dan *focal impaired awareness* dan *focal aware onset seizure*.²³ Berdasarkan *Clinical Practice Research Datalink*,²⁴ *lamotrigine* merupakan obat anti-epilepsi yang paling sering diresepkan dan paling sering digunakan untuk pengobatan epilepsi pada wanita usia subur dan merupakan salah satu pengobatan pilihan untuk wanita penderita epilepsi selama masa reproduksinya. *Lamotrigine* terdaftar dalam kategori kehamilan C berdasarkan FDA,¹⁵ artinya disarankan berhati-hati, namun manfaat obat mungkin lebih besar daripada potensi risikonya. Belum ada indikasi bahwa *lamotrigine* menyebabkan cacat lahir yang serius.²⁵



Gambar 1. Risiko malformasi kongenital mayor terkait paparan obat anti-kejang.¹⁹



Gambar 2. Risiko gangguan perkembangan saraf terkait paparan obat anti-kejang.¹⁹



Bayi yang terpapar *lamotrigine* sebagai monoterapi selama kehamilan memiliki risiko jauh lebih tinggi mengalami masalah celah mulut (*oral cleft*) dibandingkan bayi yang lahir dari wanita yang tidak mengonsumsi *lamotrigine* selama kehamilan.²⁶ Celah mulut merupakan cacat lahir yang mungkin melibatkan bibir, palatum, atau keduanya. Selama kehamilan, bukaan normal antara bibir atas dan hidung (terlihat pada *cleft lip*) atau antara palatum dan hidung (terlihat pada *cleft palate*) mungkin tidak menutup dengan benar. Masalah-masalah ini sering terlihat dengan USG dan biasanya dapat

diperbaiki melalui pembedahan setelah bayi lahir. *Lamotrigine* tidak mengurangi efektivitas pil KB, namun pil KB dapat mengurangi konsentrasi *lamotrigine* dalam darah sebesar 40%-60%, sehingga berisiko peningkatan frekuensi bangkitan; dosis *lamotrigine* harus ditingkatkan jika digunakan bersama pil kontrasepsi kombinasi.²⁶

Levetiracetam

Penggunaan *levetiracetam* disetujui sebagai terapi tambahan untuk dewasa dengan bangkitan fokal parsial, sebagai terapi tambahan untuk anak-anak berusia 12 tahun

ke atas dan dewasa untuk pengobatan kejang mioklonik, dan sebagai terapi tambahan untuk dewasa dengan kejang umum tonik-klonik.²⁷ Kisaran dosis *levetiracetam* adalah 1.000 hingga 3.000 mg setiap hari; biasanya dimulai dengan dosis lebih rendah dan ditingkatkan perlahan dalam beberapa minggu. Pemberian *levetiracetam* bersama obat kejang lainnya dapat menurunkan kejang hingga 50%. Obat ini juga tidak berinteraksi dengan obat kejang lainnya, sehingga lebih mudah digunakan.²⁷

Levetiracetam terdaftar dalam kategori kehamilan C berdasarkan FDA,¹⁵ obat ini

Tabel 2. Pertimbangan obat anti-epilepsi dalam obstetri dan ginekologi.²⁸

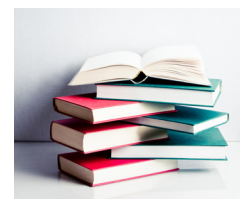
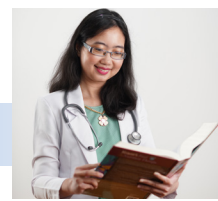
Drug	Malformation Risk	Most Frequent Major Malformation	Gynecologic Considerations
<i>Valproic acid</i>	4.7%-10%	Neural tube defects, hypospadias, cardiac anomalies	Use associated with development of polycystic ovary syndrome
<i>Topiramate</i>	4.2%-7.7%	Orofacial clefts	Dosages less than 200 mg do not affect levels of oral contraceptive pills containing 35 micrograms ethinyl estradiol
<i>Phenobarbital</i>	5.5%-7.4%	Cardiac anomalies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potent liver enzyme inducer ▪ Decreases efficacy of combination contraception
<i>Phenytoin</i>	2.9%-6.7%	Cardiac anomalies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potent liver enzyme inducer ▪ Decreases efficacy of combination contraception
<i>Carbamazepine</i>	2.6%-5.6%	Cardiac anomalies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potent liver enzyme inducer ▪ Decreases efficacy of combination contraception
<i>Lamotrigine</i>	2.0%-3.4%	Cardiac anomalies, orofacial clefts	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Combination oral contraceptive pills can reduce lamotrigine concentrations by 50%, increasing the risk of seizures. ▪ Dose adjustments may be needed
<i>Oxcarbazepine</i>	1.8%-3.3%	Orofacial clefts [†]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potent liver enzyme inducer ▪ Decreases efficacy of combination contraception
<i>Levetiracetam</i>	0%-2.4%	Cardiac anomalies [†] , neural tube defects [†]	Does not affect the prescribing of hormonal contraceptives
<i>Acetazolamide</i>	Limited data do not indicate a risk of malformation	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limited data on decreasing catamenial seizures ▪ Does not affect the prescribing of hormonal contraceptives
Cannabis-based products (cannabidiol or "CBD") [‡]	No data	No data	Effect on contraceptive efficacy, teratogenic potential is unknown

*Data from the following registries: International Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register, UK Epilepsy and Pregnancy Register, Medical Birth Register of Norway, Swedish Medical Birth Register.

[†]Rarely reported.

[‡]Currently there is one cannabidiol oral solution approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of seizures associated with two rare and severe forms of epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome, in patients 2 years of age and older.

Modified from Gooneratne IK, Wimalaratna M, Ranaweera AKP, Wimalaratna S. Contraception advice for women with epilepsy; with permission from BMJ Publishing Group Ltd. *BMJ* 2017;357:j2010.



disarankan hati-hati dalam penggunaannya, namun manfaat obat mungkin lebih besar daripada potensinya. Sebuah studi kohort prospektif di Inggris menemukan bahwa risiko keterlambatan perkembangan kognitif dini di bawah usia 24 bulan di kalangan anak-anak yang terpapar *levetiracetam* selama kehamilan tidak meningkat.²⁹ *Levetiracetam* ditemukan dalam ASI dengan kadar rendah jika diberikan dalam dosis normal. Hal ini diharapkan tidak menimbulkan masalah pada bayi terutama yang berusia di atas dua bulan. *Levetiracetam* juga tidak mengganggu penggunaan kontrasepsi hormonal.²⁷ Risiko cacat lahir umumnya lebih tinggi pada anak-anak dari perempuan yang mengonsumsi lebih dari satu obat kejang secara bersamaan dan memiliki riwayat keluarga cacat lahir.²⁷ Suatu studi menunjukkan bahwa risiko cacat lahir paling rendah pada pasien yang mengonsumsi *levetiracetam* dan *lamotrigine*, sedangkan risiko paling tinggi pada konsumsi *valproic acid* (**Gambar 1**).^{10,19} Selain itu, berdasarkan data dari *UK Epilepsy and Pregnancy Register* menunjukkan paparan prenatal terhadap *levetiracetam* atau *topiramate* tidak berkaitan dengan penurunan kemampuan kognitif anak. IQ anak yang secara signifikan lebih rendah ditemukan pada anak dari wanita dengan epilepsi yang diobati dengan *valproic acid* dan *phenobarbital* (**Gambar 2**).¹⁹

Clobazam

Clobazam tergolong jenis *benzodiazepine*, disetujui untuk pengobatan tambahan kejang pada anak-anak berusia 2 tahun atau lebih dan orang dewasa yang memiliki kejang absans, kejang atonik, kejang mioklonik, dan kejang tonik-klonik.³⁰ *Clobazam* diserap dengan cepat ke dalam aliran darah dan mencapai puncaknya dalam 30 menit hingga 4 jam setelah diminum. *Clobazam* memiliki waktu paruh cukup panjang (36-42 jam) yang berarti obat ini memerlukan beberapa saat untuk mencapai kadar stabil, sehingga

penggunaannya tidak boleh dihentikan tiba-tiba.³⁰

Neonatus yang lahir dari ibu pengguna *benzodiazepine* di akhir kehamilan dilaporkan mengalami gejala sedasi dan/atau *neonatal withdrawal* (hiperrefleks, iritabel, tremor).³⁰ *Benzodiazepine* dapat melewati plasenta dan menyebabkan depresi pernapasan, hipotonia, letargi, dan sedasi pada neonatus.³¹

Clobazam diekskresikan dalam ASI. Konsumsi *clobazam* saat menyusui dilaporkan dapat berpengaruh terhadap kurangnya nafsu makan dan kurangnya penambahan berat badan pada bayi yang terpapar *benzodiazepine* melalui ASI.³² *Clobazam* dapat berinteraksi dengan kontrasepsi hormonal, sehingga dapat mengurangi efektivitas alat kontrasepsi hormonal. Wanita pengguna kontrasepsi hormonal yang mengonsumsi *clobazam* harus beralih ke bentuk kontrasepsi penghalang (kondom, diafragma, IUD, dll).³⁰

Topiramate

Topiramate digunakan untuk mengobati *focal impaired awareness* dan *focal aware onset seizure*, dan kejang tonik-klonik.³³ Penelitian menunjukkan bahwa *topiramate* bekerja baik jika digunakan sendiri ataupun dalam kombinasi dengan obat lain. Kisaran dosis *topiramate* adalah 25 mg dua kali setiap hari. Efek samping paling umum adalah kelelahan dan mengantuk.³³

Berdasarkan FDA, *topiramate* terdaftar dalam kategori kehamilan C.¹⁵ Penggunaan *topiramate* selama kehamilan dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin, sehingga bayi lebih berisiko dilahirkan dengan berat badan rendah dan kecil untuk usia kehamilan, juga berisiko mengalami *cleft lip* atau *cleft palate*.³⁴ *Topiramate* mengurangi efektivitas pil KB dan implan, sehingga peluang hamil menjadi lebih

besar, namun jenis kontrasepsi penghalang seperti kondom, IUD, dan diafragma tidak terpengaruh.³⁴ Jika dibandingkan dengan pasien tanpa epilepsi, pasien dengan epilepsi lebih mungkin mengalami menstruasi yang tidak teratur, siklus anovulasi, dan amenore. Obat anti-epilepsi juga dapat mempengaruhi kesehatan reproduksi, termasuk pemilihan dan efektivitas kontrasepsi. Oleh karena itu perlu pertimbangan yang baik dalam pemilihan obat anti-epilepsi (Tabel 2).³⁴

SIMPULAN

Penggunaan obat anti-epilepsi sangat penting untuk mengendalikan bangkitan dan gejala epilepsi lainnya. Dalam tata laksana epilepsi perlu penyeimbangan antara risiko bangkitan terhadap ibu dan janin dengan risiko teratogenik paparan obat anti-epilepsi selama kehamilan. Setiap obat anti-epilepsi memiliki potensi teratogenik yang berbeda. *Valproic acid* dikaitkan dengan risiko terbesar malformasi kongenital, gangguan fungsi kognitif, dan gangguan spektrum autisme, sehingga sedapat mungkin penggunaan *valproic acid* harus dihindari dalam pengobatan epilepsi wanita usia subur. Penggunaan *valproic acid* direkomendasikan hanya jika obat lain tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi. Monoterapi dengan *lamotrigine* atau *levetiracetam* dosis rendah dilaporkan memiliki risiko malformasi kongenital relatif kecil, sehingga penggunaannya direkomendasikan untuk wanita penderita epilepsi usia subur. Semua wanita yang mengonsumsi obat anti-epilepsi dan berpotensi akan hamil harus mengonsumsi setidaknya 0,4 mg (400 mcg) *folic acid* setiap hari untuk membantu mencegah risiko cacat tabung saraf pada anak, sedangkan wanita yang berisiko tinggi memiliki anak dengan cacat lahir dapat mengonsumsi *folic acid* dengan dosis lebih tinggi (4 mg atau 4.000 mcg) setiap hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kusumastuti K. Pedoman tatalaksana epilepsi. 6th Ed. Surabaya: Airlangga; 2019.
2. World Health Organization. Epilepsy [Internet]. [cited 2023 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
3. Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ. Epilepsy in pregnancy-Management principles and focus on valproate. *Internat J Mol Sci*. 2022;23(3):1369. DOI: 10.3390/ijms23031369.
4. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016;86(3):297-306. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002119.
5. Arifputra A, Sumantri FO. Epilepsi. In: Arifputra A, editor. Kapita selekta kedokteran. 2nd Ed. Jakarta: Media Aesculapius; 2014.



6. Persatuan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Pedoman tatalaksana epilepsi. 4th Ed. Jakarta: PERDOSSI; 2011. p. 3-28.
7. Karbamazepin [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/karbamazepin>.
8. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: Systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581. DOI:10.1136/bmj.c6581.
9. 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. DOI: 10.1097/wco.0000000000001039.
10. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: Congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2016;11(11):CD010224. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
11. Phenobarbital [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/phenobarbital>.
12. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7):609–17. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
13. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(10):1171–87. DOI: 10.1586/14737175.2015.1083422.
14. Phenytoin [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/phenytoin>.
15. Khuda I, Aljaafari D. Epilepsy in pregnancy. *Neurosciences*. 2018;23(3):185–93. DOI:10.17712/nsj.2018.3.20180129.
16. Valproic acid [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/valproic-acid>.
17. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017;15:95. DOI: 10.1186/s12916-017-084.
18. Gov.UK. Valproate use by women and girls [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls#contents>.
19. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 2022 Feb 1;28(1):34-54. DOI: 10.1212/CON.0000000000001056.
20. Thomas RH. Valproate: Life-saving, life-changing. *Clin. Med*. 2018;18:1–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s1.
21. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Well-being of mothers with epilepsy with school-aged children. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106966. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106966.
22. Wiggs KK, Rickert ME, Suján AC, Quinn PD, Larsson H, Lichtenstein P. Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology* 2020;95:3232–40. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010993.
23. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol*. 2008;64:200–11. DOI: 10.1002/ana.21411.
24. Lamotrigine [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/lamotrigine>.
25. Antiepileptic drugs: Review of safety of use during pregnancy. MHRA UK Public Assessment Report [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/public-assessment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy#:~:text=The%20overarching%20findings%20of%20the,compared%20with%20the%20general%20population>.
26. Polepally A, Pennell P, Brundage R, Stowe ZN, Newport DJ, Viguera AC, et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: Clinical implication. *Ann Clin Translat Neurol*. 2014;1(2):99–106. DOI: 10.1002/acn3.29.
27. Madley-Dowd P, Rast J, Ahlqvist VH, Zhong C, Martin FZ, Davies NM, et al. Trends and patterns of antiseizure medication prescribing during pregnancy between 1995 and 2018 in the United Kingdom: A cohort study. *BJOG*. 2024 Jan;131(1):15-25. DOI: 10.1111/1471-0528.17573.
28. Gooneratne IK, Wimalaratna M, Ranaweera AK, Wimalaratna S. Contraception advice for women with epilepsy. *BMJ*. 2017;357:j2010. DOI:10.1136/bmj.j2010.
29. Levetiracetam [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/levetiracetam>.
30. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Rev Neurol*. 2021;177(3):168–79. DOI:10.1016/j.neurol.2021.01.003.
31. Clobazam [Internet]. [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/clobazam>.
32. Jensen AG, Knudsen SS, Bech BH. Prenatal exposure to benzodiazepines and the development of The offspring – A systematic review. *Neurotoxicol Teratol*. 2022;91:107078. DOI:10.1016/j.ntt.2022.107078.
33. Topiramate [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.epilepsy.com/tools-resources/seizure-medication-list/topiramate>.
34. Bjork MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurology* 2022;79(7): 672–81. DOI: 1001/jamaneurol.2022.1269.