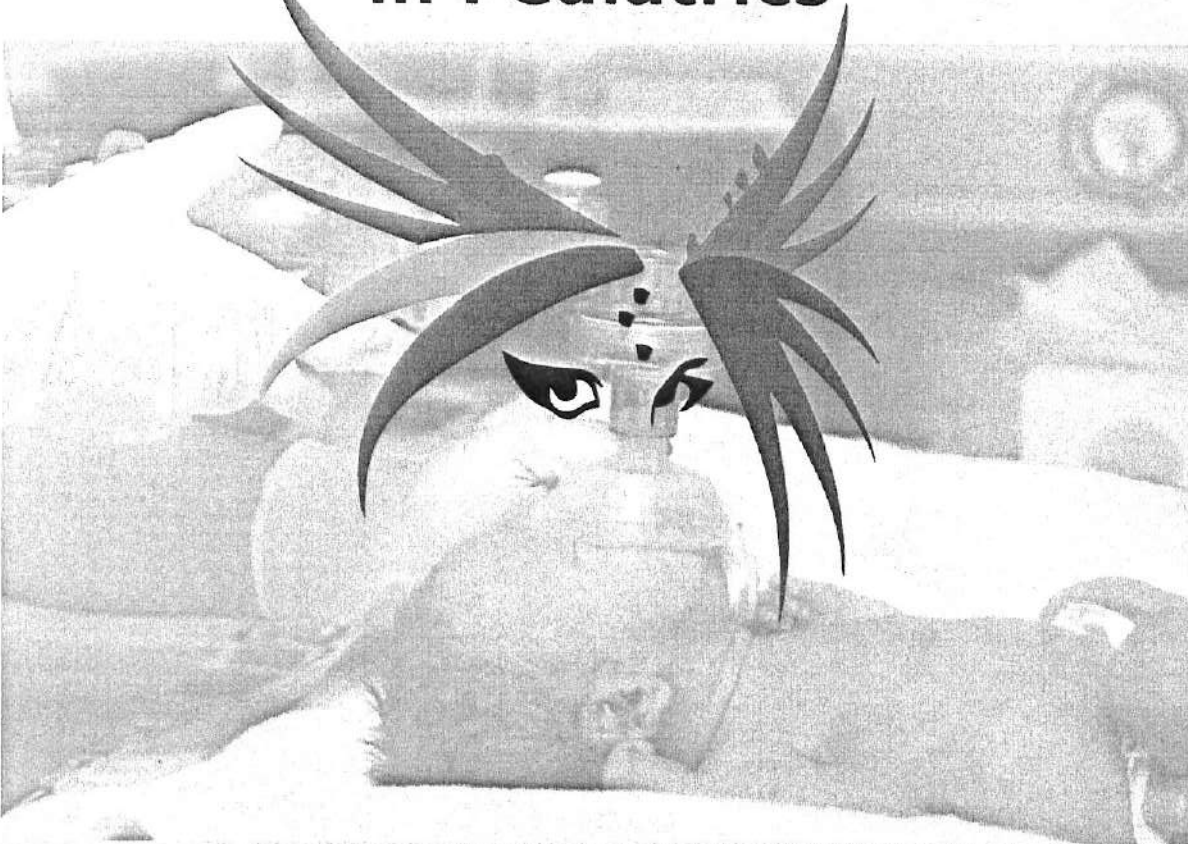




Jember Pediatrics Update on Science (JPeD'S)

**Ikatan Dokter Anak Indonesia
Cabang JATIM VI**

Daily Practice Emergency in Pediatrics



Jember, 28-29 Juli 2018

SUSUNAN PANITIA

Pelindung : Ketua IDAI Cabang Jatim

Penasehat : Ketua IDAI Cabang Jatim PERWAKILAN JATIM VI
Ketua IDI Cabang Jember
Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Jember
Direktur RSD dr. Soebandi Jember

Pengarah : Ketua UKK Neonatologi IDAI Jatim

Pelaksana

Ketua : dr. Ahmad Nuri, Sp.A

Wakil Ketua : dr. Lukman Oktadianto, Sp.A

Sekretaris : dr. Muhammad Reza, Sp.A

Bendahara : dr. Komang Ayu R.P., Sp.A

Seksi Sekretariat : dr. M. Ali Shodikin, Sp.A

Seksi Dana : dr. B. Gebyar T.B., Sp.A
dr. Ramzy S., Sp.A

Seksi Ilmiah : dr. Saraswati Dewi, Sp.A
dr. Yuliana, Sp.A

Seksi Acara : dr. Vonny Mariany D., Sp.A
dr. Ayu Eka Mila, Sp.A
dr. Rahmah Yasinta, Sp.A

Seksi Pameran : dr. Natalia Kristanti, Sp.A

Seksi Perlengkapan, Transportasi & Akomodasi : dr. Tegoeh Wibowo

Seksi Publikasi & Dokumentasi : dr. Manik Trisna A., Sp.A
dr. Hajeng, Sp.A

Seksi Konsumsi : dr. Apsari

DAFTAR PENULIS

Dr. I.G.M. Reza Gunadi Ranuh, dr., Sp.A(K)

*Divisi Gastroenterologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Martono T Utomo, dr., Sp.A(K)

*Divisi Neonatologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp.A

*Divisi Neurologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)

*Divisi Alergi Imunologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Arina Setyaningtyas, dr., M.Kes., Sp.A(K)

*Divisi Emergensi dan Rawat Intensif Anak Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Ery Olivianto, dr., Sp.A

*Divisi Respirologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Brawijaya/ RS Syaiful Anwar*

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	ii
Susunan Panitia	iii
Daftar Penulis	iv
Kolik Infantil Reza Gunadi Ranuh	1
Tatalaksana Muntah pada Bayi dan Anak Reza Gunadi Ranuh	13
Stabilisasi Pra-Rujukan pada Bayi <u>Martono T Utomo</u> , Kartika D Handayani, Dina Angelika, Mahendra TA, Sampurna, Risa Eka, Agus Harianto	29
Tatalaksana Bangkitan pada Anak dan Neonatus <u>Prastiya Indra Gunawan</u> , Darto Saharso	39
Tatalaksana Alergi Makanan pada Bayi dan Anak Anang Endaryanto	57
Tatalaksana Hiperpireksia pada Bayi dan Anak Arina Setyaningtyas	83
Tatalaksana Serangan Asma pada Anak Ery Olivianto	89

Tatalaksana Bangkitan pada Anak dan Neonatus

Oleh

Prastiya Indra Gunawan, Darto Saharso

*Divisi Neurologi Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK Univ Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Koresponden: prastiya_ig@yahoo.co.id

Abstrak

Bangkitan Status epileptikus (SE) termasuk salah satu kegawatdaruratan anak dengan angka mortalitas yang tinggi. Pengenalan aktivitas bangkitan, mobilisasi ke sentra kesehatan yang memadai, serta pemberian antikonvulsan secara cepat dan tepat sangat diperlukan. Telaah pustaka ini disusun untuk merangkum tata laksana emergensi SE dan bangkitan pada neonatus sesuai penelitian dan rekomendasi praktik terkini. Rekomendasi saat ini menekankan pentingnya algoritme terapi SE yang mencakup terapi lini pertama, kedua, hingga ketiga guna menghindari kegagalan terapi dalam situasi darurat. Pilihan yang termasuk penggunaan dosis anestesi yang agresif ketika dosis obat kedua telah dititrasi.

Kata Kunci: *Bangkitan Status epileptikus, anak, neonatus, kegawatdaruratan*

Abstract

Seizure in Status epilepticus is a pediatric emergency with high mortality rates. Early recognition of seizure, early mobilization to adequate health-center, and early anticonvulsant are warranted. This literature review is aimed to highlight the emergency treatment of SE and seizure in neonate due to current research and practice recommendation. Current guideline focus on SE algorithm which includes first-line, second-line, and third line of treatment in order to minimize treatment failure in emergency settings. More recent options have included aggressive anesthetic doses of medications while second-line medications are being titrated.

Keywords: *Status epilepticus, neonates, children, emergency.*

Pendahuluan

International League Against Epilepsy (ILAE) mendefinisikan status epileptikus (SE) sebagai aktivitas bangkitan yang berlangsung selama 30 menit terus-menerus, atau dua atau lebih bangkitan selama suatu periode waktu tertentu tanpa pemulihan pasien seutuhnya. Secara patologis, neuron hipokampus mulai mengalami kerusakan setelah bangkitan lebih dari 30 menit yang menetap.¹ Batasan dari definisi tersebut mengandung makna bahwa terapi tidak boleh ditunda sampai terjadi kerusakan patologis. Namun, definisi operasional terbaru menyatakan bahwa bangkitan lebih dari 5 menit sepertinya sulit akan berhenti sendiri sehingga harus segera diterapi. Dengan kata lain, terapi SE tidak boleh ditunda.²

Klasifikasi

Pada dasarnya, SE dapat diklasifikasikan menjadi *compulsive* atau *non-compulsive* SE. Status epileptikus umum atau *generalized convulsive status epilepticus* (GCSE) adalah bentuk yang paling sering dari SE. Sementara itu, *non-convulsive* SE (NCSE) dapat mengawali status konvulsi yang umum atau dapat terjadi pada status konvulsi sebagian.^{3,4}

Salah satu bentuk paling umum dari NCSE ialah *complex partial status epilepticus* (CPSE). Tipe SE ini pada mulanya bersifat fokal, tetapi akan menyebar dengan cepat ke bagian lain dari otak. Pasien dapat menunjukkan gejala bingung atau "*twilight state*" ditandai dengan perilaku aneh dan otomatisasi. Awalnya CPSE dianggap jinak, namun bukti penelitian yang lebih baru telah menunjukkan bahwa pengobatan yang agresif diperlukan untuk menghindari kerusakan seluler dan neuropsikologis jangka panjang.^{5,6}

Identifikasi pasien NCSE seperti ini menjadi penting, terutama setelah adanya laporan bahwa mayoritas pasien trauma kepala mengalami NCSE selama di ruang rawat intensif.⁵ Claassen⁵ menemukan adanya perubahan elektrogram bangkitan pada sepertiga pasien dengan perdarahan intraserebral melalui pemantauan EEG kontinu. Kejadian bangkitan pada perdarahan kortikal atau luas dapat berdampak pada prognosis yang lebih buruk.⁵

Jenis lainnya ialah mioklonik SE, yang bermanifestasi sebagai *multifocal myoclonus*. Hal tersebut terjadi setelah kerusakan neurologis berat, termasuk anoksia dan kelainan metabolik. Prognosis umumnya bersifat buruk, tetapi masih menjadi perdebatan mengenai apakah hal ini merupakan bentuk nyata dari SE atau petanda untuk kematian dan degenerasi neuron.⁶

Epidemiologi

Insidens SE di Amerika Serikat telah diperkirakan sekitar 60 kasus per 100.000 penduduk dengan angka kematian dari 9 pasien per 100.000 populasi.⁴ Angka tersebut relatif tinggi dibandingkan data lokal di RS dr Soetomo, Surabaya, yang hanya menemukan 71 kasus SE pada anak selama tahun 2009.⁷

Pola insidens SE umumnya bersifat bimodal, sebagian besar terjadi pada pasien umur kurang dari 1 tahun atau lebih dari 60 tahun. Namun, angka mortalitas bervariasi antara 7% pada kelompok anak hingga 28% pada orang tua. Angka mortalitas tersebut dipengaruhi oleh usia, durasi SE, dan penyebab yang mendasari. Prognosis buruk telah didokumentasikan pada kondisi pasca-anoksia global, stroke akut, trauma, infeksi, serta gangguan metabolik. Sebaliknya, pasien dengan alkohol atau lepas antikonvulsan, tumor, dan riwayat epilepsi sebelumnya memiliki hasil yang lebih baik.⁸

Patofisiologi

Kejadian SE diawali oleh stimulasi eksitasi neuron secara ekstentif, namun pada fase pemeliharaan (*maintenance*), supresi mediator asam aminobutirat (GABA) lebih dominan. Kegagalan untuk menekan fokus rangsang tersebut mungkin karena perkembangan perubahan isoform GABA, terutama pada bangkitan yang berkelanjutan. Secara klinis, fenomena perubahan isoform GABA dapat menjelaskan resistensi terhadap benzodiazepin selama SE. Di samping itu, SE dapat dipertahankan melalui rangsang eksitasi N-metil-D-aspartat (NMDA) yang memediasi stimulasi neuron. Antagonis NMDA telah diusulkan sebagai strategi farmakologis dalam pengobatan SE.⁹

Prinsip-prinsip Umum

Fokus utama pengobatan adalah penghentian bangkitan sesegera mungkin. Beberapa bukti menunjukkan bahwa mengendalikan bangkitan secara dini dapat meningkatkan luaran (*outcome*) klinis jangka panjang. Selain itu, bangkitan dapat resisten terhadap pengobatan apabila SE masih berlanjut.¹⁰

Pengobatan harus secepatnya dimulai setelah obat tersedia dengan rute apapun yang memungkinkan. Akses intravena sangat penting, tetapi dalam beberapa keadaan mungkin tidak bisa segera dilakukan terutama pada bayi. Beberapa obat dapat diberikan intramuskular, rektal, atau sublingual. **Tabel 1** memperlihatkan dosis obat yang dapat diberikan dengan rute yang

umum digunakan ketika akses intravena tidak segera tersedia. Evaluasi secara bersamaan identifikasi penyebab yang mendasari terjadinya bangkitan dan pengobatan komplikasi sekunder juga harus dimulai.¹⁰

Tabel 1. Dosis dan Rute Pemberian Obat Status Epileptikus

Nama Obat	Rute	Dosis
Lorazepam	Intravena	0,1-0,2 mg/kg awal
Diazepam	Intravena	0,15 mg/kg awal
Diazepam	Rektal gel	0,2-0,5 mg/kg awal
Midazolam	Intramuskular	0,07-0,3 mg/kg awal
Fenitoin	Intravena	20-30 mg/kg awal
Fosfenitoin	Intravena	20-30 EF/kg awal
Fosfenitoin	Intramuskular	500-1500 PE awal
Fenobarbital	Intravena	20-30 mg/kg awal
Valproat	Intravena	20 mg/kg awal
Levetiracetam	Intravena	1000-2500 mg awal

EF, ekuivalen fenitoin.

Prinsip Manajemen

Manajemen SE anak sesuai prinsip bantuan hidup (*life support*). Manajemen jalan napas pertama-tama dilakukan dengan memposisikan pasien, diikuti ventilasi yang adekuat. Ventilasi dengan *bag-mask* dengan tambahan oksigen biasanya adekuat untuk menghindari hipoksia. Namun perlu diwaspadai, bangkitan berkepanjangan dapat menyebabkan obstruksi jalan napas akut dan risiko tinggi aspirasi. Akses intravena memang penting untuk pemberian obat, tetapi relatif sulit pada pasien bangkitan. Oleh sebab itu, obat sebaiknya diberikan secara intramuskular atau sublingual apabila akses intravena belum terpasang.¹

Pada prinsipnya, obat-obat yang diberikan untuk SE dapat mengganggu hemodinamik sehingga obat-obatan SE idealnya diberikan sesegera mungkin. Studi membuktikan, implementasi protokol standar dapat mempersingkat waktu pengendalian aktivitas bangkitan.²

EEG darurat diputuskan secara klinis dan sering didasarkan pada sumber daya yang tersedia di rumah sakit. Apabila semua tanda klinis SE dapat dihilangkan segera dengan obat line pertama atau kedua, maka aktivitas bangkitan berkelanjutan jarang terjadi. Namun, pengobatan berkepanjangan dan adanya tanda kemungkinan aktivitas bangkitan yang tersamar memerlukan evaluasi EEG yang cepat. Ketika monitoring EEG

tidak tersedia dan ada kemungkinan pasien dalam keadaan NCSE, beberapa pakar menganjurkan pemberian anestesi kerja pendek hingga fase pemantauan (*monitoring*). Keputusan untuk melakukan anestesi tersebut harus mempertimbangkan efek samping yang mungkin terjadi.¹

Pengobatan Farmakologis

Pengobatan lini pertama

Benzodiazepin merupakan pengobatan lini pertama dan yang utama pada SE. Obat tersebut bekerja dengan menstimulasi subunit reseptor GABA sehingga terjadi inhibisi transmisi neural melalui kanal klorida dan membran sel menjadi hiperpolar. Pada dosis tinggi, fungsi benzodiazepin sama dengan fenitoin.¹¹

Terdapat tiga jenis benzodiazepin yang sering digunakan dalam pengobatan SE: diazepam, lorazepam, dan midazolam. Setiap obat memiliki sedikit perbedaan dan rute pemberian. Diazepam mencapai konsentrasi tinggi di otak dengan awitan (*onset*) 30 detik. Kendati demikian, karena sifatnya yang larut lemak, obat ini juga gampang terdistribusi, kadarnya dalam otak relatif cepat menurun, efektivitas klinis hanya 20 menit, serta angka kekambuhannya juga tinggi. Bila diazepam digunakan sebagai terapi lini pertama, maka akan diperlukan tambahan obat lini kedua.¹¹

Midazolam bukan pilihan pertama untuk SE, tetapi biasa digunakan untuk infus kontinu dalam penanganan SER. Midazolam juga dapat diberikan pada keadaan akut, telah dipakai secara luas, dan memiliki banyak rute untuk masuk ke tubuh pasien, seperti intramuskular, rektal, sublingual, bukal, dan nasal. Midazolam bisa dipakai pada rawat jalan, serta mudah digunakan oleh orang tua. Akan tetapi, waktu paruh midazolam relatif pendek dan angka kekambuhannya cukup tinggi.¹² Penelitian Gunawan PI, *et al*^{11,12} di RSUD Dr Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa midazolam intramuskular dan intranasal efektif untuk digunakan pada bangkitan akut.

Lorazepam merupakan obat benzodiazepin pilihan pertama untuk bangkitan tunggal ataupun status epileptikus. Waktu awitannya sedikit lebih lambat, kurang lebih dua menit, tetapi lebih tidak larut lemak dibanding diazepam, namun mampu bertahan hingga 12 jam. Penelitian yang dilakukan *Veteran Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group* menunjukkan, kontrol bangkitan yang baik dapat dicapai dengan lorazepam, meski tidak ditemukan hasil yang berbeda jauh dibandingkan benzodiazepin lainnya. Efek samping hipotensi pada lorazepam lebih rendah, dan umumnya mampu

Istilah SER digunakan bila dosis awal standar antibangkitan tidak mampu menghentikan bangkitan. SER terjadi pada sepertiga pasien yang diobati sebagai SE. Persentase tinggi tersebut mungkin disebabkan oleh keterlambatan terapi. Beberapa peneliti berpendapat SER dapat dicegah dengan pengobatan yang lebih dini dan lebih agresif.¹⁶

Midazolam merupakan benzodizepin kerja pendek yang dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk SER. Obat ini memang cepat menginduksi dan memiliki efek samping kardiorespiratorik lebih jarang daripada propofol maupun barbiturat kerja pendek. Dosis awal 0,2 mg/kg dilanjutkan dengan dosis rumatan 0,05 hingga 0,2 mg/kg/jam. Suatu penelitian yang membandingkan kerja midazolam dengan propofol pada SER menunjukkan bahwa midazolam lebih unggul.¹⁷

Propofol merupakan obat anestetik non-barbiturat kerja pendek yang digunakan untuk induksi. Keunggulannya adalah induksi dan eliminasi yang cepat. Propofol mudah ditemukan di semua instalasi gawat darurat maupun ruang rawat intensif. Dosis awalnya 3-5 mg/kg dengan rumatan 1-15 mg/kg/jam. Penggunaan pada anak merupakan kontraindikasi *black box* karena bisa menyebabkan asidosis metabolik yang berujung pada hipotensi, rabdomiolisis, dan hiperlipidemia. Sindrom tersebut diduga akibat kekurangan enzim mitokondria.¹⁷

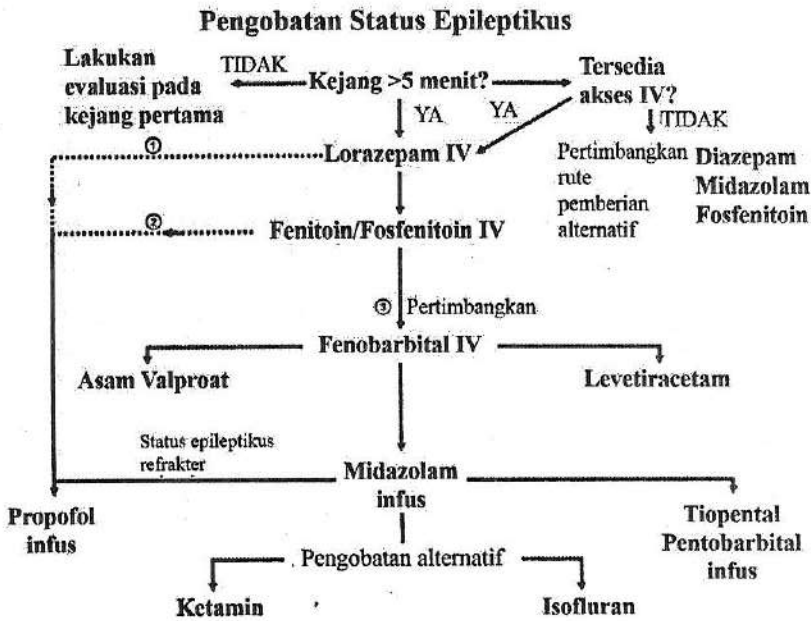
Pentobarbital merupakan barbiturat kerja pendek yang sering digunakan pada SER. Obat tersebut diberikan dengan dosis awal 5-15 mg/kg selama 1 jam, yang dilanjutkan dengan kecepatan 0,5-15 mg/kg/jam. Pentobarbital sebenarnya memiliki lama kerja pendek, namun pada penggunaan terdahulu, lama kerjanya akan memanjang hingga mendekati fenobarbital. Pentobarbital memiliki efek samping kardiovaskular yang relatif tinggi, dan seringkali membutuhkan pemberian vasopresor. Semua jenis barbiturat memiliki sifat immunosupresif dan dapat meningkatkan infeksi nosokomial.¹⁰

Pengobatan Status Epileptikus

Tujuan pengobatan ini adalah penghentian bangkitan sesegera mungkin. Pengobatan juga harus memperhitungkan pencegahan kekambuhan, mencari penyebab dan mengobati semua komplikasi yang terjadi. Sumber daya yang terlibat antara lain tenaga keperawatan, farmasi, tim kegawatdaruratan, dan/atau staf medis yang lain.¹⁸ Pendekatan terapi dan diagnosis dilakukan secara runut, seperti yang terlihat pada **Gambar 1**.

K
E
J
A
N
G

B
E
R
L
A
N
J
U
T
↓



Gambar 1. Algoritme Penanganan Status Epileptikus
 (Sumber: Manno EM, *et al.* Neurohospitalist. 2011;1(1):23-31)
 Terapi dapat diberikan pada beberapa jalur yang berbeda untuk terminasi bangkitan yang paling cepat.

Lorazepam adalah obat dari golongan benzodiazepin yang dipilih sebagai terapi permulaan dalam kasus bangkitan karena farmakokinetik dan keamanannya. Dosis permulaan 4-10 mg intravena; namun dapat diberikan 0,1-0,2 mg/kg jika bangkitan tidak berhenti dalam 2-3 menit. Diazepam atau midazolam dapat juga diberikan tetapi jika menggunakan obat ini akan membutuhkan tambahan obat lini kedua. Jika tidak ada akses intravena, benzodiazepin per rektal, sublingual, atau intramuskular dapat diberikan. Kondisi tersebut serupa dengan fosfenitoin yang dapat diberikan intramuskular sambil menunggu akses intravena tersedia.¹⁹ Penggunaan benzodiazepin perlu diantisipasi dengan manajemen jalan napas yang baik, jika perlu lakukan intubasi. Jika bangkitan masih berlanjut, sangat direkomendasikan untuk terapi RSE (lihat jalur 1 pada **Gambar 1**).¹⁹

Alternatif kedua adalah dengan memberikan obat lini kedua untuk terapi RSE (jalur 2, **Gambar 1**). Pilihan ini banyak dipilih oleh beberapa peneliti untuk menghindari prosedur intubasi pada kondisi depresi napas akibat penggunaan benzodiazepin. Pada prinsipnya, para pakar menganjurkan agar tidak terjadi keterlambatan penanganan bangkitan hanya karena menunggu ketersediaan obat lini kedua untuk mencegah tindakan intubasi. Kelompok peneliti yang mendukung hal tersebut berpendapat bahwa penggunaan obat lini kedua dan ketiga akan menurunkan efektifitas terapi SE.¹⁹

Pilihan ketiga adalah segera memberikan dosis awal fenobarbital jika pemberian obat lini kedua belum juga memberikan tanda perbaikan (lihat jalur 3, **Gambar 1**). Mayer, *et al*¹⁶ berpendapat bahwa inefektivitas obat lini kedua dan ketiga mungkin mencerminkan keterlambatan terapi yang diberikan untuk mengontrol bangkitan dan lebih sulit untuk dilakukan.¹⁶

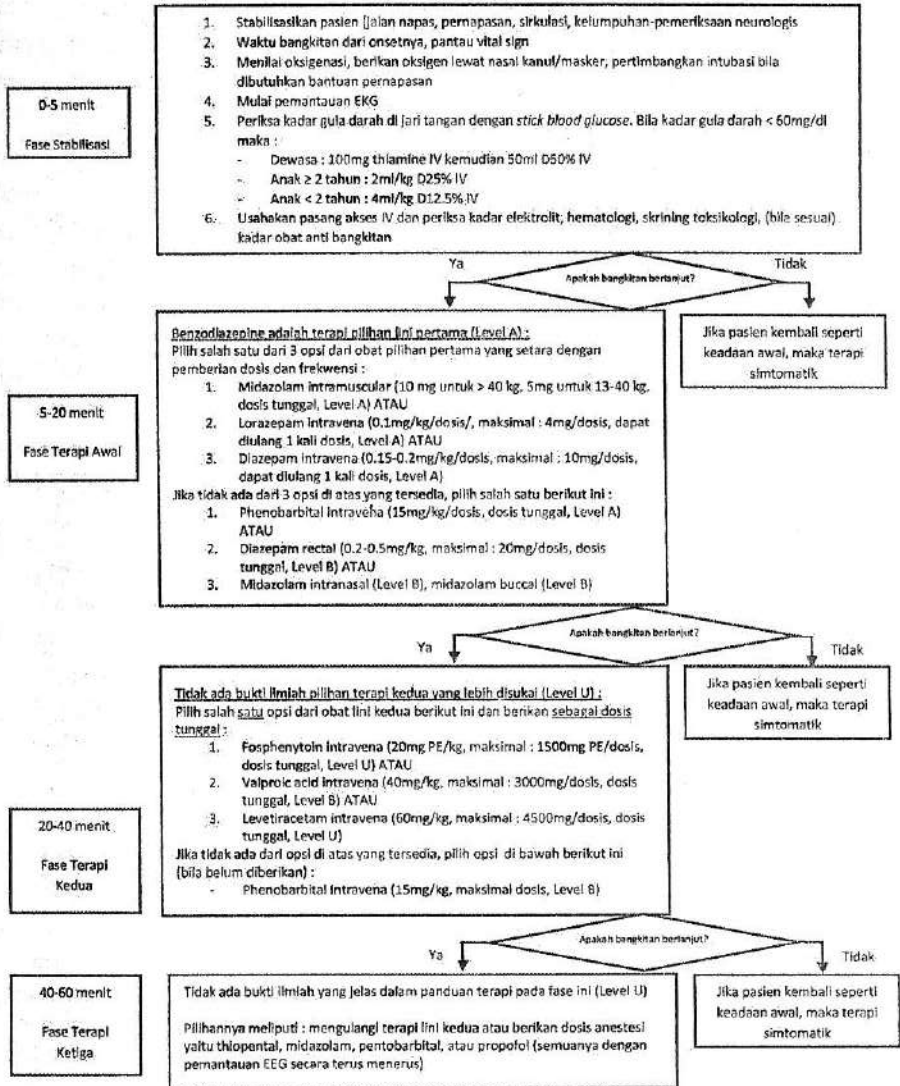
Jika pengobatan lini kedua dan ketiga tidak efektif, maka algoritme terapi pindah ke jalur untuk RSE. Hal ini membutuhkan pemantauan EEG dan titrasi obat anestesi. Opini yang menyarankan terapi berkepanjangan dengan propofol, dibandingkan midazolam, sudah mulai ditinggalkan. Kendati demikian, perbandingan penggunaan kedua macam obat tersebut belum pernah diteliti secara luas.¹⁶

Hingga saat ini, terapi optimal RSE masih menyisakan sejumlah pertanyaan, misalnya tentang kedalaman induksi obat anestesi. Pada kenyataannya, penggunaan obat biasanya dititrasi untuk menekan gambaran 'burst' pada EEG. Smith dan Bleck²⁰ berpendapat bahwa semua jenis

bangkitan harus ditekan dan semua terapi dianggap belum adekuat apabila belum tampak gambaran 'flat line' pada EEG.²⁰

Time Line

Intervensi untuk Instalasi Gawat Darurat, rawat inap, atau fasilitas kesehatan tingkat pertama dengan tenaga paramedis yang telah terlatih



Gambar 2. Algoritma pengobatan yang dianjurkan untuk status epileptikus

Sumber : Glauser T et al, *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48-61.

Manajemen Bangkitan Neonatal

Dua aspek harus dipertimbangkan dalam pengobatan bangkitan neonatal: pengobatan bangkitan itu sendiri dan pengobatan sesuai etiologi yang mendasari. Bangkitan neonatal membutuhkan terapi darurat, karena bangkitan dapat mempengaruhi keluaran jangka panjang pada bayi. Selain itu, terapi khusus berdasarkan etiologi penting untuk mencegah cedera otak lebih lanjut. Menstabilkan kondisi umum bayi diperlukan sebelum memulai pengobatan. Jalan napas dan akses ke sistem peredaran darah harus memadai pada awal dimulainya pengobatan.

Terapi khusus berdasarkan etiologi lebih disukai. Hal ini terutama untuk bangkitan yang terkait dengan gangguan metabolik akut termasuk hipoglikemia dan hipokalsemia, dan yang terkait dengan sistem saraf pusat atau infeksi sistemik seperti meningitis bakteri, sepsis, dan infeksi herpes simplex. Kelainan metabolik yang jarang namun dapat diobati seperti *pyridoxine dependency*, *folinic acid-responsive seizures*, dan gangguan transportasi glukosa juga harus dipertimbangkan sebelum diberikan pengobatan antiepilepsi. Kecuali apabila etiologi yang mendasarinya ditangani dengan tepat, bangkitan neonatal tidak akan dikontrol oleh pengobatan dengan obat antiepilepsi. Sehingga prosedur diagnostik, termasuk kimia darah, skrining metabolik, kultur bakteri, studi virologi seperti *polymerase chain reaction*, dan neuroimaging, harus dilakukan untuk menentukan etiologi yang mendasarinya. EEG konvensional kemungkinan juga bisa membantu.

Pengobatan dengan obat antiepilepsi dapat dipertimbangkan hanya setelah tersedia bantuan untuk sistem pernapasan dan sirkulasi dan terapi khusus berdasarkan etiologi telah teridentifikasi. Tipe bangkitan (epilepsi versus nonepilepsi), jika memang benar epilepsi, durasi bangkitan dan keparahan harus dipertimbangkan sebelum memutuskan apakah akan memulai pengobatan antiepilepsi. Obat antiepilepsi harus digunakan untuk mengobati bangkitan neonatal yang disebabkan oleh epilepsi dan bukan yang nonepilepsi, sebab pengobatan ini tidak efektif untuk kejadian paroksismal nonepilepsi. Hal ini menunjukkan bahwa iktal EEG/perekaman aEEG harus dilakukan untuk menentukan apakah bangkitannya epilepsi atau nonepilepsi sebelum memulai pengobatan dengan obat antiepilepsi.

Tidak perlu untuk mengobati semua bangkitan neonatal akibat epilepsi, karena beberapa ada yang berlangsung singkat, jarang, dan sembuh dengan sendirinya. Secara teoritis, pengobatan antiepilepsi tidak dibenarkan pada bayi dengan bangkitan yang dapat sembuh dengan sendirinya. Namun, tidak selalu mudah untuk menentukan apakah ini bangkitan yang dapat

sembuh dengan sendirinya pada masing-masing individu selama beberapa jam pertama setelah onset bangkitan. Pengobatan yang berlebihan dapat terjadi selama periode akut, terutama ketika bangkitan terkait dengan tanda-tanda vital yang memburuk seperti bradikardia, hipotensi, dan desaturasi. Namun, bahkan di beberapa kasus ini, pengobatan kronis yang tidak perlu dengan obat antiepilepsi harus dihindari.²¹

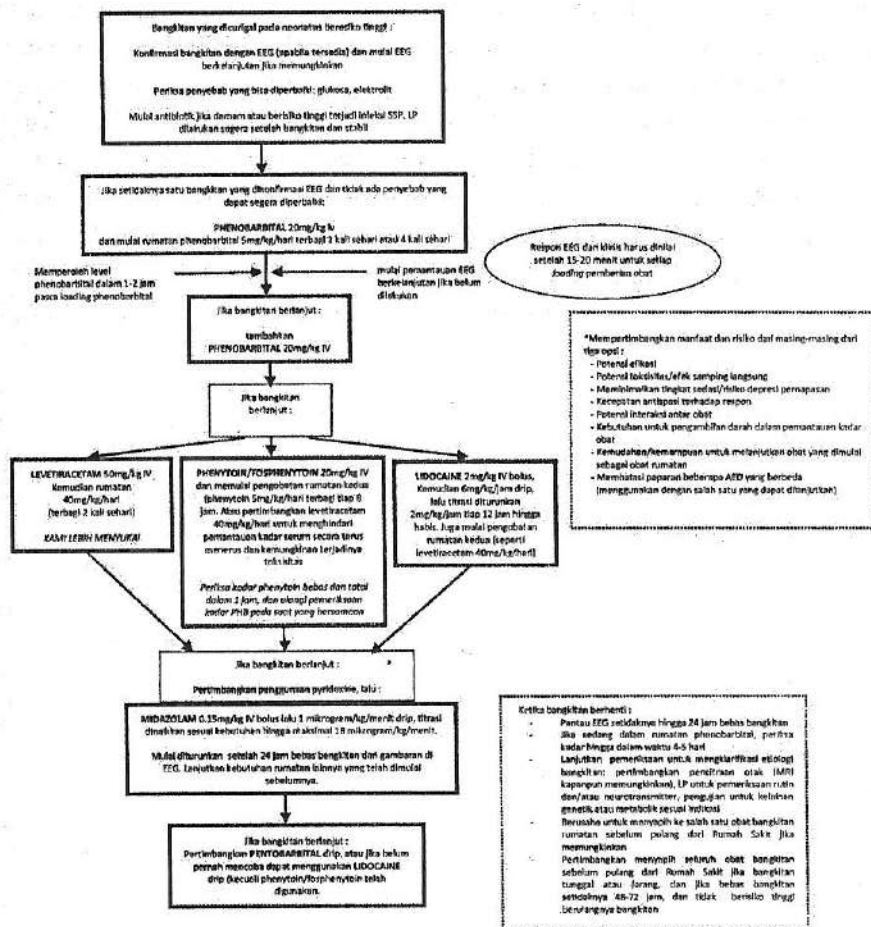
Efikasi pengobatan harus dievaluasi oleh EEG secara terus-menerus /pemantauan aEEG. Subklinis bangkitan sangat umum setelah bangkitan dengan manifestasi klinis terkontrol oleh pengobatan antiepilepsi. Ini membuat pengobatan antiepilepsi untuk bangkitan neonatal menjadi lebih rumit. Tidak ada yang bisa menentukan khasiat pengobatan antiepilepsi tanpa EEG secara terus-menerus /pemantauan aEEG. Untuk alasan ini, bukti efektivitas obat antiepilepsi terbatas. Glass et al, menyelidiki pada bangkitan neonatal yang didiagnosis secara klinis berhubungan dengan keluaran *neurodevelopmental* pada bayi dengan hipoksia iskemia setelah mengontrol bangkitan dan tingkat keparahan cedera otak yang terlihat pada MRI. Bayi dengan bangkitan neonatal memiliki hasil motorik dan kognitif yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang tidak bangkitan. Mereka menyimpulkan bahwa bangkitan neonatal pada bayi yang lahir dengan asfiksia berhubungan dengan keluaran *neurodevelopmental* yang buruk, tidak tergantung pada keparahan cedera otak akibat hipoksia-iskemik.²² Kwon et al melaporkan hasil yang berlawanan. Mereka menganalisis hubungan antara bangkitan neonatal dan keluaran pada usia 18 bulan. Saat penyesuaian dibuat untuk studi pengobatan dan tingkat keparahan ensefalopati, bangkitan tidak berhubungan dengan kematian, cacat sedang atau berat, atau nilai yang lebih rendah pada Bayley Skor Indeks Perkembangan Mental pada 18 bulan kehidupan.²³ Kedua studi ini memiliki kekurangan substansial, bangkitan yang didiagnosis berdasarkan pengamatan klinis, dimana pada beberapa penelitian telah terbukti tidak cukup dan tidak benar. Untuk memperjelas efektivitas obat-obatan antiepilepsi, studi berdasarkan EEG secara terus-menerus/ pemantauan aEEG merupakan hal yang sangat penting.

Tidak jelas sebenarnya apakah bangkitan subklinis harus diobati. Van Rooij et al. mempelajari apakah pengobatan segera pada bangkitan klinis dan subklinis menghasilkan pengurangan total durasi bangkitan dan penurunan cedera otak pada MRI. Durasi rata-rata pola bangkitan adalah 196 menit dalam kelompok di mana subklinis bangkitan diobati berdasarkan pemantauan aEEG, dibandingkan dengan 503 menit pada kelompok di mana

tidak dilakukan pemantauan aEEG. Ada hubungan yang signifikan antara durasi pola bangkitan dan skor MRI dalam regresi linier yang didapatkan hanya pada kelompok kedua. Mereka menyimpulkan bahwa ada kecenderungan untuk pengurangan durasi bangkitan dan keparahan cedera otak ketika bangkitan klinis dan subklinis diobati.²⁴ Di sisi lain, Freeman menyatakan perhatian yang kuat untuk penerapan pemantauan aEEG untuk mendeteksi bangkitan subklinis.²⁵ Saat ini, efektivitas obat untuk pengobatan bangkitan pada bayi baru lahir belum ditetapkan. Oleh karena itu, konsekuensi dari pengenalan EEG otomatis untuk mendeteksi subklinis bangkitan neonatal cenderung mirip dengan yang terlihat setelah pengenalan pemantauan jantung janin selama persalinan. Freeman memperingatkan para klinisi untuk berhati-hati terhadap konsekuensi yang tidak diinginkan. Indikasi untuk pengobatan antiepilepsi harus tergantung pada etiologi bangkitan neonatal. Bangkitan subklinis dengan gejala akut seperti cedera otak hipoksik-iskemik cenderung sembuh dengan sendirinya dan mungkin tidak memerlukan pemberian obat antiepilepsi tambahan. Di sisi lain, bangkitan subklinis seperti malformasi otak harus ditangani dengan benar, karena bangkitan ini dapat diklasifikasikan sebagai ensefalopati epilepsi.

Juga tidak jelas apakah gejala motorik paroksismal non-epilepsi harus diobati. Berbagai jenis fenomena ini telah salah didiagnosis sebagai bangkitan karena epilepsi. Neonatologists mungkin menjadi marah ketika ahli syaraf bersikeras bahwa tidak ada pengobatan yang diperlukan dalam kasus ini. Secara rasional, pengobatan antiepilepsi tidak efektif atau berbahaya dan terapi khusus berdasarkan etiologi harusnya lebih disukai.

Pemilihan obat antiepilepsi juga menjadi masalah. Saat ini, tidak ada bukti yang menunjukkan obat antiepilepsi mana yang harus digunakan untuk bangkitan neonatal. Phenobarbital dan phenytoin sering digunakan sebagai obat awal di seluruh dunia. Namun, tidak ada agen yang tampaknya lebih efektif daripada yang lain, dan tidak seefektif pemikiran sebelumnya. Di Jepang, midazolam juga sering digunakan sebagai obat awal untuk bangkitan neonatal, tetapi keampuannya belum dievaluasi secara memadai.



Gambar 3. Algoritma pengobatan yang disarankan untuk bangkitan neonatal berulang.

Panah menunjukkan langkah berikutnya jika bangkitan yang dikonfirmasi dengan EEG sedang berlangsung (klinik atau subklinik).

Singkatan: CSF = cairan serebrospinal, SSP = sistem saraf pusat, EEG = electroencephalogram, IV = intravena, LP = pungsi lumbal, MRI = magnetic resonance imaging.

Sumber: Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. J Child Neurol 2013;28(3):351-64.

Kesimpulan

SE adalah kegawatdaruratan neurologis yang sering dihadapi di rumah sakit. Keberhasilan terapi tergantung dari ketersediaan sumber daya

dan kecepatan pemberian obat antikonvulsan. Dengan pilihan agen farmakologis saat ini, strategi terapi SE tetap mengutamakan pemberian obat sesegera mungkin dengan rute apapun yang tersedia saat ini. Pada beberapa kondisi tertentu, terapi SE refrakter memerlukan obat-obatan anestesi sebagai obat antikonvulsan. Diagnosis dan penatalaksanaan bangkitan neonatal merupakan tantangan masalah masa depan. Bangkitan neonatal harus didiagnosis berdasarkan temuan iktal EEG / temuan aEEG dan efikasi pengobatan harus dievaluasi menggunakan EEG/ aEEG. Untuk membuat pengobatan yang efektif, pemantauan menggunakan EEG / aEEG dan tindak lanjut jangka panjang diperlukan.

Daftar Pustaka

1. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9.
2. Fallahian F, Hashemian SMR. Critical management of status epilepticus. *J Clin Intensive Care Med* 2017;2:1-15.
3. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;s12028.
4. Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr*. 2017;93:84-94.
5. Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:1356-65.
6. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2009;72:744-9.
7. Gunawan PI. Etiology and outcome of status epilepticus in Dr Soetomo Hospital. *Pediatrica Indonesiana*. 2010;50(2):S282.
8. Waterhouse EJ. Epidemiology of status epilepticus. Dalam: Drislane FW, penyunting. *Status epilepticus: a clinical perspective*. New York: Humana Press; 2005. h.55-75.
9. Noe K, Manno EM. Mechanisms underlying status epilepticus. *Drugs Today*. 2005;41:257-66.
10. Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:508-18.
11. Gunawan PI, Rulian F, Saharso D. Comparison of intranasal midazolam and rectal diazepam as anticonvulsant in Children. *J Nepal Ped Soc*. 2015;35(2):116-21.
12. Gunawan PI, Kurniawan MR, Saharso D. The efficacy of intramuscular midazolam compared with rectal diazepam for anticonvulsant in children. *Pak Ped J*. 2015;39(4):217-21.
13. Treiman DM, Meyers PD, Walton N. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group a comparison of four treatments for generalized status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;339:792-79.
14. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. Dalam: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, penyunting. *Goodman & Gilman's The pharmacologic basis of therapeutics*. Edisi ke 10. New York: McGraw-Hill; 2001. h.521-47.
15. Kassala MY, Lobeck IN, Majid A, Xie Y, Farooq MV. Blood pressure changes after intravenous fosphenytoin and levetiracetam in patients after acute cerebral symptoms. *Epilepsy Res*. 2009;87:268-71.
16. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59:205-10.
17. Friedman JA, Manno EM, Fulgham JR. Propofol use in the neuro ICU. *J Neurosurg*. 2002;96:1161-2

18. Shih T, Bazil CW. Treatment of generalized convulsive status epilepticus. Dalam: Drislane FW, penyunting. Status epilepticus: a clinical perspective. New York: Humana Press; 2005. h.265-88.
19. Manno EM. Status epilepticus current treatment strategies. *Neurohospitalist*. 2011;1(1):23-31.
20. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Allredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48-61.
21. Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Chang Gung Med J* 2012;35:365-72.
22. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009;155:318-23.
23. Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Eherenkranz RA et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic ischeic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011;26:322-8.
24. Van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG; randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010;125:e358-66.
25. Freeman JM. Beware: the misuse of technology and the law of unintended consequences. *Neurotherapeutics* 2007;4:549-54.
26. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizure: a systematic review. *J Child Neurol* 2013;28(3):351-64.