

Continuing Education

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
ILMU KESEHATAN ANAK**



PENGARAH

M. Faizi, dr., SpA(K)

Prof. M. Sjaifullah Noer, dr., SpA(K)

Prof. Dr. Subijanto MS, dr., SpA(K)

Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), SpJP

Prof. Darto Saharso, dr., SpA(K)

Sjamsul Arief, dr., MARS, SpA(K)

Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K)

Dr. Irwanto, dr., SpA(K)

Dr. Alpha Fardah, dr., SpA(K)



PEDIATRIC EMERGENCIES: RESPONSIVENESS IN DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT

Diselenggarakan atas kerjasama
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
dan Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang Jawa Timur

Pediatric Emergencies: Responsiveness in Diagnostic and Management

Editor : Ahmad Suryawan
Dwiyanti Puspitasari
Risky Vitria Prasetyo

Diterbitkan oleh
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Cetakan Pertama 2018

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun
tanpa seijin penulis

Daftar Penulis

Anang Endaryanto

Divisi Alergi-imunologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Arina Setyaningtyas

Divisi Emergensi dan Rawat Intensif Anak
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Dina Angelika

Divisi Neonatologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Risa Etika

Divisi Neonatologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Prastiya Indra Gunawan

Divisi Neurologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Antonius Pudjiadi

Divisi Emergensi dan Rawat Intensif Anak
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Darto Saharso

Divisi Neurologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Neurinda Permata Kusumastuti

Divisi Emergensi dan Rawat Intensif Anak
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Soemakto

Komisi Etik
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)
Cabang Jawa Timur

Zahrah Hikmah

Divisi Alergi-imunologi
Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

Daftar Isi

Kata Pengantar Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya	iii
Kata Pengantar Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya	iv
Kata Pengantar Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak	v
Kata Pengantar Ketua Panitia	vi
Susunan Acara	vii
Daftar Penulis	ix
Daftar Isi	x
□ Mengurai Pelayanan Emergensi dan Rawat Intensif Anak di Indonesia Antonius H. Pudjiadi	1
□ Etiko Mediko Legal dalam Kegawatan Bayi dan Anak Soemakto	13
□ Segitiga Penilaian Pediatrik (<i>Pediatric Assessment Triangle</i>) Neurinda Permata Kusumastuti	33
□ Emergency Problems in Preterm Infants Risa Etika	45
□ Aspek Kegawatdaruratan Alergi Obat Anang Endaryanto	71
□ Pendekatan Diagnosis Kejang pada Bayi dan Anak Darto Saharso	117
□ Strategi Terapi Terkini Kejang pada Anak dan Neonatus Prastiya Indra Gunawan	137
□ Tata Laksana Kegawatan Alergi Obat Zahrah Hikmah	163
□ <i>Preterm Care Situation in Limited Facilities</i> Dina Angelika	189
□ Tata Laksana Gagal Napas pada Anak Arina Setyaningtyas	209
Daftar Buku Continuing Education	229
Syarat-Syarat Penulisan Kertas Kerja untuk Continuing Education (Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan)	256
Jadwal Pelayanan Poli Khusus Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya	258

STRATEGI TERAPI TERKINI KEJANG PADA ANAK DAN NEONATUS

Prastiya Indra Gunawan, Dian Pratamastuti, Darto Saharso

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 paper is aimed to highlight the emergency treatment of SE and seizure in neonate due to current research and practice recommendation. Current guideline focus on status epilepticus (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.

ABSTRAK

Kejang Status epileptikus (SE) termasuk salah satu kegawatdaruratan anak dengan angka mortalitas yang tinggi. Pengenalan aktivitas kejang, mobilisasi ke sentra kesehatan yang memadai, serta pemberian antikonvulsan secara cepat dan tepat sangat diperlukan. Tulisan ini disusun untuk merangkum tatalaksana emergensi SE dan kejang 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 dititiasi.

Kata Kunci: Kejang Status epileptikus, anak, neonatus, kegawatdaruratan.

PENDAHULUAN

International League Against Epilepsy (ILAE) mendefinisikan status epileptikus (SE) sebagai aktivitas kejang yang berlangsung selama 30 menit terus-menerus, atau dua atau lebih kejang selama suatu periode waktu tertentu tanpa pemulihan pasien seutuhnya. Secara patologis, neuron hipokampus mulai mengalami kerusakan setelah kejang 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 kejang 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 *convulsive* atau *non-convulsive* 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 kejang pada sepertiga pasien dengan perdarahan intraserebral melalui pemantauan EEG kontinu. Kejadian kejang 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 kejang 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 kejang sesegera mungkin. Beberapa bukti menunjukkan bahwa

mengendalikan kejang secara dini dapat meningkatkan luaran (*outcome*) klinis jangka panjang. Selain itu, kejang 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 kejang 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 EF/kg 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, kejang berkepanjangan dapat menyebabkan obstruksi jalan napas akut dan risiko tinggi aspirasi. Akses intravena memang penting untuk pemberian obat, tetapi relatif sulit pada pasien kejang. 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 kejang.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 lini pertama atau kedua, maka aktivitas kejang berkelanjutan jarang terjadi. Namun, pengobatan berkepanjangan dan adanya tanda kemungkinan aktivitas kejang 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 *Status Epileptikus Refrakter* (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, bukkal, 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 kejang akut.

Lorazepam merupakan obat benzodiazepin pilihan pertama untuk kejang 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 kejang 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 ditoleransi pasien dibandingkan diazepam. Namun, preparat lorazepam injeksi di Indonesia masih belum tersedia.¹³

Pengobatan lini kedua

Fenitoin atau fosfenitoin, obat dasar ester fosfatnya, dianggap sebagai pengobatan lini kedua yang paling sering digunakan pada SE. Fenitoin merupakan zat yang mirip barbiturat yang dapat mengontrol kejang dengan memperlambat waktu pemulihan kanal natrium yang diaktivasi oleh gelombang listrik. Fenitoin sangat mudah terikat oleh protein, dan hanya bentuk bebas yang aktif. Fenitoin dimetabolisme di hati dan memiliki farmakokinetik khusus. Obat-obatan yang mempengaruhi ikatan protein juga akan berdampak pada tingkat aktivitas fenitoin bebas. Oleh karena itu, kadar fenitoin harus dimonitor dengan ketat.¹³

Dosis awal fenitoin ialah 20 mg/kg, dan harus diberikan pada cairan yang tidak mengandung glukosa. Bila setelah dosis ini masuk kejang masih belum berhenti, dosis dapat ditambahkan 10 mg/kg. Secara farmakologis, pemberian fenitoin ditujukan hingga kadar supratherapeutik (25-30 µg/mL) sebelum mempertimbangkan obat tambahan lainnya. Kekhawatiran overdosis fenitoin sebenarnya terlalu berlebihan karena seluruh efek samping akan hilang setelah kadarnya dalam darah menurun. Pasien yang sudah pernah mendapat fenitoin sebelumnya sebaiknya diberi dosis awal separuh biasanya, apabila kadar fenitoin dalam darah tidak dapat diukur.¹⁴

Efek samping fenitoin umumnya berhubungan dengan sistem kardiovaskular, antara lain hipotensi, bradikardia, dan pemanjangan gelombang QT. Penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 10 mmHg merupakan temuan umum pada pasien yang memperoleh fosfenitoin. Hal tersebut seringkali diakibatkan oleh kecepatan infus (kecepatan maksimum 50 mg/menit) dan akan berkurang bila dilakukan penyesuaian kecepatan infus. Oleh sebab itu, penggunaan obat ini harus dilakukan pemantauan EKG berkesinambungan. Efek samping berbahaya lain dari fenitoin ialah nekrosis jaringan, apabila terjadi ekstrasvasasi obat.¹⁴

Fosfenitoin merupakan obat ester fosfat dari fenitoin yang dibuat untuk meringankan efek samping fenitoin. Obat ini larut air sehingga dapat diberikan intramuskular; umumnya diberikan hingga kecepatan 150 mg/menit. Dosis awalnya sama dengan fenitoin dan mungkin

memiliki efek samping kardiovaskular yang lebih ringan. Penggunaan fosfenitoin lebih dianjurkan karena dapat diberikan intramuskular, serta dapat diberikan dengan kecepatan lebih tinggi dan dengan efek samping yang lebih ringan. Fosfenitoin intramuskular belum diteliti pada status epileptikus.¹³⁻¹⁵

Beberapa obat lain yang dapat digunakan pada status epileptikus adalah asam valproat dan levetiracetam. Asam valproat merupakan asam lemak rantai pendek yang mengurangi kejang dengan memperlambat pemulihan kanal sodium yang dipengaruhi listrik dan dengan mempengaruhi metabolisme GABA. Asam valproat dapat diberikan secara intravena maupun per rektal. Dosis awal ialah 20 mg/kg intravena dengan kecepatan maksimal 6 mg/kg/menit. Dibandingkan antikejang lain, asam valproat lebih unggul karena tidak menimbulkan gangguan hemodinamik. Akan tetapi, penelitian yang menjabarkan efeknya pada status epileptikus masih sedikit. Ada satu penelitian yang menyebutkan bahwa asam valproat sama efektifnya dengan fenitoin pada status epileptikus. Karena asam valproat memiliki efek kardiovaskular penggunaannya pada SE dibatasi sebagai obat lini kedua, sebelum memberikan fenobarbital atau memulai pengobatan SER.¹⁴

Tabel 2. Pengobatan Intravena untuk Status Epileptikus Refrakter

Pengobatan	Dosis
Midazolam	Awal 0,2 mg/kg Rumatan 0,05 – 2 mg/kg/jam
Pentobarbital	Awal 5 – 15 mg/kg Rumatan 0,5 – 1 mg/kg/jam
Tiopental	Awal 75 - 125 mg Rumatan 1 – 5 mg/kg/jam
Propofol	Awal 3 – 5 mg/kg Rumatan 1 – 15 mg/kg/jam

Pengobatan lini ketiga

Fenobarbital dianggap sebagai pengobatan lini ketiga SE. Fenobarbital merupakan barbiturat dengan kerja mirip dengan benzodiazepin, namun juga mampu mengaktifkan berbagai isoform dari reseptor GABA_A. Karena waktu paruhnya yang panjang dan efek samping depresan kardiorespiratorik, maka fenobarbital jarang digunakan.¹³

STATUS EPILEPTIKUS REFRAKTER (SER)

Istilah SER digunakan bila dosis awal standar antikejang tidak mampu menghentikan kejang. 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 benzodiazepin kerja pendek yang dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk SER. Obat ini memang cepat menginduksi dan memiliki efek samping

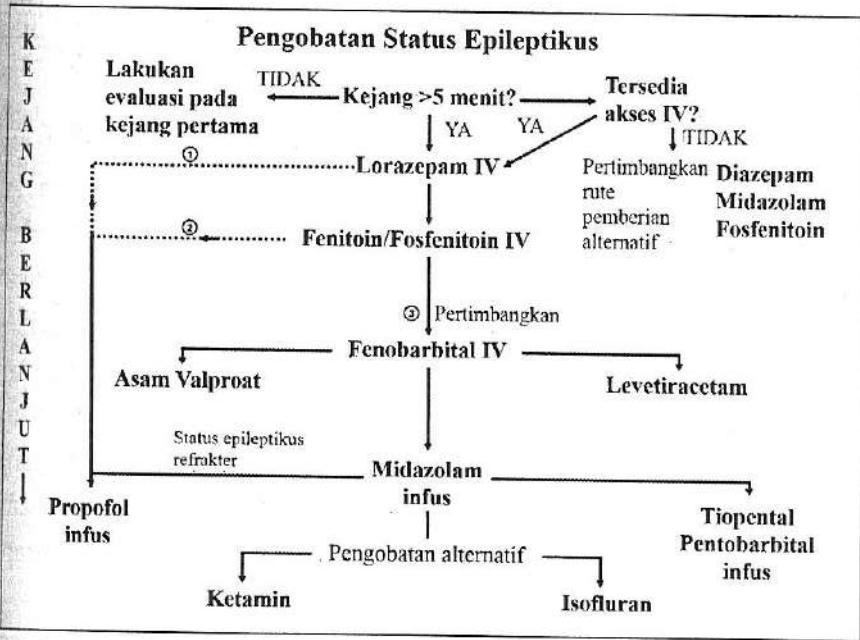
kardiorespiratorik lebih jarang daripada propofol maupun barbiturat kerja pendek. Dosis awal 0,2 mg/kg dilanjutkan dengan dosis rumatan 0,05 hingga 0,2 mg/kg/jam. Suatu penelitian yang membandingkan kerja midazolam dengan propofol pada SER menunjukkan bahwa midazolam lebih unggul.¹⁷

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 kejang sesegera mungkin. Pengobatan juga harus memperhitungkan pencegahan kekambuhan, mencari penyebab dan mengobati semua komplikasi yang terjadi. Sumber daya yang terlibat antaralain 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.



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 kejang yang paling cepat.

Lorazepam adalah obat dari golongan benzodiazepin yang dipilih sebagai terapi permulaan dalam kasus kejang karena farmakokinetik dan keamanannya. Dosis permulaan

4-10 mg intravena; namun dapat diberikan 0,1-0,2 mg/kg jika kejang 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 kejang masih berlanjut, sangat direkomendasikan untuk terapi SER (lihat jalur 1 pada **Gambar 1**).¹⁹

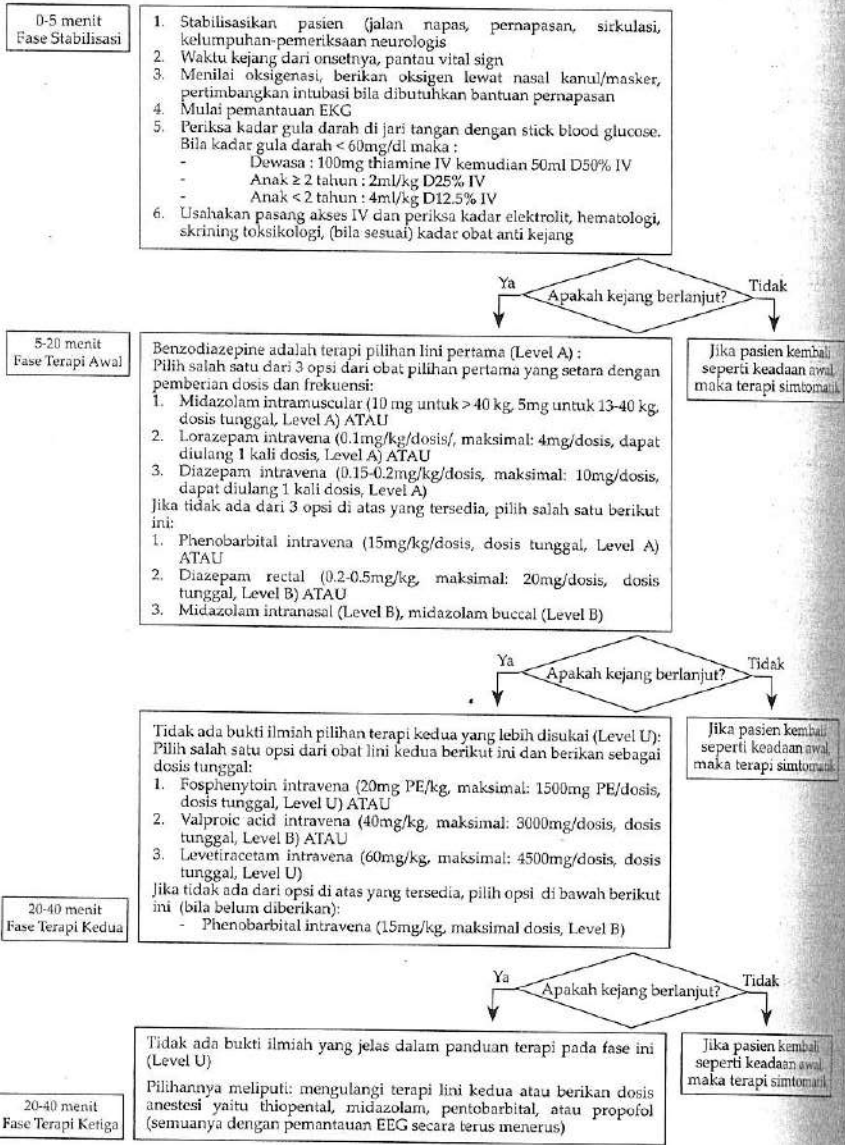
Alternatif kedua adalah dengan memberikan obat lini kedua untuk terapi SER (jalur 2, **Gambar 1**). Pilihan ini banyak dipilih oleh beberapa peneliti untuk menghindari prosedur intubasi pada kondisi depresi napas akibat penggunaan benzodiazepin. Pada prinsipnya, para pakar menganjurkan agar tidak terjadi keterlambatan penanganan kejang 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 kejang 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 SER 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 kejang 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 KEJANG NEONATAL

Dua aspek harus dipertimbangkan dalam pengobatan kejang neonatal: pengobatan kejang itu sendiri dan pengobatan sesuai etiologi yang mendasari. Kejang neonatal membutuhkan terapi darurat, karena kejang 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 kejang 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, kejang 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 kejang (epilepsi versus nonepilepsi), jika memang benar epilepsi, durasi kejang dan keparahan harus dipertimbangkan sebelum memutuskan apakah akan memulai pengobatan antiepilepsi. Obat antiepilepsi harus digunakan untuk mengobati kejang 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 (amplitude integrated EEG) harus dilakukan untuk menentukan apakah kejangnya epilepsi atau nonepilepsi sebelum memulai pengobatan dengan obat antiepilepsi.

Tidak perlu untuk mengobati semua kejang neonatal akibat epilepsi, karena beberapa ada yang berlangsung singkat, jarang, dan sembuh dengan sendirinya. Secara teoritis, pengobatan antiepilepsi tidak dibenarkan pada bayi dengan kejang yang dapat sembuh dengan sendirinya. Namun, tidak selalu mudah untuk menentukan apakah ini kejang yang dapat sembuh dengan sendirinya pada masing-masing individu selama beberapa jam pertama setelah onset kejang. Pengobatan yang berlebihan dapat terjadi selama periode akut, terutama ketika kejang 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 kejang sangat umum setelah kejang dengan manifestasi klinis terkontrol oleh pengobatan antiepilepsi. Ini membuat pengobatan antiepilepsi untuk kejang 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 kejang neonatal yang didiagnosis secara klinis berhubungan dengan keluaran *neurodevelopmental* pada bayi dengan hipoksia iskemia setelah mengontrol kejang dan tingkat keparahan cedera otak yang terlihat pada MRI. Bayi dengan kejang neonatal memiliki hasil motorik dan kognitif yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang tidak kejang. Mereka menyimpulkan bahwa kejang 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 kejang neonatal dan keluaran pada usia 18 bulan. Saat penyesuaian dibuat untuk studi pengobatan dan tingkat keparahan ensefalopati, kejang 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, kejang 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.

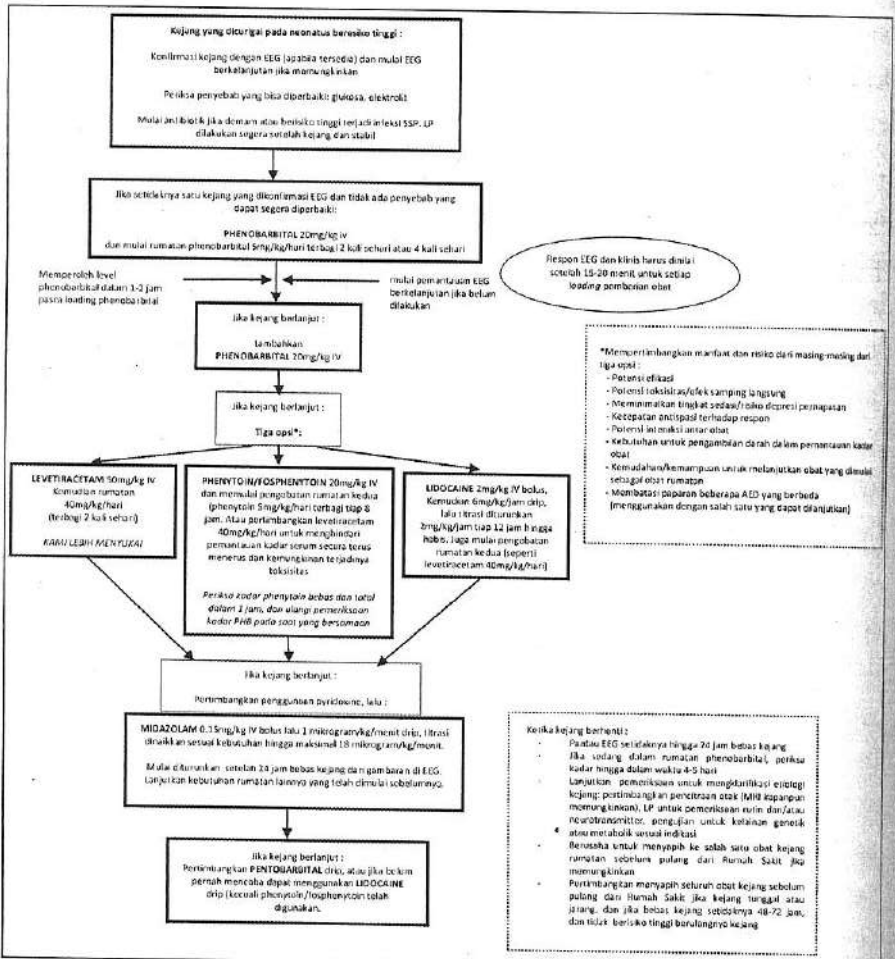
Tidak jelas sebenarnya apakah kejang subklinis harus diobati. Van Rooij *et al.* mempelajari apakah pengobatan segera pada kejang klinis dan subklinis menghasilkan pengurangan total durasi kejang dan penurunan cedera otak pada MRI.

Durasi rata-rata pola kejang adalah 196 menit dalam kelompok di mana subklinis kejang diobati berdasarkan pemantauan aEEG, dibandingkan dengan 503 menit pada kelompok di mana tidak dilakukan pemantauan aEEG. Ada hubungan yang signifikan antara durasi pola kejang dan skor MRI dalam regresi linier yang didapatkan hanya pada kelompok kedua. Mereka menyimpulkan bahwa ada kecenderungan untuk pengurangan durasi kejang dan keparahan cedera otak ketika kejang klinis dan subklinis diobati.²⁴ Di sisi lain, Freeman menyatakan perhatian yang kuat untuk penerapan pemantauan aEEG untuk mendeteksi kejang subklinis.²⁵ Saat ini, efektivitas obat untuk pengobatan kejang pada bayi baru lahir belum ditetapkan. Oleh karena itu, konsekuensi dari pengenalan EEG otomatis untuk mendeteksi subklinis kejang 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 kejang neonatal. Kejang subklinis dengan gejala akut seperti cedera otak hipoksik-iskemik cenderung sembuh dengan sendirinya dan mungkin tidak memerlukan pemberian obat antiepilepsi tambahan. Di sisi lain, kejang subklinis seperti malformasi otak harus ditangani dengan benar, karena kejang 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 kejang 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 kejang 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 kejang neonatal, tetapi keampuhannya belum dievaluasi secara memadai.



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

Panah menunjukkan langkah berikutnya jika kejang yang dikonfirmasi dengan EEG sedang berlangsung (klinis atau subklinis).

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 kejang neonatal merupakan tantangan masalah masa depan. Kejang 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, Allredge 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 levitracetam 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.

n of America's Working Group
 is. Treatment of convulsive status
 ndations of the Epilepsy Foundation
 ing Group on Status Epilepticus.
 2.
 ian SMR. Critical management of
 lin Intensive Care Med 2017;2:1-15.
 aassen J, Allredge B, Bleck TP, Glauser
 r the evaluation and management of
 urocrit Care 2012;s12028.
 Tasker RC. Management protocols
 in the pediatric emergency room:
 icle. *J Pediatr.* 2017;93:84-94.
 um F, Green R, Schmidt M, Choi H,
 izes and periodic discharges after
 age. *Neurology.* 2007;69:1356-65.
 Liaudet L, Kaplan PW. Predictors
 postanoxic status epilepticus after
 mia. *Neurology.* 2009;72:744-9.
 and outcome of status epilepticus
 ospital. *Pediatrics* Indonesia.
 niology of status epilepticus. Dalam:
 ting. Status epilepticus: a clinical
 : Humana Press; 2005. h.55-75.
 Mechanisms underlying status
 ay. 2005;41:257-66.
 agement strategies in the treatment
 layo Clin Proc. 2003;78:508-18.

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.