

Paparan Prenatal Valproat dan *Autism Spectrum Disorder* (ASD) pada Anak

Fauziah Lubis¹, Jhons Fatriyadi Suwandi²

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Autism spectrum disorder adalah gangguan perkembangan pervasif dengan karakteristik keterlambatan dan penyimpangan dalam perkembangan keterampilan sosial, bahasa dan komunikasi, serta perilaku. *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)* di Amerika Serikat pada bulan Maret 2013 melaporkan bahwa prevalensi autisme meningkat menjadi 1:50 dalam kurun waktu satu tahun dengan mayoritas penderita adalah anak laki-laki. Penyebab pasti autisme sampai saat ini belum diketahui pasti walaupun banyak faktor yang diperkirakan memiliki peran dalam etiologi, pencetus, dan peningkatan risiko gangguan ini. Pendapat ahli menyatakan bahwa genetik dan lingkungan adalah faktor utama dan paparan prenatal valproat merupakan salah satu diantaranya. Valproat adalah obat yang digunakan untuk terapi epilepsi generalisata terutama bangkitan lena dan sindrom bipolar episode manik. Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan meningkatkan daya konduksi membran kalium sehingga terjadi hiperpolarisasi potensial istirahat membran neuron. Beberapa penelitian mengenai hubungan paparan prenatal valproat terhadap perkembangan neuron anak menunjukkan hasil bahwa valproat dapat meningkatkan risiko munculnya *autism spectrum disorder* dan beberapa gangguan perkembangan neurologik lain pada anak, seperti gangguan bahasa, gangguan pengenalan lingkungan, dan penurunan skor IQ pada anak.

Kata kunci: *autism spectrum disorder*, paparan prenatal, valproat

Prenatal Valproate Exposure and Autism Spectrum Disorder's in Children.

Abstract

Autism spectrum disorder is a pervasive developmental disorder and characterized by retardation and impairment in the social skills development, language and communication, and also behavior. Center for Diseases Control and Prevention (CDC) reported in United States on March 2013 that the prevalence of autism increased to 1:50 within the past year with the majority patients are boys. The proper causes of autism is still unknown although there are many factors that may have a role on the etiology, precipitation, and the higher risk of this disorder. Scientist stated that genetic and environment are the main factors of autism, including valproate's prenatal exposure. Valproate is a drug for generalization epilepsy especially absence seizure, and bipolar syndrome treatment. Mechanism of action of these drug is increasing the conductivity of the potassium membrane to hyperpolarize the neuron resting potential. Researches to determine the effect of valproate with the child's neurological development show that this exposure can increase the risk of autism spectrum disorder and other neurodevelopmental disorder such as poorer language development, environment ability, and also lower IQ points in children.

Keywords: autism spectrum disorder, prenatal exposure, valproate

Korespondensi: Fauziah Lubis, alamat: Jl Abdul Muis 8 LK 1 Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, No. HP: 081366211088, e-mail: fauziah.lubis@gmail.com

Pendahuluan

Autism spectrum disorder (ASD) atau dikenal dengan istilah gangguan perkembangan pervasif, merupakan sekelompok keadaan keterlambatan dan penyimpangan dalam perkembangan keterampilan sosial, bahasa dan komunikasi, serta perilaku.^{1,2} Terdapat lima golongan dalam ADS yaitu: gangguan autistik, gangguan Asperger, gangguan disintegratif masa kanak, gangguan Rett, dan gangguan perkembangan pervasif yang tidak diklasifikasikan di tempat lain.³

Autisme merupakan istilah yang pertama kali diperkenalkan oleh Leo Kanner pada tahun 1943, psikiater dari John Hopkins University ini

menemukan sekelompok anak dengan kelainan sosial yang berat, hambatan dalam berkomunikasi dan masalah perilaku. Anak-anak ini menunjukkan perilaku menarik diri, tidak berbicara, aktivitas yang repetitif dan stereotip, serta senantiasa memalingkan pandangan dari orang lain atau tidak mampu melakukan kontak mata.⁴

Center for Diseases Control and Prevention (CDC) di Amerika Serikat pada Maret 2013 melaporkan prevalensi autisme yang meningkat hingga 1:50 dalam kurun waktu setahun terakhir. Hal tersebut bukan hanya terjadi di negara-negara maju seperti Inggris, Australia, Jerman dan Amerika namun juga terjadi di negara berkembang seperti

Indonesia. Prevalensi autisme di dunia saat ini mencapai 15-20 kasus per 10.000 anak atau berkisar 0,15-0,20%. Jika angka kelahiran di Indonesia 6 juta per tahun maka jumlah penyandang autisme di Indonesia akan bertambah 0,15% atau 6.900 anak per tahunnya.⁵ Sumber lain menyatakan, prevalensi rata-rata secara global adalah 62:10.000 atau ada 1 dari 160 anak dengan ASD.⁶ Kasus ASD pada anak laki-laki ditemukan lebih tinggi empat sampai lima kali dibanding pada anak perempuan. Namun, anak perempuan dengan ASD sering disertai dengan keterbelakangan mental yang berat.³

Autisme adalah gangguan seumur hidup dalam interaksi sosial, komunikasi, minat, dan aktivitas. Manifestasi klinis autisme muncul sebelum anak berusia 3 tahun. Sekitar 20% orang tua melaporkan bahwa pada tahun pertama hingga kedua anak mengalami perkembangan yang normal, namun tiba-tiba muncul gejala penurunan yang stabil. Anak dapat menghabiskan waktu berjam-jam untuk bermain sendirian dan tidak tertarik dengan keadaan sosial sekitar, anak juga tidak berusaha untuk melakukan komunikasi. Anak dengan autisme sering tidak mampu melakukan komunikasi non-verbal seperti melakukan kontak mata dengan lawan bicara. Karakteristik aktivitas mereka adalah ritual atau berulang-ulang, intens, kompulsif, dan jika aktivitas mereka diganggu akan memicu tantrum atau reaksi marah yang luar biasa.³

Penyebab autisme masih berupa spekulasi dan tidak diketahui secara pasti. Faktor yang diduga berperan antara lain adalah faktor psikososial dan keluarga, biologis, genetik, imunologis, perinatal, neuroanatomis, dan biokimia. Pada beberapa penelitian, saudara kandung anak autistik juga mengalami gangguan autistik. Sindrom *X-fragile* atau keadaan patahnya kromosom X, diperkirakan juga terkait dengan kejadian gangguan autistik. Keadaan lain berupa munculnya beberapa tumor jinak dengan penurunan autosom dominan atau sklerosis multipel ditemukan pada frekuensi yang lebih tinggi pada anak gangguan autistik. Ibu yang berusia lanjut saat melahirkan, dan ibu yang diterapi dengan valproat atau thalidomide saat mengandung dapat meningkatkan risiko anak menderita ASD.^{1,2,3}

Valproat adalah terapi empiris bagi epilepsi generalisata. Valproat juga merupakan

lini utama terapi psikosis episode manik dalam gangguan bipolar. Penyakit neuropsikiatri yang dapat muncul pada ibu hamil ini akan meningkatkan penggunaan valproat pada ibu hamil dan memiliki hubungan dengan kejadian autisme pada anak yang dilahirkan.⁷

Isi

Data WHO menyatakan bahwa penyakit epilepsi diderita oleh sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. Terdapat sekitar 4-10 kasus per 1000 populasi umum, sementara pada negara dengan pendapatan yang rendah sampai menengah meningkat menjadi 7-14 kasus per 1000 populasi.⁸ Berdasarkan data Departemen Kesehatan United States, terdapat 500.000 wanita dengan epilepsi yang berusia produktif, dan bahwa setiap tiga sampai lima anak lahir dari wanita dengan epilepsi dari 1000 kelahiran.⁹ Sementara, data mengenai jumlah kasus di Indonesia masih belum dipastikan. Penyakit lain yang membutuhkan terapi valproat adalah gangguan bipolar. Insidensi gangguan bipolar berkisar antara tiga sampai sepuluh kasus per 100.000 populasi dengan prevalensi seumur hidup mencapai 3-7%. Usia puncak gangguan bipolar pada wanita adalah 12-30 tahun yang merupakan usia reproduktif aktif. Periode prevalensi ini tidak berbeda antara wanita yang hamil maupun tidak hamil. Kemunculan episode mania dan depresi selama kehamilan, diperkirakan 25-30% dan terdapat peningkatan angka rekurens selama kehamilan pada pasien yang berhenti meminum obat *mood stabilizer*.¹⁰

Tingginya kasus epilepsi dan gangguan bipolar yang salah satu pilihannya adalah valproat, akan meningkatkan penggunaan obat yang kerjanya memodulasi neurotransmitter GABA ini.⁷ Valproat merupakan salah satu obat yang menimbulkan efek samping berupa malformasi kongenital mayor dan beberapa efek terhadap neonatus jika diberikan kepada wanita yang sedang mengandung. Efek samping tersebut antara lain adalah spina bifida, dan beberapa *neural tube defects* lain.¹⁰ Efek samping lain yang dicurigai berhubungan dengan penggunaan valproat selama kehamilan adalah kejadian autisme pada anak.⁷

Autisme termasuk dalam kategori gangguan perkembangan pervasif yang dikarakteristikan dengan penyimpangan interaksi sosial timbal-balik, keterampilan komunikasi yang terlambat dan menyimpang,

serta kumpulan aktivitas dan minat yang terbatas. Tepatnya, kriteria penegakan diagnosis autisme menurut ICD-10 dan DSM-V adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Autisme Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V)*¹¹

Memenuhi kriteria A, B, C, dan D (masa kini ataupun pada masa lampau)
<p>A. Hendaya persisten pada komunikasi dan interaksi sosial dalam semua konteks, tidak berdasarkan keterlambatan perkembangan umum, yang bermanifestasi dari 3 hal berikut</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hendaya pada hubungan timbal balik secara emosional dan sosial 2. Hendaya pada perilaku komunikasi non-verbal yang digunakan untuk interaksi sosial 3. Hendaya dalam mengembangkan dan mempertahankan hubungan sebaya sesuai tingkat perkembangan <p>B. Pola perilaku, minat, dan aktivitas stereotipik berulang dan terbatas yang bermanifestasi setidaknya 2 dari hal berikut</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stereotip atau pengulangan dalam bahasa, gerakan motorik, ataupun penggunaan suatu objek. 2. Kepatuhan terhadap rutinitas, pola ritual, kebiasaan verbal ataupun non-verbal atau sangat kesulitan terhadap perubahan. 3. Sangat kaku, memiliki ketertarikan tetap terhadap sesuatu sehingga terlihat abnormal dalam segi intensitas ataupun tingkat konsentrasi. 4. Reaksi yang kurang atau berlebihan terhadap rangsang sensoris ataupun ketertarikan tidak biasa dari rangsangan sensoris lingkungan. <p>C. Gejala harus muncul pada usia dini (semuanya tidak akan muncul, sampai saat tuntutan sosial melebihi kapasitas yang terbatas).</p> <p>D. Keseluruhan gejala membatasi dan mengganggu secara fungsional setiap hari.</p>

Diperbaharuinya kriteria diagnosis autisme ini menunjukkan bahwa gangguan perkembangan pervasif perlu untuk didiagnosis dengan tepat mengingat angka prevalensi yang meningkat setiap tahunnya, tingkat biaya sosial yang dikorbankan, serta dampak besar lain terhadap kehidupan keluarga. Sejak dideskripsikan pertama kali oleh Hans Asperger pada 1938 dan Leo Kanner pada 1943, penelitian tentang etiologi, faktor pencetus,

dan faktor risiko autisme menjadi prioritas utama. Namun, etiologi dan proses molekular yang berperan belum dapat dipahamu dengan pasti walaupun telah hampir 70 tahun berlalu sejak kasus pertama muncul. Faktor lingkungan seperti virus, bakteri, obat, dan lain-lain diketahui memiliki peran dalam fase kritis onset autisme, yaitu saat embriogenesis.⁷

Genetik merupakan peran penting dalam faktor risiko autisme, dan hal ini semakin didukung dengan teridentifikasinya penyakit terkait gen pada hampir 25% anak dengan autisme. Akan tetapi, sebagai faktor risiko yang dapat dikendalikan, faktor lingkungan yang berperan dalam autisme seperti paparan prenatal terhadap valproat dapat menjadi faktor yang dapat dimodifikasi.¹² Pada tahun 2013, studi berbasis populasi di Denmark melaporkan insiden kumulatif ASD selama 10 tahun terakhir yang mengalami peningkatan pada bayi yang lahir dari ibu yang mengonsumsi valproat selama hamil.¹³ Terdapat beberapa studi lain dari serial kasus dan penelitian retrospektif yang menunjukkan gangguan perkembangan saraf lebih banyak terjadi pada anak yang terpapar VPA (*valproat acid*).¹⁴

Komponen penyusun asam valproat adalah asam lemak yang disintesis sebagai analog asam valerik, ditemukan di *valeriana (Valleriana officinalis)* pada tahun 1882 yang pada masa tersebut digunakan sebagai zat pelarut organik. Efek anti-epileptik valproat ditemukan secara tidak sengaja oleh seorang peneliti dari Prancis, Pierre Eymard, yang menggunakan valproat sebagai zat pembawa dari zat lain yang aktifitas anti kejangnya sedang diteliti. Pierre juga menemukan bahwa valproat dapat mengatasi kejang yang diinduksi oleh pentylene-tetrazol pada tikus.⁷

Valproat (dipropilasetat, atau 2 propilpentanoat) digunakan dalam terapi bangkitan tonik-klonik umum primer dan kurang efektif terhadap bangkitan fokal. Valproat menyebabkan hiperpolarisasi potensial istirahat membran neuron akibat peningkatan daya konduksi membran untuk kalium. Efek antikonvulsif valproat antara lain didasarkan pada pertambahan kadar asam gama aminobutirat (GABA) di dalam otak. Valproat efektif terhadap epilepsi generalisati yakni bangkitan lena yang disertai oleh bangkitan tonik klonik. Sedangkan terhadap

epilepsi parsial lain, apapun jenis bangkitannya, efektivitas valproat kurang memuaskan.¹⁵

Valproat merupakan terapi lini pertama pada pasien yang memiliki keluhan kejiwaan sindrom bipolar episode manik bersama dengan obat pilihan lain yaitu lithium carbonat dan carbamazepine. Valproat juga dapat digunakan sebagai terapi profilaksis migrain.¹²

Toksitas terhadap valproat dapat menimbulkan gejala gangguan saluran gastrointestinal, gangguan sistem saraf, hati, ruam pada kulit, dan alopecia. Gejala gastrointestinal seperti anoreksia, mual, dan muntah terjadi pada 16% kasus. Efek terhadap SSP berupa kantuk, ataksia, dan tremor akan menghilang dengan diturunkannya dosis. Efeknya terhadap peningkatan aktivitas enzim mikrosomal hati sering berakibat fatal.¹⁵

Paparan prenatal terhadap obat-obatan anti-epilepsi berhubungan dengan meningkatnya risiko malformasi kongenital mayor yang terkait dengan dosis. Dinyatakan bahwa paparan prenatal terhadap sodium valproat (VPA) berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif pada anak yang terpapar, sehingga hal ini meningkatkan kewaspadaan mengenai efek jangka panjang paparan prenatal terhadap obat anti-epilepsi lainnya.¹⁶ Tidak terdapat peningkatan risiko pada anak yang lahir dari ibu yang mengkonsumsi obat anti konvulsan selain valproat, atau yang telah berhenti mengkonsumsinya sebelum hamil.¹³ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari hubungan antara paparan anti-konvulsan lain seperti karbamazepin, lamotrigin, fenitoin, dan fenobarbital dengan keterlambatan perkembangan neuron pada anak, namun Bromley *et al.* (2014) menyatakan bahwa data-data penelitian tersebut kurang signifikan, sehingga hasilnya kurang valid.¹⁶

Kasus pertama kemuculan efek samping valproat terhadap fetus dilaporkan pada tahun 1980, dua tahun setelah penggunaannya dilegalkan pada tahun 1978. Anak-anak yang terpapar dengan valproat selama di dalam kandungan memperlihatkan tanda *fetal valproat syndrome*. Kejadian ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1984 dengan karakteristik malformasi kongenital mayor dan minor serta keterlambatan dalam perkembangan perilaku. Kerusakan spesifik yang tampak pada *fetal valproat syndrome* adalah *neural tube defects*, *trigonocephaly*,

radial ray defect, gangguan paru, koloboma iris, IQ verbal yang rendah serta tanda-tanda *autism spectrum disorder*. Kasus ini dilaporkan terdapat pada beberapa pasangan saudara kandung dan muncul dengan derajat keparahan yang berbeda.⁷

Bromley *et al.* (2014) membandingkan beberapa hasil penelitian yang berkaitan dengan paparan valproat dan buruknya perkembangan neuron pada anak. Studi tersebut menyimpulkan bahwa risiko gangguan perkembangan neuron pada anak yang lahir dari ibu yang mengkonsumsi valproat selama hamil meningkat secara signifikan. Gangguan perkembangan yang dimaksud antara lain adalah ADS, gangguan bahasa, gangguan pengenalan lingkungan sekitar, dan skor IQ yang rendah. Anak yang terpapar valproat sebelum lahir menunjukkan skor IQ yang lebih rendah 8 sampai 10 angka dari IQ normal anak usia sekolah. Penurunan skor IQ ini tidak ditemukan pada anak yang terpapar obat anti-epilepsi lain selain valproat. Paparan prenatal valproat juga meningkatkan kasus ASD hingga enam sampai sepuluh kali lebih tinggi¹⁵ atau pada rentang 3 – 9% bahkan terdapat data hingga 8 – 15 %.¹⁶

Tabel 2. Karakteristik Perilaku Autisme pada Anak yang Terpapar Anti-Konvulsan di Dalam Rahim.⁷

Karakteristik	Persentase (%)
Interaksi sosial yang buruk	53
Kemampuan komunikasi yang buruk	49
Jangka konsentrasi yang singkat	46
Kepatuhan terhadap rutinitas	44
Bertepuk tangan	25

Mekanisme teratogenik obat ini masih belum diketahui secara pasti. Diperkirakan terdapat peran dari inhibisi valproat terhadap *histone deacetylase* (HDAC) yang dapat merubah ekspresi gen yang berhubungan. Teori lain menyebutkan bahwa valproat dapat meningkatkan kadar stres oksidatif fetus yang terfokus di otak fetus. Salah satu struktur yang terkena dampak adalah cerebellum. Hasil MRI pada pasien autisme memberikan gambaran penurunan ukuran cerebellum terutama lobulus vermal VI dan VII yang dibandingkan dengan kontrol. Keabnormalan ini diperkirakan merupakan hasil dari hipoplasia dari proses perkembangan dan bukan merupakan

penyusutan atau regresi setelah perkembangan maksimal tercapai.⁷

Menurut waktu terpaparnya valproat pada kehamilan, baik enam, tiga ataupun nol bulan sebelum kehamilan, ditemukan penurunan risiko ASD pada anak yang lahir dari ibu yang telah berhenti menggunakan valproat 30 hari sebelum kehamilan dibanding ibu yang masih menggunakan valproat selama hamil. Peningkatan risiko ASD ditemukan pada ibu yang menggunakan obat valproat pada trimester pertama dibanding trimester ketiga kehamilan.¹²

Dosis pemberian valproat sebagai terapi *maintenance* epilepsi adalah 3 x 200 mg per hari, dan jika perlu setelah 3 hari dosis dinaikkan menjadi 3 x 400 mg per hari dengan dosis harian lazim adalah 0,8 – 1,4 gram.^{9,15} Berdasarkan analisis Bromley *et al.* (2014), paparan valproat pada dosis lebih dari 800 – 1000 mg per hari akan meningkatkan risiko gangguan perkembangan neuron pada anak. Penelitian Nadebaum (2011) dan *The Nead Study* dalam Bromley *et al.* (2014) menyatakan bahwa dosis valproat yang tinggi akan berdampak langsung dengan rendahnya kemampuan bahasa pada anak, dan diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap manifestasi gangguan perkembangan neuron lainnya. Penentuan teratogenisitas valproat belum dapat ditentukan mengingat dosis tepat valproat yang dapat menimbulkan efek terhadap janin juga masih belum ditentukan hingga saat ini.¹⁶

Aspek monoterapi dan politerapi valproat juga diteliti. Salah satu studi mendapatkan hasil bahwa politerapi valproat memberikan efek samping yang lebih berat daripada monoterapi. Akan tetapi, data pendukung untuk pernyataan ini masih kurang signifikan, sehingga hal ini belum dapat dipastikan dan diharapkan karakteristik penelitian seperti ini sebaiknya tidak dilakukan karena akan menimbulkan variasi dan bias yang tinggi mengingat perbedaan pemberian terapi kejang di tiap negara.¹⁶

Pemberian valproat diindikasikan pada epilepsi dan berbagai gangguan neorologi lain, sehingga tidak mungkin untuk mengidentifikasi kelainan yang diderita pasien hanya dari resep yang ada. Tetapi, beberapa peneliti mengasumsikan penggunaan valproat adalah untuk terapi epilepsi. Risiko efek samping penggunaan valproat meningkat, baik pada

penggunaan untuk terapi epilepsi, maupun selain epilepsi, sehingga membuktikan bahwa efek biologis dari valproat yang meningkatkan risiko gangguan perkembangan neuron.^{10,12}

Penggunaan valproat pada ibu hamil yang memerlukan terapi epilepsi harus memperhatikan antara keuntungan dan efek samping yang mungkin timbul. Peningkatan risiko gangguan perkembangan neuron anak pada paparan prenatal valproat menuntut para dokter untuk menginformasikan dengan jelas hal ini sebelum pemberian terapi agar ibu dapat menentukan pilihannya dengan tepat. Jika telah terjadi paparan selama hamil terhadap valproat, anak tersebut harus di monitor agar diagnosis segera ditegakkan dan penatalaksanaan yang sesuai sedini mungkin diberikan.¹⁴

Ringkasan

Faktor lingkungan memiliki peran sebagai risiko terjadinya ADS pada anak. Paparan prenatal terhadap valproat merupakan salah satu faktor lingkungan yang diduga berperan dan dapat dimodifikasi. Valproat merupakan obat yang sering digunakan untuk terapi epilepsi dan gangguan bipolar. Penelitian menunjukkan bahwa anak-anak yang lahir dari ibu yang diterapi valproat untuk penyakit epilepsi mempunyai risiko yang lebih tinggi munculnya gangguan perkembangan neuron, seperti ADS, gangguan pengenalan lingkungan, gangguan bahasa dan skor IQ yang rendah. Paparan valproat menunjukkan penurunan skor IQ sebesar 8 – 10 angka dari IQ normal anak usia sekolah dan peningkatan risiko enam sampai sepuluh kali kejadian ADS pada anak.

Inhibisi valproat terhadap HDAC yang berperan dalam ekspresi gen, ataupun stress oksidatif yang diinduksi oleh valproat dan terfokus pada otak fetus diperkirakan merupakan mekanisme valproat menimbulkan gejala autisme pada anak. Namun mekanisme ini belum dapat dipastikan secara molekular.

Penggunaan valproat pada trimester pertama menunjukkan peningkatan risiko yang bermakna dibandingkan dengan penggunaan pada trimester ketiga kehamilan. Tidak terdapat hubungan antara monoterapi atau politerapi valproat yang menimbulkan dampak kelainan yang lebih buruk. Dosis tepat valproat yang dapat menimbulkan gangguan perkembangan neuron belum dapat

ditentukan, namun penelitian menunjukkan penggunaan valproat lebih dari 800 – 1000 mg per hari akan lebih meningkatkan risiko gangguan ini pada anak.

Simpulan

Terdapat peningkatan risiko terjadinya ADS pada anak yang terpapar valproat saat di dalam kandungan.

Daftar Pustaka

1. CDC, autism spectrum disorder (ASD) [internet]. Atlanta: Center for Diseases Control and Prevention; 2016 [diakses tanggal 9 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism.htm>
2. Sadock, Benjamin J dan Viginia A. Sadock. Buku ajar psikiatri klinis. Jakarta: EGC; 2010.
3. Marcdante, Karen J., Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson, Richard E. Behrman. Nelson ilmu kesehatan anak. Edisi ke-6. Indonesia: Elseiver; 2014.
4. YPAC, buku pedoman penanganan dan pendidikan autisme YPAC [internet]. Jakarta: Yayasan Pembinaan Anak Cacat; 2013 [diakses tanggal 9 April 2016]. Tersedia dari: <http://ypac-nasional.org/download/BUKU%20PENANGANAN%20dan%20Pendidikan%20Autis%20di%20YPAC%207April.pdf>
5. Mashabi NA, Tajudin NR. Hubungan antara pengetahuan gizi ibu dengan pola makan anak autis dalam hubungan skor frekuensi diet bebas gluten bebas casein dengan skor perilaku autis [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2013.
6. WHO. Autism spectrum disorders & other developmental disorders from raising awareness to building capacity. Switzerland: World Health Organization; 2013.
7. Gottfried, Carmem, Victorio B J, Diego B, Geancarlo Z, Roberta S, et al. Valproic acid in autism spectrum disorder: from an environmental risk factor to a reliable animal model. *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders*. 2013; 1(8):143-63.
8. WHO. Epilepsy. Switzerland: World Health Organization; 2016.
9. Gedzelman, Evan dan Kimford J. Meador. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Drug Sal*. 2012; 3(2): 71-87.
10. Epstein, Richard A., Katherine M Moore, William V Bobo. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Dovepress*. 2015; 7(1): 7-29.
11. Kaufmann, Walter E. DSM-5: The new diagnostic criteria for autism spectrum disorders symposium. Department of Neurology Boston Children's Hospital: Harvard Medical School; 2012.
12. Christensen, Jakob, Therese K G, Merete J S, Diana S, Erik T P, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696–703.
13. Baxter, Peter, editor. Valproate and folic acid in pregnancy: associations with autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014; 56(7): 604.
14. Bromley, Rebecca L, George E M, Maria B, Christopher C, Jill C S, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;84(6):637–43.
15. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Farmakologi dan terapi. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2012.
16. Bromley, Rebecca, Jennifer W, Naghme A, Janette G, Anna S, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 10(1):1465-858.