

Tatalaksana Terkini Kejang pada Neonatus Current Management of Seizures in Neonates

Crifer Rondonuwu,¹ Rocky Wilar,² Jeanette I. Ch. Manoppo²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: criferrondonuwu.cr@gmail.com

Received: January 9, 2023; Accepted: July 10, 2023; Published online: July 13, 2023

Abstract: Seizures in neonates are caused by a large group of neurons experiencing excessive synchronous depolarization. The therapeutic management of neonates and their prognosis differ, depending on the etiology of the disorder causing the seizures. Management of seizures in neonates use anticonvulsant drugs (phenobarbital, phenytoin, levetiracetam, lidocaine, midazolam, diazepam) so far. This study aimed to determine the current therapy for seizures in neonates. This was a literature review study using the PubMed and Google Scholar databases with the PICOS framework as selection criteria. The results obtained 10 articles to be reviewed. Phenobarbital became the first-line treatment due to its proven efficacy level compared to other anticonvulsant drugs. There were trials of giving levetiracetam as the first-line therapy due to its fewer side effects than phenobarbital. Some other literatures stated that side effects after administration of anti-seizure drugs varied, depending on the underlying etiology. In conclusion, phenobarbital is still the first line treatment for neonatal seizures followed by phenytoin as the second line, midazolam as the third line, and diazepam as the fourth line treatment. However, it is possible that levetiracetam can be used as the first-line anti-seizure drug, or as an alternative treatment.

Keywords: neonatal seizures; pharmacologic treatment; current management; anticonvulsant drugs

Abstrak: Kejang pada neonatus disebabkan oleh sekelompok besar neuron mengalami depolarisasi sinkron yang berlebihan. Penatalaksanaan terapeutik neonatus dan prognosinya berbeda, tergantung dari etiologi gangguan yang menyebabkan kejang. Tatalaksana kejang pada neonatus menggunakan obat antikonvulsan (fenobarbital, fenitoin, levetiracetam, lidokain, midazolam, diazepam). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui terapi terkini untuk kejang pada neonatus. Jenis penelitian ialah suatu *literatur review* dengan pencarian literatur dari database Pubmed dan Google Scholar menggunakan framework PICOS sebagai kriteria seleksi. Hasil penelitian mendapatkan 10 artikel untuk dikaji. Fenobarbital merupakan pengobatan lini pertama karena tingkat efikasi yang terbukti lebih manjur dari pada pengobatan obat antikonvulsan lainnya. Uji coba pemberian levetiracetam sebagai terapi lini pertama telah dilakukan dengan pertimbangan efek samping yang lebih lurang daripada fenobarbital. Beberapa literatur menyatakan efek samping setelah pemberian obat anti kejang bervariasi, tergantung etiologi yang mendasari. Simpulan penelitian ini fenobarbital masih menjadi pilihan pengobatan lini pertama untuk kejang pada neonates, lini kedua fenitoin, lini ketiga midazolam, dan lini keempat diazepam. Tidak menutup kemungkinan jika levetiracetam dapat digunakan sebagai obat anti kejang lini pertama, ataupun dijadikan sebagai pengobatan alternatif.

Kata kunci: kejang neonatus; pengobatan farmakologi; tatalaksana terkini; obat antikonvulsan

PENDAHULUAN

Selang tahun 2005 sampai 2015, dari 22.834.395 bayi yang baru lahir di Amerika Serikat, 5.875 bayi di antaranya mengalami kejang neonatal, dengan angka kejadian 0,26 per 1000 kelahiran.¹ Di Eropa, insiden kejadian kejang pada neonatus berkisar 2,29 per 1000 kelahiran hidup, dengan perbandingan antara neonatus prematur sebesar 14,28 per 1000 kelahiran hidup dan bayi yang lahir cukup bulan yaitu 1,10 per 1000 kelahiran hidup.²

Penatalaksanaan terapeutik kejang pada neonatus dan prognosinya berbeda, tergantung dari etiologi gangguan yang menyebabkan kejang yang dapat menyebabkan kematian atau kecacatan. Oleh karena itu, menegakkan diagnosis yang cepat dan menerapkan pengobatan yang tepat sangat penting karena dapat membatasi efek jangka panjang yang merugikan dan meningkatkan hasil pengobatan.³

Pada prinsipnya tujuan terapi ialah menghilangkan aktivitas kejang listrik. Pada beberapa bayi baru lahir dosis obat antikonvulsan yang diperlukan menyebabkan gangguan fungsi jantung, tekanan darah, dan ventilasi yang berpotensi berbahaya. Misalnya, bayi baru lahir dengan ketidakstabilan kardiovaskular mungkin tidak mentolerir beberapa obat antikonvulsan.⁴ Prinsip utama dalam tata laksana kejang neonatus ialah mempertahankan ventilasi dan perfusi yang adekuat; mencari dan memberikan tata laksana terhadap etiologi kejang sesegera mungkin; tata laksana kejang, dengan mempertimbangkan manfaat pemberantasan kejang dan efek samping yang mungkin timbul dari pemberian obat antikonvulsan.⁵

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan maka penulis tertarik untuk mengetahui tatalaksana terkini mengatasi kejang pada neonatus dengan membandingkan penggunaan berbagai obat antikonvulsan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review* terhadap literatur yang diperoleh dari database pubmed dan google scholar dengan menggunakan framework PICOS sebagai kriteria seleksi. Setelah melalui tahap seleksi studi, didapatkan artikel-artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dilakukan *review*.

HASIL PENELITIAN

Setelah dilakukan proses pencarian artikel, didapatkan 10 artikel yang membahas mengenai pemberian tatalaksana farmakologi pada neonatus yang mengalami kejang. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik literatur yang di-*review*, meliputi nama penulis, tahun publikasi, jenis penelitian, dan hasil penelitian.

Seluruh artikel diambil untuk dianalisis dan terdiri dari satu penelitian deskriptif, satu penelitian *cross-sectional*, enam penelitian kohort dan dua penelitian *randomized controlled trial*. Dari 10 artikel yang diambil umumnya setiap artikel melakukan intervensi kejang pada neonatus dengan pemberian levetiracetam. Lima dari sepuluh artikel membandingkan pemberian fenobarbital dan levetiracetam sebagai lini pertama pengobatan, satu artikel lainnya melakukan percobaan dengan melakukan intervensi pemberian levetiracetam dosis tinggi. Sebagian besar artikel yang di-*review*, membandingkan efikasi pemberian pengobatan terhadap kejadian kejang pada neonatus, dan beberapa artikel lainnya membandingkan pemberian antikonvulsan dari segi efek samping.

BAHASAN

Semua literatur yang di-*review*, menunjukkan bahwa fenobarbital tetap menjadi lini pertama dalam pengobatan kejang pada neonates meskipun terdapat juga penelitian yang melakukan uji coba pemberian levetiracetam sebagai terapi lini pertama. Hal ini disebabkan karena pertimbangan efek samping, yaitu levetiracetam lebih sedikit efek sampingnya daripada fenobarbital. Beberapa literatur lain menyatakan efek samping setelah pemberian obat anti kejang bervariasi, tergantung etiologi yang mendasari.

Penelitian yang dilakukan oleh Keene et al⁶ mendeskripsikan perbandingan 11 Unit

Perawatan Intensif Neonatal dan menunjukkan bahwa setiap unit menggunakan fenobarbital sebagai lini pertama pengobatan dengan dosis awal 20 mg/kg IV, dan 10 dari 11 unit merekomendasikan dosis bolus ini. Pada lini kedua, lima dari 11 unit merekomendasikan fosfenitoin, dua dari 11 unit merekomendasikan levetiracetam dan empat unit tersisa mempertimbangkan pemberian fosfenitoin/levetiracetam berdasarkan keadaan klinis yang terjadi.

Xu et al⁷ melakukan perbandingan secara komprehensif dan memberi peringkat obat anti epilepsi pertama dan kedua untuk pengobatan kejang pada neonatus. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa terlepas dari apakah levetiracetam digunakan sebagai pengobatan lini pertama atau pengobatan lini kedua, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa fenobarbital lebih manjur daripada fenitoin (OR 1,236) sebagai pengobatan lini pertama, dan fenobarbital lebih manjur daripada levetiracetam (OR 1,248). Neonatus yang menerima fenobarbital memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi daripada yang menerima levetiracetam (OR 1,94). Untuk titik akhir efikasi, ketika levetiracetam digunakan sebagai obat lini pertama, fenobarbital lebih baik daripada levetiracetam (OR 1,81) dan fenitoin (OR 1,33). Lidokain secara bermakna lebih efektif daripada midazolam (OR 2,21). Dalam hal efek samping jangka panjang, fenobarbital dikaitkan dengan peningkatan risiko bermakna dibandingkan dengan levetiracetam (OR 1,94), namun terdapat penurunan risiko bermakna dibandingkan dengan midazolam (OR 0,29). Midazolam memiliki risiko efek samping jangka panjang yang lebih tinggi daripada levetiracetam (OR 8,58). Mengenai tingkat kematian, terdapat bukti yang bermakna bahwa neonatus yang menerima levetiracetam sebagai obat lini pertama atau lini kedua memiliki risiko kematian yang lebih rendah daripada mereka yang menerima fenobarbital (OR 0,611). Fenobarbital lebih efektif daripada levetiracetam dan fenitoin sebagai pengobatan lini pertama. Ketika fenobarbital digunakan sebagai obat lini kedua, juga lebih manjur daripada obat lain. Pada saat yang sama, midazolam juga menunjukkan efek yang lebih baik dalam mengendalikan kejang daripada lidokain. Dalam hal hasil sekunder, levetiracetam memiliki risiko efek samping jangka panjang yang lebih rendah untuk neonatus dibandingkan fenobarbital.

Wagner et al⁸ mengevaluasi resolusi kejang pada neonatus setelah pengobatan lini pertama dengan fenobarbital dan levetiracetam. Sebanyak 146 pasien dianalisis. Terdapat 73 pasien dalam kelompok levetiracetam dengan dosis muatan rerata $48,2 \pm 12,74$ mg/kg dan 73 pasien dalam kelompok fenobarbital dengan dosis muatan rerata $19,67 \pm 3,96$ mg/kg. Neonatus yang dimulai dengan fenobarbital, 61,6% (n=45) mencapai resolusi kejang dibandingkan dengan 41,1% (n=30) dari mereka yang mulai dengan levetiracetam. Pada neonatus yang tidak menerima tambahan benzodiazepin, hasil perbaikan kejang serupa antara kedua kelompok (51-52%). Pada neonatus yang menerima benzodiazepine dan fenobarbital, tingkat resolusi kejang ialah 94,1% (16/17 neonatus) dan 18,2% (4/22 neonatus) untuk levetiracetam dan benzodiazepine.

Penelitian oleh Sharpe et al⁹ mengevaluasi kemanjuran dan keamanan levetiracetam dibandingkan dengan fenobarbital sebagai pengobatan lini pertama untuk kejang neonatal. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa fenobarbital lebih efektif daripada levetiracetam dalam memberantas semua kejang selama 24 jam. Pasien secara acak diberi fenobarbital, 80% (24 dari 30) tetap bebas kejang selama 24 jam, dibandingkan dengan 28% (15 dari 53) pasien yang secara acak diberi levetiracetam (p=0,001).

Pada penelitiannya, Hnaini et al¹⁰ meninjau grafik retrospektif dalam periode 7 tahun untuk mengidentifikasi neonatus dengan kejang yang terbukti secara elektrografik yang diobati dengan levetiracetam. Terdapat 15 neonatus dikonfirmasi mendapat pengobatan levetiracetam yaitu enam neonatus perempuan dan sembilan neonatus laki-laki. Sepuluh dari 15 neonatus menerima levetiracetam sebagai lini pertama, dan didapatkan penghentian total pada enam neonatus. Pada empat pasien yang tersisa, penghentian kejang total dicapai ketika diberi tambahan obat anti kejang; dua pasien menerima tambahan *oxcarbazepine* dan dua lainnya mendapat tambahan fenobarbital. Pada lima dari 15 neonatus, LEV digunakan sebagai lini kedua setelah pemberian fenobarbital pada satu pasien dan 4 pasien menerima levetiracetam sebagai lini ketiga untuk mencapai penghentian kejang total. Pada semua pasien, bebas kejang dipertahankan selama sisa

tinggal di NICU dan setidaknya 72 jam sebelum dipulangkan pada pasien yang selamat. Rerata dosis pemeliharaan awal LEV ialah 40 mg/kg/hari dan berkisar antara 25 dan 60 mg/kg/hari. Tidak ada efek samping yang merugikan pada salah satu pasien.

Karaoglu et al¹¹ secara retrospektif menganalisis data pasien yang mengalami kejang dan yang diobati dengan levetiracetam sebagai terapi tambahan untuk fenobarbital. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa levetiracetam intravena dapat menjadi pilihan terapi untuk manajemen kejang pada neonatus. Terdapat 36 neonatus yang telah menerima levetiracetam sebagai agen lini kedua untuk pengendalian kejang dianalisis; 15 (41,7%) perempuan dan 21 (58,3%) laki-laki. Dosis rerata levetiracetam ialah $31,67 \pm 14,83$ mg/kg/hari. Terdapat 25 (69,4%) pasien bebas kejang dalam 72 jam, dan 11 (30,6%) membutuhkan obat antiepilepsi lini ketiga untuk pengendalian kejang. Tidak didapatkan efek samping yang serius selama atau setelah infus levetiracetam. Durasi rerata penggunaan levetiracetam IV ialah $124,44 \pm 127,39$ hari. Sebanyak 24 (66,7%) pasien diikuti setelah keluar dari unit perawatan intensif neonatal; 11 (30,6%) telah menggunakan levetiracetam oral di kunjungan tindak lanjut akhir sampai bebas kejang.

Penelitian oleh Kreimer et al¹² dengan metode retrospektif yang menerima levetiracetam sebagai lini pertama untuk kontrol kejang menunjukkan monoterapi levetiracetam memberikan kontrol kejang pada 50% pasien yang diobservasi. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi efektivitas levetiracetam sebagai pengobatan lini pertama untuk kejang pada populasi neonatal. Dari 260 pasien yang diobservasi untuk pemberian dosis levetiracetam selama masa studi, 36 memenuhi kriteria inklusi; 17 (47%) memiliki kontrol kejang setelah levetiracetam intravena sebagai monoterapi 18 membutuhkan antikonvulsan kedua, dimana 13 (72%) memiliki kontrol kejang. Secara total, 30 pasien (83%) memiliki kontrol kejang dengan monoterapi levetiracetam atau terapi kombinasi levetiracetam plus fosphenytoin atau fenobarbital. Hasil yang terlihat dalam penelitian ini mengungkapkan kemanjuran levetiracetam sebagai terapi lini pertama untuk kejang neonatal. Selain itu, keamanan yang terlihat dalam studi saat ini bersama dengan laporan lain menunjukkan bahwa levetiracetam merupakan pilihan yang aman pada populasi neonatal.

Han et al¹³ melakukan analisis restrospektif terhadap 37 bayi prematur yang menerima levetiracetam sebagai lini pertama pengobatan anti kejang pada neonates, terdiri dari 18 bayi laki-laki dan 19 bayi perempuan. Secara keseluruhan, kejang berhenti pada 21 dari 37 neonatus (57%) setelah menerima levetiracetam, dan tidak diperlukan obat anti kejang tambahan; 16 pasien (43%) memerlukan obat antikejang tambahan selama pengobatan levetiracetam. Penghentian kejang dicapai sembilan bayi (24%) setelah pemberian levetiracetam dan fenobarbital; tujuh bayi yang tersisa (9%) dilanjutkan dengan pemberian obat anti kejang lini ketiga (fenitoin, topiramate, midazolam, atau asam valproat). Terdapat 21 bayi (57%) bebas kejang selama pemberian levetiracetam pada akhir minggu pertama, sisanya, 13 (35%) bebas kejang pada minggu ke-5, dan tiga (8%) bebas kejang pada minggu ke-11 setelah memulai pengobatan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa levetiracetam merupakan pilihan yang berpotensi baik sebagai obat anti-kejang lini pertama untuk mengobati kejang neonatal. Meskipun penelitian ini tidak memberikan bukti konklusif untuk penggunaan levetiracetam pada kejang neonatus, pengobatan dengan levetiracetam tidak mengakibatkan reaksi yang merugikan dan secara umum dapat ditoleransi dengan baik.

Grinspan et al¹⁴ menggunakan studi prospektif observasional, dengan menggabungkan dua studi kohort prospektif untuk melihat respon obat anti kejang terhadap neonatus yang mengalami kejang simptomatik akut. Terdapat 534 neonatus yang diikutsertakan dan didapatkan hasil 354 neonatus (66%) memiliki respon tidak lengkap terhadap dosis muatan awal obat anti kejang. Fenobarbital merupakan obat lini pertama untuk 95% neonatus. Hasil yang didapatkan ialah fenobarbital $336/508 = 66\%$; levetiracetam $14/21 = 67\%$; fosfenitoin $4/5 = 80\%$. Terkait dosis pemberian obat, tidak terdapat perbedaan bermakna antara pemberian fenobarbital, levetiracetam, dan fosfenitoin.

Penelitian oleh Jayswal et al¹⁵ menggunakan studi prospektif dengan desain potong lintang yang bertujuan untuk membandingkan keamanan dan kemanjuran relatif midazolam dengan levetiracetam pada kejang neonatal yang tidak terkontrol dengan fenobarbital dan fenitoin

Sebanyak 69 pasien direkrut sesuai ketersediaan selama masa penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan metode pengambilan sampel berurutan. Semua pasien ini menerima levetiracetam dan midazolam, lalu dinilai efek reaksi obat yang merugikan. Dari 69 pasien, laki-laki lebih banyak (59,42%) dibandingkan perempuan (40,58%) dan usia rerata ialah satu hari. Untuk membandingkan waktu diperlukan mengontrol kejang antara kedua kelompok ini, yaitu levetiracetam dan midazolam, digunakan uji Mann-Whitney U karena data tidak terdistribusi secara normal. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok sehubungan dengan waktu untuk mengontrol kejang. Efektivitas pada kedua kelompok juga diukur dengan membandingkan jumlah kekambuhan menggunakan uji proporsi Chi-square dan tidak didapatkan perbedaan bermakna. Baik midazolam dan levetiracetam keduanya efektif dan aman pada kejang neonatal yang tidak merespon fenitoin dan fenobarbital.

SIMPULAN

Ditinjau dari segi efikasi, fenobarbital masih menjadi pilihan pengobatan lini pertama untuk kejang pada neonatus, diikuti lini kedua fenitoin, lini ketiga midazolam dan lini keempat diazepam namun dari segi efek samping, penggunaan levetiracetam lebih menguntungkan dibandingkan obat-obatan anti kejang lainnya pada neonatus.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Berry K, Pesko MF, Hesdorffer DC, Shellhaas RA, Seirup JK, Grinspan ZM. An evaluation of national birth certificate data for neonatal seizure epidemiology. *Epilepsia*. 2017;58(3):446-55.
2. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia*. 2018;59(9):1764-73.
3. Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Neonatal Seizures Revisited. *Children*. 2021;8(2):155.
4. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol*. 2012;46(2):111-5.
5. Handryastuti S. Kejang pada neonatus, permasalahan dalam diagnosis dan tatalaksana. *Sari Pediatri*. 2016;9(2):112.
6. Keene JC, Morgan LA, Abend NS, Bates SV, Bauer HSL, Chang T, et al. Treatment of neonatal seizures: comparison of treatment pathways from 11 Neonatal Intensive Care Units. *Pediatr Neurol*. 2020;128:67-74.
7. Xu ZE, Li WB, Qiao MY, Cui HT, Zhao LZ, Chen QX, et al. Comparative efficacy of anti-epileptic drugs for neonatal seizures: A network meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(6):598-605.
8. Wagner CB, Kreimer AM, Carrillo NP, Autry E, Schadler A, Cook AM, et al. levetiracetam compared to phenobarbital as a first line therapy for neonatal seizures: an unexpected influence of benzodiazepines on seizure response. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(2):144-50.
9. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193182.
10. Hnaini M, Darwich M, Koleilat N, Jaafar F, Hanneyan S, Rahal S, et al. High-dose levetiracetam for neonatal seizures: a retrospective review. *Seizure*. 2020;82:7-11. Doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.030
11. Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, Ayanoglu M, Duman N. Intravenous levetiracetam for treatment of seizures in term and preterm neonates. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(1):15–20. Doi: 10.4103/JPN.JPN_66_19
12. Kreimer AM, Littrell RA, Gibson JB, Leung NR. Effectiveness of levetiracetam as a first-line anticonvulsant for neonatal seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(4):320-6.
13. Han JY, Moon CJ, Youn YA, Sung IK, Lee IG. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):131.

14. Grinspan ZM, Shellhaas RA, Berg AT. Comparative effectiveness of phenobarbital versus levetiracetam for infantile epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2019;100:105.
15. Jayswal D, Roy UK, Ghosh T, Mandal P. Effectiveness and adverse drug reactions of levetiracetam and midazolam in refractory neonatal seizure: A cross-sectional comparative study. *Journal of Education and Health Promotion*. 2021;10:6. Doi: 10.4103/jehp.jehp_937_20.

Tabel 1. Karakteristik literatur yang di-review

No	Penulis dan Tahun	Metode penelitian	Hasil penelitian
1.	Keene et al, 2022 ⁶	<i>Descriptive</i>	Fenobarbital menjadi pengobatan lini pertama, levetiracetam menjadi pengobatan lini kedua.
2.	Xu et al, 2021 ⁷	<i>Randomized controlled trials</i>	Fenobarbital lebih efektif daripada levetiracetam dan fenitoin sebagai pengobatan lini pertama namun levetiracetam memiliki risiko efek samping jangka panjang yang lebih rendah untuk neonatus daripada fenobarbital
3.	Wagner et al, 2021 ⁸	<i>Retrospective cohort</i>	Fenobarbital sebagai lini pertama pengobatan, dengan efikasi 45/73 neonatus (61%) dibandingkan dengan levetiracetam 30 dari 73 neonatus (41,1%).
4.	Sharpe et al, 2020 ⁹	<i>Randomized controlled trials</i>	Fenobarbital lebih efektif daripada levetiracetam dalam memberantas semua kejang selama 24 jam. Terdapat 24 dari 30 (80%) pasien yang diberikan fenobarbital dengan dosis tunggal 20 mg/kg mengalami bebas kejang selama 24 jam dibandingkan 15 dari 53 (28%) pasien yang menerima levetiracetam
5.	Hnaini et al, 2020 ¹⁰	<i>Retrospective cohort</i>	Sebagai obat lini pertama, monoterapi dengan levetiracetam dapat menghentikan kejang pada enam dari 10 neonatus, dua di antaranya mengalami penghentian kejang total hanya setelah peningkatan ke dosis tinggi 80 atau 100 mg/kg/hari. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan obat anti-kejang lainnya, empat dari lima neonatus mencapai penghentian kejang total setelah eskalasi ke levetiracetam dosis tinggi.
6.	Karaoğlu et al, 2020 ¹¹	<i>Retrospective cohort</i>	Terdapat 36 pasien (8 aterm dan 28 preterm) menerima levetiracetam. Dosis rerata levetiracetam $31,67 \pm 14,83$ mg/kg/hari 25 pasien (69,4%) bebas kejang dengan pengobatan levetiracetam. Rekaman elektroensefalografi meningkat pada 28 (77,8%) pasien setelah menerima levetiracetam
7.	Kreimer et al, 2019 ¹²	<i>Retrospective cohort</i>	Secara total, 30 pasien (83%) memiliki kontrol kejang dengan monoterapi levetiracetam atau terapi kombinasi levetiracetam plus fosphenytoin atau fenobarbital.
8.	Han et al, 2018 ¹³	<i>Retrospective cohort</i>	Dari 37 bayi prematur, 21 bayi (57%) bebas kejang saat diberikan levetiracetam pada akhir minggu pertama, dan tidak diperlukan tambahan obat anti kejang. Dosis muatan levetiracetam berkisar antara 40 hingga 60 mg/kg (rerata 56 mg/kg) dan dosis pemeliharaan berkisar antara 20 hingga 30 mg/kg (rata-rata 23 mg/kg). Pada 19 bayi, levetiracetam dihentikan setelah 2-4 minggu bebas kejang
9.	Grinspan et al, 2019 ¹⁴	<i>Prospective, observational cohort</i>	Tidak ada perbedaan bermakna pada dosis yang diukur dalam miligram per kilogram untuk fenobarbital. Demikian pula, tidak ada perbedaan bermakna untuk levetiracetam dan fosfenitoin.
10.	Jayswal et al, 2021 ¹⁵	<i>Prospective cross-sectional</i>	Tidak ada perbedaan bermakna antara jangka waktu pemberian levetiracetam dan midazolam. Hanya depresi pernafasan yang terlihat pada kelompok levetiracetam (12,90%) dan kelompok midazolam (18,42%).