

Advances in Neonatal Seizure

Irawan Mangunatmadja

Objektif:

1. Memahami etiologi
2. Memahami skenario evolusi
3. Memahami pendekatan diagnosis
4. Memahami tatalaksana kejang neonatus

Kejang adalah kedaruratan neurologis yang sering dijumpai pada masa neonatus. Angka kejadiannya berkisar antara 1-5 per 1000 kelahiran hidup.¹ Makalah ini membahas mengenai pengetahuan terkini yang berkembang tentang kejang pada neonatus, yang akan memberikan paradigma baru terhadap tatalaksana kejang neonatus saat ini. Makalah ini ditulis berdasarkan *The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures* yang ditulis oleh Pressler RM.¹ Kejang neonatus akan dibahas mulai dari etiologi sampai tatalaksananya.

Definisi

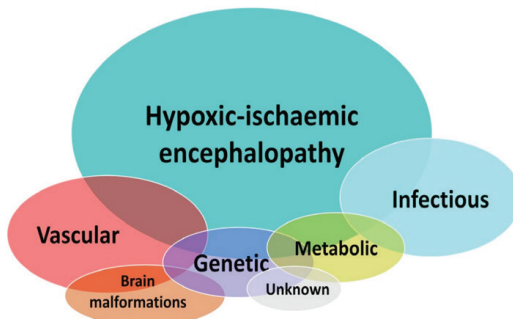
Berikut ini beberapa definisi yang sering digunakan dalam pembahasan kejang pada neonatus:

- Bayi prematur: usia gestasi kurang dari 37 minggu
- Periode neonatus: periode mulai dari lahir sampai usia 44 minggu
- Kejang klinis: perubahan klinis paroksismal yang tiba-tiba yang tidak berhubungan dengan adanya kelainan EEG kejang
- Kejang elektro-klinis: perubahan klinis tiba-tiba yang berhubungan dengan gambaran EEG kejang
- Kejang elektrik: kejang neonatus yang tidak berhubungan dengan manifestasi klinis neonatus

Etiologi kejang neonatus

Kejang neonatus umumnya disebabkan adanya kerusakan jaringan otak yang berlangsung akut, sehingga disebut kejang simtomatik akut atau *acute symptomatic seizures* (ASS). ASS pada Gambar 1, disebabkan oleh hipoksik-

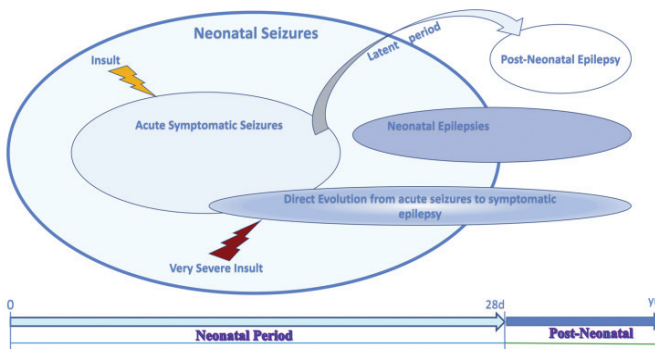
iskemik ensefalopati (HIE), stroke, perdarahan intrakranial, infeksi, hipoglikemi atau gangguan elektrolit.² HIE merupakan penyebab tersering sekitar 40-45% yang terjadi pada 24 jam kehidupan, stroke iskemik sebanyak 18% pada minggu pertama, perdarahan intrakranial sebanyak 12% pada minggu pertama, sindrom genetik sebanyak 9% (termasuk *benign familial neonatal epilepsy*) sejak dalam kandungan sampai minggu pertama, infeksi intrakranial sebanyak 4% dalam minggu pertama, malformasi otak sebanyak 4% dalam waktu bervariasi, dan gangguan metabolik sebanyak 4% dalam beberapa hari.³



Gambar 1. Etiologi penyebab kejang neonatus.¹

Skenario klinis kejang neonatus

Kejang neonatus pada masa neonatal mempunyai 4 skenario (Gambar 2). Skenario A, C, D kejang neonatus berhubungan dengan ASS yang dapat *self-limiting* (A). Berubah evolusi menjadi pascanatal epilepsi (C), langsung berevolusi menjadi *symptomatic epilepsy* (D), sedangkan skenario (B) kejang neonatus yang bermanifestasi awal sebagai *neonatal epilepsy* seperti *early onset epilepsy struktur* atau *genetic epilepsy*.⁴



Gambar 2. Skenario klinis kejang neonatus pada masa neonatal dan evolusi pascanatal.⁴

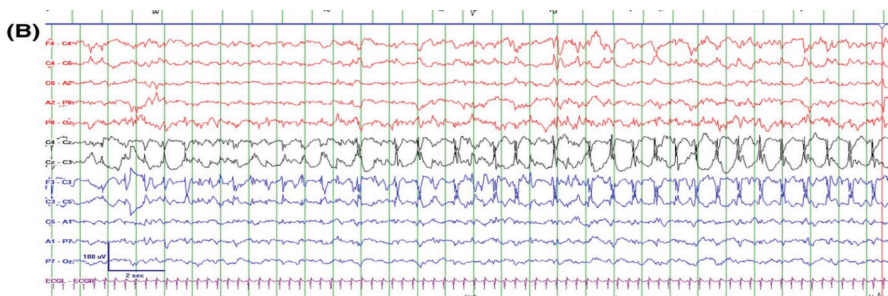
Patofisiologi kejang neonatus

Otak imatur sangat rentan terhadap kejang simptomatik akut karena berbagai macam patofisiologi yang berhubungan dengan eksitasi yang berlebihan disertai dengan menurunnya inhibisi. Berdasarkan kondisi fisiologis, puncak sinaptogenesis berlangsung saat periode neonatal, dimana peningkatan sinaps dan dendrit berkembang secara pesat. Hal ini dapat meningkatkan eksitasi pada jaringan otak yang sedang berkembang, seperti neurogenesis, migrasi sel, diferensiasi sel, perkembangan sinaps, dan pembentukan sirkuit yang akan menyebabkan perkembangan otak dapat terganggu dan rentan untuk terjadinya kejang.^{3,6}

Kejang neonatus

Kejang neonatus dapat dikategorikan sebagai berikut: klinis, elektro-klinis atau hanya elektrik atau elektrografik saja. Kejang klinis didefinisikan perubahan klinis secara tiba-tiba tanpa berhubungan dengan EEG. Tidak ada bukti bahwa kejang klinis saja merupakan epilepsi. Kejang elektro-klinik adalah tanda klinis yang secara bersamaan berhubungan dengan kejang elektrografik. Kejang elektrografik saja adalah kejang elektrografik yang tidak berhubungan dengan klinis.^{7,8}

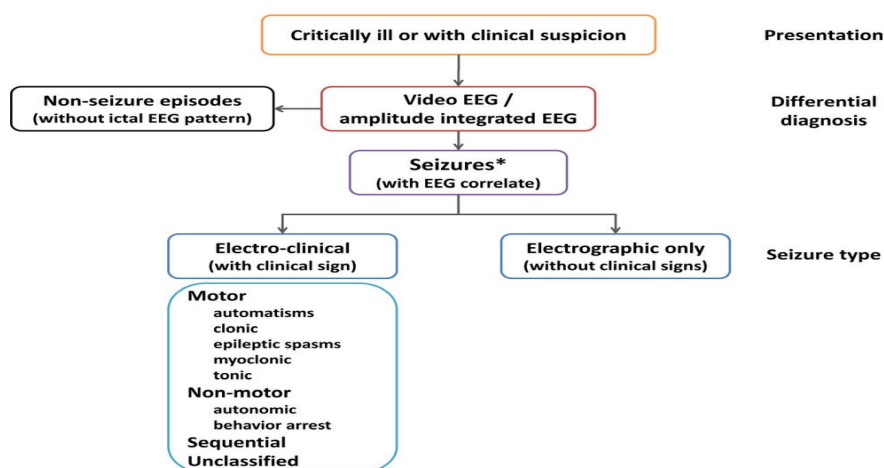
The American Clinical Neurophysiology Society mendefinisikan kejang neonatus elektrografik adalah perubahan EEG abnormal yang berlangsung tiba-tiba, perubahan pola dan berulang dengan voltase minimal $2 \mu\text{V}$ dengan durasi minimal 10 detik.¹ Perubahan evolusi meliputi perubahan amplitudo, frekuensi, morfologi, dan lokasi.^{1,9}



Gambar 3. Perubahan elektrografik pada kejang neonatus

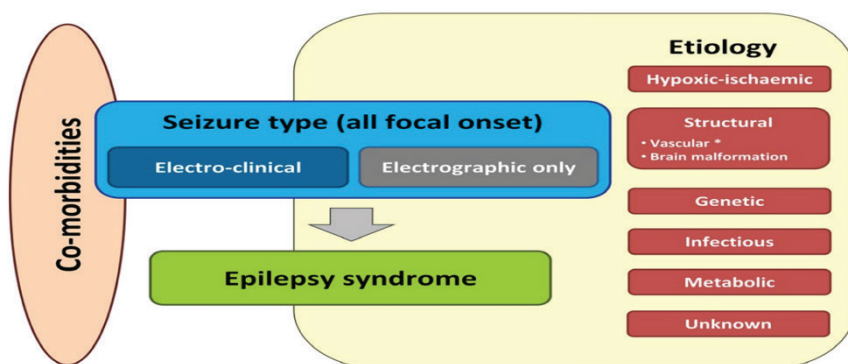
Kejang pada periode neonatal adalah kejadian elektrografik yang ditandai dengan tiba-tiba, berulang evolusi gelombang stereotipik mulai dari awal sampai akhir. Lamanya tidak menentukan asal dapat memperlihatkan evolusi frekuensi dan morfologi *abnormal discharge*.¹ Pada Gambar 3 tampak perubahan elektrografik pada gelombang irama dasar. Gambaran elektrografik pada EEG ini dapat disertai atau tidak disertai adanya manifestasi klinis.¹

Oleh karena gambaran EEG merupakan pemeriksaan baku emas kejang neonatus maka pada neonatus yang mengalami penyakit kritis atau dengan kecurigaan adanya kejang, perlu dilakukan pemeriksaan EEG menggunakan EEG konvensional atau *amplitude EEG*. Pendekatan klinis neonatus yang mengalami penyakit kritis dapat dilihat pada Gambar 4. Pendekatan ini tidak jauh berbeda dengan Konsensus Rekomendasi Penatalaksanaan Kejang pada Neonatus.^{1,10}



Gambar 4. Pendekatan kejang neonatus berdasarkan klasifikasi ILAE 2017¹

Hasil pemeriksaan EEG dapat menunjukkan ada atau tidaknya gambaran elektrografik. Bila dijumpai kejang maka dapat dibedakan apakah kejang merupakan kejang elektro-klinik atau elektrografik. Kejang elektro-klinik dapat dibagi atas kejang motor, non-motor, *sequential* atau *unclassified*.¹



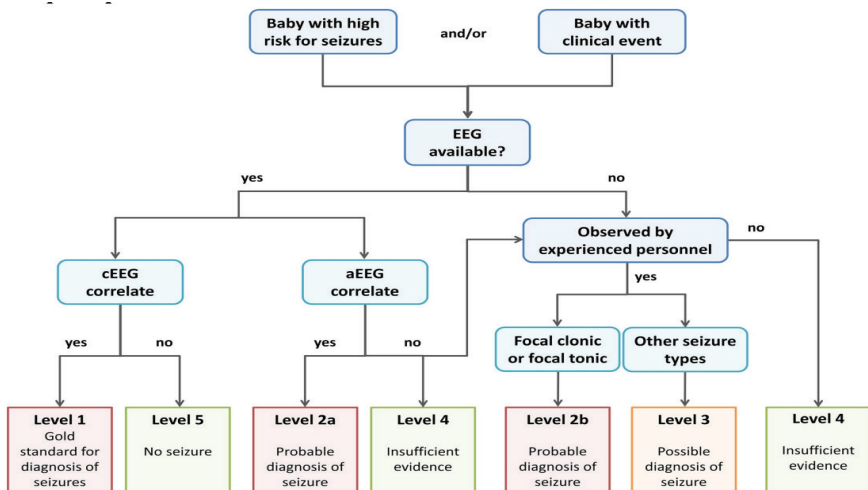
Gambar 5. Klasifikasi kejang neonatus berdasarkan ILAE 2017¹

Klasifikasi kejang neonatus berdasarkan ILAE 2017 menjelaskan bahwa pemeriksaan EEG dibagi atas kejang fokal elektro-klinik, dan fokal elektrografik.

Kejang neonatus yang ditambah dengan adanya komorbid, hasil pemeriksaan MRI kepala, dan kondisi genetik maka dapat ditentukan pula risiko terjadinya sindrom epilepsi.

Etiologi utama kejang neonatus adalah *hypoxic-ischemic encephalopathy* (HIE) yang harus dipisahkan dengan etiologi lainnya. Tidak ada bukti keterlibatan imunologi yang berperan sebagai pencetus terjadinya kejang neonatus. Walaupun kejang neonatus disebabkan oleh penyebab akut, namun dapat pula bermanifestasi awal dari epilepsi yang muncul saat periode neonatal. Sindrom epilepsi yang muncul saat periode neonatal adalah: *benign familial neonatal seizures*, *early myoclonic epilepsy* dan *early infantile epileptic encephalopathy* (EIEE) – sindrom Ohtahara.^{1,7}

Gambaran EEG adalah baku emas dalam menentukan kejang neonatus. Apabila alat pemeriksaa EEG tidak memungkinkan, maka kolaborasi Brighton dapat digunakan untuk menentukan kejang neonatus. Pembagian kejang neonatus dapat dilihat pada Gambar 6 di bawah ini:

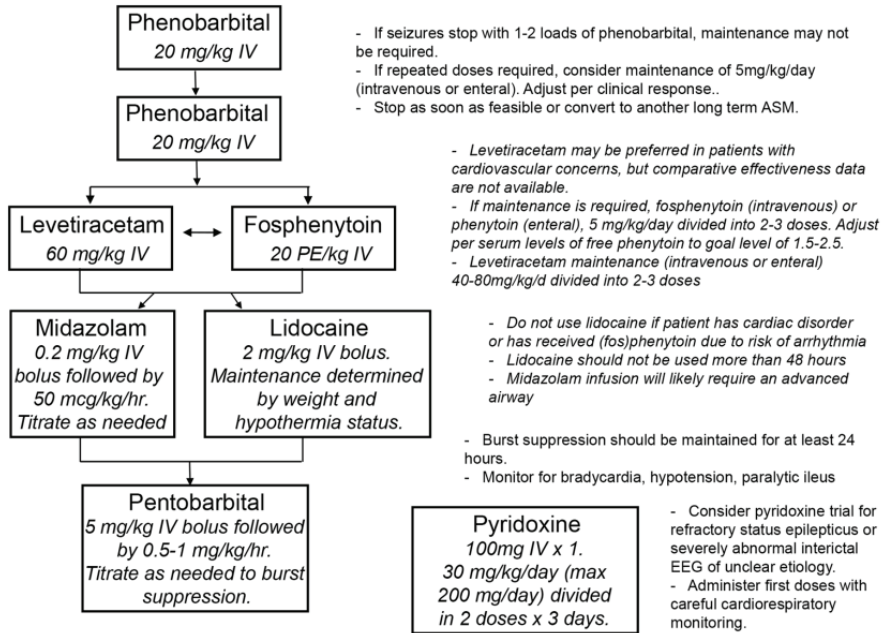


Gambar 6. Algoritma diatas menunjukkan sensitivitas diagnosis kejang neonatus. Sensitivitas ini ditentukan oleh EEG, amplitude EEG dan kemampuan personal dokter.¹

Berdasarkan algoritma kolaborasi Brighton, kejang neonatus terbagi atas : level 1 – *Gold standard*, level 2 – *Probable*, level 3 – *possible*, level 4 – *Insufficient* dan level 5 – tidak kejang. Oleh karena tidak adanya pilihan terbaik dalam menentukan pengobatan kejang neonatus, dianjurkan dibuat kesepakatan antar ahli berdasarkan fasilitas diagnosis dan pengobatan yang tersedia. Kejang elektrografik yang berulang tanpa manifestasi klinis dapat merupakan tanda prognosis buruk.¹¹ Kejang yang berlangsung singkat dan jarang terjadi tidak memerlukan pengobatan tetapi akan memerlukan pemantauan dengan EEG. Kejang yang berlangsung 30-60 detik dan terjadi berulang kali tiap jam perlu dipertimbangkan untuk memulai pengobatan anti-kejang.^{1,12} Kejang fokal klonik dan fokal tonik sebaiknya diberikan pengobatan tanpa memerlukan pemeriksaan EEG.¹

Pengobatan kejang neonatus

Pengobatan kejang neonatus dilakukan dengan pemberian obat fenobarbital, fenitoin, dan levetirasetam secara intravena, yang dapat dilihat pada Gambar 7 di bawah ini:



Gambar 7. Algoritma tatalaksana kejang pada neonatus.

Pengobatan kejang neonatus diawali dengan pemberian 1-2 kali *loading dose* fenobarbital IV. Bila kejang berhenti dengan pemberian tersebut maka tidak diperlukan dosis pemeliharaan. Bila berhenti dengan tambahan fenobarbital maka diberikan dosis pemeliharaan 5 mg/kgbb/hari. Levetirasetam IV dapat diberikan bila ada kelainan kardiovaskular. Bila mendapatkan fosfenitoin IV atau fenitoin IV diberikan dosis pemeliharaan 5 mg/kgbb/hari dibagi 2-3 dosis. Bila mendapatkan levetirasetam IV diberikan dosis pemeliharaan 40-60 mg/kgbb/hari dibagi 2-3 dosis. Bila masih terjadi kejang dapat diberikan midazolam yang diberikan bolus terlebih dahulu diteruskan dengan pemberian secara titrasi.^{3,13} Tatalaksana kejang neonatus saat ini tidak jauh berbeda dengan Konsensus yang disusun UKK Neurologi tahun 2019.¹⁰

Hampir setengah dari seluruh kasus kejang neonatus dapat terkontrol dengan fenobarbital. Kejang yang tidak terkontrol dapat disebabkan oleh kondisi prematur ekstim atau adanya perdarahan intrakranial. Pada keadaan ini dianjurkan dilakukan pemeriksaan MRI kepala untuk melihat kerusakan yang ada.¹⁴

Simpulan

Dari uraian diatas dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Kejang neonatus harus ditangani secara tepat untuk mencegah luaran di kemudian hari
2. Pemeriksaan EEG adalah baku emas untuk menentukan kejang neonatus
3. Kejang fokal klonik dan fokal tonik dapat ditatalaksana tanpa pemeriksaan EEG
4. Tatalaksana kejang neonatus dilakukan dengan pemberian fenobarbital bolus IV

Daftar pustaka

1. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, dkk. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615–28.
2. Glass HC. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2014;41:177–90.
3. Ziobro J, Shellhaas RA. Neonatal Seizures: Diagnosis, etiologies, and management. *Semin Neurol*. 2020;15:3-6.
4. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. *Seizure*. 2021;85: 48–56.
5. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37:1837–44.
6. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. 2003;28:277–80.
7. Nardaou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanism and effect of seizure in immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18:175-84.
8. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89:893-9.
9. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, dkk. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the american clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol*. 2013;30:161-73.
10. Ismael S, Handryastuti S, Dewi R. Penyunting. Konsensus rekomendasi penatalaksanaan kejang pada neonatus. 2019. Jakarta:Ikatan Dokter Anak Indonesia.
11. Pinchevsky EF, Hahn CD. Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:156-64.

12. Soul JS, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, dkk. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res*. 2019;85:943–54.
13. Samanta D. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures. *Neuropediatric*.2020;12:08.
14. Dwivedi D, Lin N, Venkatesan C, Kline-Fath B, Holland K, Schapiro M. Clinical, neuroimaging, and electrographic predictors of phenobarbital failure in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy and seizures. *J Child Neurol* 2019;34:458-463