



## Tatalaksana Status Epileptikus Terkini pada Anak Current Management of Status Epilepticus in Children

Jose M. Mandei,<sup>1</sup> Praevilia M. Salendu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Emergensi dan Rawat Intensif Anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Neurologi Anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: mandeijose.81371@gmail.com

Received: October 10, 2022; Accepted: December 5, 2022; Published online: December 20, 2022

**Abstract:** Status epilepticus is one of the most common pediatric neurologic emergencies in children with progressive benzodiazepine pharmaco-resistance due to neurotransmitter receptor disturbance. This has led to revisions of definitions and guidelines to emphasize early treatment and faster escalation. The initial management of the stabilization phase is followed by the administration of benzodiazepines as the first line. Second-line medications such as valproate, fosphenytoin, or levetiracetam, or phenobarbital are recommended, and at this point there is no clear evidence that one of these options is better than the other. If seizures persist after second-line drugs, refractory status epilepticus may be established. Treatment of refractory status epilepticus consists of bolus doses and continuous infusion titration with third-line drugs. In conclusion, potential therapeutic approaches for future study may require consideration of interventions that may speed the diagnosis and treatment of status epilepticus. Major advances in the clinical field with new definitions and classifications give the clinicians a better guidance on when to treat, how aggressively to treat, and how to avoid over- or under-treating the condition of status epilepticus.

**Keywords:** status epilepticus; management; children

**Abstrak:** Status epileptikus merupakan salah satu kedaruratan neurologis yang paling umum pada anak dengan farmakoresistensi benzodiazepine progresif karena gangguan reseptor neurotransmitter. Hal ini menyebabkan dilakukannya revisi definisi dan pedoman untuk menekankan pengobatan dini dan eskalasi yang lebih cepat. Tatalaksana awal fase stabilisasi dilanjutkan pemberian *benzodiazepine* sebagai lini pertama. Pengobatan lini kedua seperti *valproate*, *fosphenytoin*, atau *levetiracetam*, atau fenobarbital direkomendasikan, dan pada titik ini tidak ada bukti yang jelas bahwa salah satu dari opsi ini lebih baik daripada yang lain. Jika kejang berlanjut setelah obat lini kedua, status epileptikus refrakter dapat ditegakkan. Pengobatan status epileptikus refrakter terdiri dari dosis bolus dan titrasi infus kontinu dengan obat lini ketiga. Simpulan studi ini ialah pendekatan terapeutik potensial untuk studi masa depan mungkin memerlukan pertimbangan intervensi yang dapat mempercepat diagnosis dan pengobatan status epileptikus. Kemajuan besar dalam bidang klinis dengan definisi dan klasifikasi baru memberikan panduan yang lebih baik kepada dokter tentang kapan harus mengobati, seberapa agresif untuk mengobati, dan bagaimana menghindari pengobatan yang berlebihan atau kurang dari kondisi status epileptikus.

**Kata kunci:** status epileptikus; tatalaksana; anak

## Pendahuluan

Status epileptikus merupakan salah satu kedaruratan neurologis pada anak yang paling umum dengan insiden 17-23 episode per 100.000 anak per tahun.<sup>1</sup> Insiden lebih tinggi pada anak-anak daripada orang dewasa, meskipun kematian lebih rendah pada usia anak-anak. Bertambahnya usia ditemukan menjadi prediktor signifikan kematian, dan etiologi merupakan penentu utama dari hasil jangka panjang.<sup>2</sup> Definisi klasik status epileptikus sebagai kejang klinis tunggal yang berlangsung setidaknya 30 menit atau kejang berulang selama lebih dari 30 menit tanpa pemulihan kesadaran.<sup>3</sup> Definisi dan pedoman pengobatan ini kemudian direvisi karena kemajuan dalam pemahaman status epileptikus selama beberapa dekade terakhir.

Revisi pemahaman status epileptikus menyebabkan pengembangan pedoman dalam inisiasi dan eskalasi pengobatan secara cepat. Pedoman *American Epilepsy Society* (AES) 2016 merekomendasikan inisiasi pengobatan pada menit ke-5 status epileptikus. Pedoman konsensus *Neurocritical Care Society* (NCS) 2012 juga merekomendasikan inisiasi pengobatan lini pertama dalam waktu 5 menit dari onset kejang.<sup>4</sup>

## Definisi

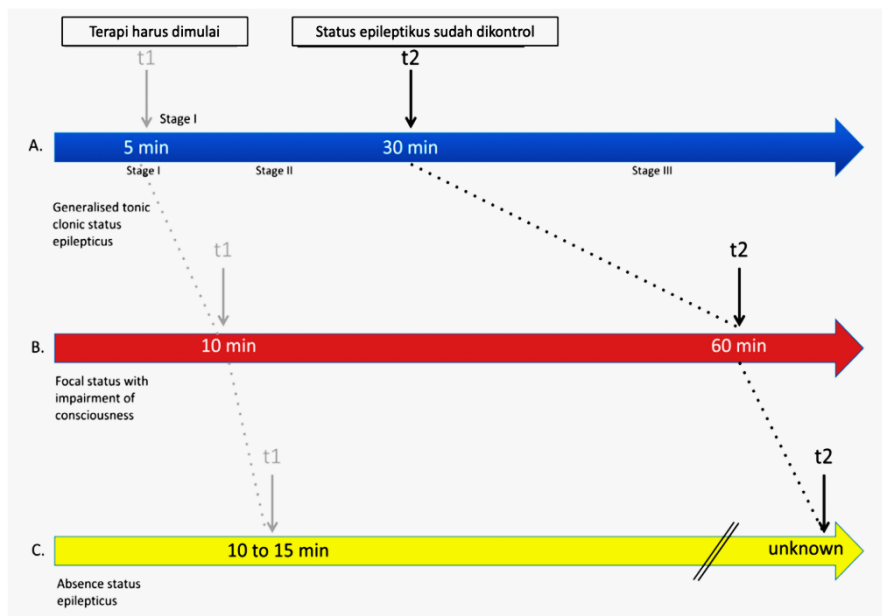
Status epileptikus adalah kejang epileptik yang berlangsung dengan berbagai macam gejala klinis yang dapat menyebabkan kejang berkepanjangan sehingga memiliki konsekuensi jangka panjang termasuk kematian saraf, cedera saraf, dan perubahan jaringan saraf. Kejang epileptik adalah kejadian klinis yang ditandai aktivitas sinkronisasi sekumpulan neuron otak yang abnormal, berlebihan, dan bersifat transien. Aktivitas berlebihan tersebut menyebabkan disorganisasi paroksismal pada satu atau beberapa fungsi otak yang dapat bermanifestasi eksitasi positif (motorik, sensorik, psikis), negatif (hilangnya kesadaran, tonus otot, kemampuan bicara), atau gabungan keduanya.<sup>5</sup>

Gastaut pada tahun 1967<sup>6</sup> mendefinisikan status epileptikus diambil dari kata asli “status” dalam bahasa Latin yang bermakna konsisten. Status epileptikus adalah istilah kejang yang berlangsung dalam waktu yang cukup lama atau berulang cukup sering dengan kondisi klinis konsisten atau sama. Gastaut kemudian mengusulkan 60 menit untuk mendefinisikan status epileptikus.<sup>7</sup> Dalam revisi tahun 1981, definisi tersebut diubah menjadi kejang yang bertahan dalam jangka waktu yang cukup lama atau cukup sering berulang dan pemulihan kesadaran di antara serangan kejang tidak terjadi. Para ahli menyarankan bahwa 30 menit aktivitas kejang yang sedang berlangsung dapat dianggap sebagai kondisi status.<sup>8</sup>

*The Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy and the Commission on Epidemiology* menugaskan satuan tugas dengan peneliti klinis dan ahli epidemiologi untuk merevisi klasifikasi status epileptikus pada tahun 2009. Gugus tugas dikeluarkan pada tahun 2015<sup>9</sup> dengan definisi status epileptikus adalah suatu kondisi yang dihasilkan dari kegagalan mekanisme yang bertanggung jawab untuk penghentian kejang atau dari inisiasi mekanisme yang menyebabkan kejang berkepanjangan yang abnormal (setelah titik waktu t1), dengan kondisi yang dapat mengakibatkan konsekuensi jangka panjang (setelah titik waktu t2), termasuk kematian saraf, cedera saraf, dan perubahan jaringan saraf, tergantung pada jenis dan durasi kejang. Definisi baru status epileptikus ini memberikan panduan yang baik, ketika perawatan darurat harus dipertimbangkan. Secara umum, titik waktu t1 adalah waktu saat pengobatan harus dimulai, yaitu pada 5 menit untuk kejang tonik klonik umum, dan pada 10 menit untuk kejang fokal dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Titik waktu t2 menandai waktu di mana kerusakan saraf atau perubahan jaringan saraf dapat dimulai, dan menunjukkan bahwa status epileptikus harus dikendalikan paling lambat pada saat itu; 30 menit dalam kasus kejang tonik klonik umum (Gambar 1).

## Diagnosis

Anamnesis penting untuk mengetahui apakah serangan yang terjadi merupakan serangan kejang atau bukan dan ditujukan pula untuk menentukan bentuk bangkitan kejang.



**Gambar 1.** Dimensi operasional status epilepticus. Sumber: Trinka et al, 2015.<sup>9</sup>

Adapun anamnesis untuk menentukan bentuk bangkitan kejang meliputi kaku (kejang tonik), kelojotan (kejang klonik), kaku-kelojotan (kejang umum tonik klonik), tiba-tiba jatuh (atonik), bengong (kejang absans), bayi tampak seperti kaget berulang kali (spasme), perasaan tiba-tiba mual atau sakit ulu hati, halusinasi dan rasa kesemutan dapat ditemukan pada kejang fokal. Anamnesis lain yang perlu ditanyakan seperti pada keadaan apa bangkitan kejang muncul, berapa kali kejang terjadi dalam sehari, apakah terjadi gangguan kesadaran, riwayat penyakit dahulu, riwayat perkembangan anak, serta riwayat epilepsi dalam keluarga. Pengukuran antropometri harus dilakukan dan diplotkan berdasarkan kurva pertumbuhan sesuai usia. Lingkar kepala yang abnormal, berat badan dan tinggi badan mungkin berhubungan dengan sindroma tertentu dengan manifestasi gangguan neurologis. Pemeriksaan neurologis sangat diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis gangguan neurologis yang lain. Pada kondisi akut, tanda-tanda vital diperlukan untuk tata laksana lebih lanjut. Pemeriksaan penunjang yang sangat penting untuk menunjang diagnosis epilepsi ialah *electroencephalography* (EEG). Meskipun epilepsi merupakan diagnosis yang dibuat berdasarkan klinis, interpretasi hasil EEG yang akurat akan membantu dalam menentukan klasifikasi epilepsi, namun demikian, EEG bukan merupakan baku emas diagnosis status epilepsi. Pemeriksaan EEG dilakukan bila terdapat kecurigaan ke arah epilepsi.<sup>10</sup>

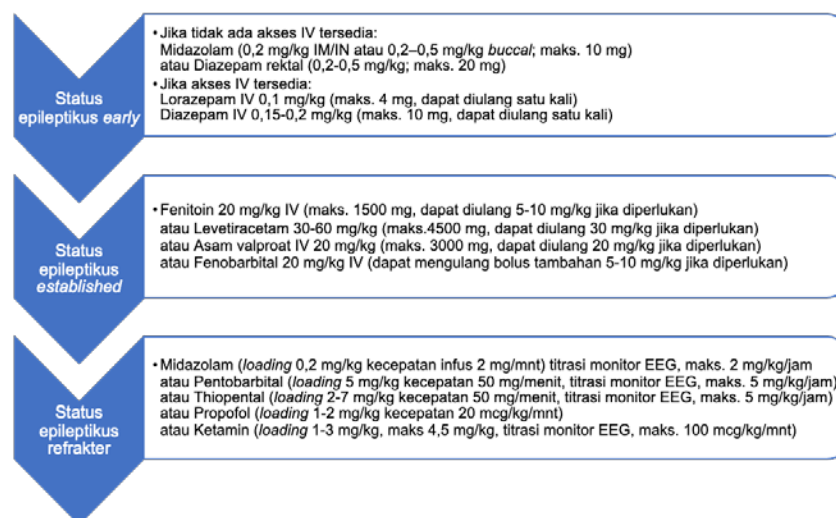
*Status Epilepticus Severity Score* (STESS) merupakan sistem skoring yang didasarkan pada parameter klinis dasar seperti usia, tingkat kesadaran, jenis kejang dan apakah pasien memiliki riwayat kejang sebelumnya. Skor klinis ini memiliki versi modifikasi dari STESS untuk pasien anak, yaitu *Status Epilepticus Pediatric Severity Score* (STEPSS) (Tabel 1).<sup>11</sup> Skor STEPSS >3 merupakan batas optimal untuk prediksi hasil yang tidak menguntungkan. Akurasi prediksi STEPSS pada batas >3, untuk hasil yang tidak menguntungkan memiliki sensitivitas 93% dan spesifisitas 81%<sup>11</sup>

### Tatalaksana

Pedoman *American Epilepsy Society* (AES) 2016 untuk pengobatan status epilepticus memiliki algoritma berbasis garis waktu untuk pengobatan kejang yang berlangsung 5 menit pada pasien anak (Gambar 2). Terdapat empat fase algoritma, yaitu: fase stabilisasi (0–5 menit); fase terapi lini pertama (5–10 menit); fase terapi lini kedua (10–30 menit); dan fase terapi lini ketiga (30–60 menit).<sup>4</sup> Fase stabilisasi (0–5 menit) berfokus pada menstabilkan pasien dengan memastikan dan mendukung sirkulasi, jalan napas, serta pernapasan yang memadai.

Tabel 1. Status Epilepticus Pediatric Severity Score (STEPSS)<sup>11</sup>

Kondisi	Penemuan	Skor
Kesadaran	Alert - somnolen	0
	Stupor - koma	1
Tipe kejang	Fokal, absense, mioklonik	0
	Tonik- klonik (umum)	1
	<i>Non convulsive status epilepticus</i> (NCSE) dengan koma	2
Usia	• > 2 tahun	2
	• < 2 tahun	0
Riwayat kejang sebelumnya	• Ada	0
	• Tidak ada	1
Total skor		0-6

Gambar 2. Algoritma tatalaksana status epileptikus pada anak. Sumber: Glauser et al, 2016.<sup>4</sup>

Penilaian dan suplementasi oksigenasi pasien dan glukosa darah dianjurkan. Akses IV sesegera mungkin sangat penting. Selanjutnya, tes laboratorium idealnya dapat diperoleh pada saat ini, termasuk elektrolit, peng-ujian hematologi, skrining toksikologi, dan tingkat obat anti epilepsi (OAE) jika tersedia.<sup>13</sup> Mengingat pentingnya kecepatan, penting untuk memeriksa waktu saat onset kejang, pendekatan 'ABC', mengharuskan jalan napas diamankan. Manuver jalan napas seperti memiringkan kepala dan mendorong rahang (*jaw thrust*) dapat membantu kondisi pasca iktal, meskipun banyak pasien akan memerlukan terapi oksigen untuk mempertahankan saturasi yang memadai.

Pada terapi lini pertama (0-10 menit), benzodiazepin tetap menjadi pengobatan lini pertama untuk pasien anak dengan status epileptikus konvulsif. Namun, obat spesifik, dosis, dan rute pemberian memiliki banyak referensi (Tabel 2).<sup>14</sup> Benzodiazepin bekerja dengan mempotensiasi efek neuroinhibitori dari *gamma aminobutyric acid* (GABA), meningkatkan frekuensi pembukaan saluran reseptor GABA-A, dengan meningkatkan konduktansi klorida dan hiperpolarisasi neuron. Tiga dari benzodiazepin yang paling umum digunakan ialah lorazepam, diazepam dan midazolam, yang berbeda dalam farmakokinetiknya.<sup>15</sup> Sebuah meta-analisis tahun 2016 dari 16 RCT termasuk 1821 pasien anak status epileptikus membandingkan efektifitas midazolam, lorazepam, dan diazepam dalam mengobati status epileptikus konvulsif. Dalam hal waktu

penghentian kejang, perbedaan bermakna secara statistik untuk midazolam nonintravena, lorazepam intravena, dan diazepam intravena versus diazepam nonintravena (odds ratio=2,23, 95%CI:1,62-3,10; odds rati =2,71, 95%CI: 1,25-5,89; rasio odds=2,65, 95%CI: 1,12-6,29). Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik untuk lorazepam intravena versus diazepam intravena (odds ratio=1,03, 95%CI: 0,62-1,70), diazepam intravena versus midazolam nonintravena (odds rasio=1,18, 95%CI: 0,54-2,63), lorazepam intravena vs midazolam nonintravena (odds ratio=1,22, 95%CI: 0,60-2,46), diazepam non-intravena vs midazolam intravena (odds ratio=1,52, 95%CI: 0,20-14,23), midazolam nonintravena versus midazolam intravena (odds ratio=3,38, 95%CI: 0,45-32,64), dan diazepam intravena versus midazolam intravena (odds ratio=4,02, 95%CI: 0,46-44,18). Analisis ini menyimpulkan bahwa midazolam non-IV dan lorazepam IV lebih unggul daripada diazepam IV atau non-IV, dan bahwa lorazepam IV setidaknya sama efektifnya dengan midazolam non-IV dalam mengobati status epileptikus konvulsif.<sup>16</sup>

Sebuah percobaan *double-blind*, acak, non-inferioritas (percobaan RAM-PART) membandingkan efektifitas midazolam IM dengan lorazepam IV untuk anak dengan status epileptikus konvulsif. Pasien dengan kejang yang berlangsung lebih dari 5 menit diberikan midazolam IM atau lorazepam IV (n = 60 untuk setiap kelompok studi). Anak-anak dengan perkiraan berat badan > 40 kg menerima midazolam 10 mg IM diikuti dengan plasebo IV, atau plasebo IM diikuti oleh lorazepam 4 mg IV. Anak-anak dengan perkiraan berat 13-40 kg menerima midazolam 5 mg IM atau lorazepam 2 mg IV. Penelitian ini tidak menemukan perbedaan efikasi antara midazolam IM (68,3%) dan lorazepam IV (71,7%), dan menyimpulkan bahwa midazolam IM setidaknya sama aman dan efektifnya dengan lorazepam IV selama pengobatan kejang pra-rumah sakit.<sup>17</sup>

Pemberian dosis benzodiazepin direkomendasikan dalam interval pengobatan awal status epileptikus konvulsif. Lebih dari dua dosis pengulangan dikaitkan dengan efek samping tanpa peningkatan efikasi yang substansial. Potensi benzodiazepin dapat menurun 20 kali lipat selama 30 menit status epileptikus. Hal ini sebagian dapat dijelaskan oleh interaksi reseptor-reseptor GABA-A yang bergerak dari membran sinaptik ke dalam sitoplasma dimana mereka dianggap tidak aktif secara fungsional.<sup>18</sup> Hal ini mengurangi jumlah reseptor GABA-A yang tersedia pada permukaan sinaptik untuk mengikat benzodiazepin, dan pada gilirannya mengarah pada kecenderungan kejang tunggal menjadi status epileptikus dan terjadi farmakoresistensi.<sup>19</sup> Secara bersamaan, reseptor AMPA (asam alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat) dan NMDA (asam N-metil-d-aspartat) semakin berpindah dari situs subsinaptik ke membran sinaptik. Hal ini menyebabkan hipereksitabilitas lebih lanjut dan mungkin menjelaskan sensitivitas yang dipertahankan terhadap penghambat NMDA seperti ketamin di akhir perjalanan status epileptikus.<sup>20</sup>

Pada terapi lini kedua (10-30 menit) status epileptikus ditetapkan (*established* status epileptikus). Menurut pedoman AES, pemberian OAE non-benzodiazepine diindikasikan ketika pengobatan benzodiazepine awal telah gagal, dan durasi kejang mencapai 20 menit, meskipun pedoman lain berpendapat bahwa inisiasi terapi lini kedua harus terjadi lebih cepat, idealnya setelah 10 menit dari onset kejang. Fase ini juga dikenal sebagai status epileptikus yang sudah mapan/ditetapkan/*established* dan terlihat pada sekitar 40% pasien dengan status epileptikus konvulsif.<sup>21</sup> Kegagalan pengobatan awal telah digambarkan sebagai kejang terus menerus atau kejang intermiten tanpa mendapatkan kembali kesadaran antara kejang. Obat yang direkomendasikan ialah valproat, *fosphenytoin*, atau *levetiracetam*, tetapi pada titik ini tidak terdapat bukti yang jelas bahwa salah satu dari pilihan ini lebih baik daripada yang lain (Tabel 3). Fenobarbital juga dapat menjadi alternatif lini kedua khususnya jika obat-obat yang telah disebutkan tidak tersedia.

Sebuah meta-analisis tahun 2014 meninjau bukti efektifitas *lacosamide*, *levetiracetam*, valproat, *phenytoin*, dan fenobarbital dalam pengobatan status epileptikus yang resisten terhadap benzodiazepin. Efektifitas rata-rata (penghentian aktivitas kejang) dalam metaanalisis ini tertinggi untuk valproat pada 75,7%, diikuti oleh fenobarbital (73,6%), *levetiracetam* (68,5%), dan terendah untuk fenitoin (50,2%). Belum terdapat bukti yang cukup mengenai penggunaan *lacosamide*

pada anak dengan status epileptikus.<sup>22</sup> Dalam *randomised control trial* (RCT) yang membandingkan kemanjuran valproat dan fenobarbital pada 60 anak dengan status epileptikus konvulsif dan kejang akut berkepanjangan, 20 mg/kg valproat berhasil menghentikan semua aktivitas kejang dalam 20 menit pada 90% pasien dibandingkan dengan 20 mg/kg fenobarbital, yang menyebabkan penghentian kejang pada 77% pasien ( $p=0,189$ ). Namun, lebih banyak pasien dalam kelompok fenobarbital mengalami efek samping yang signifikan secara klinis (74%) dibandingkan dengan kelompok valproat (24%,  $p<0,001$ ). Efek samping yang dialami oleh pasien yang menerima fenobarbital termasuk kelesuan (17/30), muntah (4/30), dan depresi pernapasan (1/30).<sup>23</sup>

Fenitoin dan fenobarbital merupakan lini kedua yang direkomendasikan oleh IDAI dalam tatalaksana status epileptikus. Penelitian trial ataupun metanalisis yang membandingkan kedua obat tersebut sangat terbatas. Penelitian sistematik review tahun 2014 membandingkan efektifitas fenitoin dan fenobarbital, namun populasi yang didapat meliputi anak dan dewasa, dan didapatkan hasil efikasi menghentikan kejang yang sama, meski fenobarbital didapatkan lebih banyak menimbulkan efek samping.<sup>24</sup> Fenobarbital lebih dipilih pada populasi neonatus, dimana efektifitas menghentikan kejang pada fenobarbital didapatkan pada 72,2%, sedangkan pada kelompok fenitoin didapatkan 14,5%.<sup>25</sup>

Pada fase terapi lini ketiga (>30 menit) ditetapkan status epileptikus refrakter. Ketika anak dengan status epileptikus terus memiliki aktivitas kejang persisten setelah pengobatan lini kedua, status epileptikus dianggap refrakter dengan angka mortalitas sebesar 16-43,5%.<sup>26</sup> Beberapa penelitian terbaru melaporkan mortalitas yang lebih rendah yaitu sebesar 17%.<sup>27</sup> Jika kekambuhan status epileptikus refrakter selama periode penyapihan atau ketika status epileptikus bertahan selama 24 jam atau lebih setelah pemberian anestesi, maka pasien didefinisikan sebagai status epileptikus super refraktori. Midazolam bekerja dengan meningkatkan aksi GABA pada reseptor GABA-A, memiliki efek cepat dan memiliki durasi kerja yang singkat (Tabel 4). Dalam sebuah penelitian terhadap 27 anak dengan status epileptikus refrakter pemberian 0,2 mg/kg midazolam sebagai dosis bolus diikuti oleh 1-5 g/kg/menit infus midazolam terus menerus. Dalam penelitian ini, penyebab tersering yang dikaitkan ialah infeksi susunan saraf pusat (44%), dimana penghentian kejang dicapai pada 96% anak dalam waktu 65 menit, dan efek samping hipotensi dan bradikardia tidak ditemukan selama infus midazolam.<sup>28</sup>

Dalam sebuah penelitian terhadap 23 anak dengan status epileptikus refrakter, pentobarbital diberikan sebagai dosis awal 5 mg/kg diikuti dengan infus pemeliharaan 1-3 mg/kg/jam. Dalam seri kasus ini, 52% pasien mengalami penghentian kejang dengan pentobarbital, 22% kambuh setelah pentobarbital dihentikan, dan 26% tidak responsif terhadap terapi pentobarbital. Di antara kelompok kambuh, terdapat angka kematian 90,9%. Di antara yang pasien yang bertahan hidup, 61,5% mengalami gejala sisa neurologis permanen.<sup>29</sup> Midazolam tampaknya menjadi obat teraman pada tahap ini dengan tingkat komplikasi kardiovaskular dan metabolik terendah, sementara barbiturat paling sering dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular, immunosupresi berat, dan infeksi.

Status epileptikus merupakan salah satu keadaan darurat neurologis pada anak dengan farmakoresistensi benzodiazepine progresif karena gangguan reseptor neurotransmitter. Hal ini menyebabkan revisi definisi dan pedoman untuk menekankan pengobatan dini dan eskalasi lebih cepat. Tatalaksana awal fase stabilisasi dilanjutkan pemberian benzodiazepine sebagai lini pertama. Pengobatan lini kedua seperti valproat, *fosphenytoin*, atau *levetiracetam*, atau fenobarbital direkomendasikan, dan pada titik ini tidak ada bukti yang jelas bahwa salah satu dari opsi ini lebih baik daripada yang lain. Jika kejang berlanjut setelah obat lini kedua, status epileptikus refrakter dapat ditegakkan. Pengobatan status epileptikus refrakter terdiri dari dosis bolus dan titrasi infus kontinu.

## Simpulan

Pendekatan terapeutik potensial untuk studi masa depan mungkin memerlukan pertimbangan

intervensi yang dapat mempercepat diagnosis dan pengobatan status epileptikus. Kemajuan besar dalam bidang klinis dengan definisi dan klasifikasi baru memberikan panduan yang lebih baik kepada dokter tentang kapan harus mengobati, seberapa agresif untuk mengobati, dan bagaimana menghindari pengobatan yang berlebihan atau kurang dari kondisi status epileptikus.

### **Konflik Kepentingan**

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada studi ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222–9.
2. Sculier C, Gainza-Lein M, Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. *Epilepsia*. 2018;59(Suppl2):155–69.
3. Ong CT, Wong YS, Sung SF, Wu CS, Hsu YC, Su YH, et al. Underestimated rate of status epilepticus according to the traditional definition of status epilepticus. *Scientific World Journal*. 2015;2015:801-834.
4. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge 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 the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
5. Mangunatmadja I, Handyastuti S, Amalia. *Epilepsi pada anak*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016. p. 4-13.
6. Gastaut H. A propos d'une classification symptomatologique des États de mal Épileptiques. Dalam: Gastaut H, Roger J, Lob H, editors. *Les États de mal Épileptiques*. Paris: Masson; 1967. p. 1–8.
7. Gastaut H. Classification of status epilepticus. Dalam: Escueta AVD, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, editors. *Status epilepticus mechanisms of brain damage and treatment advances in neurology*, vol 34. New York: Raven Press; 1983. p. 15–35.
8. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489–501.
9. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
10. Menteri Kesehatan RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Epilepsi pada Anak*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017. Available from : [https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh/1610423953\\_52956.pdf](https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh/1610423953_52956.pdf)
11. Sidhartha, Suvasini Sharmab, Puneet Jainc, Surendra Bahadur Mathura, Rajeev Kumar Malhotrae, Virendra Kumarf. Status Epilepticus in Pediatric patients Severity Score (STEPSS): A clinical T score to predict the outcome of status epilepticus in children a prospective cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019;71:328–332.
12. 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;17(1):3–23.
13. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge 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 the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
14. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs*. 2020;34(1):47–63.
15. Tobias JD, Berkenbosch JW. Management of status epilepticus in infants and children prior to pediatric ICU admission: deviations from the current guidelines. *South Med J*. 2008;101(3):268–72.
16. Zhao ZY, Wang HY, Wen B, Yang ZB, Feng K, Fan JC. A com-parison of midazolam, lorazepam, and diazepam for the treatment of status epilepticus in children: a network meta-analysis. *J Child Neurol*. 2016;31(9):1093–107.
17. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7):591– 600.



18. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors. *J Neurosci*. 2005;25(23):5511–20.
19. Sanchez Fernandez I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16-21.
20. Kapur J. Role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of status epilepticus. *Epilepsia Open*. 2018;3(Suppl 2):165–8.
21. Trinkka E, Kalviainen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65–73.
22. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014;23(3):167–74.
23. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):536–41.
24. Taylor S, Catrin TS, Paula RW, Anthony GM. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic clonic seizure. *Cochrane Database Systematic Review*. 2014;1:1-20.
25. Pathak G, Upadhyay A, Cawla D, Goel S. Phenobarbitone versus phenytoin for treatment of neonatal seizures: an open label randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2012;50(8):753-7.
26. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 1999;14(9):602–9.
27. Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev*. 2019;41(4):359–66.
28. Ozdemir D, Gulez P, Uran N, Yendur G, Kavakli T, Aydin A. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2005;14(2):129–32.
29. Kim SJ, Lee DY, Kim JS. Neurologic outcomes of pediatric epileptic patients with pentobarbital coma. *Pediatr Neurol*. 2001;25(3):217–20.



**Tabel 2.** Linipertama obat anti kejang pada satu epileptikus<sup>14</sup>

<b>Obat</b>	<b>Dosis loading (kecepatan/rate) dilanjutkan dosis pemeliharaan/continue infusion (CI)</b>	<b>Farmakokinetik</b>	<b>Mekanisme kerja</b>	<b>Efek samping</b>
Midazolam	Loading: 0,2 mg/kg (2 mg/menit) CI : 0,05-2 mg/kg/jam	Takifilaksis dengan infus berkepanjangan, sehingga memerlukan dosis lebih tinggi. Substrat CYP 3A4. Eliminasi di ginjal	Modulator control positif reseptor GABA-A, meningkatkan pembukaan kanal klorida (Cl)	Depresi nafas, hipotensi, mengantuk, pusing, lemah.
Pentobarbital	Loading: 5 mg/kg (<50 mg/menit) CI : 0,5-5 mg/kg/jam	Induksi enzim CYP 2A6, dapat menyebabkan porphyria	Aktivasi reseptor GABA, meningkatkan durasi pembukaan kanal klorida, inhibisi reseptor NMDA.	Depresi nafas, hipotensi, ileus paralitik, gagal jantung
Thiopental	Loading: 2-7 mg/kg (<50 mg/menit) CI : 0,5-5 mg/kg/jam	Waktu paruh panjang: 11 hingga 36 jam. Autoinduksi metabolisme memerlukan waktu lebih lama	Sama dengan pentobarbital	Depresi nafas, hipotensi, ileus paralitik, gagal jantung
Ketamine	Loading: 1-3 mg/kg setiap 3-5 menit sampai kejang berhenti CI : 10 – 100 mcg/kg/menit	Sangat larut dalam lemak, onset kerja cepat, distribusi luas, waktu paruh eliminasi 2-3 jam. Metabolisme oleh sitokrom P450 (CYP3A4) menjadi bentuk aktif (norketamine)	Antagonis reseptor NMDA non-kompetitif sehingga menurunkan eksitabilitas neuron	Hipertensi, peningkatan tekanan intrakranial, hipersalivasi, agitasi, psikosis (efek simpatetik)
Propofol	Loading: 1-2 mg/kg, dapat diulang CI : 20-200 mcg/kg/menit	Lipofilik dan waktu kerja pendek. Onset cepat, namun dapat mengakibatkan PRIS/ propofol infusion syndrome pada anak	Meningkatkan reseptor GABA-A, dan aktifitas kanal klorida	PRIS (bradikardia, asidosis metabolik), hipotensi, gagal jantung, depresi nafas.

**Tabel 3.** Lini kedua obat anti kejang pada status epileptikus<sup>14</sup>

Obat	Dosis	Farmakokinetik	Mekanisme kerja	Efek samping
Levetiracetam	20-60 mg/kg IV, maksimal dosis 4500 mg	Tidak dimetabolisme di hepar, namun proses hidrolisis dan hidroksilasi. Interaksi obat minimal dan toleransi baik	Modulasi pelepasan neurotransmitter sinaptik melalui ikatan protein vesikel sinaps SV2A	-
Valproat	20-40 mg /kg IV, maksimal dosis 3000 mg	Inhibisi sitokrom P450, sehingga menimbulkan banyak interaksi obat	Memperpanjang inaktivasi/penutupan kanal natrium, melemahkan arus transien kalsium dan meningkatkan efek GABA	Hiperamonemia, pankreatitis akut hemoragik, hepatotoksik, trombositopenia. Hati-hati pada kasus trauma kepala
Fenitoin	15-20 mg/kg, maksimal dosis 1500 mg. Dapat ditambahkan dosis 5-10 mg/kg setelah 10 menit dari loading dosis pertama	Induksi sitokrom P450 dengan interaksi berbagai jenis obat	Blok kanal natrium	Hipotensi, bradikardia, aritmia, nekrosis jaringan
Fenobarbital	20 mg/kg IV, dapat ditambahkan dosis 5-10 mg/kg setelah 10 menit dari loading dosis pertama	Induksi enzim kuat, sehingga meningkatkan metabolisme beberapa obat lain (interaksi)	Menurunkan ambang stimulasi kejang di pusat korteks motorik, meningkatkan inhibisi sinaptik ada reseptor GABA	Hipotensi, depresi nafas
Topiramamat	Mulai dari dosis 1 mg/kg/hari dibagi menjadi 2 dosis	Tidak ada sediaan intravena. Absorpsi pada saluran pencernaan	Meningkatkan efek inhibisi GABA, menghambat kanal natrium, kalium, kalsium, menurunkan transmisi glutamate dan menghambat karbonic anhidrase	Asidosis metabolik, nefrolitiasis anhidrosis
Lacosamide	Mulai dari dosis 2-4 mg/kg	Tidak ada sediaan intravena. Absorpsi pada saluran pencernaan	Meningkatkan inaktivasi dari kanal natrium	Pemanjangan PR interval

**Tabel 4.** Lini ketiga obat anti kejang pada status epileptikus<sup>14</sup>

Obat	Dosis	Farmakokinetik	Mekanisme kerja	Efek samping
Benzodiazepine				
Diazepam	2- 5 tahun: 0,5 mg/kg (rektal) 6-11 tahun: 0,3 mg/kg (rektal) >12 tahun: 0,2 mg/kg (rektal) Maksimal dosis: 20 mg	Lipofilik: penetrasi cepat menembus blood brain barrier sehingga onset dan durasi kerja sangat cepat	Modulator kontrol positif reseptor GABA-A: saat berikatan, benzodiazepine mengunci afinitas GABA, sehingga meningkatkan pembukaan kanal klorida (Cl) dan terjadi hiperpolarisasi membran potensial sebagai bentuk efek inhibisi dari GABA	Depresi nafas, hipotensi, mengantuk, pusing, lemah.
Lorazepam	0,1 mg/kg IV maksimal 4 mg/dosis. Dapat diulang 1 kali dalam 5-10 menit	Kurang lipofilik dibanding diazepam, sehingga onset kerja lebih lama, namun durasi lebih panjang		
Midazolam	0,2 mg/kg, maksimal dosis 10 mg IM 0,2 mg/kg, maksimal dosis 10 mg intranasal 0,20-0,5 mg/kg, maksimal dosis 10 mg buccal	Waktu paruh pendek setelah dosis pertama, meningkat jika diberikan secara infus kontinu. Eliminasi obat di ginjal. Metabolisme oleh sitokrom P450 (3A4 dan 3A5)		