



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/214/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
ASFIKSIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa asfiksia merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga setelah infeksi neonatal dan prematuritas/bayi berat lahir rendah, selain itu asfiksia juga berkaitan dengan morbiditas jangka panjang berupa palsy serebral, retardasi mental, dan gangguan belajar pada bayi;

b. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran dilaksanakan sesuai standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk pedoman nasional pelayanan kedokteran dan standar prosedur operasional;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Asfiksia;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Umum Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Nomor 1074/IDAI/XI/2018 tanggal 22 November 2018

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA ASFIKSIA.

- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Asfiksia.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Asfiksia, yang selanjutnya disebut PNPk Asfiksia merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPk Asfiksia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Asfiksia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Asfiksia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Asfiksia dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Asfiksia dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 16 April 2019

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
NOMOR HK.01.07/MENKES/214/2019
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
ASFIKSIA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Kematian neonatus masih menjadi masalah global yang penting. Setiap tahun diperkirakan 4 juta bayi meninggal dalam 4 minggu pertama dengan 85% kematian terjadi dalam 7 hari pertama kehidupan. Terkait masalah ini, *World Health Organization* (WHO) menetapkan penurunan angka kematian bayi baru lahir dan anak di bawah usia 5 tahun (balita), sebagai salah satu sasaran *Sustainable Development goals*. Target untuk menurunkan angka kematian hingga sebesar 12 kematian bayi per 1000 kelahiran hidup dan kematian dibawah 5 tahun hingga setidaknya 25/1000 kelahiran hidup diharapkan dapat tercapai pada tahun 2030 .

Namun, angka kematian bayi berdasarkan Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) 2012 masih cukup tinggi dibandingkan target tersebut, yaitu 34 per 1000 kelahiran hidup.

WHO melaporkan komplikasi intrapartum, termasuk asfiksia, sebagai penyebab tertinggi kedua kematian neonatus (23,9%) setelah prematuritas dan berkontribusi sebagai 11% penyebab kematian balita di seluruh dunia. Di Asia Tenggara, asfiksia merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga (23%) setelah infeksi neonatal (36%) dan prematuritas / bayi berat lahir rendah (BBLR) (27%). Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 2001 di Indonesia turut melaporkan asfiksia sebagai 27% penyebab kematian bayi baru lahir. Selain itu, asfiksia juga berkaitan dengan morbiditas jangka panjang berupa palsy serebral, retardasi mental, dan gangguan belajar pada kurang lebih 1 juta bayi yang bertahan hidup. Berbagai morbiditas ini berkaitan dengan

gangguan tumbuh kembang dan kualitas hidup yang buruk di kemudian hari.

Asfiksia pada neonatus terjadi akibat gangguan pertukaran oksigen dan karbondioksida yang tidak segera diatasi, sehingga menimbulkan penurunan PaO₂ darah (hipoksemia), peningkatan PaCO₂ darah (hiperkarbia), asidosis, dan berlanjut pada disfungsi multiorgan.¹ Kondisi ini dapat dicegah dengan mengetahui faktor risiko ibu dan bayi dalam kehamilan. Apabila asfiksia perinatal tidak dapat dihindari, tata laksana dengan teknik resusitasi yang optimal sangat diperlukan. Dalam hal ini, semua petugas kesehatan yang berperan diharapkan dapat melakukan resusitasi neonatus secara terampil dengan menggunakan peralatan yang memadai sehingga menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas terkait asfiksia.

B. Permasalahan

Berbagai kendala dalam pencegahan dan penanganan asfiksia neonatorum sering ditemukan di negara berkembang, termasuk Indonesia. Kendala tersebut meliputi definisi asfiksia yang belum seragam sehingga menimbulkan kerancuan dalam penegakan diagnosis dan tata laksana, petugas kesehatan yang kurang terampil dalam melakukan resusitasi neonatus, serta peralatan resusitasi yang kurang memadai di sebagian besar sarana pelayanan kesehatan. Sebagai upaya mengatasi berbagai kendala tersebut, disusun suatu standar pedoman nasional penanganan dan pencegahan asfiksia sebagai salah satu kebijakan kesehatan nasional di Indonesia melalui buku Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) asfiksia neonatorum.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Menyusun suatu PNPk untuk membantu menurunkan angka kejadian dan kematian bayi di Indonesia akibat asfiksia neonatorum

2. Tujuan khusus

a. Membuat pernyataan secara sistematis yang berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu dokter, bidan, dan perawat dalam hal pencegahan dan tata laksana asfiksia neonatorum.

- b. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer, sekunder, dan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi sesuai PNPK.

D. Sasaran

- a. Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam proses kelahiran bayi, meliputi dokter, bidan, dan perawat. Panduan ini dapat diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan primer, sekunder, dan tersier.
- b. Penentu kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui kepustakaan elektronik pada pusat data : *Pubmed, Cochrane Systematic Database Review, dan Pediatrics*. Kata kunci yang digunakan adalah : *asphyxia, asphyxia neonatorum, neonatal asphyxia, birth asphyxia*, atau *perinatal asphyxia*, dengan batasan artikel yang dipublikasikan dalam 15 tahun terakhir.

B. Kajian telaah kritis pustaka

Telaah kritis oleh pakar dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak diterapkan pada setiap artikel yang diperoleh, meliputi:

1. apakah studi tersebut sah?
2. apakah hasilnya secara klinis penting?
3. apakah dapat diterapkan dalam tata laksana pasien?

C. Peringkat bukti (*level of evidence*)

Hierarchy of evidence/Peringkat bukti ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system*

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html> yang diadaptasi untuk keperluan praktis. Berikut adalah peringkat bukti yang digunakan :

1. Meta-analisis atau telaah sistematik dari uji klinis acak terkontrol
2. Uji klinis acak terkontrol.
3. Uji klinis tanpa randomisasi.
4. Studi kohort atau kasus-kontrol.
5. Studi observasional potong lintang.
6. Serial kasus atau laporan kasus.
7. Konsensus dan pendapat ahli.

D. Derajat rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti , rekomendasi /simpulan dibuat sebagai berikut :

1. Rekomendasi A berdasarkan bukti level Ia atau Ib.
2. Rekomendasi B berdasarkan bukti level IIa atau IIb.
3. Rekomendasi C berdasarkan bukti level IIIa, IIIb, atau IV.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Batasan asfiksia neonatal

1. Definisi asfiksia

Definisi asfiksia neonatorum dibuat berdasarkan gejala fisis, perubahan metabolik, serta gangguan fungsi organ yang terjadi akibat hipoksik-iskemik perinatal. Sebelumnya nilai Apgar sering kali digunakan untuk mendiagnosis asfiksia neonatorum, namun berbagai bukti menunjukkan bahwa nilai Apgar memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah sebagai penanda tunggal asfiksia. Berikut ini definisi asfiksia dari beberapa sumber :

a. WHO

Asfiksia neonatorum adalah kegagalan bernapas secara spontan dan teratur segera setelah lahir.

b. *National Neonatology Forum of India*

Asfiksia merupakan keadaan yang ditandai dengan megap-megap dan pernapasan tidak efektif atau kurangnya usaha napas pada menit pertama setelah kelahiran.

c. *American College of Obstetric and Gynaecology (ACOG)* dan *American Academy of Paediatrics (AAP)*

Asfiksia merupakan kondisi terganggunya pertukaran gas darah yang menyebabkan hipoksemia progresif dan hiperkapnia dengan asidosis metabolik signifikan.

d. Standar pelayanan medis ilmu kesehatan anak, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI 2004)

Asfiksia neonatorum adalah kegagalan bayi bernapas spontan dan teratur pada saat lahir atau beberapa saat setelah lahir yang ditandai dengan hipoksemia, hiperkarbia, dan asidosis.

2. Epidemiologi asfiksia

Angka kejadian asfiksia pada masing-masing negara sangat beragam. WHO melaporkan insidens asfiksia bervariasi antara 2 - 27 per 1000 kelahiran, tergantung pada lokasi, periode, dan kriteria definisi asfiksia yang digunakan. Asfiksia dilaporkan terjadi pada 1-

4 per 1000 kelahiran hidup di negara maju dan 4 - 9 per 1000 kelahiran hidup di negara berkembang. Keadaan ini diperkirakan menyebabkan 21% kematian bayi, terutama di negara berkembang.

3. Etiologi dan faktor risiko asfiksia

Asfiksia dapat terjadi selama kehamilan, pada proses persalinan, atau sesaat segera setelah lahir. Beberapa faktor risiko yang diperkirakan meningkatkan risiko asfiksia meliputi faktor ibu (ante partum atau intra partum) dan faktor janin (antenatal atau pasca natal) (Tabel 1). Faktor risiko ini perlu dikenali untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap terjadinya asfiksia.

Beberapa penelitian mengenai faktor risiko asfiksia neonatorum telah dilakukan dalam lingkup global maupun nasional. Suatu penelitian di Nepal Selatan melaporkan korelasi bermakna antara beberapa gejala klinis maternal dalam 7 hari sebelum persalinan dengan kejadian asfiksia neonatorum. Gejala-gejala tersebut antara lain : demam selama kehamilan (RR = 3,30; 95% IK = 2,15 - 5,07), perdarahan pervaginam (RR = 2,00; 95% IK = 1,23 - 3,27), pembengkakan tangan, wajah, atau kaki (RR = 1,78; 95% IK = 1,33 - 2,37), kejang (RR = 4,74; 95% IK = 1,80-12,46), partus lama (RR = 1,31; 95% IK = 1,00-1,73), dan ketuban pecah dini (RR = 1,83; 95% IK = 1,22-1,76). Risiko asfiksia neonatorum juga ditemukan secara signifikan pada kehamilan multipel (RR = 5,73; 95% IK = 3,38-9,72) dan kelahiran bayi dari wanita primipara (RR = 1,74; 95% IK = 1,33-2,28). Selain itu, risiko kematian akibat asfiksia neonatorum cenderung lebih tinggi daripada bayi prematur. Risiko ini meningkat 1,61 kali lipat pada usia kehamilan 34 - 37 minggu dan 14,33 kali lipat pada usia kehamilan <34 minggu.

Penelitian di Kabupaten Purworejo melaporkan 8 faktor risiko terkait asfiksia, yaitu : berat lahir rendah (OR = 12,23; 95% IK = 3,54- 42,29); ketuban pecah dini (OR = 2,52; 95% IK = 1,13-5,63); partus lama (OR = 3,67; 95% IK = 1,66-8,11); persalinan secara seksio sesarea (OR = 3,12; 95% IK = 1,04-9,35); usia ibu <20 tahun atau >35 tahun (OR = 3,61; 95% IK = 1,23-10,60); riwayat obstetri buruk (OR = 4,20; 95% IK = 1,05-16,76); kelainan letak janin (OR = 6,52; 95% IK = 1,07-39,79); dan status perawatan antenatal buruk (OR = 4,13; 95% IK = 1,65-10,35).

Penelitian lain di Port Moresby juga menemukan kondisi maternal berupa usia ibu yang terlalu muda (<20 tahun) atau terlalu tua (>40 tahun), anemia (Hb <8 g/dL), perdarahan antepartum, demam selama kehamilan, persalinan kurang bulan, dan persalinan lebih bulan memiliki hubungan kuat dengan asfiksia neonatorum. Korelasi yang signifikan juga ditemukan pada tanda-tanda gawat janin seperti denyut jantung janin abnormal dan / atau air ketuban bercampur mekonium.

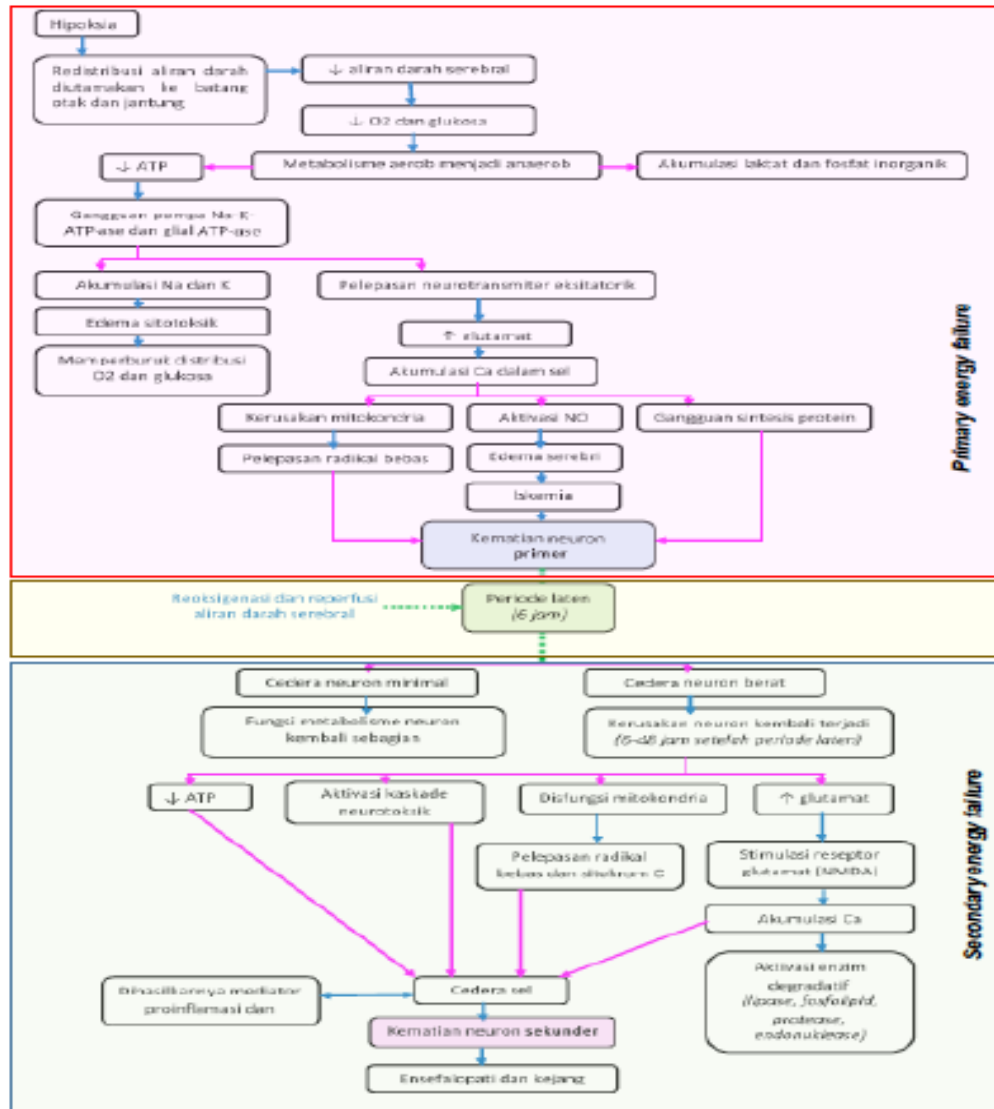
Tabel 1. Faktor risiko asfiksia neonatorum

Faktor risiko	
Faktor ibu	
Antepartum	<ul style="list-style-type: none"> • Sosioekonomi rendah¹³ • Primipara^{15,13} • Kehamilan ganda²¹ • Infeksi saat kehamilan²¹ • Hipertensi dalam kehamilan²⁰ • Anemia¹³ • Diabetes melitus²² • Perdarahan antepartum^{15,21} • Riwayat kematian bayi sebelumnya¹³
Intrapartum	<ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan anestesi atau opiat^{18,21} • Partus lama^{13,15} • Persalinan sulit dan traumatik¹⁵ • Mekonium dalam ketuban (<i>meconium-stained amniotic fluid/MSAF</i>)^{15,21} • Ketuban pecah dini²¹ • Induksi oksitosin^{13,15} • Kompresi tali pusat¹⁸ • Prolaps tali pusat^{13,21} • Trauma lahir¹⁸
Faktor janin	
Antenatal (intrauterin)	<ul style="list-style-type: none"> • Malpresentasi (misal sungsang, distosia bahu)^{15,21} • Prematuritas^{13,15,21} • Bayi berat lahir rendah (BBLR)^{13,15} • Pertumbuhan janin terhambat (PJT)^{13,15} • Anomali kongenital^{15,18} • Pneumonia intrauterin¹⁸ • Aspirasi mekonium yang berat¹⁸
Pascanatal	<ul style="list-style-type: none"> • Sumbatan jalan napas atas¹⁸ • Sepsis kongenital¹⁸

4. Patofisiologi asfiksia

Asfiksia neonatorum dimulai saat bayi kekurangan oksigen akibat gangguan aliran oksigen dari plasenta ke janin saat kehamilan, persalinan, ataupun segera setelah lahir karena kegagalan adaptasi di masa transisi. Saat keadaan hipoksia akut, darah cenderung mengalir ke organ vital seperti batang otak dan jantung, dibandingkan ke serebrum, pleksus koroid, substansia alba, kelenjar adrenal, kulit, jaringan muskuloskeletal, organ-organ rongga toraks dan abdomen lainnya seperti paru, hati, ginjal, dan traktus gastrointestinal. Perubahan dan redistribusi aliran darah tersebut disebabkan oleh penurunan resistensi vaskular pembuluh darah otak dan jantung serta peningkatan resistensi vaskular perifer. Keadaan ini ditunjang hasil pemeriksaan ultrasonografi *Doppler* yang menunjukkan kaitan erat antara peningkatan endotelin-1 (ET-1) saat hipoksia dengan penurunan kecepatan aliran darah dan peningkatan resistensi arteri ginjal dan mesenterika superior. Hipoksia yang tidak mengalami perbaikan akan berlanjut ke kondisi hipoksik-iskemik pada organ vital

Proses hipoksik-iskemik otak dibagi menjadi fase primer (*primary energy failure*) dan sekunder (*secondary energy failure*). Pada fase primer, kadar oksigen rendah memicu proses glikolisis anaerob yang menghasilkan produk seperti asam laktat dan piruvat, menimbulkan penurunan pH darah (asidosis metabolik). Hal ini menyebabkan penurunan ATP sehingga terjadi akumulasi natrium-kalium intrasel dan pelepasan neurotransmitter eksitatorik akibat gangguan sistem pompa Na-K-ATP-ase dan glial-ATP-ase. Akumulasi natrium intrasel berkembang menjadi edema sitotoksik yang memperburuk distribusi oksigen dan glukosa, sedangkan interaksi glutamat dengan reseptor mengakumulasi kalsium intrasel, mengaktifasi fosfolipase, nitrit oksida (NO), dan enzim degradatif hingga berakhir dengan kematian sel. Fase primer ini berakhir dengan kematian neuron primer atau resolusi fungsi otak (periode laten).



Gambar 1. Patofisiologi asfiksia neonatorum

Reperfusi yang terjadi setelah fase primer akan mengembalikan sebagian fungsi metabolisme, namun apabila cedera otak pada fase primer cukup berat, kerusakan neuron akan kembali terjadi setelah 6 - 48 jam (fase sekunder). Fase sekunder ditandai dengan penurunan ATP, aktivasi kaskade neurotoksik, dan pelepasan radikal bebas tanpa disertai asidosis akibat disfungsi mitokondria. Selain itu, cedera hipoksik-iskemik otak juga memicu produksi sitokin proinflamasi yang semakin memperburuk cedera jaringan. Keseluruhan proses ini memicu terjadinya apoptosis sel (*secondary energy failure*).

Beberapa studi memperlihatkan bahwa sel otak akan mengalami fase regenerasi setelah fase sekunder berakhir. Namun pada sebagian bayi yang mengalami ensefalopati hipoksik-iskemik (EHI), proses berupa gangguan neurogenesis, sinaptogenesis serta

gangguan perkembangan akson diikuti peningkatan inflamasi dan apoptosis tetap berlangsung. Mekanisme yang belum diketahui dengan sempurna ini memberikan gambaran bahwa kerusakan sel otak masih dapat berlanjut hingga beberapa waktu ke depan dan memengaruhi luaran bayi EHI secara signifikan.

Beratnya kerusakan otak pada masa perinatal juga tergantung pada lokasi dan tingkat maturitas otak bayi. Hipoksia pada bayi kurang bulan cenderung lebih berat dibandingkan dengan bayi cukup bulan karena redistribusi aliran darah bayi prematur kurang optimal, terutama aliran darah ke otak, sehingga meningkatkan risiko gangguan hipoksik-iskemik, dan perdarahan periventricular. Selain itu, imaturitas otak berkaitan dengan kurangnya ketersediaan antioksidan yang diperlukan untuk mendetoksifikasi akumulasi radikal bebas.

Asfiksia menyebabkan gangguan sistemik ke berbagai organ tubuh. 62% gangguan terjadi pada sistem saraf pusat, 16% kelainan sistemik tanpa gangguan neurologik dan sekitar 20% kasus tidak memperlihatkan kelainan. Gangguan fungsi susunan saraf pusat akibat asfiksia hampir selalu disertai dengan gangguan fungsi beberapa organ lain (*multiple organ failure*). Gangguan sistemik secara berurutan dari yang terbanyak, yaitu melibatkan sistem hepatik, respirasi, ginjal, kardiovaskular. Kelainan susunan saraf pusat tanpa disertai gangguan fungsi organ lain umumnya tidak disebabkan oleh asfiksia perinatal. Berikut ini penjelasan mengenai komplikasi asfiksia pada masing-masing organ.

a. Sistem susunan saraf pusat

Gangguan akibat hipoksia otak pada masa perinatal yang paling sering ditemukan adalah EHI. Kerusakan otak akibat EHI merupakan proses yang dimulai sejak terjadi hipoksia dan dapat berlanjut selama hingga setelah periode resusitasi. Kerusakan ini diawali dengan kegagalan pembentukan energi akibat hipoksia dan iskemia, yang diperberat dengan terbentuknya radikal bebas pada tahap lanjut. Cedera otak akibat EHI ini menimbulkan area infark pada otak yang dikelilingi oleh area penumbra. Area penumbra dapat mengalami nekrosis atau apoptosis neuron yang berlanjut

setelah hipoksia berakhir. Tata laksana suportif dalam periode 48 jam pertama pasca-asfiksia dapat mengurangi kerusakan neuron di area penumbra ini.

Perdarahan peri / intraventrikular dapat terjadi setelah periode hipoksia. Area periventrikular merupakan bagian yang memiliki vaskularisasi terbanyak. Pada saat hipoksia berakhir, daerah yang memperoleh banyak aliran darah ini akan mengalami perubahan tekanan arterial paling besar. Keadaan ini menimbulkan pengaruh yang signifikan pada pleksus koroid yang cenderung tipis dan rapuh dengan sedikit struktur penunjang. Peningkatan tekanan vena juga terjadi pada bagian yang sama dengan akibat stasis aliran darah, kongesti pembuluh darah, serta risiko ruptur dan perdarahan. Kondisi tersebut dikenal sebagai cedera reperfusi (*reperfusion injury*).

b. Sistem respirasi

Penelitian melaporkan sekitar 26% bayi asfiksia mengalami gangguan sistem pernapasan. Kelainan sistem pernapasan yang dapat ditemukan antara lain peningkatan persisten tekanan pembuluh darah paru (*persistent pulmonary hypertension of the newborn / PPHN*), perdarahan paru, edema paru akibat disfungsi jantung, sindrom gawat napas (*respiratory distress syndrome / RDS*) sekunder akibat kegagalan produksi surfaktan, serta aspirasi mekonium. Bayi dinyatakan mengalami gangguan pernapasan akibat asfiksia apabila bayi memerlukan bantuan ventilasi atau penggunaan ventilator dengan kebutuhan $FiO_2 > 40\%$ minimal selama 4 jam pertama setelah lahir.

Mekanisme gagal napas pada bayi asfiksia dapat disebabkan oleh hipoksia, iskemia, aspirasi mekonium, disfungsi ventrikel kiri, defek sistem koagulasi, toksisitas oksigen, dan efek ventilasi mekanik. Selain itu, kombinasi asfiksia dan aspirasi mekonium dapat memperberat rasio resistensi pulmonar dan sistemik.

c. Sistem kardiovaskular

Diperkirakan 29% bayi asfiksia mengalami gangguan sistem kardiovaskular, yang meliputi *transient myocardial ischaemia* (TMI), *transient mitral regurgitation* (TMR), *transient tricuspid regurgitation* (TTR), *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN).

Bayi dianggap mengalami disfungsi sistem kardiovaskular terkait asfiksia apabila terdapat ketergantungan terhadap obat inotropik untuk mengatasi hipotensi dan mempertahankan tekanan darah normal selama lebih dari 24 jam atau ditemukan gambaran TMI pada pemeriksaan elektrokardiografi.

d. Sistem urogenital

Salah satu gangguan ginjal yang disebabkan oleh hipoksia berat adalah *hypoxic-ischemic acute tubular necrosis*. Bayi dapat dinyatakan mengalami gagal ginjal bila memenuhi 3 dari 4 kriteria sebagai berikut : pengeluaran urin $<0,5$ mL/kg/jam, kadar urea darah >40 mg/dL, kadar kreatinin serum >1 mg/dL, serta hematuria atau proteinuria signifikan dalam 3 hari pertama kehidupan. Pada penelitian sebelumnya dikemukakan bahwa 42% bayi asfiksia mengalami gangguan sistem ginjal. Data ini didukung oleh penelitian Gupta BD dkk. (2009) yang menemukan 47,1% bayi asfiksia mengalami gagal ginjal dengan 78% kasus di antaranya merupakan tipe non-oliguria dan 22% lainnya merupakan tipe oliguria.

e. Sistem gastrointestinal

Keterlibatan sistem gastrointestinal pada bayi asfiksia mencapai 29% kasus. Hipoksia berakibat pada pengalihan aliran darah dari usus yang meningkatkan risiko enterokolitis nekrotikan / EKN. Selain itu, hipoksia dapat menyebabkan gangguan fungsi hati. Kriteria disfungsi sistem hepatic antara lain nilai aspartat aminotransferase >100 IU/l atau alanin transferase >100 IU/l pada minggu pertama setelah kelahiran.

f. Sistem audiovisual

Retinopati pada neonatus tidak hanya terjadi akibat toksisitas oksigen, tetapi dapat pula ditemukan pada beberapa penderita yang mengalami hipoksemia menetap. Autoregulasi aliran darah serebral pada hipoksia, selain menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, juga meningkatkan tekanan aliran balik vena. Selain itu, hipoksia dapat menyebabkan pembuluh darah menjadi rapuh sehingga meningkatkan risiko terjadi perdarahan. Penelitian melaporkan insidens perdarahan retina pada bayi cukup bulan dengan asfiksia neonatal dan / atau EHI lebih tinggi (29,3%) dibandingkan bayi cukup bulan tanpa asfiksia dan / atau EHI (15,7%).

Leukomalasia periventrikular merupakan tahap akhir cedera pada EHI, yang terjadi pada sekitar 32% bayi prematur pada usia gestasi 24-34 minggu. Keadaan ini dapat menyebabkan penurunan ketajaman visus, penyempitan lapangan pandang bagian inferior, gangguan visual kognitif, gangguan pergerakan bola mata, dan diplegia spastik. Suatu studi retrospektif mencatat 24% bayi memperlihatkan gambaran diskus optikus (*optic disc*) yang normal, 50% bayi mengalami hipoplasia saraf optik dengan beberapa derajat atrofi, dan 26% bayi dengan atrofi optik terisolasi (*isolated optic atrophy*).

Insidens gangguan pendengaran pada bayi prematur dengan asfiksia mencapai 25%. Kelainan pendengaran ini disebabkan oleh kerusakan nukleus koklearis dan jaras pendengaran. Suatu studi melaporkan kelainan *brainstem auditory evoked responses* (BAER) pada 40,5% bayi pasca-asfiksia yang mengalami gangguan perkembangan otak dan 12,2% bayi tanpa gangguan perkembangan otak.

5. Diagnosis asfiksia pada bayi baru lahir

Fasilitas diagnostik pada sarana pelayanan kesehatan terbatas seringkali menimbulkan kesulitan dalam mendiagnosis asfiksia sehingga beberapa negara memiliki kriteria diagnosis asfiksia yang berbeda, disesuaikan dengan kondisi kelengkapan fasilitas kesehatan masing-masing. Berikut ini merupakan kriteria diagnosis

asfiksia yang sering ditemukan.

a. ACOG dan AAP

ACOG dan AAP menyusun suatu kriteria penegakan diagnosis asfiksia neonatorum, sebagai berikut :

- 1) bukti asidosis metabolik atau campuran ($\text{pH} < 7.0$) pada pemeriksaan darah tali pusat;
- 2) nilai Apgar 0 - 3 pada menit ke-5;
- 3) manifestasi neurologis, seperti kejang, hipotonia atau koma (ensefalopati neonatus); dan
- 4) disfungsi multiorgan, seperti gangguan kardiovaskular, gastrointestinal, hematologi, respirasi, atau renal.

Diagnosis asfiksia neonatorum dapat ditegakkan apabila minimal 1 dari 4 kriteria ditemukan pada bayi, namun hal ini sulit dipenuhi pada kondisi berbasis komunitas dan fasilitas terbatas.

b. WHO

WHO dalam ICD-10 menganggap bayi mengalami asfiksia berat apabila nilai Apgar 0 - 3 pada menit pertama yang ditandai dengan:

- 1) laju jantung (LJ) menurun atau menetap (< 100 kali/menit) saat lahir,
- 2) tidak bernapas atau megap-megap, dan
- 3) warna kulit pucat, serta tidak ada tonus otot.

Kriteria ini disadari memiliki spesifisitas dan nilai prediktif kematian serta kerusakan neurologis yang cenderung berlebihan (8 kali *over diagnosis*) bila dibandingkan dengan keadaan yang sebenarnya. Oleh karena itu, WHO juga memberikan penjelasan diagnostik untuk tingkat pelayanan kesehatan komunitas berdasarkan kriteria ACOG/AAP berikut ini.

Tabel 2. Kriteria diagnosis asfiksia neonatorum berdasarkan ACOG/AAP dan standar emas di tingkat pelayanan kesehatan

No	Kriteria	Standar baku emas di tingkat pelayanan kesehatan
1.	Bukti asidemia metabolik atau campuran (pH < 7,0) dari darah tali pusat	Analisis gas darah dengan pH < 7,0 dan defisit basa 12 mmol/L dalam 60 menit pertama
2.	Nilai Apgar 0 - 3 menit kelima	Penilaian Apgar menit kelima
3.	Manifestasi neurologis (ensefalopati neonatus)	Tingkat kesadaran, tonus, refleks isap, refleks primitif, refleks batang otak, kejang, laju pernapasan
4.	Disfungsi multiorgan	<ul style="list-style-type: none"> • Sistem saraf: ensefalopati neonatus, kelainan gambaran ultrasonografi • Sistem kardiovaskular: kelainan LJ dan tekanan darah (gangguan sirkulasi) • Sistem pernapasan: apne atau takipnea, kebutuhan suplementasi oksigen, bantuan napas tekanan positif atau ventilator mekanik • Sistem urogenital: hematuria, oliguria, anuria, peningkatan kreatinin serum • Fungsi hati: Peningkatan SGOT/SGPT • Sistem hematologi: trombositopenia, peningkatan jumlah retikulosit

Sumber: Lincetto O. Birth asphyxia- summary of the previous meeting and protocol overview; 2007. (dengan modifikasi)

c. *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*

Kriteria asfiksia neonatorum berdasarkan NICHD adalah sebagai berikut.

- 1) bukti pH ≤ 7.0 atau defisit basa ≥ 16 mmol/L pada pemeriksaan darah tali pusat dalam satu jam setelah kelahiran, atau
- 2) bukti riwayat episode hipoksik perinatal (deselerasi / bradikardia berat pada janin, prolaps tali pusat, ruptur tali pusat, solusio plasenta, ruptur uteri, trauma / perdarahan fetomaternal, atau *cardiorespiratory arrest*) dan salah satu dari :
 - a) nilai Apgar ≤ 5 pada menit ke-10, atau
 - b) bayi masih memerlukan bantuan ventilasi selama ≥ 10 menit

bila pH darah tali pusat 7,01 - 7,15 dan defisit basa 10 - 15,9 mmol/L atau pada keadaan pemeriksaan gas darah tidak tersedia.

d. India

India dahulu hanya menggunakan nilai Apgar menit pertama, kini menggunakan 3 dari 4 kriteria diagnosis asfiksia mengacu ke ACOG / AAP, berupa :

- 1) pH analisis gas darah <7,2 dalam 1 jam pertama kehidupan,
- 2) nilai Apgar ≤ 6 pada menit ke-5,
- 3) kebutuhan bantuan ventilasi tekanan positif (VTP) lebih dari 10 menit,
- 4) tanda gawat janin.

Di Indonesia, sarana pelayanan kesehatan untuk neonatus bervariasi dari fasilitas terbatas di daerah terpencil dan fasilitas ideal di kota-kota besar. Penetapan konsensus definisi asfiksia harus dilakukan agar diagnosis dapat ditegakkan sesegera mungkin agar mencegah keterlambatan tata laksana di Indonesia. Kriteria yang dipakai untuk membantu penegakan diagnosis asfiksia neonatorum di Indonesia yang disusun dari berbagai kepustakaan terlampir pada Tabel 3.

Selain itu, beberapa pemeriksaan laboratorium dasar juga dapat digunakan untuk menunjang diagnosis asfiksia neonatorum pada fasilitas terbatas. Suatu studi melaporkan bahwa hitung sel darah merah berinti (*nucleated red blood cell / nRBC*) dapat dijadikan penanda terjadinya asfiksia sebelum persalinan dan selama proses kelahiran. Proses persalinan tanpa komplikasi tidak akan mengubah nilai nRBC. Asfiksia perinatal perlu dipertimbangkan bila ditemukan hitung nRBC/100 hitung sel darah putih (*white blood cell / WBC*).

No	Fasilitas ideal *keempat kriteria harus terpenuhi	Fasilitas terbatas *minimal kedua kriteria harus terpenuhi dengan ketidaktersediaan pemeriksaan analisis gas darah
1.	<ul style="list-style-type: none">Bukti asidosis metabolik atau campuran (pH <7.0) pada pemeriksaan analisis gas darah tali pusat atauDefisit basa 16 mmol/L dalam 60 menit pertama	Bukti riwayat episode hipoksik perinatal (misal episode gawat janin)
2.	Nilai Apgar ≤ 5 pada menit ke-10.	<ul style="list-style-type: none">Nilai Apgar ≤ 5 pada menit ke-10, atauBayi masih memerlukan bantuan ventilasi selama ≥ 10 menit
3.	Manifestasi neurologis, seperti kejang, hipotonia atau koma (ensefalopati neonatus);	Manifestasi neurologis, seperti kejang, hipotonia atau koma (ensefalopati neonatus)
4.	Disfungsi multiorgan, seperti gangguan kardiovaskular, gastrointestinal, hematologi, respirasi, atau renal.	Disfungsi multiorgan, seperti gangguan kardiovaskular, gastrointestinal, hematologi, respirasi, atau renal

Tabel 3. Rekomendasi kriteria penegakan diagnosis asfiksia neonatorum di Indonesia

B. Tata laksana asfiksia dan komplikasinya

Asfiksia merupakan suatu proses berkesinambungan yang dapat dicegah progresivitasnya, dimulai dari pengenalan faktor risiko asfiksia (pencegahan primer), tata laksana dini dengan resusitasi - pascaresusitasi di kamar bersalin dan ruang perawatan (pencegahan sekunder), serta pencegahan komplikasi lanjut dengan terapi hipotermia (pencegahan tersier).

1. Tata laksana di kamar bersalin

Tata laksana asfiksia di kamar bersalin dilakukan dengan resusitasi. Persiapan pada resusitasi terdiri atas pembentukan dan persiapan tim, persiapan ruang dan peralatan resusitasi, persiapan pasien, serta persiapan penolong.

a. Pembentukan dan persiapan tim resusitasi

Tim resusitasi perlu mendapatkan informasi kehamilan secara menyeluruh mengenai faktor risiko ibu maupun janin. Hal ini diperoleh melalui anamnesis ibu hamil atau keluarga, petugas yang menolong proses kehamilan dan persalinan, atau catatan medis. Informasi yang diperoleh perlu diketahui oleh semua anggota tim resusitasi untuk mengantisipasi faktor risiko dan masalah yang mungkin terjadi.

Informasi yang perlu diketahui dalam proses persalinan, antara lain :

- 1) Informasi mengenai ibu, yaitu informasi riwayat kehamilan (kondisi kesehatan dan pemakaian obat-obatan), riwayat kesehatan dan pengobatan yang diberikan pada ibu sebelumnya, riwayat pemeriksaan kesehatan janin dalam kandungan dan hasil pemeriksaan ultrasonografi antenatal (bila ada), serta risiko infeksi ibu (seperti : *Streptococcus* grup B, infeksi saluran kemih, dan penyakit infeksi lainnya)
- 2) Informasi mengenai janin, yaitu informasi usia kehamilan, jumlah janin (tunggal atau kembar), risiko kebutuhan resusitasi (misal : hernia diafragmatika, dll), mekoneum pada cairan ketuban, hasil pemantauan denyut jantung janin, serta kemungkinan kelainan kongenital.

Hal terpenting dalam persiapan resusitasi adalah diskusi dan kerja sama anggota tim resusitasi. Anggota tim resusitasi sebaiknya telah mendapatkan pelatihan resusitasi neonatus dasar serta menguasai langkah-langkah dalam resusitasi neonates. Hal ini disebabkan sekitar 25% bayi dengan instabilitas berat tidak terdeteksi sebelum persalinan. Tim resusitasi idealnya memiliki tiga anggota setidaknya terdiri atas satu orang penolong terlatih pada setiap resusitasi bayi dan sekurang-kurangnya dua orang penolong terlatih pada resusitasi bayi dengan risiko tinggi. Setiap persalinan dengan risiko yang sangat tinggi harus dihadiri oleh minimal 1 konsultan neonatologi atau dokter spesialis anak.

Pembagian tugas tim resusitasi adalah sebagai berikut :

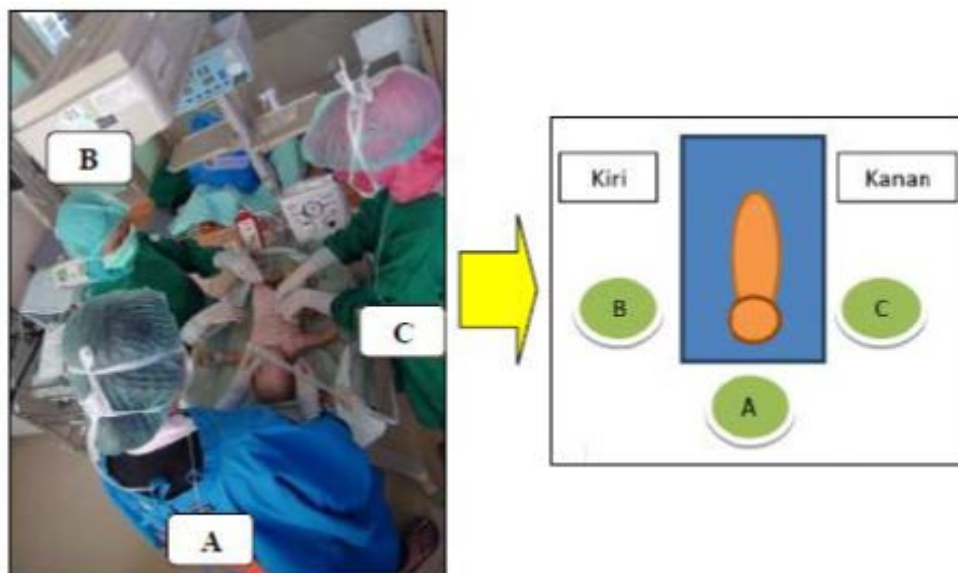
- 1) Penolong pertama,
yaitu pemimpin resusitasi, memposisikan diri di sisi atas kepala bayi (posisi A). Pemimpin diharapkan memiliki pengetahuan dan kemampuan resusitasi yang paling lengkap, dapat mengkoordinir tugas anggota tim, serta mempunyai tanggung jawab utama terkait jalan napas (*airway*) dan pernapasan (*breathing*). Penolong pertama bertugas menangkap dan meletakkan bayi di penghangat bayi, menyeka muka bayi, memasang topi, mengeringkan bayi, memakaikan plastik, serta memantau dan melakukan intervensi pada ventilasi (memperhatikan pengembangan dada bayi, melakukan VTP, memasang *continuous positive airway pressure* (CPAP), dan intubasi bila diperlukan).

- 2) Penolong kedua,
yaitu asisten sirkulasi (*circulation*). Asisten sirkulasi mengambil posisi di sisi kiri bayi (posisi B) dan bertanggung jawab memantau sirkulasi bayi. Penolong bertugas membantu mengeringkan bayi, mengganti kain bayi yang basah, mendengarkan LJ bayi sebelum *pulse oxymetri* mulai terbaca, mengatur *peak inspiratory pressure* / tekanan puncak inspirasi (PIP) dan fraksi oksigen (FiO₂), melakukan kompresi dada, dan memasang kateter umbilikal. Selain itu, penolong kedua menentukan baik-buruknya sirkulasi bayi dengan menilai denyut arteri radialis, akral, dan *capillary refill time* bayi.

- 3) Penolong ketiga,
yaitu asisten obat dan peralatan (*medication and equipment*). Asisten peralatan dan obat berdiri di sisi kanan bayi (posisi C), bertugas menyiapkan suhu ruangan 24 - 26°C, memasang *pulse oxymetri*, memasang *probe* suhu dan mengatur agar suhu bayi mencapai suhu 36,5 - 37°C, menyalakan tombol pencatat waktu, memasang monitor saturasi, menyiapkan peralatan dan obat-obatan,

memasang infus perifer bila diperlukan serta menyiapkan inkubator transpor yang telah dihangatkan.

Sebagai catatan, posisi penolong tidak terlalu mengikat. Penolong kedua dan ketiga boleh bertukar posisi, namun tidak boleh bertugas secara tumpang tindih.



Keterangan gambar: A. Pemimpin resusitasi (*airway and breathing*), B. Asisten sirkulasi (*circulation*), C. Asisten obat dan peralatan (*medication and equipment*)

Sumber: UKK Neonatologi IDAI. Resusitasi neonatus; 2014

Gambar 2. Posisi tim resusitasi

b. Persiapan ruang resusitasi

Ruang resusitasi sebaiknya berada di dekat kamar bersalin atau kamar operasi sehingga tim resusitasi dapat memberikan bantuan dengan cepat dan efisien. Persiapan ruang resusitasi meliputi suhu ruangan yang cukup hangat untuk mencegah kehilangan panas tubuh bayi, pencahayaan yang cukup untuk menilai status bayi, serta cukup luas untuk memudahkan tim berkerja. Diharapkan suhu tubuh bayi akan selalu berkisar antara 36,5-37°C. Selain itu, penolong harus mempersiapkan inkubator transpor untuk memindahkan bayi ke ruang perawatan.

c. Persiapan peralatan resusitasi

Tindakan resusitasi memerlukan peralatan resusitasi yang lengkap untuk mengantisipasi kemungkinan terburuk yang mungkin terjadi. Berikut ini merupakan peralatan resusitasi yang sebaiknya disiapkan.

- 1) Peralatan untuk mengontrol suhu bayi, yaitu penghangat bayi (*overhead heater / radiant warmer / infant warmer*), kain atau handuk pengering, kain pembungkus bayi, topi, dan kantung plastik (digunakan pada bayi dengan usia gestasi kurang dari 32 minggu). Kebutuhan peralatan ini tidak mengikat terkait beragamnya suhu di wilayah Indonesia. Penolong resusitasi dapat menggunakan kantung plastik pada bayi ≥ 32 minggu pada kondisi tertentu apabila dirasakan perlu, seperti pada suhu kamar ber salin yang tidak dapat diatur sehingga suhu ruangan sangat dingin.

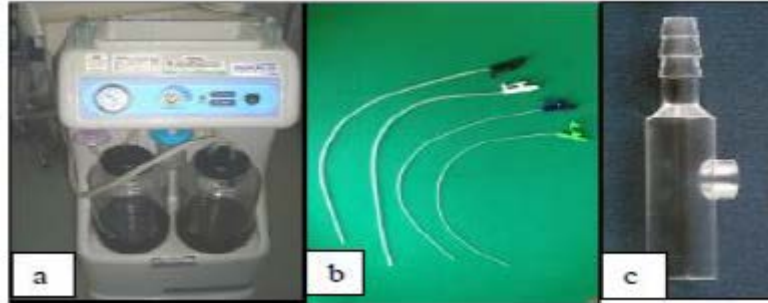


a. Peralatan kontrol suhu

b. penghangat bayi

Gambar 3.

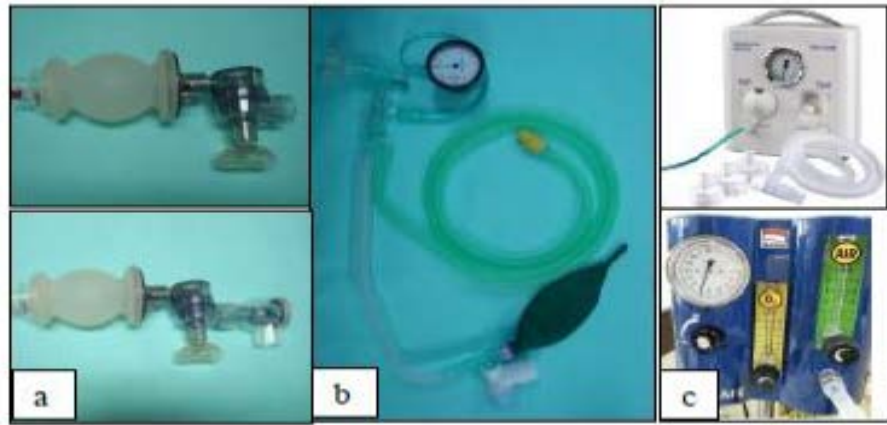
- 2) Peralatan tata laksana jalan napas (*airway*), yaitu : pengisap lendir - *suction* dengan tekanan negatif (tidak boleh melebihi - 100 mmHg), kateter *suction* (ukuran 5, 6, 8, 10, 12, 14 - *French*), aspirator mekonium.



a, *suction* tekanan negatif, b. kateter *suction* berbagai ukuran, c. aspirator mekonium.

Gambar 4. Peralatan tata laksana jalan napas (*airway*)

- 3) Peralatan tata laksana ventilasi (*breathing*), yaitu : *self inflating bag* / balon mengembang sendiri (BMS), *flow inflating bag* / balon tidak mengembang sendiri (BTMS), *T-piece resuscitator* (*Neo-Puff*, *Mixsafe*), sungkup wajah berbagai ukuran, sungkup laring / *laryngeal mask airway* (LMA), peralatan intubasi seperti laringoskop dengan *blade* / bilah lurus ukuran 00, 0 dan 1, stilet, serta pipa endotrakeal / *endotracheal tube* (ETT) ukuran 2,5; 3,0; 3,5; dan 4. Secara praktis, bayi dengan berat lahir <1 kg (<28 minggu), 1-2 kg, (28 - 34 minggu) dan ≥ 2 kg (>34 minggu) dapat diintubasi dengan menggunakan ETT secara berturut-turut nomor 2,5; 3; dan 3,5. Studi menunjukkan LMA dapat digunakan bila pemberian VTP dengan BMS gagal dan penolong gagal melakukan pemasangan ETT. Penggunaan LMA dapat digunakan pada bayi dengan berat lahir >2 kg atau usia gestasi >34 minggu.

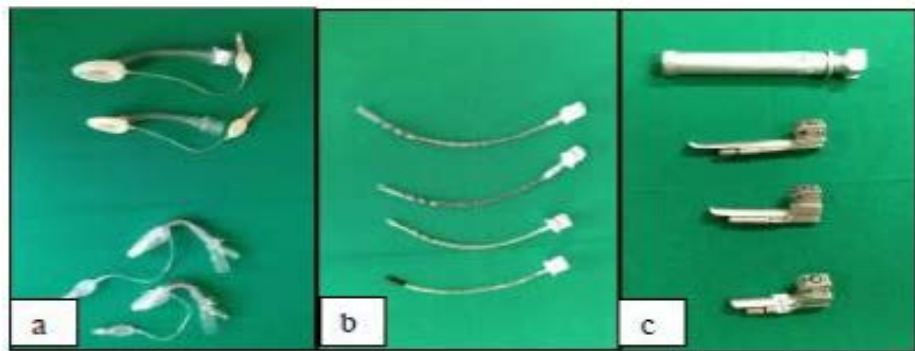


BMS (atas : tanpa katup PEEP; bawah : dengan kombinasi katup PEEP), b. BTMS (*Jackson Rees*), c. *t-piece resuscitator* (atas: *Neo-Puff*; bawah: *Mixsafe*).

Gambar 5. Peralatan tata laksana pernapasan (*breathing*)

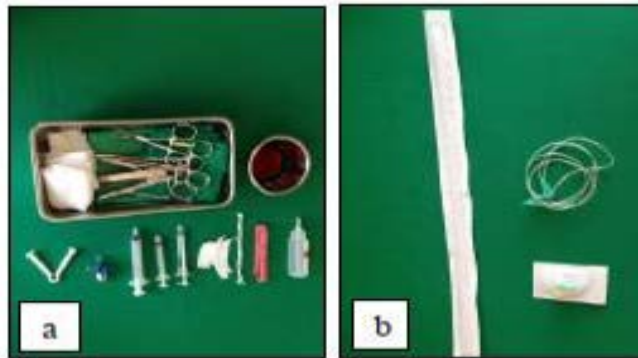


Gambar 6. Sungkup dengan berbagai ukuran.



Gambar 7. Peralatan intubasi endotrakeal LMA ukuran 1 dan 1,5 (atas:*unique*, bawah:*supreme*), b. ETT berbagai ukuran, laringoskop Miller beserta *blade* berbagai ukuran.

- 4) Peralatan tata laksana sirkulasi / *circulation*, yaitu : kateter umbilikal ukuran 3,5 dan 5- *French* atau pada fasilitas terbatas dapat dipergunakan pipa orogastrik / *orogastric tube* (OGT) ukuran 5 - *French* beserta set umbilikal steril, dan *three way stopcocks*



- a. set umbilikal (lihat penjelasan pada bab IV) ,
b. kateter umbilikal (kiri) dan pipa orogastrik (kanan).

Gambar 8. Peralatan tata laksana sirkulasi/ *circulation*

- 5) Obat-obatan resusitasi, seperti : epinefrin (1:10.000), nalokson hidroklorida (1 mg/mL atau 0,4 mg/mL), dan cairan pengganti volume/ *volume expander* (NaCl 0,9% dan ringer laktat).
6) *Pulse oxymetri*



Gambar 9. *Pulse oxymetri*

- 7) Monitor EKG (bila tersedia).
8) Lain-lain, seperti stetoskop, spuit, jarum, dll.
- d. Persiapan pasien
- 1) Memberi informasi dan meminta persetujuan tertulis orangtua (*informed consent*) mengenai tindakan resusitasi yang mungkin diperlukan setelah bayi lahir.
 - 2) Antisipasi faktor risiko ibu maupun janin (lihat Tabel 1.).
- e. Persiapan penolong

Penolong resusitasi harus mencuci tangan dan memakai alat pelindung diri (APD) yang terdiri atas : masker, gaun, sepatu, kacamata, dan sarung tangan steril.

f. Resusitasi

Resusitasi neonatus merupakan suatu alur tindakan yang berkesinambungan, diawali dengan melakukan evaluasi, mengambil keputusan, dan melakukan tindakan resusitasi. Sekitar 10% dari 120 juta kelahiran bayi memerlukan bantuan untuk memulai napas dan hanya 1% bayi membutuhkan resusitasi lebih lanjut. Resusitasi dilakukan apabila bayi tidak bernapas secara spontan dan adekuat saat lahir dengan menilai komponen klinis bayi. Berikut ini merupakan penjelasan dari masing-masing komponen penilaian.

- 1) Pernapasan, merupakan komponen terpenting dalam menilai kondisi bayi saat lahir. Pernapasan yang teratur merupakan tanda keberhasilan bayi melakukan adaptasi dari kehidupan intrauterin ke ektrauterin. Bayi yang lahir dalam keadaan asfiksia dapat mengalami apne atau pernapasan megap-megap, namun dapat pula bernapas spontan disertai tanda gawat napas atau mengalami sianosis persisten. Tanda gawat napas meliputi napas cuping hidung, retraksi dinding dada, atau suara merintih. Tanda klinis ini menunjukkan bayi mengalami kesulitan untuk mengembangkan paru. Sianosis persisten (dengan FiO₂ 100%) juga dapat disebabkan oleh kelainan di luar paru. Keadaan yang berbeda tersebut membutuhkan tata laksana ventilasi yang berbeda pula.
- 2) Tonus dan respons terhadap stimulasi. Bayi asfiksia memiliki tonus otot yang lemah dan gerakan otot terbatas, sehingga memerlukan berbagai stimulasi ringan. Stimulasi termal dengan mengeringkan bayi dan stimulasi mekanik dengan menepuk telapak kaki bayi akan membantu merangsang pernapasan bayi serta meningkatkan LJ. Rangsangan berlebihan seperti

memukul bokong dan pipi tidak perlu dilakukan karena dapat mencederai bayi. Bila bayi tidak memperlihatkan respons perbaikan terhadap stimulasi ringan maka langkah selanjutnya dalam resusitasi harus dilakukan.

- 3) Laju jantung (LJ), berkisar antara 100 - 160 kali permenit. Penilaian LJ dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu meraba denyut nadi perifer atau sentral, meraba denyut pembuluh darah umbilikus, mendengarkan LJ dengan stetoskop atau dengan menggunakan *pulse oxymetri*. Penggunaan *pulse oxymetri* dianggap paling akurat untuk menilai LJ. Namun, fungsi *pulse oxymetri* sangat dipengaruhi oleh *cardiac output* dan perfusi jaringan. Bila LJ sangat lemah dan perfusi jaringan sangat buruk, *pulse oxymetri* tidak dapat berfungsi dengan baik. Pada kasus ini, pemantauan LJ lebih baik dilakukan dengan monitor EKG. Bila LJ menetap <100 kali per menit, oksigenasi jaringan akan menurun sehingga mengakibatkan hipoksemia dan berakhir dengan asidosis.

- 4) Oksigenasi jaringan, dinilai menggunakan *pulse oxymetri*. Penilaian dengan *pulse oxymetri* cenderung lebih akurat dibandingkan berdasarkan warna kulit. Penggunaan *pulse oxymetri* sangat direkomendasikan jika terdapat antisipasi resusitasi, VTP diperlukan lebih dari beberapa kali pompa, sianosis menetap dengan intervensi, dan bayi mendapat suplementasi oksigen. Pemantauan ini diperlukan agar oksigen yang diberikan tidak berlebihan dan membahayakan bayi. Sensor *pulse oxymetri* sebaiknya dipasang pada lokasi preduktal (pergelangan atau telapak tangan kanan) untuk mencegah pengaruh *shunting* selama periode transisi sirkulasi bayi. Pembacaan saturasi oksigen umumnya dapat dilakukan mulai dari 90 detik setelah bayi lahir, namun perlu diingat bahwa nilai saturasi oksigen tidak dapat dipercaya pada curah jantung (*cardiac output*) dan perfusi kulit yang buruk. Saturasi normal saat lahir bervariasi tergantung

pada usia kehamilan bayi. Makin muda usia gestasi makin lama bayi mencapai target saturasi normal. Berikut ini merupakan target saturasi oksigen bayi selama resusitasi.

Tabel 4. Target saturasi sesuai usia bayi

Waktu setelah lahir	Saturasi target (%) untuk bayi baru lahir selama resusitasi
1 menit	60-65
2 menit	65-70
3 menit	70-75
4 menit	75-80
5 menit	80-85
10 menit	85-95

Sumber: *Textbook of neonatal resuscitation. Foundations of neonatal resuscitation*; 2016.

- 5) Nilai Apgar, merupakan penilaian obyektif kondisi bayi baru lahir, namun tidak digunakan untuk menentukan kebutuhan, langkah, dan waktu resusitasi pada bayi baru lahir. Nilai Apgar, yang umumnya ditentukan pada menit ke-1 dan ke-5, merupakan penilaian respons terhadap resusitasi. *Neonatal Resuscitation Program (NRP)*, ACOG, dan AAP mengemukakan bila pada menit ke-5 nilai Apgar ditemukan <7 , maka penilaian terhadap bayi harus dilanjutkan dan diulang setiap 5 menit sampai menit ke-20. Penentuan nilai Apgar dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Evaluasi nilai Apgar

Waktu setelah lahir	Saturasi target (%) untuk bayi baru lahir selama resusitasi
1 menit	60-65
2 menit	65-70
3 menit	70-75
4 menit	75-80
5 menit	80-85
10 menit	85-95

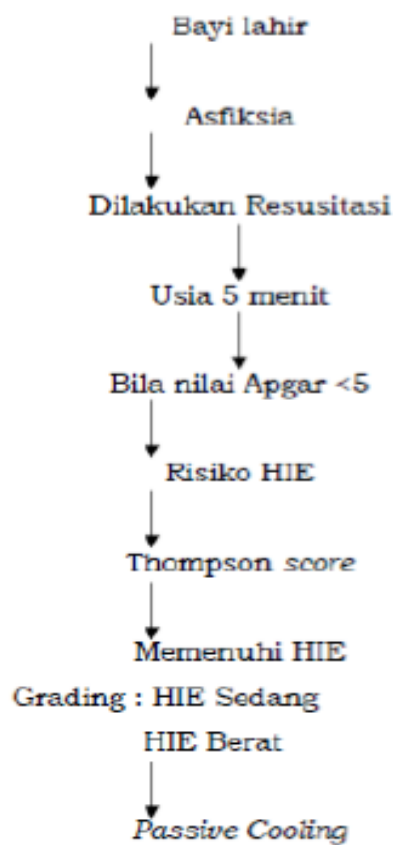
Sumber: American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologist and Committee on Obstetric Practice, 2006

Langkah resusitasi neonatus meliputi beberapa tahap, yaitu : penilaian dan langkah awal resusitasi, bantuan ventilasi, tindakan kompresi dada (sambil

melanjutkan ventilasi), pemberian obat-obatan (sambil melanjutkan ventilasi dan kompresi dada). Panduan resusitasi dapat dilihat pada Gambar 18.

a) Penilaian dan langkah awal

Keputusan perlu atau tidaknya resusitasi ditetapkan berdasarkan penilaian awal, yaitu apakah bayi bernapas / menangis dan apakah bayi mempunyai tonus otot yang baik. Bila semua jawaban adalah “ya”, bayi dianggap bugar dan hanya memerlukan perawatan rutin. Bayi dikeringkan dan diposisikan sehingga dapat melakukan kontak kulit ke kulit dengan ibu agar bayi tetap hangat. Bila terdapat salah satu jawaban “tidak”, bayi harus distabilkan dengan langkah awal sebagai berikut :



Gambar 10. Algoritme penanganan bayi dengan HIE

Penggunaan plastik transparan tahan panas yang menutupi tubuh bayi sampai sebatas leher dapat digunakan untuk mencegah kehilangan panas

tubuh pada bayi dengan berat lahir sangat rendah di bawah 1500 g.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Pengisapan hanya dilakukan jika jalan napas mengalami obstruksi. Bayi baru lahir bugar tidak membutuhkan pengisapan hidung, mulut atau faring setelah lahir.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Tindakan mengisap mekoneum dari mulut dan hidung bayi ketika kepala masih di perineum sebelum bahu lahir tidak direkomendasikan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

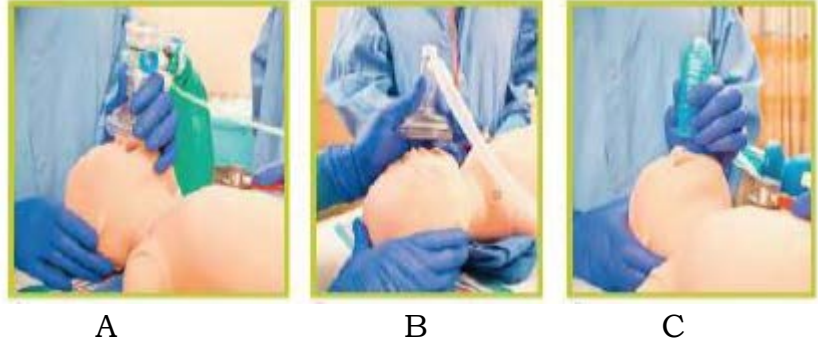
Intubasi dan pengisapan endotrakea pada bayi yang lahir dengan kondisi air ketuban bercampur mekonium sebaiknya dilakukan bila bayi tidak bugar dengan mempertimbangkan baik manfaat maupun risiko tertundanya ventilasi karena pengisapan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Setelah melakukan langkah awal, penolong melakukan evaluasi kembali dengan menilai usaha napas, LJ, dan tonus otot bayi. Tindakan khusus, seperti pengisapan mekonium, hanya dapat dilakukan selama 30 detik, dengan syarat LJ tidak kurang dari 100 kali/menit. Periode untuk melengkapi langkah awal dalam 60 detik pertama setelah lahir ini disebut menit emas. Berikut hasil evaluasi :

- (1) Bila pernapasan bayi adekuat dan LJ >100 kali per menit, bayi menjalani perawatan rutin.
- (2) Bila usaha napas bayi belum adekuat dan LJ <100 kali per menit, langkah resusitasi dilanjutkan pada pemberian bantuan ventilasi (*breathing*).

- (3) Bayi bernapas spontan namun memiliki saturasi oksigen di bawah target berdasarkan usia, suplementasi oksigen dapat diberikan dengan cara sebagai berikut.



Gambar 11. Pemberian suplementasi oksigen aliran bebas
Suplementasi oksigen aliran bebas dapat diberikan dengan menggunakan: A. balon *tidak* mengembang sendiri, B. *T-piece resuscitator*, C. Ujung balon mengembang sendiri dengan reservoir terbuka. Pada penggunaan alat A dan B, masker tidak boleh menempel pada wajah.

Sumber: *Textbook of neonatal resuscitation. Initial steps of newborn care, 2016.*

- (4) Bila bayi bernapas spontan namun disertai gawat napas, diperlukan CPAP dengan tekanan positif akhir ekspirasi (*positive end expiratory pressure / PEEP*) secara kontinu.

Studi menunjukkan penggunaan CPAP dapat mempertahankan volume residual paru, menghemat penggunaan surfaktan serta mempertahankan keberadaan surfaktan di alveoli bayi. PEEP 2-3 cmH₂O terlalu rendah untuk mempertahankan volume paru dan cenderung menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi. Begitu pula dengan PEEP yang terlalu tinggi (>8 cmH₂O) dapat menyebabkan *pulmonary air leaks*, overdistensi paru, menghalangi aliran balik vena ke jantung, menurunkan resistensi pembuluh darah pulmonar, serta menyebabkan resistensi CO₂.

Oleh karena itu kesepakatan di Indonesia PEEP umumnya dimulai dari 7 cmH₂O. CPAP dianggap gagal apabila bayi tetap memperlihatkan tanda gawat napas dengan PEEP sebesar 8 cmH₂O dan FiO₂ melebihi 40%. Penolong resusitasi perlu mempertimbangkan intubasi pada keadaan ini.

Nilai Downe dapat membantu penolong resusitasi dalam menilai gawat napas dan kebutuhan bantuan ventilasi pada bayi baru lahir. Interpretasi nilai Downe dapat dilihat pada Tabel berikut.

Tabel 6. Nilai Downe dan interpretasinya

	0	1	2
Laju napas	<60 x/menit	60-80 x/menit	>80 x/menit
Retraksi	Tidak ada retraksi	Retraksi ringan	Retraksi berat
Sianosis	Tidak sianosis	Sianosis hilang dengan O ₂	Sianosis menetap walaupun diberi O ₂
Air entry	Udara masuk	Penurunan ringan udara masuk	Tidak ada udara masuk
Merintih	Tidak merintih	Dapat didengar dengan stetoskop	Dapat didengar tanpa alat bantu
Interpretasi Nilai			
Nilai <4	Gawat pernapasan ringan (membutuhkan CPAP)		
Nilai 4-5	Gawat pernapasan sedang (membutuhkan CPAP)		
Nilai ≥6	Gawat pernapasan berat (pertimbangkan intubasi)		

Nilai Downe dapat digunakan sebagai alat penilaian klinis gawat pernapasan pada bayi.

b) Pemberian ventilasi (*breathing*)

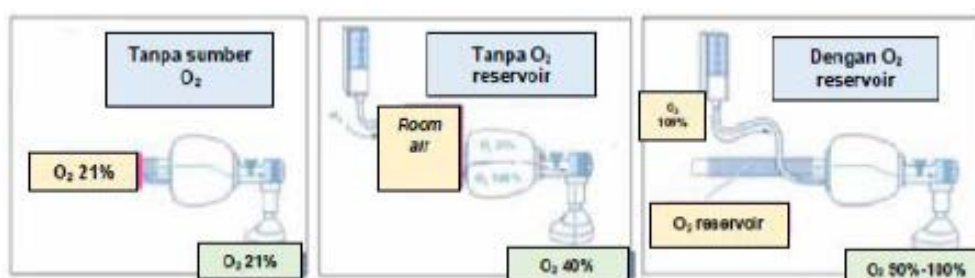
Pemberian VTP dilakukan bila bayi :

- (1) tidak bernapas (apne), atau
- (2) megap-megap (*gaspings*), atau
- (3) LJ <100kali/menit.

Berikut ini merupakan pilihan dan penjelasan alat-alat yang dapat digunakan untuk memberikan VTP.

- (1) *Self inflating bag* / balon mengembang sendiri (BMS), merupakan alat resusitasi yang sering

dipakai di fasilitas terbatas maupun fasilitas lengkap. BMS dapat digunakan tanpa sumber gas (udara ruangan memiliki FiO_2 21%). Bila BMS disambungkan dengan sumber oksigen murni, FiO_2 pada masker tergantung pada campuran aliran oksigen dan udara bebas yang masuk ke balon (*bag*). Contoh BMS adalah balon volume 250 ml.



Sumber: UKK Neonatologi IDAI. Resusitasi neonatus; 2014.

Gambar 12. Penggunaan BMS dengan atau tanpa reservoir

Studi menunjukkan BMS yang disambungkan dengan sumber oksigen dapat memberikan oksigen sekitar 40% tanpa reservoir dan 90-100% bila dilengkapi reservoir. BMS dapat memberikan PEEP bila dikombinasikan dengan katup PEEP, namun PEEP yang dihasilkan kadang tidak konsisten. Hal ini menyebabkan pemberian PEEP melalui kombinasi BMS dengan katup PEEP sulit dipertahankan dalam waktu lama.

- (2) *Flow inflating bag/* balon tidak mengembang sendiri (BTMS), memerlukan sumber gas untuk mengembungkan balon. Contoh BTMS yang sering digunakan adalah *Jackson-Rees*. *Jackson-Rees* dapat digunakan untuk memberikan PEEP yang terukur dan konstan, namun kurang direkomendasikan untuk memberikan VTP pada neonatus. Hal ini

disebabkan oleh jarum manometer yang akan kembali ke angka nol saat balon kempis setelah penolong menekan balon untuk memberikan PIP. Akibat hal ini, fungsi PEEP hilang dan membutuhkan waktu untuk kembali ke tekanan yang telah ditentukan.

Contoh BTMS lainnya adalah balon anestesi. Suatu studi menunjukkan bahwa penggunaan balon anestesi secara tepat tergantung pada kemampuan dan kebiasaan penolong dalam menggunakan alat tersebut. Ketepatan pemberian ventilasi akan lebih baik bila balon anestesi dikombinasikan dengan manometer (ketepatan tekanan mencapai 72% dibandingkan hanya 18% bila balon anestesi tidak dikombinasikan dengan manometer).

- (3) *T-piece resuscitator*, digunakan untuk memberikan tekanan (PIP dan PEEP) yang diinginkan secara akurat dan terkontrol, walaupun membutuhkan waktu lebih lama untuk meningkatkan PIP dari 20 sampai 40 cmH₂O. Penggunaan *T-piece resuscitator* dapat memberikan ventilasi dengan tekanan terukur dan *rate* yang cukup. Dengan demikian, penolong dapat memberikan ventilasi yang konsisten, tidak seperti BMS dan BTMS. Sebagai contoh pada saat bayi apne ketika penolong harus memberikan VTP dengan kecepatan 40-60 kali/menit. Pemberian ventilasi menggunakan BMS dan terutama BTMS akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengembangkan balon kembali, sehingga penolong yang kurang terlatih sering kali memberikan ventilasi yang tidak konsisten akibat kesulitan memperoleh *rate* optimal saat pemberian VTP.

Secara umum, PEEP dan PIP dapat diberikan secara bersamaan melalui BMS (yang dikombinasikan dengan katup PEEP), BTMS, atau *T-piece resucitator*. Dalam praktiknya, penggunaan BTMS kurang direkomendasikan untuk memberikan VTP. Pemberian PEEP saja dapat menggunakan BTMS atau *T-piece resucitator*.

Tabel 7. Kelebihan dan kekurangan BMS, BTMS (*Jackson Rees*), dan *T-piece resucitator*

	BMS	BTMS (<i>Jackson Rees</i>)	<i>T-piece resucitator</i>
Kelebihan	<ul style="list-style-type: none"> cukup murah dan umumnya tersedia di fasilitas terbatas dapat memberikan VTP dan PEEP bila dikombinasikan dengan katup PEEP dilengkapi dengan <i>pressure relief valve</i> untuk mencegah pemberian tekanan berlebihan 	<ul style="list-style-type: none"> cukup murah dan umumnya tersedia di fasilitas terbatas dapat memberikan PEEP, CPAP, dan VTP secara terukur, bila dilengkapi dengan manometer khusus 	<ul style="list-style-type: none"> memberikan PEEP dan CPAP dengan PEEP yang terukur dapat juga digunakan untuk pemberian ventilasi tekanan positif (VTP) secara terukur
Kekurangan	<ul style="list-style-type: none"> VTP dan PEEP yang diberikan tidak terukur Tidak dapat memberikan CPAP 	<ul style="list-style-type: none"> kurang dianjurkan untuk pemberian VTP butuh sumber gas 	<ul style="list-style-type: none"> mahal butuh sumber gas
Catatan			<p>Khusus <i>Mixcafe®</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> dilengkapi dengan mini kompresor sehingga dapat menghasilkan <i>medical air</i> yang umumnya sulit didapat di fasilitas terbatas praktis digunakan untuk transfer bayi karena hanya butuh membawa oksigen <i>portable</i>

Ventilasi dinilai efektif bila terlihat pengembangan dada dan abdomen bagian atas pada setiap pemberian ventilasi, diikuti peningkatan LJ >100 kali per menit dan

perbaikan oksigenasi jaringan. Bila dada tidak mengembang saat pemberian ventilasi, harus diperhatikan apakah tekanan yang cukup telah diberikan. Hal lain yang harus dievaluasi adalah urutan SR IBTA, yang meliputi :

- (a) Sungkup melekat rapat.
- (b) Reposisi jalan napas dengan memastikan kepala pada posisi semi-ekstensi.
- (c) Isap mulut dan hidung bila terdapat lendir.
- (d) Buka mulut bayi dan berikan ventilasi dengan mengangkat dagu bayi ke depan.
- (e) Tekanan dinaikkan secara bertahap serta pastikan gerakan dan suara napas di kedua paru simetris.
- (f) Alternatif jalan napas (intubasi endotrakeal atau LMA) dapat dipertimbangkan.

Oksigenasi jaringan dinilai berdasarkan saturasi oksigen yang tertera pada *pulse oxymetri*. Pemberian oksigen pada bayi ≥ 35 minggu dapat dimulai dari 21%, sedangkan untuk bayi < 35 minggu dimulai dari 21-30%. Kebutuhan oksigen selanjutnya disesuaikan dengan target saturasi. Penggunaan oksigen dengan konsentrasi 100% dapat memperberat *reperfusion injury* dan mengurangi aliran darah serebral pada bayi baru lahir. Temuan ini didukung oleh metaanalisis yang membandingkan resusitasi neonatus dengan menggunakan udara ruangan dan oksigen 100%. Penelitian lain juga membuktikan bahwa resusitasi dengan menggunakan udara ruangan akan meningkatkan kesintasan bayi serta mempercepat bayi untuk bernapas atau menangis pertama kali. Setiap penolong resusitasi harus memperhatikan kenaikan saturasi selama pemberian oksigen. Pada bayi asfiksia, kenaikan saturasi oksigen harus bertahap (tidak boleh mendadak) sehingga penolong sebaiknya mengoptimalkan ventilasi terlebih dahulu sebelum menaikkan konsentrasi oksigen menjadi 100%, kecuali pada keadaan tertentu.

Pemberian oksigen hingga 100% dapat dipertimbangkan pada keadaan sebagai berikut :

- (a) Saturasi oksigen <70% pada menit kelima atau <90% pada menit ke-10
- (b) LJ <100 kali per menit setelah pemberian VTP efektif selama 60 detik
- (c) Dilakukan kompresi dada

Suplementasi oksigen di fasilitas lengkap dapat dilakukan dengan campuran oksigen dan udara tekan menggunakan *oxygen blender*.



Gambar 13. *Oxygen blender*

Pada fasilitas terbatas, campuran oksigen dan udara tekan dapat diperoleh dengan menggunakan :

- (a) Sumber oksigen dengan udara bertekanan yang dihubungkan dengan konektor Y.
- (b) Konsentrator oksigen dengan kompresor udara.
- (c) *T-piece resuscitator (Mixsafe)* dengan mini kompresor.



- a. Sumber oksigen dengan udara bertekanan yang dihubungkan dengan konektor Y,
- b. Konsentrator oksigen,
- c. *Mixsafe*

Gambar 14

Selanjutnya, untuk membuat campuran oksigen dan udara tekan agar menghasilkan FiO₂ yang sesuai dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Panduan campuran oksigen dan udara bertekanan

%	Kons O ₂	Udara Bertekanan (Liter/menit)										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Oksigen murni (Liter/menit)	0		21%	21%	21%	21%	21%	21%	21%	21%	21%	21%
	1	100%			41%	37%	34%	32%	31%	30%	29%	28%
	2	100%		61%	53%	47%	44%	41%	38%	37%	35%	34%
	3	100%	80%	68%	61%	55%	51%	47%	45%	43%	41%	39%
	4	100%	84%	74%	66%	61%	56%	52%	50%	47%	45%	44%
	5	100%	86%	77%	70%	65%	61%	57%	54%	51%	49%	47%
	6	100%	88%	80%	74%	68%	64%	61%	57%	54%	53%	51%
	7	100%	90%	82%	76%	71%	67%	64%	61%	58%	56%	54%
	8	100%	91%	84%	78%	74%	70%	66%	63%	61%	58%	56%
	9	100%	92%	86%	80%	76%	72%	68%	65%	63%	61%	58%
	10	100%	93%	87%	82%	77%	74%	70%	67%	65%	63%	61%

Sumber: UKK Neonatologi IDAI. Resusitasi neonatus; 2014. (dengan modifikasi).

Dalam menyederhanakan tabel campuran oksigen dan udara tekan, digunakan prinsip *rule of eight*. Misalnya, penolong ingin memulai ventilasi dengan memberikan oksigen berkonsentrasi 21%, maka dapat digunakan 8 L per menit udara tekan tanpa oksigen murni. Begitu pula dengan oksigen 100% diperoleh dari 8 L per menit oksigen murni tanpa udara tekan. Bila konsentrasi oksigen dinaikkan menjadi 31%, penolong dapat menggunakan kombinasi udara tekan 7 L per menit dengan oksigen murni 1 L per menit, demikian seterusnya seperti pada tabel yang diarsir.

Resusitasi awal (*initial resuscitation*) sebaiknya dilakukan dengan udara ruangan. Resusitasi awal dengan udara ruangan dapat menurunkan mortalitas dan disabilitas neurologis pada bayi baru lahir bila dibandingkan dengan pemberian oksigen 100%.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Pemberian oksigen dapat ditingkatkan hingga mencapai 100% bila resusitasi awal dengan udara ruangan gagal

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

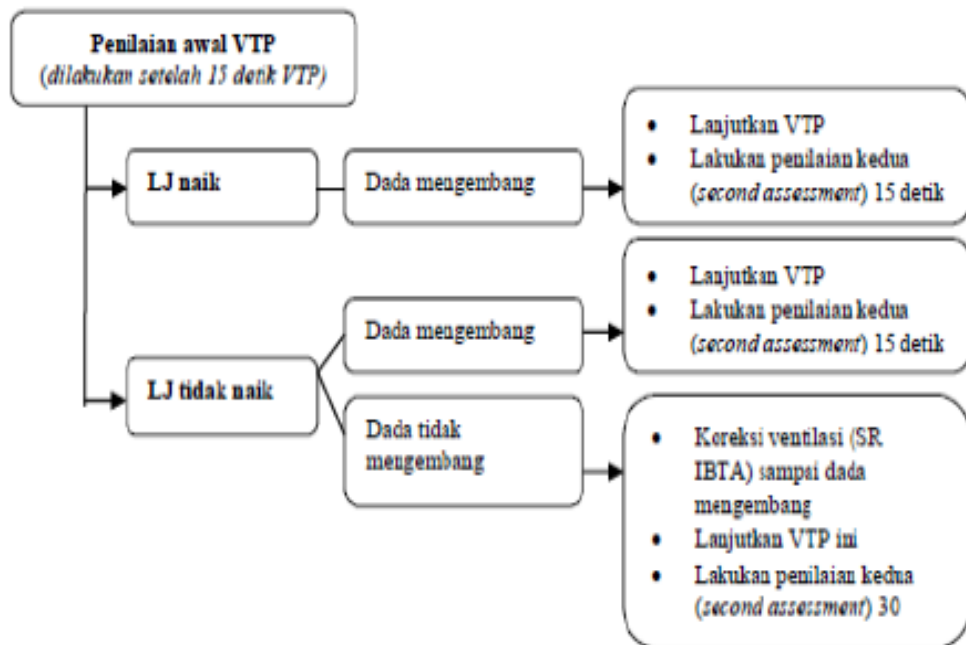
Apabila bayi masih menunjukkan tanda gawat napas dengan pemberian CPAP yang mencapai tekanan positif akhir ekspirasi sebesar 8 cm H₂O dan FiO₂ melebihi 40%, maka pertimbangkan intubasi endotrakeal.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

LMA dapat digunakan dalam resusitasi bila pemberian VTP dengan balon dan sungkup serta intubasi endotrakeal mengalami kegagalan.

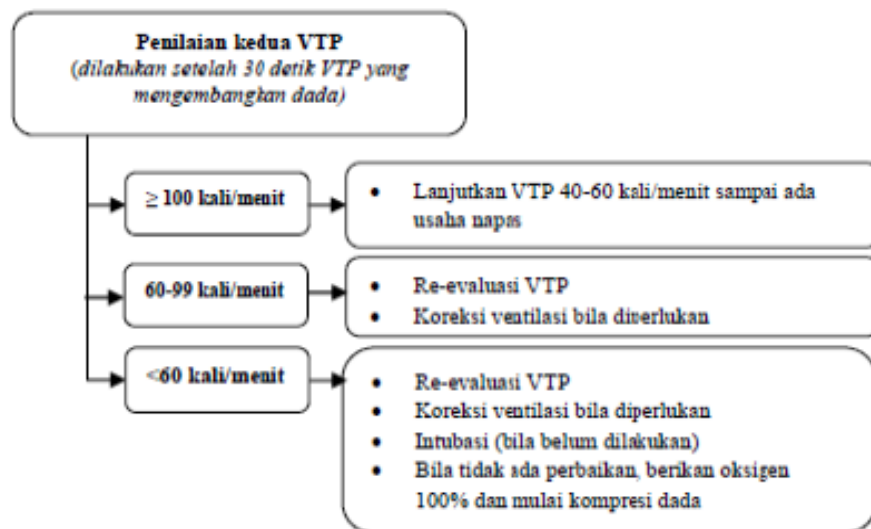
Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Dalam melakukan VTP, penolong hendaknya melakukan penilaian awal (*first assessment*) dan penilaian kedua (*second assessment*) untuk mengevaluasi keefektifan VTP sebagai berikut (Gambar 15,16).



Sumber: *Textbook of neonatal resuscitation. Positive-pressure ventilation*; 2016.

Gambar 15. Penilaian awal (*first assessment*) VTP



Sumber: *Textbook of neonatal resuscitation. Positive-pressure ventilation*; 2016.

Gambar 16. Penilaian kedua (*second assessment*) VTP

c) Kompresi dada (*circulation*)

Indikasi kompresi dada adalah LJ kurang dari 60 kali per menit (melalui auskultasi atau palpasi pada pangkal tali pusat) setelah pemberian 30 detik VTP yang adekuat. Kompresi dada bertujuan mengembalikan perfusi, khususnya perfusi ke otak, memperbaiki insufisiensi miokardium terkait asidemia, vasokonstriksi perifer, dan hipoksia jaringan. Rasio kompresi dada dengan ventilasi adalah 3:1.

Kompresi dada dilakukan dengan meletakkan jari pada sepertiga bawah sternum, di bawah garis imajiner yang menghubungkan kedua puting, dengan kedalaman sepertiga diameter anteroposterior dada. Teknik yang dapat digunakan adalah teknik dua ibu jari (*two thumb-encircling hands technique*) dengan jari-jari tangan lain melingkari dada dan menyanggah tulang belakang.



Sumber: UKK Neonatologi IDAI. Resusitasi neonatus;
2014.

Gambar 17. Lokasi dan cara memberikan kompresi dada

Teknik dua ibu jari lebih dianjurkan karena teknik ini dapat memberikan tekanan puncak sistolik dan perfusi koroner yang lebih baik pada bayi baru lahir.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Bila bayi bradikardia (LJ <60x/menit) setelah 90 detik resusitasi menggunakan oksigen konsentrasi rendah, konsentrasi oksigen dapat ditingkatkan hingga 100% sampai LJ bayi normal

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Kompresi dada harus dilakukan pada sepertiga bawah sternum dengan kedalaman sepertiga dari diameter antero-posterior dada

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Setelah penolong memberikan kompresi dada dan VTP selama 60 detik, kondisi bayi harus dievaluasi kembali. Bayi dinyatakan mengalami perbaikan bila terjadi peningkatan LJ, peningkatan saturasi oksigen, dan bayi terlihat bernapas spontan. Kompresi dada dihentikan bila LJ >60 kali per menit. Sebaliknya, bila LJ bayi tetap <60 kali/menit, perlu dipertimbangkan pemberian obat-obatan dan cairan pengganti volume.

d) Pemberian obat dan cairan pengganti volume (*drugs and volume expander*)

Tim resusitasi perlu mempertimbangkan pemberian obat-obatan bila LJ <60 kali per menit

setelah pemberian VTP dengan oksigen 100% dan kompresi dada yang adekuat selama 60 detik. Pemberian obat-obatan dan cairan dapat diberikan melalui jalur vena umbilikalis, endotrakeal, atau intraoseus. Obat-obatan dan cairan yang digunakan dalam resusitasi, antara lain :

- (1) Epinefrin 1:10.000, dilakukan melalui jalur intravena atau intraoseus dengan dosis 0,1-0,3 mL/kgBB (0,01-0,03 mg/kgBB). Pemberian melalui jalur endotrakea kurang efektif, namun dapat dilakukan bila jalur intravena / intraoseus tidak tersedia. Pemberian epinefrin melalui jalur trakea membutuhkan dosis lebih besar, yaitu 0,5-1 ml/kgBB (0,05-0,1 mg/kgBB).

- (2) Cairan, diberikan bila terdapat kecurigaan kehilangan darah fetomaternal akut akibat perdarahan vasa previa, perdarahan pervaginam, laserasi plasenta, trauma, prolaps tali pusat, lilitan tali pusat, perdarahan tali pusat, atau bayi memperlihatkan tanda klinis syok dan tidak memberikan respons adekuat terhadap resusitasi. Cairan yang dapat digunakan antara lain darah, albumin, dan kristaloid isotonis, sebanyak 10 ml/kgBB dan diberikan secara bolus selama 5-10 menit. Pemberian cairan pengganti volume yang terlalu cepat dapat menyebabkan perdarahan intrakranial, terutama pada bayi prematur. Tata laksana hipotensi pada bayi baru lahir dengan menggunakan kristaloid isotonis (*normal saline*) mempunyai efektivitas yang sama dengan pemberian albumin dan tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam meningkatkan dan mempertahankan tekanan arterial rerata (*mean arterial pressure / MAP*) selama 30 menit

pertama pascaresusitasi cairan.

- (3) Bikarbonat, bukan merupakan terapi rutin dalam resusitasi neonatus.
- (4) Nalokson, diberikan dengan dosis 0,01-0,04 mg/kgBB secara intravena atau intramuskular dengan dosis 0,1 mg/kgBB. Jalur pemberian melalui endotrakea tidak direkomendasikan. Pemberian nalokson tidak dianjurkan sebagai terapi awal pada bayi baru lahir yang mengalami depresi napas di kamar bersalin. Sebelum nalokson diberikan, penolong harus mengoptimalkan bantuan ventilasi terlebih dahulu. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian nalokson dapat dipertimbangkan bila bayi dari ibu dengan riwayat penggunaan opiat tetap mengalami apne walaupun telah diberikan ventilasi apneu.

Pemberian epinefrin melalui pipa endotrakeal dapat dijadikan pilihan bila jalur intravena tidak tersedia walaupun jalur ini kurang efektif dibandingkan jalur intravena.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Pemberian epinefrin intraoseus dapat menjadi alternatif dibandingkan vena umbilikal pada klinisi yang jarang melakukan pemasangan kateter umbilikal, namun cukup berpengalaman memasang akses intraoseus.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Arteri umbilikal tidak direkomendasikan untuk pemberian obat-obat resusitasi.

Peringkat bukti IV, derajat rekomendasi C

Epinefrin perlu diberikan dalam dosis yang lebih tinggi melalui jalur endotrakeal dibandingkan pemberian melalui intravena.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Sodium bikarbonat tidak diberikan secara rutin pada resusitasi bayi baru lahir.

Peringkat bukti IV, derajat rekomendasi C

Cairan pengganti volume diberikan pada bayi asfiksia yang menunjukkan respons lambat terhadap tindakan resusitasi intensif.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Normal saline sebaiknya dipertimbangkan sebagai pilihan terapi awal hipotensi pada bayi baru lahir karena aman, murah, dan mudah didapatkan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Pemberian nalokson tidak direkomendasikan sebagai terapi awal resusitasi bayi baru lahir dengan depresi napas.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Pada waktu melakukan resusitasi neonatus, penolong harus bekerja secara simultan dan hanya dapat berpindah ke langkah selanjutnya bila telah berhasil menyelesaikan langkah sebelumnya. Alur sistematis resusitasi neonatus dapat dilihat pada Gambar 18.

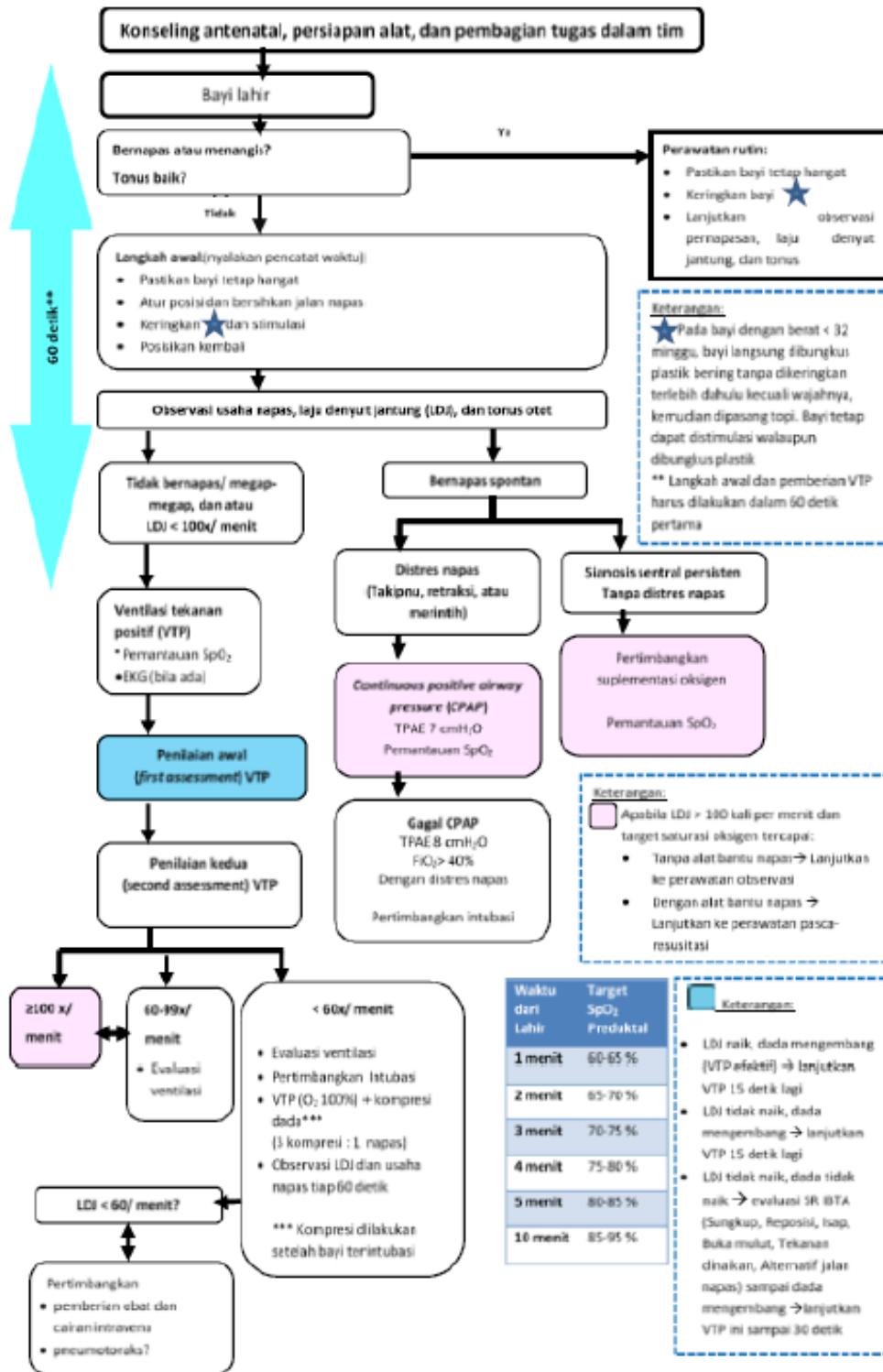
e) Penolakan (*withholding*) dan penghentian resusitasi

Penolakan resusitasi dengan *informed-consent* orang tua dapat dilakukan pada bayi prematur dengan usia gestasi <23 minggu atau berat lahir <400 gram, bayi anensefali, atau sindrom trisomi 13. Penghentian resusitasi dapat dilakukan bila denyut jantung tidak terdengar setelah 10 menit resusitasi atau terdapat pertimbangan lain untuk menghentikan resusitasi.

f) Pengendalian infeksi saat resusitasi

Pengendalian infeksi saat resusitasi meliputi kebersihan tangan (*hand hygiene*), pemakaian alat pelindung diri (APD), dan sterilisasi alat resusitasi.

Gambar 18 alur resusitasi neonatus



PADA SETIAP LANGKAH TANYAKAN: APAKAH ANDA MEMBUTUHKAN BANTUAN?

2. Tata laksana pascaresusitasi di ruang perawatan

Bayi harus tetap dipertahankan stabil walaupun resusitasi telah berhasil dilakukan dengan cara memindahkan bayi dari ruang resusitasi ke ruang perawatan, sehingga bayi dapat dipantau secara ketat dan dilakukan intervensi sesuai indikasi. Akronim STABLE (*sugar and safe care, temperature, airway, blood pressure, laboratorium working, dan emotional support*) dapat digunakan sebagai panduan selama perawatan pascaresusitasi atau periode sebelum bayi ditranspor, baik ke ruang perawatan intensif maupun rumah sakit rujukan.

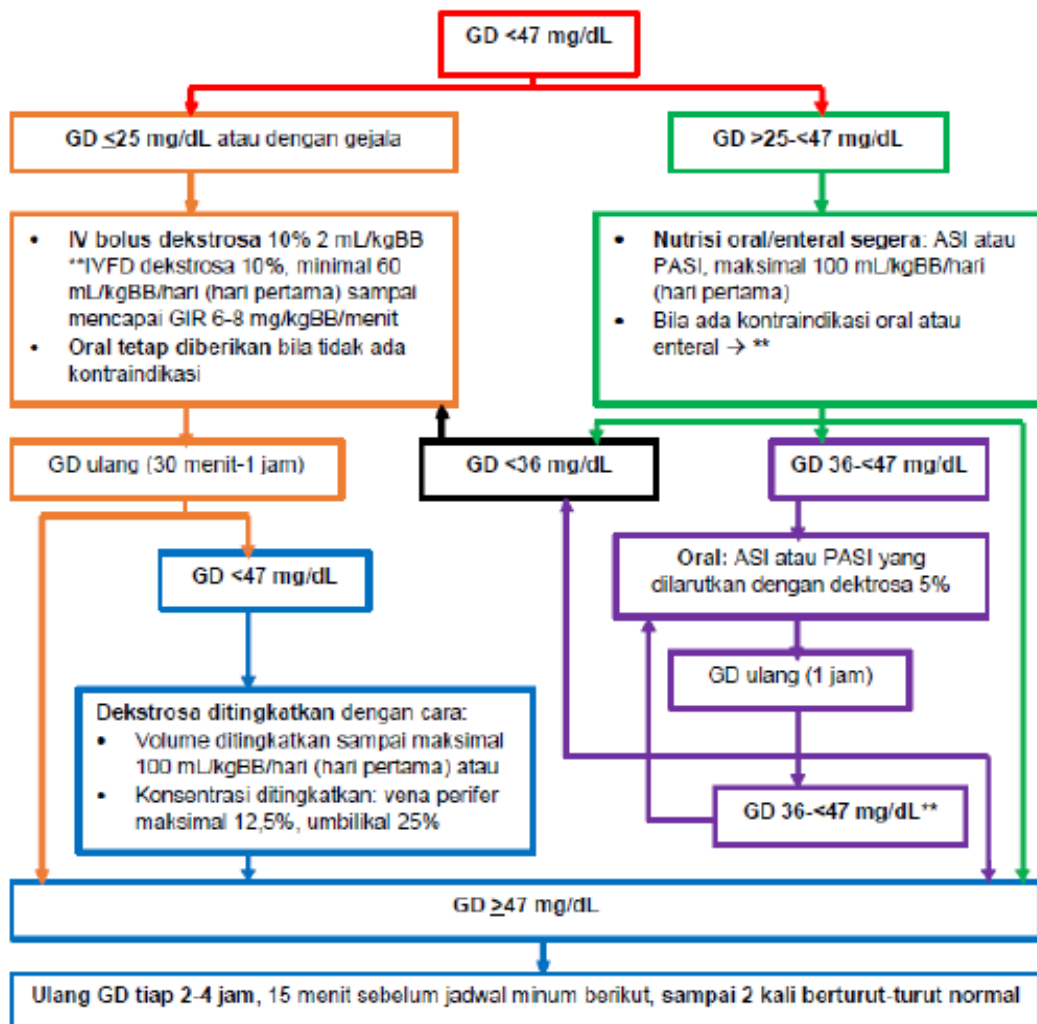
a. *Sugar and safe care*

Kadar gula darah yang rendah pada bayi yang mengalami kondisi hipoksik-iskemik akan meningkatkan risiko cedera otak dan luaran *neurodevelopmental* yang buruk. Penelitian membuktikan bahwa hewan yang mengalami hipoglikemia pada kondisi anoksia atau hipoksia-iskemik memperlihatkan area infark otak yang lebih luas dan /atau angka kesintasan yang lebih rendah dibandingkan kontrol. Bayi asfiksia memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami hipoglikemia sehingga pemberian glukosa perlu dipertimbangkan sesegera mungkin setelah resusitasi guna mencegah hipoglikemia. Alur tata laksana hipoglikemia pada neonatus dapat dilihat pada Gambar 19.

b. *Temperature*

Penelitian menunjukkan bahwa terapi hipotermia ringan (*mild hypothermia*) dapat menurunkan risiko kematian dan disabilitas bayi akibat asfiksia secara signifikan (lihat subbab mengenai terapi hipotermia). Terapi hipotermia secara pasif dapat dimulai sejak di kamar bersalin atau ruang operasi pada bayi yang diperkirakan mengalami asfiksia, dengan cara mematikan penghangat bayi dan melepas topi bayi sesegera mungkin setelah target ventilasi efektif dan LJ tercapai. Hal ini dapat dikerjakan secepat-cepatnya pada usia 10 menit dengan memerhatikan kecurigaan asfiksia berdasarkan faktor risiko asfiksia, nilai Apgar saat usia 5 menit dan kebutuhan ventilasi

masih berlanjut sampai usia 10 menit. Pada pelaksanaan terapi hipotermia pasif dengan suhu ruangan menggunakan pendingin ruangan harus berhati-hati terhadap kemungkinan *overcooling* yang akan memperberat efek samping terapi hipotermia. *Probe* rektal (6 cm dari pinggiran anus) atau esofagus sebaiknya telah dipasang dalam waktu 20 menit setelah kelahiran. Bayi ditranspor dengan menggunakan inkubator transpor yang dimatikan dengan tujuan mencapai target suhu tubuh rektal antara 33,5 - 34,5°C. Pada kecurigaan asfiksia perinatal, hipertermia harus dihindari selama resusitasi dan perawatan karena akan meningkatkan metabolisme otak dan dapat memicu terjadinya kejang.



Gambar 19. Algoritme tata laksana hipoglikemia

c. *Airway*

Perawatan pascaresusitasi ini meliputi penilaian ulang mengenai gangguan jalan napas, mengenali tanda gawat maupun gagal napas, deteksi dan tata laksana bila terjadi pneumotoraks, interpretasi analisis gas darah, pengaturan bantuan napas, menjaga fiksasi ETT, serta evaluasi foto toraks dasar. Intervensi dilakukan sesuai indikasi apabila ditemukan kelainan pada evaluasi.

d. *Blood pressure*

Pencatatan dan evaluasi laju pernapasan, LJ, tekanan darah, CRT, suhu, dan saturasi oksigen perlu dilakukan sesegera mungkin pascaresusitasi. Selain itu, pemantauan urin juga merupakan salah satu parameter penting untuk menilai kecukupan sirkulasi neonatus.

e. *Laboratorium working*

Penelitian menunjukkan bahwa keadaan hiperoksia, hipokarbia, dan hiperglikemia dapat menimbulkan efek kerusakan pada otak sehingga harus dipertahankan pada keadaan normal setidaknya pada 48-72 jam pertama kehidupan. Pemeriksaan gula darah secara periodik sebaiknya dilakukan pada usia bayi 2, 6, 12, 24, 48, dan 72 jam kehidupan, kadar hematokrit dalam 24 jam pada hari-hari pertama kehidupan, kadar elektrolit (natrium, kalium, dan kalsium) dalam 24 jam, serta pemeriksaan fungsi ginjal, hati, enzim jantung, dll bila diperlukan.

f. *Emotional support*

Klinisi perlu menjelaskan kondisi terakhir bayi dan rencana perawatan selanjutnya serta memberikan dukungan emosional pada orangtua.

g. *Lain-lain*

Kejang dalam 24 jam pertama kehidupan dapat merupakan manifestasi neurologis setelah episode asfiksia. Kejang pasca-hipoksik umumnya bersifat parsial kompleks

atau mioklonik dan terjadi secara intermiten. Bayi yang lebih matur dapat mengalami kejang elektrik (*electrical seizure*) pada pemeriksaan EEG (atau pemeriksaan amplitude EEG (aEEG) yang dapat dilakukan *bedside* secara kontinu; lihat juga penjelasan sub-bab aEEG pada halaman 84) Sebagian besar kejang neonatus disebabkan kejadian simtomatik akut seperti EHI. Kejang juga dapat disebabkan oleh gangguan metabolik (hipoglikemia, hipokalsemia, hipomagnesia, dan hiponatremia), infeksi, *stroke* perinatal, perdarahan intrakranial, epilepsi neonatus, dan penyebab lain yang tidak diketahui. Penting untuk dilakukan pemeriksaan fisis dan investigasi riwayat secara menyeluruh untuk mengetahui etiologi atau faktor risiko neonatus mengalami kejang.

Berbagai karakteristik klinis kejang pada neonatus beserta penjelasannya dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Klasifikasi dan karakteristik kejang pada neonatus

Klasifikasi	Karakteristik
Kejang epileptik	
Klonik fokal	<ul style="list-style-type: none">• Kontraksi ritmik dan repetitif otot tungkai, wajah, dan batang tubuh• Bersifat unifokal ataupun multifokal• Dapat terjadi secara sinkron ataupun asinkron pada kedua sisi tubuh• Dapat terjadi secara simultan, namun asinkron pada kedua sisi tubuh• Tidak dapat dikurangi dengan peregang
Tonik fokal	<ul style="list-style-type: none">• Kekakuan pada salah satu tungkai• Batang tubuh asimetris• Deviasi mata• Tidak dapat dibangkitkan dengan stimulasi dan dikurangi dengan peregang
Spasme	<ul style="list-style-type: none">• Kontraksi ritmik dan repetitif otot tungkai, wajah, dan batang tubuh• Bersifat unifokal ataupun multifokal
Kejang non-epileptik	
Tonik umum	<ul style="list-style-type: none">• Kekakuan simetris batang tungkai, batang tubuh, dan leher• Posisi dapat fleksi, ekstensi, atau campuran keduanya

Gerakan okular	<ul style="list-style-type: none">• Dapat dibangkitkan atau diperkuat intensitasnya dengan rangsang• Dapat dikurangi dengan peregangan atau reposisi
Gerakan oral-bukal-lingual	<ul style="list-style-type: none">• Gerakan mata acak dan berputar atau nistagmus• Dapat dibangkitkan atau diperkuat intensitasnya dengan rangsang• Gerakan seperti mengisap, mengunyah, dan protusi lidah• Dapat dibangkitkan atau diperkuat intensitasnya dengan rangsang• Dapat dikurangi dengan peregangan atau reposisi
Gerakan progresif	<ul style="list-style-type: none">• Gerakan seperti mendayung, berenang, atau mengayuh sepeda• Dapat dibangkitkan atau diperkuat intensitasnya dengan rangsang• Dapat dikurangi dengan peregangan atau reposisi
Gerakan kompleks tak bertujuan	<ul style="list-style-type: none">• Gerakan tiba-tiba dengan peningkatan aktivitas acak tungkai• Dapat dibangkitkan atau diperkuat intensitasnya dengan rangsang
Dapat kejang epileptik atau non-epileptik Mioklonik	<ul style="list-style-type: none">• Kontraksi acak, tunggal, dan cepat pada tungkai, wajah, atau batang tubuh• Tidak repetitif atau mungkin terjadi dengan kecepatan lambat• Dapat bersifat umum, fokal, atau fragmenter• Dapat dibangkitkan dengan rangsang

Sumber: Mizrahi EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes.

Kejang neonatus kadang sulit dibedakan dengan *jitteriness*. Berikut adalah panduan secara klinis bagaimana membedakan *jitteriness* dengan kejang

Tabel 10. *Jitteriness* vs kejang

Manifestasi klinik	<i>Jitteriness</i>	Kejang
Tatapan atau gerakan bola mata yang abnormal	0	+
Gerakan bersifat sensitif terhadap stimulus	+	0
Gerakan dominan	Tremor	Klonik jerking
Gerakan berkurang dengan fleksi pasif	+	0
Perubahan fungsi otonom	0	+

Sumber: Volpe J, Inder T, Darras B, dkk. Neurology of the newborn.

1) Prinsip tata laksana kejang pada neonatus

Prinsip utama tata laksana kejang pada neonatus adalah menegakkan diagnosis secara cepat dan akurat (termasuk dengan menggunakan EEG/aEEG), mempertahankan ventilasi dan perfusi yang adekuat, memberikan tata laksana sesegera mungkin dengan mempertimbangkan manfaat dan efek samping anti-kejang, serta segera menghentikan anti-kejang setelah kejang teratasi.

Diagnosis kejang pada neonatus pada umumnya ditegakkan hanya berdasarkan gejala klinis saja. Perlu diketahui bahwa selain gejala klinis, pemeriksaan EEG/aEEG sangat penting karena dapat mendeteksi neonatus dengan kejang elektrik. Penggunaan EEG/aEEG menunjukkan bahwa prevalensi kejang elektrik pada kelompok neonatus dengan berat lahir amat sangat rendah (BBLASR) sangat tinggi. Penggunaan obat anti-kejang pada neonatus dengan kejang elektrik berhubungan dengan rendahnya risiko epilepsi pasca-natal. Pemberian obat anti-kejang berdasarkan gejala klinis saja (sedangkan hasil EEG/aEEG tidak menunjukkan kejang) dapat mengakibatkan *overtreatment*. Penggunaan EEG/aEEG terbukti dapat mempersingkat waktu diagnosis kejang pada bayi dengan ensefalopati.

Jika tidak terdapat fasilitas pemeriksaan EEG/aEEG, maka pemberian obat anti-kejang dapat berdasarkan kriteria klinis seperti pada tabel berikut;

Tabel 11. Kriteria klinis pemberian obat antikoepilepsi pada neonates

Tipe kejang	Karakteristik klinik	Terapi	Konsensus atau kontroversi
Fokal	Singkat dan jarang	OAE opsional	Kontroversi
Klonik	Lama dan berulang	OAE	Konsensus
Fokal tonik	Singkat dan jarang	OAE opsional	Kontroversi
	Lama dan berulang	OAE	Konsensus
Miklonik	Singkat dan jarang	OAE opsional	Kontroversi
	Dapat diprovokasi	Tanpa OAE	Konsensus
Generalized tonic posturing	Hilang dengan tahanan, dapat diprovokasi	Tanpa OAE	Konsensus
atau motor automatism	Tidak hilang dengan tahanan, tidak dapat diprovokasi	OAE opsional	Kontroversi

Sumber: Mizrahi EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. Neurologic clinics.

Ketika diagnosis kejang neonatus ditegakkan, sebaiknya dipikirkan terlebih dahulu penyebab tersering pada neonatus seperti hipoglikemia dan imbalance elektrolit (hipokalsemia, hipomagnesemia). Kondisi yang menyebabkan kejang harus segera dikoreksi. Ketika penyebab yang dipikirkan telah teratasi dan kejang masih berlangsung maka perlu diberikan obat anti-kejang akut (lini pertama).

Tujuan akhir tata laksana anti-kejang adalah menghindari timbulnya kejang berulang baik secara klinis maupun elektrografis. Idealnya setelah diberikan terapi anti-kejang sebaiknya diamati responsnya dengan menggunakan EEG/aEEG. Hal ini penting karena beberapa neonatus dengan perbaikan gejala klinis, masih dapat menunjukkan gambaran kejang pada EEG/aEEG. Oleh karena itu pemeriksaan EEG/aEEG kontinu merupakan modalitas yang baik untuk mengkonfirmasi respons dari terapi anti-kejang.

Kejang neonatus sebagian besar penyebabnya merupakan kejadian akut seperti EHI, kelainan metabolik, perdarahan, sehingga jika penyebab sudah teratasi maka obat antikejang dihentikan sesegera mungkin. Jika tidak terdapat fasilitas pemeriksaan EEG/aEEG maka lama pemberian obat anti-kejang ditentukan oleh seberapa besar risiko kejang berulang jika obat dihentikan, dan risiko terjadinya epilepsi (10%-30%). Faktor risiko penentu adalah ; (1) Pemeriksaan neurologi, jika pada saat pulang terdapat pemeriksaan neurologi abnormal maka risiko berulangnya kejang sebesar 50%; (2) Penyebab kejang itu sendiri, etiologi asfiksia berisiko sebesar 30% sedangkan disgenesis korteks berisiko 100% terhadap berulangnya kejang; (3) Gambaran EEG, jika irama dasar memperlihatkan kelainan minimal atau ringan maka tidak terdapat risiko epilepsi, jika terdapat kelainan yang berat maka risiko meningkat menjadi 41%. Volpe merekomendasikan jika pada saat neonatus akan pulang pemeriksaan neurologi normal maka semua obat antikejang dihentikan. Jika abnormal pertimbangkan etiologi dan dilakukan pemeriksaan EEG. Jika EEG abnormal fenobarbital dilanjutkan, tetapi jika EEG normal atau etiologi adalah gangguan metabolik yang bersifat sementara fenobarbital dapat dihentikan.

Bayi yang dipulangkan dengan fenobarbital, ulangi pemeriksaan neurologi dan perkembangan saat usia 1 bulan, jika pemeriksaan neurologi normal fenobarbital dapat dihentikan, jika abnormal lakukan pemeriksaan EEG. Jika tidak terdapat kelainan yang bermakna pada EEG maka fenobarbital dapat dihentikan, jika EEG abnormal lakukan evaluasi ulang saat usia 3 bulan. Volpe menyatakan bahwa sedapat mungkin obat anti-kejang dihentikan sesegera mungkin dan pada keadaan tertentu dapat diberikan sampai usia 3-6 bulan.

Menurut WHO, pemberian obat anti-kejang dapat dihentikan jika hasil pemeriksaan neurologis dan/atau EEG telah normal, serta bebas kejang dalam 72 jam.

Pemberian obat anti-kejang seperti fenobarbital dan fenitoin, bila kadar terapeutik telah tercapai dan kejang klinis serta listrik sudah tidak ditemukan maka penurunan dosis dan penghentian terapi anti-kejang dapat dilakukan. Bayi yang mendapatkan anti-kejang lebih dari satu jenis sebaiknya menurunkan dosis obat satu persatu terlebih dahulu dengan fenobarbital sebagai obat terakhir yang dihentikan.

2) Pemilihan obat anti-kejang

Pemilihan obat anti-kejang ditentukan berdasarkan kondisi neonatus (usia gestasi, penyakit penyerta), ketersediaan obat, mekanisme kerja obat, dan efek samping obat anti-kejang. Sampai saat ini di Indonesia belum ada konsensus tata laksana anti-kejang neonatus dibedakan berdasarkan fasilitas kesehatan lengkap maupun terbatas. Pembahasan berikut ini dapat digunakan sebagai penuntun pemilihan obat anti-kejang untuk neonatus disesuaikan dengan berbagai fasilitas kesehatan di Indonesia.

Survei yang dilakukan oleh *European Society for Paediatric Research* pada 13 institusi di negara Eropa melaporkan bahwa fenobarbital masih merupakan satu-satunya obat anti-kejang lini pertama yang digunakan. Obat anti-kejang lini kedua yang paling banyak digunakan adalah midazolam pada 11 institusi, disusul oleh fenitoin dan klonazepam. Sedangkan untuk lini ketiga, lidokain digunakan hampir pada seluruh institusi diikuti dengan pilihan lainnya seperti midazolam, diazepam, dan fenitoin. Pilihan obat anti-kejang lini kedua dan ketiga yang digunakan di negara Amerika sedikit berbeda dikarenakan telah banyak penelitian-penelitian mengenai obat anti-kejang lain yang digunakan sebagai alternatif terapi pilihan seperti levetiracetam, fosfenitoin, lorazepam, dan sebagainya.

Fenobarbital merupakan obat anti-kejang paling banyak diteliti pada hewan coba dan kadarnya dalam

darah cenderung stabil. Sejak dulu fenobarbital telah direkomendasikan sebagai obat anti-kejang lini pertama pada neonatus. Namun penelitian mengenai pengaruh penggunaan jangka panjang fenobarbital terhadap perkembangan neonatus sangat terbatas. Walaupun demikian, tidak ada obat anti-kejang lain yang terbukti lebih efektif dan aman untuk digunakan pada neonatus selain fenobarbital. Fenobarbital injeksi yang tersedia di Indonesia ada dua macam, yaitu intravena dan intramuskular. Sebelum pemberian obat pastikan sediaan obat sesuai dengan teknik yang diberikan. Sediaan intramuskular tidak boleh diberikan secara intravena, begitu pula sebaliknya. Fenobarbital diberikan secara intravena dengan dosis inisial 20 mg/kgBB, dengan kecepatan tidak melebihi 1 mg/kgBB/menit (menggunakan *infusion pump*). Dua dosis tambahan sebesar 10-20 mg/kgBB/dosis dapat diberikan apabila kejang belum berhenti (maksimal 50 mg/kgBB dalam 24 jam). Fenobarbital dilanjutkan sebagai terapi rumatan dengan dosis 4-6 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2 dosis bila kejang telah teratasi. Lockman dkk. mengemukakan bahwa kadar terapeutik minimal fenobarbital dalam darah yaitu 16,9 µg/mL. Pada pemberian dosis inisial fenobarbital 15-20 mg/kgBB intravena akan memberikan kadar terapeutik dalam darah sekitar 16,3-25,1 µg/mL. Sebuah studi menunjukkan bahwa kadar fenobarbital dalam plasma akan mengalami penurunan setelah 24 jam pemberian dosis inisial, sehingga dosis rumatan harus segera diberikan (12 jam setelah dosis inisial). Pada studi tersebut, pemberian dosis rumatan sebanyak 2,6-5 mg/kgBB/hari dapat mencapai kadar terapeutik 15-40 µg/mL. Namun demikian, pemeriksaan kadar fenobarbital dalam darah tetap perlu dilakukan mengingat pada 1 minggu pertama kehidupan akan terjadi penumpukan kadar obat dalam darah. Hal ini kemudian diikuti dengan penurunan kadar fenobarbital secara bertahap sehingga diperlukan kembali penyesuaian terhadap dosis

fenobarbital. Pada fasilitas terbatas di Indonesia seringkali tidak tersedia fenobarbital intravena, melainkan sediaan intramuskular (ampul, 100 mg/2 mL), maka fenobarbital intramuskular diberikan dengan dosis lebih tinggi yaitu 30 mg/kgBB (10-15% lebih tinggi dari dosis intravena). Bila kejang masih belum teratasi, dosis ini dapat diulang satu kali dengan selang waktu minimal 15 menit.

Obat anti-kejang lini kedua dapat diberikan bila kejang masih belum teratasi dan kadar fenobarbital dalam darah telah mencapai optimal pada penggunaan dosis maksimal. Pemilihan obat anti-kejang lini kedua dipengaruhi oleh tingkat keparahan kejang, efek samping dan interaksi obat, fungsi kardiovaskular dan pernapasan neonatus, serta disfungsi organ seperti jantung, ginjal, dan hati. Pilihan obat anti-kejang lini kedua di negara-negara Eropa dan Amerika adalah fenitoin, levetirasetam, dan lidokain yang dapat digunakan di Indonesia berdasarkan ketersediaannya.

Berdasarkan telaah sistematis dari 2 penelitian acak terkontrol, penggunaan fenobarbital dan fenitoin terbukti memiliki efektifitas yang sama sebagai obat anti-kejang lini pertama, yaitu 43-45%. Pemberian fenitoin setelah penggunaan fenobarbital (kombinasi) dapat meningkatkan efektifitas dalam mengatasi kejang sebanyak 10-15%. Namun sediaan fenitoin cenderung tidak stabil dengan pencampuran dan memiliki efek samping lebih besar berupa hipotensi, aritmia, dan kerusakan pada sistem saraf. Metabolisme fenitoin terjadi di hati dengan waktu eliminasi yang bervariasi sesuai usia neonatus. Pada satu minggu pertama kehidupan terjadi penurunan waktu eliminasi yang dapat menyebabkan fluktuasi kadar fenitoin dalam darah terutama pada bayi prematur dengan imaturitas fungsi hati. Penggunaan fenitoin sebagai obat anti-kejang lini pertama sebaiknya diberikan bila pengukuran kadar fenitoin dalam darah dapat dilakukan. Dosis inisial fenitoin adalah 20 mg/kgBB/dosis, diberikan secara intravena dengan

kecepatan tidak melebihi 1 mg/kgBB/menit (untuk mencegah efek samping aritmia jantung). Dosis dapat ditambahkan hingga tercapai kadar terapeutik dalam darah yaitu 10-20 mg/L). Pemberian dosis inisial ulangan fenitoin tidak dianjurkan bila kadar fenitoin dalam darah tidak dapat diperiksa. Saat ini di negara maju penggunaan fenitoin mulai ditinggalkan dan dialihkan menggunakan fosfenitoin (derivat fenitoin). Fosfenitoin memiliki mekanisme kerja lebih cepat dengan efek samping minimal.

Efektivitas levetirasetam dan keamanan penggunaan pada neonatus belum sepenuhnya dapat dipahami. Namun obat ini telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian kejang tanpa mengakibatkan kerusakan sistem saraf seperti apoptosis neuronal, melainkan memberikan efek neuroprotektif. Levetirasetam mulai dipakai oleh banyak institusi selain berkaitan dengan efek anti-kejang yang baik, dikarenakan terdapat bentuk sediaan intravena. Namun demikian, hingga saat ini di Indonesia hanya tersedia levetirasetam sediaan oral berupa tablet salut sedangkan sirup belum tersedia. Pemberian pada neonatus relatif sulit mengingat sediaan tablet tidak dapat digerus. Studi mengenai penggunaan levetirasetam oral pada kejang refrakter neonatal yang belum teratasi setelah pemberian fenitoin / fenobarbital menunjukkan bahwa pemberian levetirasetam oral efektif mengatasi kejang tanpa menimbulkan efek samping. Dosis inisial yang direkomendasikan adalah 10-20 mg/kgBB per oral atau intravena, dengan dosis rumatan 40-60 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis.

Lidokain intravena banyak digunakan sebagai obat anti-kejang lini kedua di beberapa negara Eropa. Efektivitas lidokain setelah pemberian fenobarbital menunjukkan respons terapi sebesar 70-92% dalam mengatasi kejang dan efek samping berupa depresi pernapasan hampir tidak pernah dilaporkan. Sebuah studi observasional retrospektif yang membandingkan

lidokain dan midazolam intravena sebagai obat anti-kejang lini kedua membuktikan bahwa penggunaan lidokain pada neonatus menunjukkan respons terapi yang lebih baik secara signifikan. Namun efektivitasnya lebih rendah pada bayi prematur (55,3%) dibandingkan dengan bayi cukup bulan (76,1%). Dosis yang direkomendasikan adalah 2 mg/kgBB sebagai dosis inisial yang diberikan selama 10 menit. Pemberian dilanjutkan dengan dosis rumatan yang diturunkan secara bertahap dengan target penghentian obat dalam waktu 36 jam untuk menghindari toksisitas lidokain. Dosis rumatan awal yang diberikan adalah infus kontinu 7 mg/kgBB/jam selama 4 jam kemudian diturunkan setengah dosis tiap 12 jam selama 24 jam.

Perlu diperhatikan pada kondisi bayi prematur dan bayi yang menjalani terapi *cooling*, dosis rumatan yang diberikan harus lebih rendah (6 mg/kgBB/jam) karena waktu klirens lidokain menurun pada kondisi hipotermia. Bila kejang belum teratasi, pemberian lidokain dapat ditambahkan dengan midazolam. Pemberian keduanya secara bersamaan sebagai terapi kombinasi akan memberikan efek sinergistik yang mampu mengatasi kejang lebih baik. Oleh karena itu, midazolam lebih efektif bila diberikan sebagai obat anti-kejang lini ketiga. Pemberian lidokain setelah fenitoin dan derivatnya (difantoin) memerlukan pemantauan terhadap tekanan darah, laju nadi, dan EKG mengingat efek samping obat berupa kardiodepresif (aritmia dan bradikardia) walaupun sangat jarang terjadi. Untuk mencegah efek samping aritmia, beberapa studi menyarankan rentang waktu maksimum pemberian infus lidokain adalah 30-48 jam.

Kontraindikasi pemberian lidokain adalah neonatus dengan penyakit jantung bawaan dan penggunaan fenitoin sebelumnya. Sampai saat ini di Indonesia lidokain intravena hanya tersedia di fasilitas kesehatan tertentu (Xylocard® tersedia di RS Jantung Harapan Kita), sediaan lainnya adalah untuk pemberian subkutan /

intramuskular.

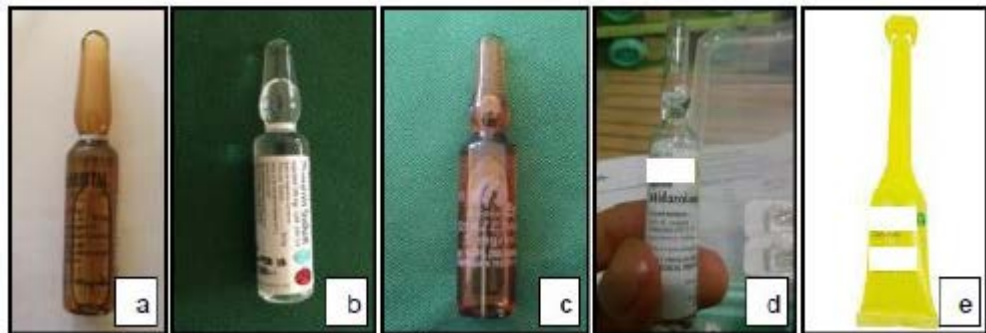
Midazolam intravena dipertimbangkan sebagai obat anti-kejang lini ketiga seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Obat ini merupakan pilihan pada kasus kejang refrakter yang tidak berhasil dengan pemberian obat anti-kejang lini pertama dan kedua. Efek samping yang dikhawatirkan pada pemberian midazolam yaitu depresi pernapasan dengan risiko intubasi. Namun efek samping tersebut lebih kecil jika dibandingkan dengan golongan benzodiazepin lainnya seperti diazepam dan lorazepam. Dosis inisial yang diberikan adalah 0,15 mg/kgBB intravena, dilanjutkan dengan infus kontinu 1 µg/kgBB/menit. Jika masih terdapat kejang, dosis awal dapat diulangi dan dosis infus dapat dinaikkan 0,5-1 µg/kgBB/menit setiap 2 menit hingga dosis maksimal 18 µg/kgBB/menit.

Prinsip tata laksana kejang adalah menghentikan kejang. Pada kondisi fasilitas terbatas dengan ketersediaan obat anti-kejang yang tidak lengkap, dapat diberikan obat-obatan yang tersedia sebagai alternatif namun dengan pemantauan khusus. Diazepam sangat jarang digunakan pada neonatus karena memiliki efek samping yang sangat berat seperti depresi susunan saraf pusat dan pernapasan (apne/hipoventilasi), serta kolaps pembuluh darah. Risiko pemberian diazepam diikuti dengan fenobarbital intravena dapat memperberat efek depresi susunan saraf pusat (SSP) dan sistem pernapasan. Dosis terapeutik diazepam pada neonatus sangat bervariasi dan terkadang mencapai dosis toksik yang menimbulkan henti napas. Selain itu, klirens diazepam yang cepat pada otak (beberapa menit setelah dosis intravena) sehingga menyebabkan obat ini tidak dapat dipakai sebagai terapi rumatan. Hal lain yang perlu pula diperhatikan adalah sediaan diazepam umumnya mengandung sodium benzoat yang dapat melepas ikatan albumin-bilirubin sehingga meningkatkan risiko terjadinya kernikterus. Namun pada fasilitas kesehatan

terbatas di Indonesia yang tidak tersedia fenobarbital, fenitoin maupun midazolam, maka diazepam dapat digunakan sebagai obat anti-kejang lini pertama dengan perhatian khusus. Sebuah studi melaporkan bahwa pemberian drip kontinu diazepam efektif menghentikan kejang pada delapan bayi yang mengalami asfiksia perinatal berat. Pada laporan kasus tersebut tidak ada bayi yang membutuhkan bantuan pernapasan walaupun terdapat stupor dan memerlukan pemasangan pipa orogastrik.

Mengingat ketersediaan obat anti-kejang di fasilitas kesehatan di Indonesia dan kompetensi tenaga medis di tempat terpencil, maka rekomendasi penggunaan diazepam di Indonesia adalah sebagai berikut: bila terpaksa harus menggunakan diazepam maka pilihan utama adalah infus kontinu (*drip*) diazepam untuk mencegah efek yang tidak disukai di atas. Namun bila tidak terdapat tenaga ahli yang dapat memasang akses intravena perifer ataupun umbilikal, maka dapat diberikan diazepam per rektal (sediaan bentuk supositoria (5 mg/2,5 mL) dengan menggunakan spuit 1 mL yang disambungkan pada pipa orogastrik yang dipotong pendek (lihat Gambar 21.) dengan dosis 0,5 mg/kgBB. Risiko pemberian diazepam bolus ini seperti telah dibahas di atas yaitu apne, sehingga perlu dipersiapkan pula intubasi. Bila kejang masih belum teratasi (sambil mempersiapkan rujukan bayi ke fasilitas lebih lengkap bila memungkinkan), direkomendasikan langsung pemberian diazepam infus secara kontinu (diencerkan dengan cairan dekstrosa 5%) dengan dosis 0,3 mg/kgBB/jam. Dosis dapat dinaikkan bertahap hingga tercapai rata-rata dosis diazepam sebesar 0,7-2,75 mg/jam. Apabila kejang telah teratasi selama 12-24 jam, dosis diazepam dapat diturunkan dalam 12-24 jam sebanyak 0,1-0,25 mg/jam. Campuran diazepam dan dekstrosa 5% dibuat ulang setiap 4 jam dalam spuit ditutup dengan kertas/plastik berwarna gelap.

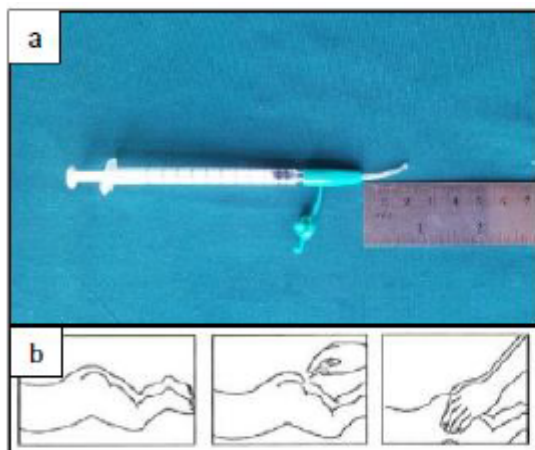
Fasilitas dengan keterbatasan pilihan anti-kejang bila tidak didapatkan pula fenobarbital maupun diazepam, maka midazolam dapat pula dipertimbangkan sebagai obat anti-kejang lini pertama. Efektivitasnya tidak sebaik penggunaan fenobarbital sebagai anti-kejang lini pertama namun diharapkan dapat mengatasi kejang sementara waktu hingga bayi dapat dirujuk ke fasilitas lebih lengkap. Perlu diingat kembali bahwa penggunaan obat anti-kejang selain fenobarbital seperti diazepam dan midazolam sebagai lini pertama direkomendasikan sebagai terapi alternatif apabila tidak tersedia fenobarbital, bukan sebagai pilihan utama.



- a. Fenobarbital (sediaan ampul, 100 mg/2 mL, IM),
- b. Fenitoin (sediaan ampul, 100 mg/2 mL, IM-IV),
- c. Diazepam (sediaan ampul, 10 mg/2 mL, IM-IV)
- d. Midazolam (sediaan ampul, 5mg/5mL, IM-IV)
- e. Diazepam (sediaan supposituria 5mg/2,5 mL)

Gambar 20. Anti-kejang pada fasilitas terbatas

Sumber: Foto inventaris RSUD Lahat, Sumatra Selatan



Gambar 21. Cara pemberian diazepam per-rektal di fasilitas terbatas

- a. Sambungkan OGT no. 5 dengan spuit 1 mL. Potong OGT sehingga hanya tersisa 2 cm.
- b. Posisikan bayi, masukkan diazepam ke anus bayi, kemudian rapatkan kedua bokong bayi

Sumber: a. Foto inventaris RSUPN Ciptomangunkusumo; b. Kementerian Kesehatan RI. Buku saku pelayanan kesehatan neonatal esensial: Pedoman teknis pelayanan kesehatan dasar, 2010

Jika penyebab kejang tidak diketahui dan tidak respons terhadap obat anti-kejang lini pertama dan kedua, maka harus dipikirkan adanya kelainan metabolik bawaan seperti *pyridoxine dependency*. Percobaan terapi piridoksin dapat diberikan dengan dosis 100 mg secara intravena secara lambat (5 menit), kemudian dapat diulangi setiap 5-15 menit hingga mencapai dosis maksimum pemberian yaitu 500 mg (15-30 mg/kg/hari per oral yang terbagi dalam tiga dosis). Sediaan piridoksin yang tersedia di pasaran adalah 50 mg/ml (1 ml) dan 100 mg/ml (1 ml). Pemberian piridoksin secara intravena tidak perlu diencerkan, tetapi diperlukan pemantauan EEG/aEEG dan fungsi kardiorespirasi (hipotonia dan apneu). Dosis dan keterangan obat lebih lengkap dapat dilihat dalam Tabel 10.

Tabel 12. Farmakodinamik, mekanisme kerja, keuntungan, kerugian, efek samping dan interaksi obat Anti-kejang

	Fenobarbital	Fenitoin	Diazepam	Levetiracetam	Lidokain	Midazolam
Parmakodinamik	<ul style="list-style-type: none"> • Spektrum luas¹⁵⁰ • Rentang terapeutik lebar¹⁵⁰ • Awitan intravena 5 menit, mencapai maksimum dalam 30 menit¹⁵¹ • Durasi 4-10 jam¹⁵¹ • Waktu paruh 45-500 jam¹⁵¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bentuk fosfenitoin lebih disukai untuk <i>loading</i> cepat, efek samping dan reaksi lokal lebih ringan.¹⁵² • Hanya meningkatkan 10-15% kontrol kejang setelah kegagalan fenobarbital mengontrol kejang.^{150,153} • Awitan intravena 30-60 menit¹⁵² • Durasi 24 jam¹⁵³ • Waktu paruh 10-15 jam¹⁵³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Awitan Intravena/drip: 1-3 menit • Rektal: 2-10 menit • Durasi 15-30 menit • Waktu paruh 50-95 jam¹⁵¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Absorpsi cepat dan hampir diserap sempurna dengan konsentrasi puncak plasma 1 jam setelah penggunaan oral.^{116,133,134} • Konsentrasi puncak plasma dalam 5-15 menit setelah pemberian intravena.^{116,133,134} • Waktu paruh pada neonatus 18 jam.^{116,133,134} 	<ul style="list-style-type: none"> • Awitan: ≤ 20 menit • Waktu paruh: 3 jam (subkutan) dan 4-8 jam untuk (intravena jangka panjang)¹³⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Awitan intravena 1-5 menit, maksimum dalam 5-7 menit • Durasi 20-30 menit¹⁵⁴ • Waktu paruh 4-12 jam dan 5,5-12 jam pada neonatus yang sangat sakit¹⁵¹
Mekanisme kerja	Inhibisi neurotransmitter dengan memperpanjang waktu terbukanya	<ul style="list-style-type: none"> • Menghalangi channel Na⁺ sehingga mencegah rangsang neuron berulang¹⁵⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan fungsi reseptor GABA.¹²⁰ • Menekan SSP, termasuk sistem 	<ul style="list-style-type: none"> • Berikatan dengan protein vesikel sinapsis SV2A sehingga mengurangi pelepasan 	<ul style="list-style-type: none"> • Menghalangi konduksi saraf dengan menurunkan permeabilitas sel membran terhadap 	<ul style="list-style-type: none"> • Menekan semua level SSP, termasuk sistem limbik dan formasi retikularis, dengan berikatan

	Fenobarbital	Fenitoin	Diazepam	Levetiracetam	Lidokain	Midazolam
	<i>channel</i> GABA- Na ⁺ ¹⁵⁰	<ul style="list-style-type: none"> Perubahan konduksi Na⁺, K⁺, Ca²⁺, membran potensial, dan konsentrasi asam amino, norepinefrin, asetilkolin, serta <i>gamma-aminobutyric acid</i> (GABA) ¹⁵⁰ 	limbik dan formasi retikularis dengan berikatan pada situs benzodiazepin pada kompleks GABA dan memodulasi GABA. ¹⁵¹	vesikel. ^{116,139,134} <ul style="list-style-type: none"> Meningkatkan ekspresi <i>gamma glutamate transporter</i> (GLTs), <i>excitatory amino acid transporter 1/ glutamate-aspartate transporter</i> (EAAT1/GLAST), dan EAAT2/GLT1 yang mempunyai peran penting untuk neuroproteksi. ^{116,135, 134} 	Na ⁺ sehingga mengurangi lama waktu depolarisasi, meningkatkan eksitabilitas dan mencegah aksi potensial. <ul style="list-style-type: none"> Menghalangi <i>channel</i> Na⁺ pada sel jantung ¹³⁹ Menyebabkan efluks dari kalium yang mengakibatkan aritmia. ¹³⁹ 	pada situs benzodiazepin pada kompleks reseptor GABA dan memodulasi GABA. ¹⁵¹
Keuntungan	<ul style="list-style-type: none"> Berat dan usia gestasi tidak terlalu mempengaruhi kadar obat dalam darah ¹¹⁶ Dapat diberikan dengan sediaan IM ¹¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Efektivitas hampir sama dengan Fenobarbital ^{115,121} 	<ul style="list-style-type: none"> Obat mudah didapatkan ¹⁰⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> Risiko terjadi efek samping rendah Terdapat sediaan intravena Tidak ada reaksi antar obat ^{116,135,134} 	<ul style="list-style-type: none"> Pada bayi cukup bulan, Lidokain menunjukkan respon terapi kejang yang lebih baik sebagai lini kedua dan ketiga dibandingkan dengan Midazolam ^{109,116} 	<ul style="list-style-type: none"> Efektif pada status epileptikum ¹⁴¹ Efek samping sedasi dan depresi respirasi lebih rendah dibandingkan dengan Lorazepam dan Diazepam. ^{116,123}

	Fenobarbital	Fenitoin	Diazepam	Levetiracetam	Lidokain	Midazolam
Kerugian dan efek samping	<ul style="list-style-type: none"> • Depresi napas, apne¹⁰¹ • Tromboflebitis¹⁰¹ • Hipotensi^{101,151} • Ruam kulit¹⁵¹ • Hepatitis, kolestatik^{101,151} • Gangguan kognitif^{100,151} 	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian secara intravena cepat menyebabkan hipotensi, aritmia, bradikardia, kolaps kardiovaskular, dan distress napas.^{101,151} • Muntah, iritasi lambung.¹⁰¹ • Trombositopenia, leukopenia, dan granulosis.¹⁰¹ • Makrositosis dan anemia megaloblastik.¹⁰¹ • Nekrosis dan inflamasi jaringan bila terjadi ekstrasvasasi pada tempat penyuntikan^{101,151} • Hepatitis¹⁵¹ • Ruam kulit^{101,151} • Hipoinsulinemia, hiperglikemia, glikosuria¹⁰¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Mengganggu ikatan albumin-bilirubin¹²⁷ • Peningkatan enzim hati¹⁵¹ • Butuh titrasi obat¹²⁷ • Depresi sistem saraf pusat (SSP) dan sistem pernapasan (apne)^{101,151} • Hipotensi^{101,151} • Hipo/hipertermia¹⁰¹ • Nyeri dan flebitis pada tempat penyuntikan^{101,151} 	<ul style="list-style-type: none"> • Efikasi dan keamanan pada neonatus belum banyak diketahui, namun penggunaan dosis 40-50 mikrogram/kgBB tidak menimbulkan efek samping yang bermakna.^{116,133,134} • Belum ada sediaan intravena di Indonesia 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Therapeutic window</i> sempit^{109,116} • Aritmia^{109,116} • Bradikardia^{109,116} • Hipotensi^{109,116} • Menyebabkan kejang bila digunakan dalam dosis tinggi^{109,116} • Kejang berulang^{109,116} • Kontraindikasi pada penyakit jantung bawaan^{109,116} • Tidak boleh diberikan setelah fenitoin/fosfenitoin karena dapat menyebabkan kardiodepresif^{100,116} 	<ul style="list-style-type: none"> • Henti jantung¹⁵¹ • Depresi napas, apne, desaturasi, laringobronkospasme¹²¹ • Nyeri dan reaksi lokal pada tempat penyuntikan, namun lebih ringan dibandingkan diazepam.¹⁵¹

	Fenobarbital	Fenitoin	Diazepam	Levetiracetam	Lidokain	Midazolam
		<ul style="list-style-type: none"> Akselerasi apoptosis neuron pada bayi prematur.^{101,161} 				
Interaksi obat	<ul style="list-style-type: none"> Pemberian diazepam yang disusul dengan fenobarbital intravena dapat memperberat efek depresi SSP dan sistem pernapasan, apne, dan hipoventilasi.¹⁰¹ Pemberian fenobarbital tidak boleh dicampur dengan sebagian besar antibiotik, morfin, norepinefrin, dan natrium fenitoin.¹⁰¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Pemberian bersamaan dengan infus dopamin dapat menyebabkan hipotensi berat, bradikardia, dan henti jantung sehingga bila harus diberikan secara bersamaan, perlu perhatian khusus dan pemantauan tekanan darah.¹⁰¹ Asam folat, piridoksin, rifampisin, dan kloralhidrat dapat menyebabkan penurunan serum fenitoin sehingga menurunkan efektivitasnya.¹⁰¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Pemberian diazepam yang disusul dengan fenobarbital intravena dapat memperberat efek depresi SSP dan sistem pernapasan, apne, dan hipoventilasi.¹⁰¹ Meningkatkan kadar plasma digoksin.¹⁰¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Pemberian bersamaan makanan menurunkan konsentrasi puncak plasma sampai 20% dan menunda kerja obat sampai 1,5 jam; tetapi tidak mengurangi bioavailabilitas.^{116,133,134} 	<ul style="list-style-type: none"> Pemberian Lidokain setelah Fenitoin tidak disarankan karena akan memperbesar efek kardiodepresif (aritmia, bradikardia).¹³⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Midazolam akan meningkatkan kadar fenitoin¹¹⁶

	Fenobarbital	Fenitoin	Diazepam	Levetiracetam	Lidokain	Midazolam
		<ul style="list-style-type: none">• Menurunkan kadar dan efektivitas teofilin, digoksin, dan furosemid.¹⁰¹• Meningkatkan metabolisme kortikosteroid¹⁰¹• Jangan memberikan dosis parasetamol terlalu tinggi bila diberikan bersamaan dengan fenitoin.¹⁰¹				

- *)-Berdasarkan awitan kerjanya, pemberian diazepam atau midazolam drip kontinu dapat dipertimbangkan sebagai lini pertama di fasilitas terbatas yang tidak tersedia fenobarbital intravena / intramuskular.
- Pada fasilitas terbatas, diazepam atau midazolam drip diberikan sebagai anti-kejang lini kedua setelah pemberian fenobarbital intravena atau intramuskular pada lini pertama
 - Di Indonesia saat ini hanya tersedia levetiracetam sediaan oral dan belum lazim digunakan lidokain intravena (Lignokain)

Tabel 13. Daftar sediaan, dosis, kompatibilitas, persiapan, administrasi, kecepatan pemberian obat, dan contoh soal pemberian anti-kejang pada neonatus

Obat	FENOBARBITAL
Sediaan	Oral : 30 mg, 50 mg, 100 mg, 15 mg/5 mL (cairan) IV/IM : 200 mg/mL, 200 mg/2 mL, 100 mg/mL
Dosis	Inisial : 20 mg/kgBB IV dalam 10-15 menit. (jika masih kejang diberikan 10-20 mg/kgBB sampai maksimal 50 mg/kgBB dalam 24 jam) ^{108,116,121} Rumatan (diberikan 24 jam setelah loading): 4-6 mg/kgBB/hari terbagi 2 dosis IV/PO ¹²² IM : 10-15% lebih besar dari sediaan IV ^{108,116,121}
Kompatibilitas	Dekstrosa 5%, dekstrosa 10%, NaCl 0,9% ^{154,156}
Persiapan	IM : Tidak perlu diencerkan (200mg/mL) ^{154,156} IV : Pengenceran 200 mg dengan cairan pelarut hingga mendapatkan total cairan 10 mL (=20mg/mL) ¹⁵⁵
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	Oral : campuran oral pahit dan toleransi buruk. Dosis inisial per oral diberikan via OGT jika bayi memiliki kemampuan mengisap yang buruk ¹⁵⁵ IV : 1 mg/kgBB/menit atau lebih lambat (Jika keadaan darurat dapat memberikan 2 mg/kgBB/menit) ^{154,156} dengan syringe pump
Contoh soal	Misal : Berat badan bayi 3 kg Sediaan ampul: 200 mg/mL Pengenceran (menjadi 20mg/mL) - Dengan spuit 10 mL ambil obat sebanyak 1mL (200mg) - Tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 9 mL (sampai total cairan 10mL) Inisial IV : - Dosis = 20 mg/kgBB (3 kg x 20 mg → 60 mg) - Sediaan setelah pengenceran = 20 mg/mL → Ambil 3 mL untuk mendapatkan dosis 60 mg - Berikan secara bolus IV lambat dalam waktu 10-20 menit - Jika masih kejang, dapat diberikan bolus tambahan 10-20 mg/kgBB (3kg x 10-20 mg → 30-60 mg atau 1,5-3 mL) Rumatan : - Dosis = 4-6 mg/kgBB/hari (3 kg x 4-6 mg → 12-18 mg/hari atau 6-9 mg setiap 12 jam) - Sediaan setelah pengenceran = 20mg/mL → Ambil 0,3-

	<p>0,45 mL untuk mendapatkan dosis 6-9mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemberian bolus intravena lambat dalam 10-20 menit setiap 12 jam <p>IM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10-15% lebih besar dari dosis IV atau 30 mg/kgBB (3kg x 30 mg → 90 mg) - Tidak perlu diencerkan - Ambil 0,45 mL untuk mendapatkan dosis sebesar 90mg - Berikan secara IM
--	---

Obat	FENITOIN
Sediaan	Oral : 30 mg, 100 mg IV : 100 mg/2 mL, 250 mg/5 mL
Dosis	<p>Inisial : 20 mg/kgBB IV (kecepatan pemberian kurang dari 1 mg/kg/menit, cenderung tidak larut jika dicampur dengan larutan dekstrosa/ aquabides)¹¹⁶</p> <p>Rumatan (diberikan 12 jam setelah <i>badmg</i>) :¹⁵⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usia koreksi <37 minggu <ul style="list-style-type: none"> • ≤14 hari = 2 mg/kg/dosis, setiap 12 jam IV • >14 hari = 5 mg/kg/dosis, setiap 12 jam IV - Usia koreksi ≥ 37 minggu <ul style="list-style-type: none"> • ≤14 hari = 4 mg/kg/dosis, setiap 12 jam IV • >14 hari = 5 mg/kg/dosis, setiap 8 jam IV <p>Rumatan dapat diberikan per oral akan tetapi bioavailabilitasnya buruk pada neonatus¹¹⁶</p>
Kompatibilitas	NaCl 0,9% (konsentrasi Fenitoin harus kurang dari 0mg/mL) 154,156
Persiapan	<p>IM : tidak direkomendasikan karena mengakibatkan nyeri dan nekrosis jaringan^{154,155}</p> <p>IV : Ambil 50 mg fenitoin diencerkan dengan cairan pelarut (NaCl 0,9%) sampai total cairan menjadi 10 mL (=5 mg/mL) 154,156</p> <p>Sediaan obat yang telah diencerkan harus segera digunakan dalam waktu 1 jam^{154,156}</p>
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	<p>Oral : dilakukan <i>flush</i> melalui OGT sebelum dan setelah memberikan obat, diberikan terpisah dengan <i>enteral feeding</i></p> <p>IV : kurang dari 1 mg/kgBB/menit (dosis <i>loading</i> pada umumnya diberikan bisa mencapai 1 jam, dan dosis rumatan diberikan dalam 15 menit), dengan syringe pump. Diberikan</p>

	<i>fresh</i> dengan NaCl 0,9% sebelum dan setelah administrasi obat ^{115,116}
Contoh soal	<p>Misal : Berat badan bayi 3 kg usia koreksi 37 minggu (14 hari) Sediaan ampul : 100 mg/2 mL</p> <p>Pengenceran (menjadi 5 mg/mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dengan spuit 10 mL ambil obat sebanyak 1mL (50mg) - Tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 9 mL (sampai total cairan 10 mL) <p>Inisial IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis = 20 mg/kgBB (3 kg x 20 mg → 60 mg) - Sediaan setelah pengenceran=5 mg/mL → Ambil 12 mL untuk mendapatkan dosis 60 mg - Berikan secara kolus IV lambat dalam waktu 20-60 menit <p>Rumatan :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis = 4 mg/kgBB/dosis (3 kg x 4 mg → 12 mg diberikan setiap 12 jam IV/PO) - Sediaan setelah pengenceran = 5 mg/mL → Ambil 2,4 mL untuk mendapatkan dosis 12 mg - Pemberian bolus intravena lambat dalam 15 menit setiap 12 jam

Obat	LEVETIRACETAM
Sediaan	Oral : 250 mg, 500 mg IV : saat ini belum tersedia di Indonesia
Dosis	Inisial : 30-50 mg/kgBB intravena (total maksimal pemberian 80-100 mg/kgBB) ^{116,133,134} atau 10-20 mg/KgBB per oral
Kompatibilitas	-
Persiapan	-
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	Oral : dapat diberikan kapanpun bersamaan dengan pemberian <i>enteral feeding</i>
Contoh soal	-

Obat	LIDOKAIN
Sediaan	IV (Lignocaine/ Xylocard®): ampul 500 mg/5 mL (100 mg/mL)
Dosis	Inisial : 2 mg/kgBB IV dalam 10 menit IV kontinu : 7 mg/kgBB/jam selama 4 jam Kemudian diturunkan setengah dosis menjadi 3,5 mg/kgBB setiap 12 jam selama 24 jam berikutnya ^{109.116.138.139}
Kompatibilitas	NaCl 0,9%, deskrosa 5%
Persiapan	IV inisial : pengenceran 1 mg/mL ¹²⁴ IV kontinu : pengenceran 10 mg/mL
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	Inisial : dalam 10 menit ¹²⁴ IV infus kontinu : diberikan secara kontinu via <i>syringe pump</i> dimulai dari 7 mg/kgBB/jam (selama 4 jam) dan diturunkan setengah dosis setiap 12 jam (3,5 mg/kgBB/jam dan 1,75 mg/kgBB/jam) selama 24 jam ¹²⁴ Diharapkan pemberian lidokain tidak lebih dari 30 jam ^{109.116.138.139}
Contoh soal	Misal : Berat badan bayi 3 kg Sediaan : 100 mg/mL Pengenceran inisial IV (menjadi 1mg/mL) terdiri dari 2 langkah : Langkah 1 (pengenceran 10 mg/mL) - Dengan spuit 10mL ambil obat sebanyak 1mL (100mg/mL) - Tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 9mL (sampai total cairan 10 mL). Telah didapatkan pengenceran 10 mg/mL. Langkah 2 (pengenceran 1 mg/mL) - Dengan cara yang sama, ambil 1 mL cairan lidokain 10 mg/mL yang di dapatkan dari langkah 1, kemudian tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 9 mL (sampai total cairan 10 mL). Maka didapatkan pengenceran 1 mg/mL. - Ambil cairan yang telah diencerkan sebanyak 1 cc - Dosis inisial : 3 kg x 2 mg/kgBB = 6 mg - Ambil cairan lidokain yang telah diencerkan (1mg/mL) sebanyak 6 mL - Berikan perlahan selama 10 menit dengan pemantauan fungsi kardiovaskular, gunakan <i>syringe pump</i> Pengenceran dan pemberian IV infus kontinu : - Dosis IV kontinu : 7 mg/kgBB/jam = 7 mg/kgBB/jam x 3 kg = 21 mg/jam - Persiapan dosis selama 4 jam → 84 mg - Menghitung kebutuhan obat dalam sediaan 500 mg/5

	<p>mL</p> <p>→dibutuhkan 0,84 ml lidokain (84 mg) dan dilarutkan dengan 8,4 mL NaCl 0,9% untuk sediaan 4 jam pertama (total cairan 9,2 mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jalankan syringe pump dengan kecepatan 7mg/kg/jam atau setara dengan 2,3 mL/jam selama 4 jam - Kemudian diturunkan setengah dosis menjadi 1,1 mL/jam (3,5 mg/kgBB/jam) selama 12 jam, dan 0,5 mL/jam (1,75 mg/kgBB/jam) selama 12 jam berikutnya - Pemberian lidokain tidak melebihi 30 jam
--	--

Obat	MIDAZOLAM
Sediaan	IV : 5 mg/5 mL (1 mg/mL), 15 mg/3 mL (5 mg/mL)
Dosis	<p>Inisial IV : 0,15 mg/ kgBB</p> <p>Infus kontinu 1 $\mu\text{g}/\text{kgBB}$ per menit</p> <p>Jika masih terjadi kejang, dosis inisial dapat diulangi dan dosis infus dapat dinaikkan 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ setiap 2 menit hingga mencapai dosis maksimal 18 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ 114, 116, 10, 136, 138</p>
Kompatibilitas	Dekstrosa 5%, dekstrosa 10%, NaCl 0,9% ^{154,156}
Persiapan	<p>Inisial IV : jika menggunakan sediaan 5mg/5mL (1mg/mL) tidak perlu diencerkan^{154,156}</p> <p>IV infus kontinu : Ambil 3mg/kg lalu tambahkan cairan pelarut sampai total cairan menjadi 50mL^{154,156}</p> <p>Dari sediaan tersebut :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>1mL/jam = 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$</p> </div> <p>Atau dapat dibuat pengenceran "double strength" yaitu : Ambil 3mg/kg lalu tambahkan cairan pelarut sampai total cairan menjadi 25mL, dari sediaan tersebut:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>0,5 mL/jam = 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$</p> </div>
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	<p>IV : diberikan lambat (minimal dalam 5 menit)^{116,154,156}</p> <p>IV infus kontinu : diberikan secara kontinu via <i>syringe pump</i> dimulai dari 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$^{111,116,138,126,139}</p>

<p>Contoh soal</p>	<p>Misal : Berat badan bayi 3kg Sediaan : 5 mg/5 mL (1 mg/mL)</p> <p>Inisial IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis = 0,15 mg/kg (3 kg x 0,15 mg → 0,45 mg) - Tidak perlu diencerkan - Ambil 0,45 mL untuk mendapatkan dosis 0,45 mg - Berikan secara bolus intravena dalam waktu 5 menit - Jika masih terdapat kejang, dosis <i>loading</i> dapat diulangi <p>Pengenceran dan pemberian IV kontinu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan spuit 50 mL, ambil 3 mg/kg (3 kg x 3 mg-9 mg → 9 mL) dicampurkan dengan NaCl 0,9% sampai total larutan menjadi 50 mL - Dari sediaan tersebut didapatkan : <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> 1mL/jam = 1 µg/kg/menit </div> - Jalankan <i>syringe pump</i> dengan kecepatan 1 µg/kg/menit atau setara dengan 1 mL/jam - Jika masih kejang, kecepatan dapat dinaikkan 0,5-1 µg/kg/menit setiap 2 menit hingga mencapai dosis maksimal 18 µg/kgBB/menit
--------------------	--

Obat	DIAZEPAM
Sediaan	IV :10 mg/2 mL(5 mg/mL)
Dosis	Hanya untuk di fasilitas terbatas yang tidak ada fenobarbital IV/IM, fenitoin IV atau midazolam IV . Disarankan pemberian terutama dengan infus kontinu Dosis infus kontinu : 0,1-0,5 mg/kg/jam IV ^{120,148,157}
Kompatibilitas	Relatif tidak larut dalam seluruh jenis cairan. Dapat digunakan dekstrosa 5% atau 10% ^{120,148,157}
Persiapan	IV infus kontinu : Pengenceran dengan dekstrosa 10% sampai didapatkan konsentrasi 0,2 mg/mL* *Sediaan dipersiapkan setiap 6 jam (untuk mencegah pengendapan)
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	IV infus kontinu : diberikan secara kontinu via <i>syringe pump</i> ** dengan kecepatan dimulsi dari 0,1 mg/kg/jam (jika masih terdapat kejang, kecepatan dapat dinaikkan 0,1mg/kg/jam, selama RR ≥ 30) **jika tidak terdapat <i>syringe pump</i> elektrik, pemberian IV kontinu dapat dilakukan dengan <i>infusion bag</i> . Akan tetapi harus mempertimbangkan risiko tinggi bahwa administrasi obat tidak terukur dengan tepat (kekurangan/kelebihan)

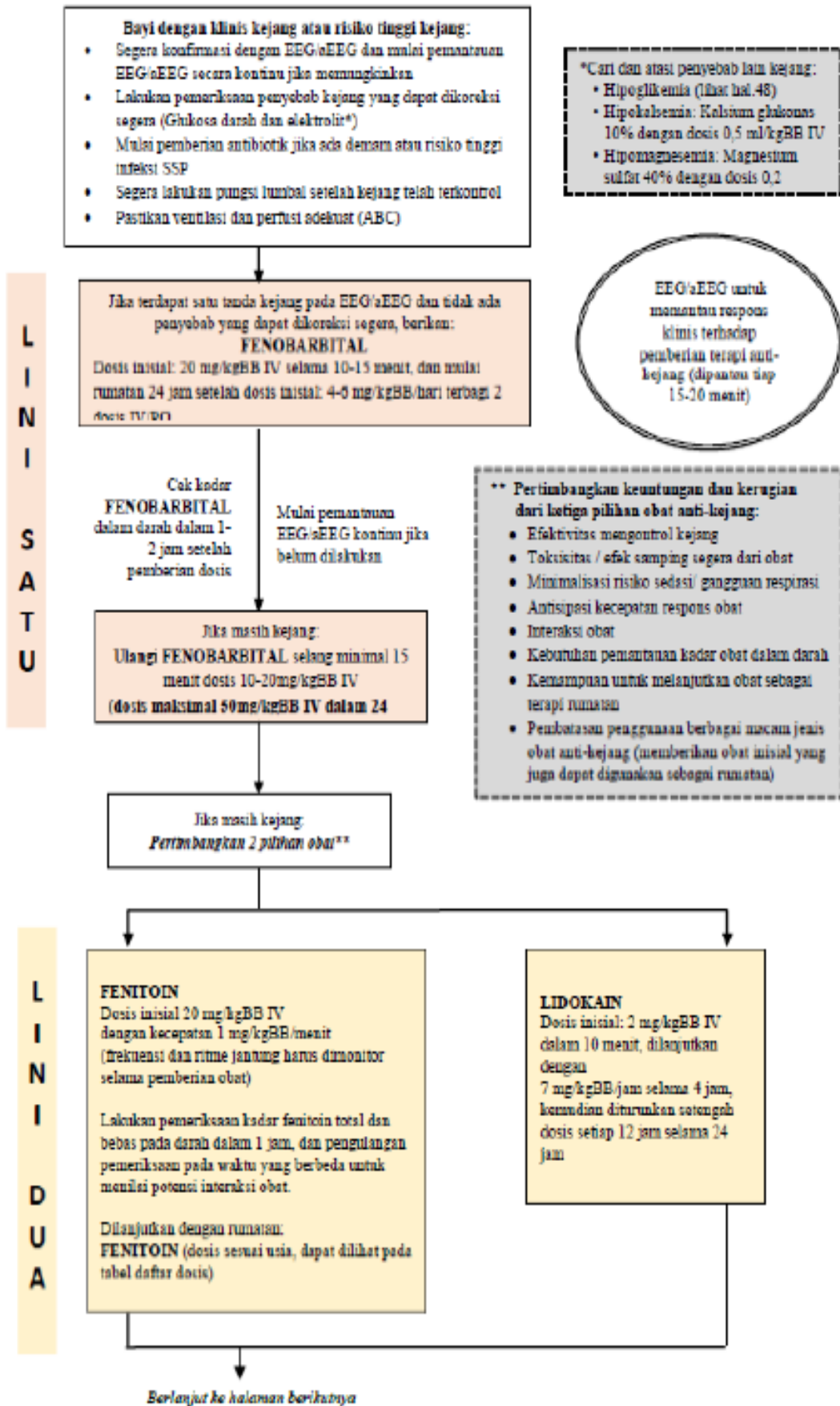
	dosis). Pengawasan dilakukan dengan ketat untuk menghindari adanya perubahan kecepatan sekecil apapun.
Contoh soal	<p>Misal : Berat badan bayi 3 kg Sediaan : 10 mg/2 mL (5 mg/mL)</p> <p>Pengenceran dan pemberian IV kontinu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis IV kontinu= 0,1 mg/kg/jam (3 kg x 0,1mg → 0,3 mg/jam) - Persiapan dosis selama 6 jam → 1,8 mg - Menghitung kebutuhan obat dalam sediaan 0,2 mg diazepam / mL dekstrosa → dibutuhkan 1,8 mg diazepam dan dilarutkan dengan 9 mL dekstrosa untuk sediaan 6 jam pertama) <ul style="list-style-type: none"> > Membuat pengenceran 0,2 mg/mL : <ul style="list-style-type: none"> o Menggunakan spuit 10 mL, ambil 1,8 mg (0,36 mL) obat, lalu campurkan dengan dekstrosa 10% sejumlah 9 mL o Atau menggunakan spuit 10 mL, ambil 1 mL diazepam diencerkan dengan dekstrosa 10% sampai mencapai 10 mL (menjadi 5 mg / 10 mL = 0,5 mg / mL). Ambil 3,6 mL dari campuran tersebut kemudian dilarutkan dengan 9 mL dekstrosa - Kecepatan jalannya infus melalui <i>syringe pump</i> dibagi untuk 6 jam. Sehingga bila hasil akhir pencampuran 9,4 mL / 6 = kecepatan 1,6 mL/jam, atau 12,6 mL / 6 = kecepatan 2,1 mL/jam - Pantau ketat status pernafasan bayi selama pemberian infus diazepam - Jika telah mencapai 6 jam, hentikan <i>syringe pump</i>, buang sisa obat dalam spuit dan siapkan sediaan baru untuk 6 jam berikutnya (idealnya dengan menggunakan spuit yang baru).

Obat	PIRIDOKSIN
Sediaan	Oral : 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg IV : 100 mg/2 mL
Dosis	Dosis inisial : 50-100 mg IV ^{116,154,156} Rumatan : 15-30 mg/kgBB/hari (50-100 mg/hari) IV/PO ^{116,154,158}
Kompatibilitas	Dekstrosa 5%, NaCl 0,9% ^{154,158}
Persiapan	IV : Tidak perlu diencerkan ^{154,156}
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	IV : diberikan secara bolus lambat dalam waktu 5 menit ^{154,158}
Contoh soal	Misal : Berat badan bayi 3kg Sediaan : 100 mg/2mL

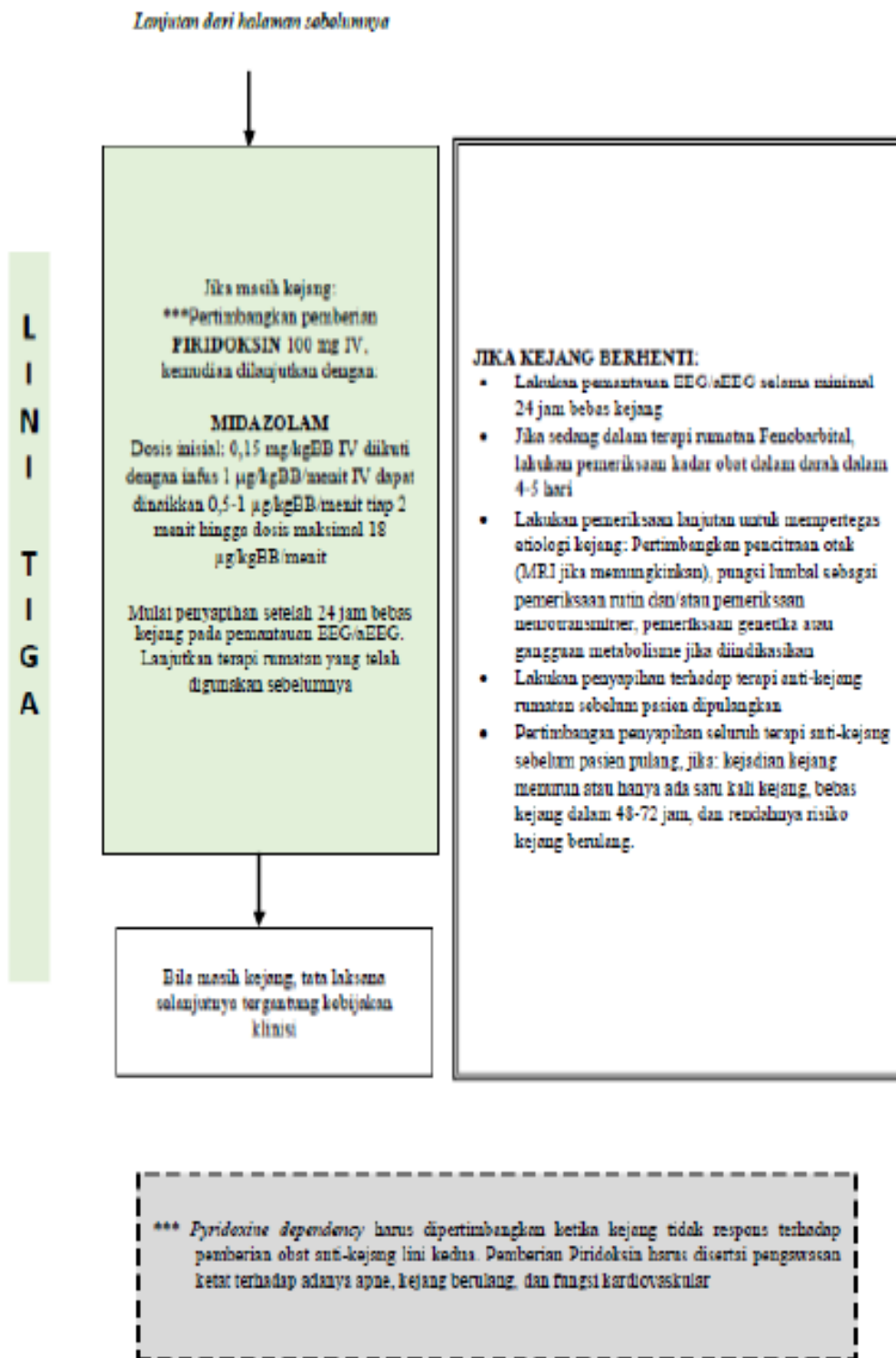
	<p>IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis inisial = 50-100 mg IV - Tidak perlu diencerkan - Ambil obat sebanyak 1-2 mL untuk mendapatkan dosis 150-300 mg - Berikan secara bolus IV selama 5 menit - Dosis rumatan= 50-100 mg/hari (→ 1-2mL per hari)
--	---

Obat	MAGNESIUM SULFAT
Sediaan	IV/IM : MgSO ₄ 20% (5 g/25 mL; 0,8 mmol/mL), MgSO ₄ 40% (10 g/25 mL; 1,6 mmol/mL)
Dosis	IV/IM : 0,2-0,4 mmol/kg diulang tiap 12 jam
Kompatibilitas	Dekstrosa 5%, dekstrosa 10%, NaCl 0,9% ^{1&4}
Persiapan	IM : diencerkan hingga 0,8 mmol/mL IV : diencerkan hingga 0,4 mmol/mL
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	IV : diberikan perlahan selama 20 menit
Contoh soal	<p>Misal : Berat badan bayi 3 kg (3 x 0,2 mmol = 0,6 mmol) Sediaan : MgSO₄ 40% (1,6 mmol/mL) Kebutuhan MgSO₄ 40% sebanyak 0,37 mmol = 0,4 ml</p> <p>IM : pengenceran menjadi 0,8 mmol/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemberian MgSO₄ 40% 0,6 mmol = 0,38 mL (0,6 / 1,6 x 1 mL) diencerkan dengan dekstrose 5% sebanyak 0,8 mL (0,6 / 0,8 x 1 mL) - Total cairan = 1.18 mL secara IM dibagi di beberapa tempat suntikan karena maksimal volume obat tiap tempat suntikan adalah 0.5 mL. <p>IV : pengenceran menjadi 0,4 mmol/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemberian MgSO₄ 40% 0,6 mmol = 0,38 mL (0,6 / 1,6 x 1 mL) diencerkan dengan dekstrose 5% sebanyak 1,5 mL (0,6 / 0,4 x 1 mL) - Total cairan sebanyak 1.9 mL diberikan IV selama 20 menit <p>Monitor tekanan darah dan tanda-tanda depresi SSP selama pemberian</p>

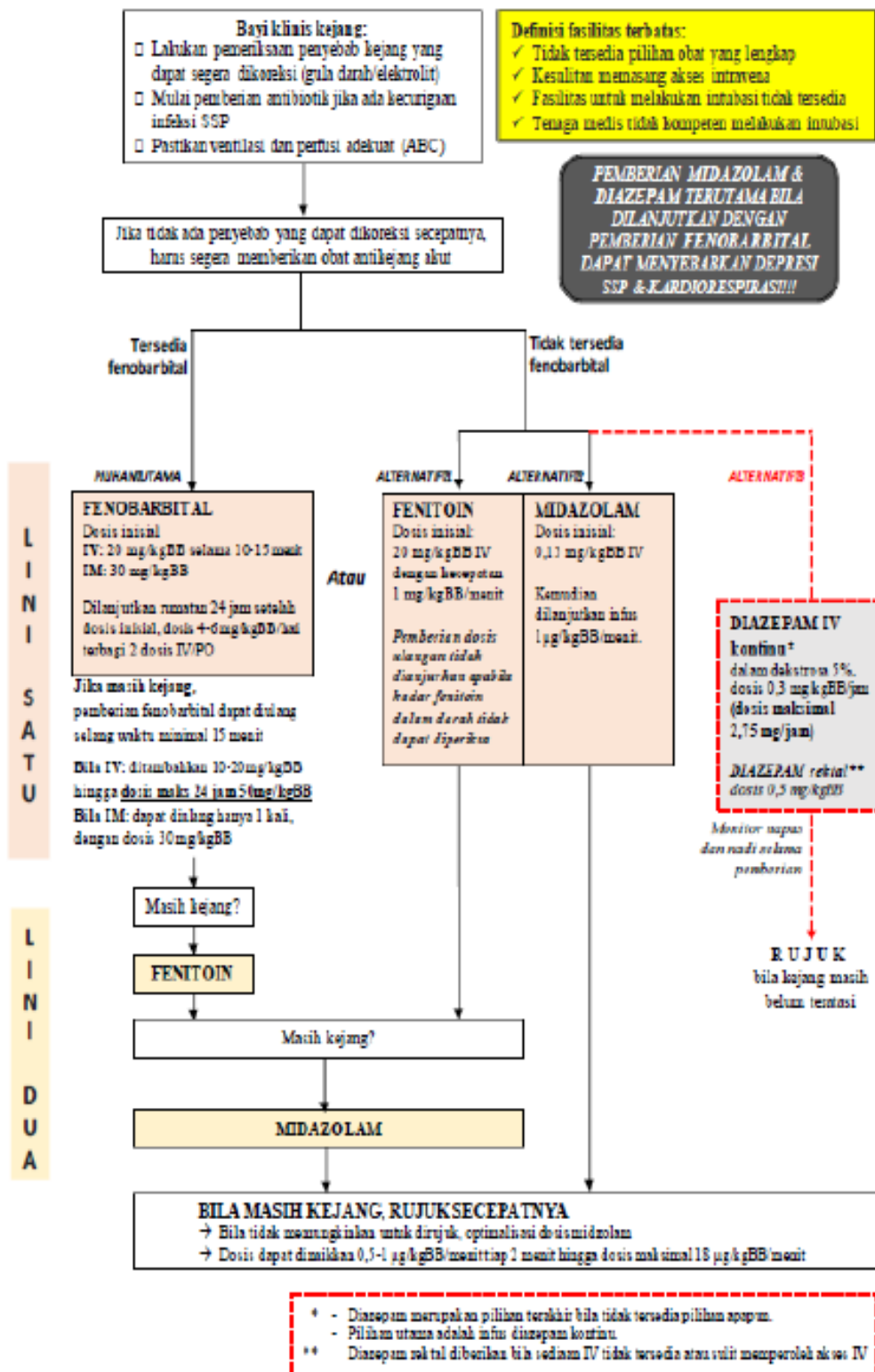
Obat	KALSIUM GLUKONAS
Sediaan	IV : Ca Glukonas 10% (100 mg/mL)
Dosis	Hipokalsemia simptomatik (kejang) Koreksi cepat dengan IV bolus : 0,5 mL/kgBB IV (Ca glukonas 10%) ¹⁵⁵ Koreksi perlahan IV : 2 mL/kgBB (Ca glukonas 10%) IV selama 6 jam Rumatan IV : 4,5 mL/kgBB/hari (Ca glukonas 10%)
Kompatibilitas	Dekstrosa 5%, dekstrosa 10%, NaCl 0,9% ^{154,155}
Persiapan	IV : Pengenceran obat dengan cairan pelarut sebanyak 1:5
Administrasi dan kecepatan pemberian obat	Bolus IV : diberikan bolus intravena secara perlahan dalam 30-60 menit dengan pemantauan fungsi kardiovaskular (EEG). Hentikan bila terdapat bradikardia Koreksi perlahan IV : diberikan selama 6 jam Rumatan IV : dapat dicampurkan dengan cairan TPN harian
Contoh soal	Misal : Berat badan bayi 3 kg Sediaan : Ca glukonas 10% (100 mg/mL) Pengenceran dan pemberian <i>Loading IV</i> : <ul style="list-style-type: none"> - Bolus IV = 0,5 mL/kg ~ 3 kg x 0,5 mg → 1,5 mL - Encerkan 1: 5. Ambil obat sebanyak 1,5 mL dan tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 6 mL (total cairan=7,5 mL) - Berikan secara bolus IV perlahan selama 30-60 menit Pengenceran dan pemberian koreksi IV perlahan : <ul style="list-style-type: none"> - Koreksi IV = 2 mL/kg ~ 3 kg x 2 mg → 6 mL - Encerkan 1: 5. Ambil obat sebanyak 6 mL dan tambahkan NaCl 0,9% sebanyak 24 mL (total cairan=30 mL) - Berikan secara IV perlahan selama 6 jam Pemberian rumatan IV : <ul style="list-style-type: none"> - Dosis= 4,5 mL/kg ~ 3 kg x 4,5 mg → 13,5 mL - Ambil obat sebanyak 13,5 mL dan tambahkan dalam cairan parenteral harian dalam 24 jam Pemberian menggunakan <i>syringe pump</i> dan selama pemberian lakukan pemantauan fungsi kardiovaskular.



Gambar 22. Anjuran Algoritme tatalaksana kejang pada fasilitas lengkap (1)



Cambar 22. Anjuran algoritme tata laksana kejang pada fasilitas lengkap (2)



Gambar 23. Anjuran algoritme tata laksana kejang pada fasilitas terbatas

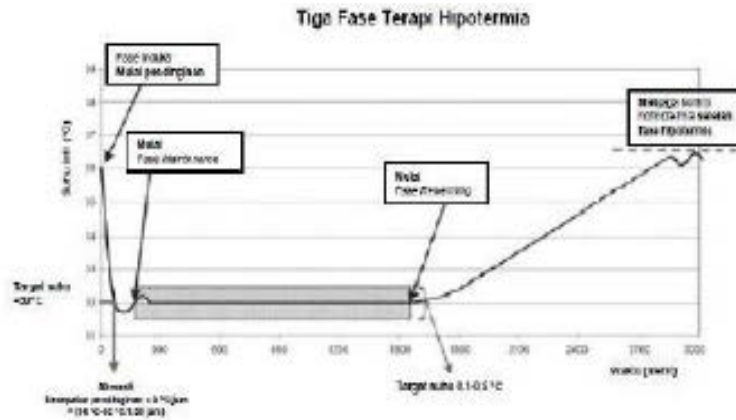
3. Terapi hipotermia pada bayi asfiksia

a. Definisi dan tujuan terapi hipotermia

Terapi hipotermia merupakan suatu upaya untuk menurunkan suhu inti tubuh hingga 32 - 34°C pada bayi dengan EHI dengan tujuan mencegah kerusakan neuron otak akibat asfiksia perinatal. Mekanisme neuroprotektif terapi hipotermia antara lain menurunkan metabolisme serebral, pelepasan glutamat, produksi oksida nitrit, produksi leukotrien, serta meningkatkan antioksidan endogen dan sintesis protein sehingga menurunkan kejadian edema serebral dan apoptosis neuron pada bayi dengan EHI. Pada dasarnya terapi hipotermia ini mencegah dan memperlambat kaskade kerusakan otak yang sedang berjalan, namun tidak akan mempengaruhi sel yang telah mengalami kerusakan ireversibel.

Terapi hipotermi dapat dibedakan menjadi 3 fase, yaitu fase induksi, fase *maintenance*, dan fase *rewarming* (Gambar 24). Fase induksi / inisiasi merupakan fase awal terapi hipotermia. Pada fase ini suhu normal tubuh bayi diturunkan hingga mencapai 32 - 34°C dengan kecepatan 3°C / jam, sehingga diharapkan target suhu akan tercapai dalam waktu kurang lebih 60 - 90 menit. Target suhu ini dipertahankan selama 72 jam pada fase *maintenance*, dengan toleransi suhu berkisar antara 0,1 - 0,5°C. Fase ini berlanjut dengan fase *rewarming* yaitu tubuh bayi dihangatkan kembali hingga mencapai suhu normal (36,5 - 37,5°C), dengan peningkatan suhu tubuh tidak boleh terlalu cepat yaitu 0,5°C tiap 1-2 jam agar tidak terjadi efek samping.

Fluktuasi suhu pada fase *maintenance* harus dihindari agar mencegah komplikasi. Suhu lebih tinggi dari suhu target akan meningkatkan metabolisme dan menginduksi kaskade sitotoksik serta kejang, sedangkan suhu lebih rendah dari suhu target meningkatkan risiko efek samping misalnya koagulopati, bradikardia, atau hipotensi.



Gambar 24. Tiga fase terapi hipotermia

Sumber: Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:276-86.

b. Metode pendinginan (*cooling*) pada terapi hipotermia

Terapi hipotermia harus dimulai selambat-lambatnya sebelum 6 jam setelah terjadinya cedera hipoksik-iskemik saat / pasca lahir (*periode laten / window of opportunity*) untuk mencegah kerusakan neuron. Efek neuroprotektif yang optimal akan tercapai bila terapi hipotermia dilakukan sedini mungkin pada periode laten ini. Berbagai studi menunjukkan bahwa keterlambatan dalam diagnosis dan inisiasi hipotermia berkaitan dengan penurunan efikasi terapi dengan luaran *neuro-developmental* yang buruk.

Metode pendinginan (*cooling*) secara garis besar dibedakan menjadi pendinginan kepala selektif (*selective head cooling/ SHC*) dan pendinginan seluruh tubuh (*whole body cooling/ WBC*) atau). Pada fasilitas ideal, SHC dilakukan dengan menggunakan *Cool Cap*, sedangkan WBC menggunakan matras pendingin (*Blanketrol*, pilihan di Indonesia). Sedangkan WBC di fasilitas terbatas dapat dilakukan dengan misalnya sarung tangan yang diisi dengan air dingin atau *gel pack*.

Terapi SHC menggunakan penutup kepala (*Cool Cap*) yang dialirkan air dingin. Unit pendingin dan pompa berbasis kontrol termostat (*thermostatically controlled*

cooling unit and pump) mensirkulasikan air ke penutup kepala (*cap*) secara merata, dimulai dengan suhu antara 8 - 12°C. Suhu air yang bersirkulasi di dalam *cap* disesuaikan secara manual untuk mempertahankan suhu rektal antara 34 - 35°C. Selama fase inisiasi dan fase *maintenance*, suhu *cap* dinaikkan secara perlahan antara 19-23°C untuk mempertahankan target suhu rektal. Fase *rewarming* dilakukan dengan melepas *cap* dan menggunakan *overhead heating* untuk meningkatkan suhu inti meningkat lebih dari 0,5°C / jam. Terapi ini memberikan efek yang lebih besar ke perifer otak daripada struktur otak sentral.



Gambar 25. *Selective head cooling* dengan *Cool Cap* di fasilitas ideal Sumber: https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTSncTdRWboaiBXEVnI5ij2YLCTxXknBs1rlMM1P_zF2phe635

Terapi WBC memberikan efek pendingin yang lebih homogen ke seluruh struktur otak, termasuk bagian perifer dan sentral otak. Di fasilitas ideal, metode ini menggunakan matras pendingin. Bayi dalam keadaan telanjang, di bawah *radiant warmer* yang telah dimatikan. Matras pendingin / *Blanketrol* yang berisi cairan pendingin berbasis kontrol termostat digunakan sebagai alas tidur bayi, sedang *probe* temperatur rektal terpasang dan tersambung dengan indikator suhu rektal pada

mesin. Suhu cairan pendingin dimulai dari 10 - 20°C saat fase inisiasi dan disesuaikan secara manual untuk mempertahankan suhu rektal antara 33 - 34°C. Suhu cairan ini diperkirakan mencapai 25 - 30°C pada akhir fase *maintenance*.



Gambar 26. Whole body cooling menggunakan Blanketrol di fasilitas ideal

Sumber : Foto inventaris RSUPN Ciptomangunkusumo

Mekanisme metode SHC didasarkan pada fisiologi otak bayi yang memproduksi 70% dari total panas tubuh. Pada cedera hipoksik-iskemik bagian otak sentral lebih rentan terhadap kerusakan otak. Studi menunjukkan bahwa ternyata SHC cenderung mendinginkan otak perifer dibandingkan sentral (thalamus, kapsula interna, ganglia basalis). Sedangkan, metode WBC mencapai efek hipotermi homogen pada seluruh struktur otak, sehingga memungkinkan derajat hipotermi lebih dalam dan mencapai struktur otak internal. Beberapa penelitian memperlihatkan kesan potensi yang lebih unggul pada WBC dibandingkan SHC, namun hal ini belum dapat disimpulkan terkait metode penelitian yang bersifat retrospektif. Kedua metode *cooling* ini secara umum menghasilkan penurunan aliran darah otak dan ambilan oksigen yang sama serta tidak ditemukan

perbedaan yang signifikan terkait kadar penanda inflamasi, mortalitas, serta tumbuh kembang pada usia 12 bulan.

Metode hipotermia terapeutik yang dilakukan dalam 6 jam setelah terjadinya cedera hipoksik-iskemik pascalahir selama 72 jam meningkatkan kesintasan bayi tanpa disabilitas perkembangan saraf (*neurodevelopment*) yang berat.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Tidak terdapat perbedaan signifikan terkait kadar penanda inflamasi, mortalitas, serta tumbuh kembang pada usia 12 bulan pada SHC dan WBC

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

c. Indikasi dan kontraindikasi melakukan terapi hipotermia

Terapi hipotermia dilakukan pada bayi dengan indikasi sebagai berikut:

- 1) Usia gestasi ≥ 35 minggu.
- 2) Dimulai sebelum bayi berusia 6 jam.
- 3) EHI derajat sedang atau berat*
 - a) Tanda dan gejala sesuai dengan EHI derajat sedang atau berat, dan / atau
 - b) Tanda ensefalopati pada amplitudo EEG (aEEG)
- 4) Bukti asfiksia peripartum (minimal 1)*, yaitu :
 - a) Nilai Apgar ≤ 5 pada menit ke-10, ATAU
 - b) Bayi masih membutuhkan ventilasi mekanik (balon / *T-piece resuscitator* dengan sungkup atau intubasi endotrakeal) atau resusitasi pada menit ke-10
 - c) pH darah tali pusat $< 7,0$ atau pH arteri $< 7,0$ atau defisit basa > 16 dalam 60 menit pertama setelah lahir

Sampai saat ini bukti ilmiah menunjukkan efek proteksi terapi hipotermia pada EHI sedang dan berat yaitu pada defisit basa > 16 pada analisis gas darah. Kriteria ini dipakai secara luas di negara maju, hanya sebagian perawatan neonatal yang menggunakan defisit

basa >12. Namun, sebuah systematic review melaporkan bahwa 25% bayi dengan EHI ringan mengalami luaran *neurodevelopmental* yang buruk. Pada bayi tersebut hasil pemeriksaan neurologis dan monitor amplitude EEG dapat mengalami progresivitas menjadi EHI berat dalam beberapa jam kehidupan.

Kontraindikasi terapi hipotermia meliputi :

- 1) Jika hipotermia terapeutik tidak dapat dimulai pada usia <6 jam
- 2) Berat lahir <1800 - 2000 gram (tergantung kemajuan dan kesiapan masing-masing pusat kesehatan)
- 3) Kebutuhan FiO₂ >80%
- 4) Kelainan kongenital mayor
- 5) Koagulopati berat secara klinis
- 6) Ancaman kematian tampaknya tidak dapat dihindari
- 7) Atresia ani (dapat dipertimbangkan pemasangan *probe* suhu di esofagus)

d. Keputusan melakukan terapi hipotermia

Keputusan untuk memulai terapi hipotermia harus didiskusikan dengan konsultan neonatologi pada sarana pelayanan kesehatan level 3 dan orangtua bayi. Bila pada suatu fasilitas kesehatan tidak memungkinkan untuk dilakukan prosedur ini, bayi harus dirujuk ke rumah sakit dengan unit perawatan neonatus level 3 sesegera mungkin tanpa menunda *passive cooling*.

Petunjuk terpenting bagi para klinisi untuk mencegah keterlambatan diagnosis asfiksia dan inisiasi terapi hipotermia tercantum pada indikasi terapi hipotermia (tanda *), yaitu bukti asfiksia (butir 4) dan ensefalopati sedang atau berat (butir 3) berdasarkan pemeriksaan neurologis atau amplitude EEG (*bedside*). Pemeriksaan tersebut harus dipantau terus sejak dicurigai asfiksia sampai usia 6 jam sebagai periode emas selambat-lambatnya untuk memulai terapi hipotermia. Sebagai contoh bila saat usia 1 jam pemeriksaan neurologis atau amplitudo EEG menunjukkan EHI ringan,

maka bayi terus dipantau dan diulang kembali pemeriksaan tersebut sampai usia 6 jam sebelum memutuskan untuk tidak melakukan terapi hipotermia.

Pada keadaan bayi yang terlambat dilakukan terapi hipotermia saat usia 6 jam, perlu dipertimbangkan manfaat dan efikasinya. Sebuah uji klinis acak terkendali yang membandingkan hasil luaran neonatus cukup bulan usia 6-24 jam dengan EHI yang dilakukan terapi hipotermia dibandingkan dengan yang tidak dilakukan terapi hipotermia, terdapat 76% probabilitas adanya penurunan risiko mortalitas dan kecacatan pada yang dilakukan terapi hipotermia. Sedangkan pada *follow up* pada usia 18-22 bulan, terdapat 64% probabilitas penurunan risiko mortalitas dan kecacatan sebanyak 2%. Berdasarkan hasil studi tersebut dapat disimpulkan bahwa ada keuntungan yang didapatkan pada bayi dengan EHI yang mendapatkan terapi hipotermia walaupun telah berusia lebih dari 6 jam, namun masih memerlukan studi lebih lanjut untuk menilai keefektifitasannya.

1) Pemeriksaan neurologis

Berbagai sistem skoring standar mengenai status neurologis bayi, dapat diandalkan untuk menentukan derajat EHI bila penunjang diagnostik lain tidak tersedia. *Sarnat staging* (Tabel 12.) merupakan sistem skoring yang umum digunakan dalam praktik klinis.

Tabel 14. Sarnat *staging*

	HIE derajat sedang	HIE derajat berat
Kesadaran	Letargik	Koma/ tidak sadar
Aktivitas	Menurun	Menghilang
Postur	Fleksi distal	Deserebrasi (ekstensi menyeluruh)
Tonus	Hipotonik	Flaksid
Refleks primitif	Reflek hisap, gag& Moro melemah	Refleks hisap, gag& Moro menghilang
Pupil	Konstriksi	Deviasi, dilatasi, tanpa reaksi
Frekuensi jantung	Bradikardia	Bervariasi
Pernapasan	Periodik	Apneu

Keterangan: diagnosis dengan *Sarnat staging* ditegakkan jika terdapat minimal 3 tanda

Sistem skoring ini dilaporkan memiliki korelasi signifikan dengan cedera hipoksik-iskemik otak serta luaran neurologik yang buruk pada kasus EHI sedang atau berat. Sistem skoring lain adalah nilai Thompson (Tabel 13.). Suatu studi menunjukkan bahwa nilai Thompson lebih dari 6 berkaitan dengan abnormalitas aEEG dalam 6 jam pertama kehidupan (sensitivitas 100% spesifisitas 67%) serta merupakan penanda sensitif akan terjadinya EHI berat atau sedang dalam waktu 72 jam. Nilai Thompson >6 merupakan patokan untuk memulai terapi hipotermia pada bayi dengan EHI.

Evaluasi derajat EHI dengan sistem skoring juga memiliki keterbatasan berupa kesulitan untuk menilai beberapa parameter klinis seperti ketelitian penilaian tonus dan refleks primitif segera setelah lahir dan pada bayi yang memperoleh sedasi.¹⁸¹ Dengan demikian, penentuan derajat EHI dengan pemeriksaan lain (aEEG dan radiologi) yang lebih akurat sangat dianjurkan jika memungkinkan. *Sarnat staging* maupun nilai Thompson sebaiknya dievaluasi ulang saat jam ke-6 setelah lahir pada bayi dengan EHI ringan yang belum diberikan terapi hipotermia karena derajat EHI dapat mengalami

perburukan pada jam-jam pertama kehidupan. Pemeriksaan neurologis pada neonatus merupakan kemampuan klinis yang terbentuk melalui pajaran dan pengalaman, sehingga sebaiknya dilakukan oleh spesialis neurologi atau setidaknya orang yang terlatih dan terbiasa mengevaluasi status neurologi pada bayi.

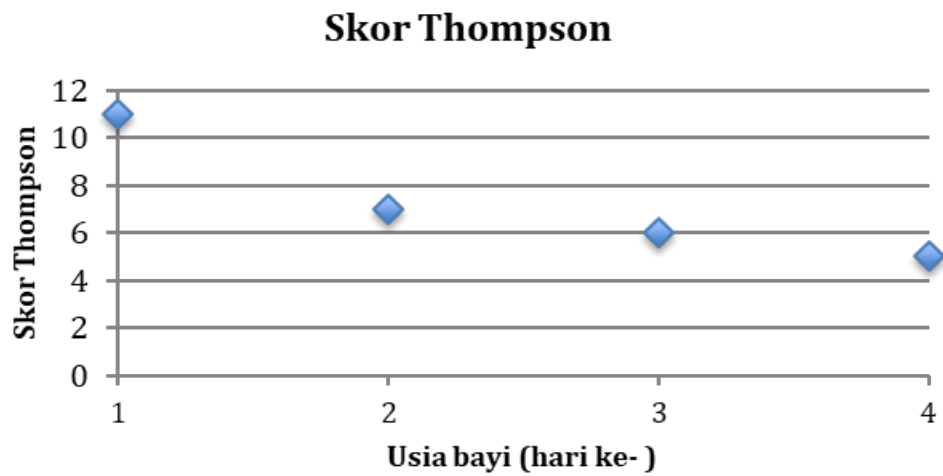
Tabel 15. Nilai Thompson

Tanda	Nilai Thompson			
	0	1	2	3
Tonus	normal	Hiper	hipo	flaksid
Tingkat kesadaran	normal	hyperalert, memandangi	letargik	koma
Kejang	tidak ada	<3x/hari	>2x/hari	
Postur	normal	menggengam, gerakan seperti mengayuh sepeda	fleksi kuat di distal	deserebrasi
Refleks Moro	normal	Parsial	tidak ada	
Grasp reflex	normal	Buruk	tidak ada	
Sucking reflex	normal	Buruk	tidak ada ± menggigit	
Respirasi	normal	hiperventilasi	apne sesaat	apne atau dalam IPPV
Ukun-ukun	normal	datar, tidak tegang	tegang	
Nilai total				

*IPPV= *intermittent positive pressure ventilation*; nilai ≤ 10 = EHI ringan, 11-14 = EHI sedang, ≥ 15 = EHI berat.

Sumber: Mwakyusa SD, Manji KP, Massawe AW. The hypoxic ischaemic encephalopathy score in predicting neurodevelopmental outcomes among infants with birth asphyxia at the Muhimbili National Hospital, Dar-es Salaam Tanzania; 2008.

Evaluasi nilai Thompson dilakukan setiap hari, diplot dalam grafik seperti grafik 1.



Grafik 1. Pemantauan nilai Thompson harian

Nilai Thompson >6 atau Sarnat *stage* 2-3 (sedang-berat) pada usia 3-5 jam merupakan prediktor sensitif dari gambaran abnormal aEEG pada usia 6 jam atau ensefalopati sedang-berat dalam 72 jam setelah kelahiran. Penilaian Thompson dini bermanfaat untuk penentuan apakah bayi akan dilakukan terapi hipotermia

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

2) Pemeriksaan Amplitude – integrated electroencephalography (aEEG)

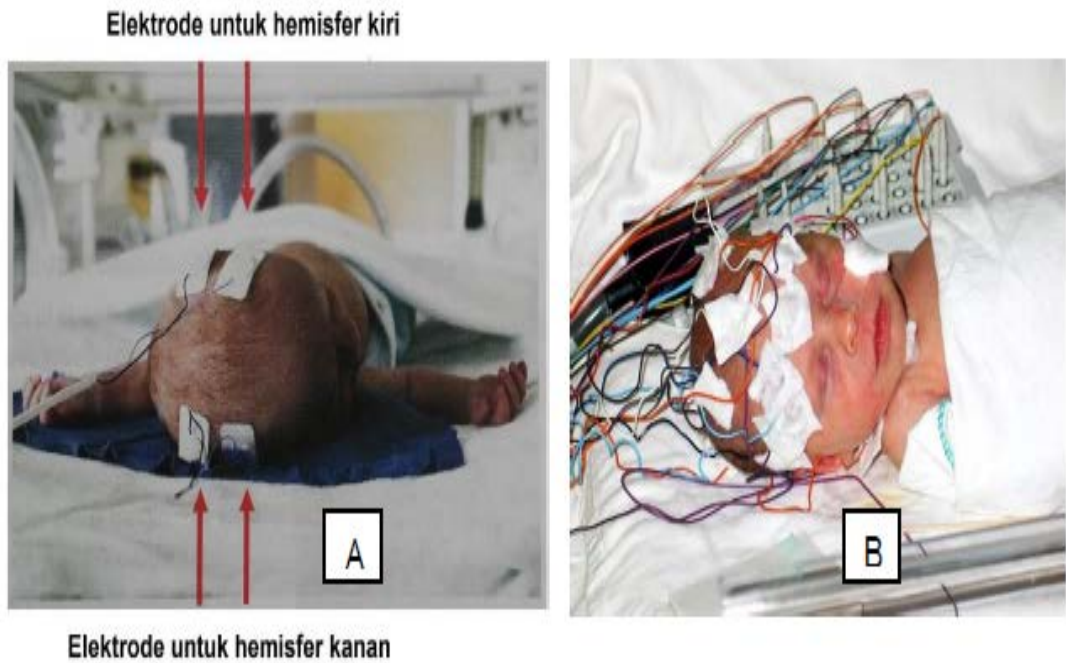
EEG konvensional telah lama digunakan untuk mengevaluasi fungsi otak neonatus dan sebagai prediktor luaran fungsi perkembangan sistem saraf yang mengalami cedera otak. EEG juga dapat memberikan konfirmasi apakah gejala yang tampak adalah kejang. Tidak semua manifestasi kejang dapat terdeteksi dengan EEG, seperti kejang *subtle*. Namun penggunaan EEG sangat kompleks, selain itu perlu keahlian khusus dokter ahli saraf anak di perawatan intensif neonatus, sehingga EEG kurang dapat diaplikasikan secara *bedside*. *Amplitude-integrated electroencephalography* (aEEG) merupakan alat pemeriksaan seperti EEG dengan metode yang disederhanakan, dapat merekam aktivitas fungsi

otak secara kontinu, serta neonatologis dapat menganalisis hasilnya secara *bedside*. Perekaman dapat berlangsung terus menerus selama dibutuhkan dan pemasangan elektroda lebih mudah daripada EEG konvensional.

Berbagai studi menunjukkan bahwa aEEG dapat menentukan tingkat keparahan ensefalopati dalam beberapa jam pertama kehidupan. Pemeriksaan ini memiliki spesifisitas 88% dan sensitivitas 91% dalam mendiagnosis EHI dalam 6 jam setelah lahir, sehingga sangat membantu untuk menentukan kebutuhan terapi hipotermia. Pemantauan fungsi otak dilakukan secara kontinu dengan cara memasang elektroda parietal yang tersambung dengan monitor aEEG (Gambar 27.). Derajat ensefalopati ditentukan berdasarkan pola gelombang yang ditemukan (Gambar 28), meliputi *continuous normal voltage* (CNV), *discontinuous normal voltage* (DNV), *burst suppression* (BV), *low voltage* (LV), dan *flat trace* (FT). Pola CNV dan DNV dianggap normal, sedangkan pola BV, LV, dan FT menunjukkan abnormalitas sedang/berat dan merupakan indikasi terapi hipotermia pada kasus EHI. aEEG juga dapat mendeteksi beberapa aktivitas kejang walaupun tidak sebaik EEG konvensional. Interpretasi hasil aEEG sangat tergantung pada pengalaman dan kemampuan pembaca, sehingga sebaiknya dikonsultasikan pada spesialis terkait.

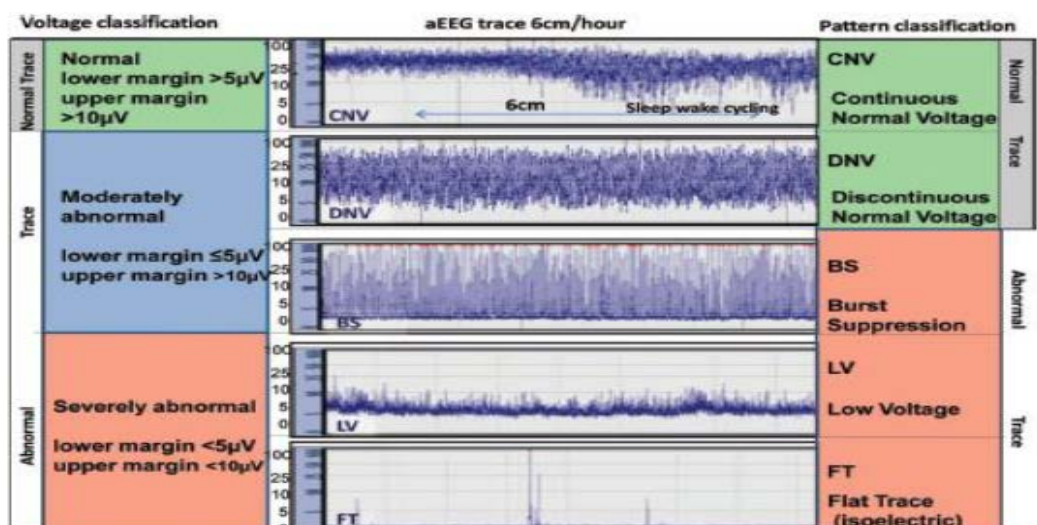
Pemeriksaan aEEG juga dapat digunakan untuk menentukan prognosis pada bayi dengan EHI. Suatu studi melaporkan bahwa aEEG memiliki *positive predictive value* hingga 80% dalam memprediksi kematian atau disabilitas pada bayi EHI yang tidak mendapat terapi hipotermi. Gabungan pemeriksaan klinis derajat ensefalopati dan kelainan aEEG semakin meningkatkan akurasi prediksi. Penelitian lain mengemukakan bahwa gelombang aEEG

abnormal persisten lebih dari 24 jam pada bayi EHI dengan normotermia dan 48 jam dengan hipotermia berkaitan dengan luaran yang buruk.



Gambar 27. *Amplitude integrated electroencephalography (aEEG)*^A dan *electroencephalography (EEG)*

Sumber: The Royal Women's Hospital. Neurology: Clinical evidence for therapeutic hypothermia for near-term infants with moderate or severe hypoxic ischaemic encephalopathy. Dalam: The royal women's hospital neonatal service: Clinician's handbook. Melbourne: The Royal Women's Hospital; 2008. h. 105-8.



Gambar 28. Klasifikasi *trace* berdasarkan pengenalan pola gelombang dan voltase untuk penilaian aEEG pada usia 3-6 jam.

Sumber: Thoresen M, Westas LH, Liu X, Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude integrated encephalogram in infants with asphyxia. Pediatrics. 2010; 126: 131-139

Metode kombinasi aEEG dan pemeriksaan neurologis sesaat setelah kelahiran meningkatkan kemampuan identifikasi bayi risiko tinggi dan menurunkan kesalahan identifikasi (*falsely identified*) bayi dibandingkan dengan evaluasi dengan salah satu metode saja.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

3) Pemeriksaan lainnya

a) Pemeriksaan laktat serum

Pemeriksaan lain yang dapat digunakan sebagai bukti asfiksia peripartum adalah kadar laktat serum. Produksi laktat serum meningkat akibat metabolisme anaerob pada kondisi hipoksia dan perfusi jaringan yang buruk. Kadar laktat serum yang tinggi merupakan prediktor tingkat keparahan asfiksia janin, serta berkaitan dengan mortalitas dan *luaran neurodevelopmental* pada bayi dengan hipoksemia. Suatu studi memperlihatkan bahwa kadar serum laktat > 7,5 mmol/L dalam 1 jam pertama kehidupan dapat memprediksi EHI sedang-atau-berat lebih akurat dibandingkan pH dan defisit basa (sensitivitas 94%, spesifisitas 67%). Pada fasilitas lengkap dapat dilakukan pemeriksaan AGD dilengkapi pemeriksaan laktat *bedside* untuk mempercepat diagnosis dan keputusan terapi hipotermia.

b) Pemeriksaan ultrasonografi (USG) kepala

USG kepala seringkali dipilih sebagai pemeriksaan pencitraan awal dalam menilai kelainan otak pada neonatus karena bersifat non-invasif dan dapat dilakukan *bedside*. Kelainan USG berupa gambaran infark, edema serebral dan perdarahan intrakranial dapat ditemukan pada kasus EHI. Pemeriksaan ini sangat tergantung pada kemampuan operator

serta memiliki sensitivitas yang rendah dalam menilai cedera hipoksik-iskemik otak pada bayi cukup bulan, sehingga penggunaannya dalam mendeteksi EHI sangat terbatas. Abnormalitas USG kepala dapat dikombinasikan dengan pemeriksaan neurologi untuk meningkatkan kemampuan prediksi luaran *neurodevelopmental* pada bayi dengan EHI.

c) Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI)

MRI merupakan pemeriksaan radiologi dengan sensitivitas dan spesifisitas optimal dalam menentukan tingkat dan luas kerusakan struktur otak pada EHI. Pemeriksaan ini juga dapat digunakan untuk mendeteksi kelainan otak lain, memprediksi prognosis, dan memperkirakan penyebab serta saat terjadinya cedera hipoksik-iskemik.

Gambaran MRI sangat bervariasi, tergantung pada maturitas otak, tingkat keparahan dan durasi asfiksia, serta saat pemeriksaan dilakukan. Akibat kondisi hipoksik-iskemik ringan hingga sedang, kelainan terutama ditemukan pada korteks parasagittal dan substansia alba subkortikal yang terletak di atas zona vaskular (*zona watershed*). Cedera yang lebih berat terutama mempengaruhi substansia nigra-putamen posterior dan thalamus ventrolateral (*basal ganglia-thalamus pattern* / BGT), hipokampus, dan batang otak bagian dorsal, dengan kelainan difus substansia nigra dan berlanjut secara kronis menjadi ensefalopati multikistik. Kelainan berat lain yang dapat ditemukan adalah hilangnya intensitas signal kapsula internal posterior (PLIC).

Pola kerusakan otak ini juga memberikan prediksi yang signifikan terkait luaran EHI. Kelainan korteks parasagittal umumnya menimbulkan gangguan *neurodevelopmental* ringan-sedang (motorik dan kognitif) dan cenderung lebih baik dibandingkan kelainan inti substansia nigra. Kelainan intensitas pada PLIC merupakan penanda akurat luaran *neurodevelopmental* yang buruk, sedangkan cedera BGT meningkatkan risiko kematian, ensefalopati berat, luaran neurologi buruk, defisit motorik berat, dan beban terkait kejang. Saat pemeriksaan MRI merupakan komponen penting yang harus dipertimbangkan, mengingat hanya sedikit kelainan yang dapat ditemukan pada hari-hari pertama kehidupan walaupun terjadi cedera otak signifikan. Kelainan akibat cedera perinatal secara umum dapat terlihat apabila modalitas MRI konvensional (T1 dan T2-*weighted*) dilakukan antara 1-2 minggu setelah lahir. Pada modalitas MRI lain, yaitu *diffusion-weighted imaging* (DWI), kelainan dapat ditemukan lebih dini dalam 6 jam setelah lahir, dengan kelainan lebih jelas antara 2-4 hari dan berakhir dalam 7-14 hari.

d) Pemeriksaan *near infrared spectroscopy* (NIRS) serebral

NIRS serebral merupakan alat non-invasif yang dapat memantau secara kontinu terhadap saturasi hemoglobin, volume darah, dan metabolisme / penghantaran oksigen serebral. Cara kerja alat ini berdasarkan selisih penyerapan spektrum sinar infrared oleh hemoglobin yang teroksidasi (HbO₂) dan yang tidak teroksigenasi (Hb) pada jaringan otak berdasarkan hukum Beer-Lambert.

Sebuah studi memperlihatkan adanya kecenderungan perubahan saturasi serebral (rSO_2) dan fraksi ekstraksi jaringan serebral (FTOE) yang diukur dengan menggunakan NIRS pada neonatus dengan asfiksia berat. Dalam usia 24 jam pertama, mulai terlihat kecenderungan peningkatan rSO_2 dan penurunan FTOE. Fenomena ini disebabkan oleh kematian sel jaringan otak yang disebabkan oleh iskemia jaringan diikuti dengan penurunan ambilan oksigen di otak (*secondary energy failure*). Nilai rSO_2 yang tinggi dalam usia 24 jam pertama merupakan prediktor yang sensitif untuk luaran yang buruk. Penggunaan NIRS bersamaan dengan aEEG memiliki fungsi prediktor luaran jangka pendek lebih baik dibandingkan dengan hanya satu modalitas pemeriksaan. Pada bayi yang dilakukan terapi hipotermia, pemeriksaan NIRS bersamaan dengan aEEG memiliki nilai prediktor luaran yang baik terutama pada usia 18 dan 60 jam setelah terapi hipotermia.

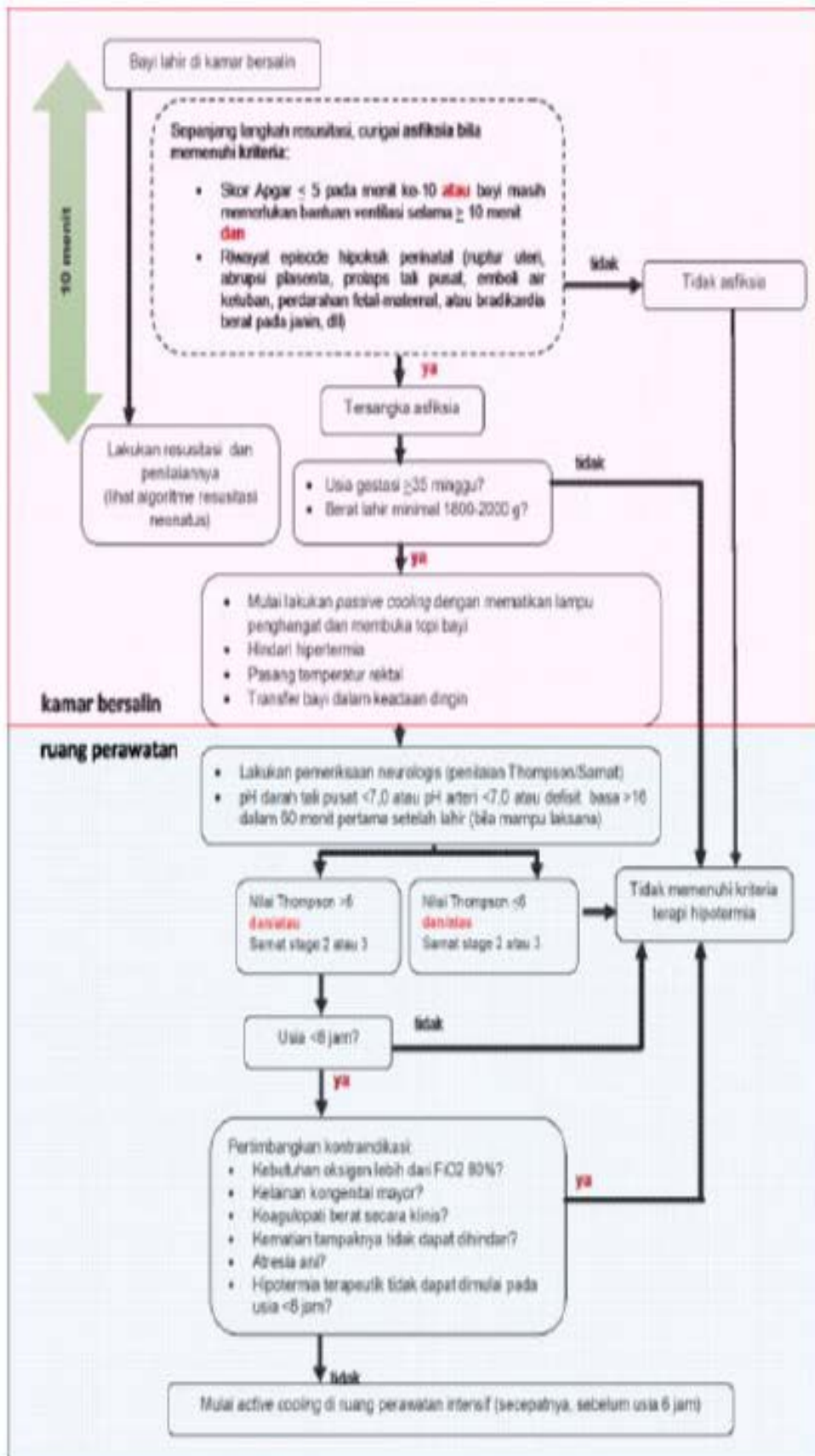
Nilai laktat tertinggi dalam satu jam pertama kehidupan dan pemeriksaan serial laktat merupakan prediktor penting EHI sedang-berat.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

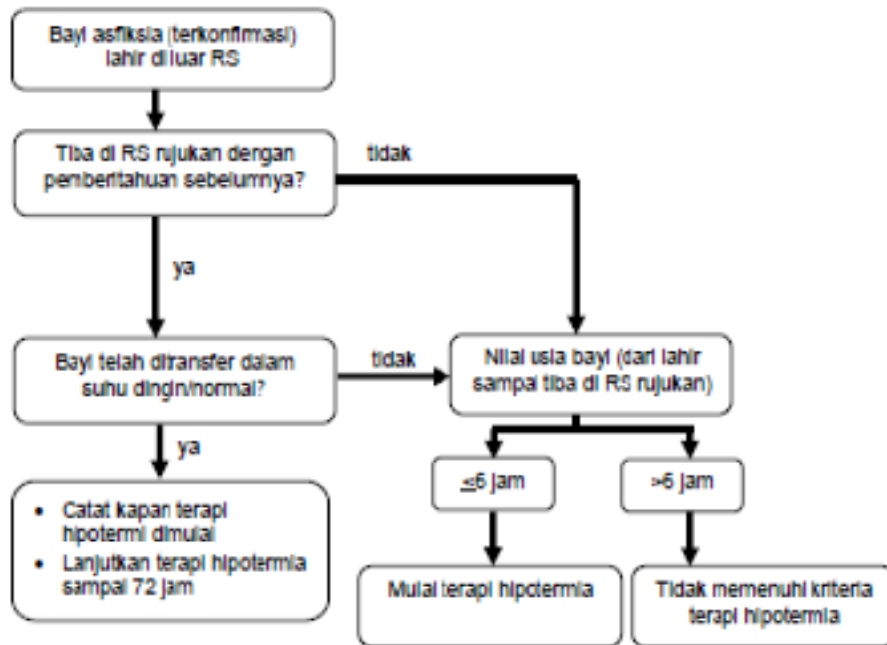
Pemeriksaan prognostik yang dilakukan secara kombinasi lebih baik daripada pemeriksaan tunggal.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Sebagai penuntun untuk mempermudah penegakan diagnosis, dibuatlah algoritme praktis sebagai berikut (Gambar 29 dan 30).



Gambar 29. Algoritme diagnosis asfiksia dan terapi hipotermia



Gambar 30. Algoritme alur terapi hipotermia pada bayi rujukan

e. Peralatan yang diperlukan dalam terapi hipotermia

Peralatan yang perlu dipersiapkan untuk melakukan terapi hipotermia pada fasilitas ideal adalah sebagai berikut:

- 1) *Radiant warmer*
- 2) Pengatur suhu
- 3) *Probe* suhu rektal ukuran 9Fr (termistor rektal)*
- 4) Kabel penghubung *probe* ke pengukur / pengatur suhu*
- 5) *Blanketrol* *
- 6) Lubrikan
- 7) Plester
- 8) Monitor kardiorespirasi

Pada fasilitas terbatas, sebagian peralatan tersebut tidak tersedia sehingga perlu disesuaikan sebagai berikut:

- 1) *Radiant warmer*
- 2) *Termometer* rektal (yang dapat mengukur suhu hingga 32°C)
- 3) *Gel pack* adalah sumber dingin yang direkomendasikan dibandingkan *ice pack* karena cair lebih lama. Bila *gel pack* tidak tersedia, maka pilihan

terakhir dapat digunakan sarung tangan berisi air dingin

- 4) Lubrikan
- 5) *Plester*
- 6) Monitor kardiorespirasi

Secara umum terdapat dua sistem pengatur suhu yang dapat digunakan, yaitu sistem manual dan sistem *servo*. Pada sistem manual suhu diatur oleh tenaga kesehatan berdasarkan hasil pembacaan di monitor, sedangkan sistem *servo* secara otomatis akan mengatur suhu alat pendingin dan menyesuaikan bila suhu tubuh bayi terlalu rendah atau terlalu tinggi dibandingkan kisaran suhu target (32 - 34°C). Pengaturan suhu secara manual menyebabkan fluktuasi suhu yang lebih besar sehingga sistem *servo* lebih cenderung dipilih. Selama proses pendinginan, probe suhu dapat diletakkan di rektal atau esofagus. Pengukuran suhu aksila tidak dianjurkan karena berkaitan dengan variasi suhu yang besar serta tidak mewakili suhu inti. Pada pusat pelayanan kesehatan dengan fasilitas terbatas, *probe* suhu rektal dapat diganti dengan termometer yang mampu mengukur suhu hingga 32°C, sedangkan *blanketrol* digantikan dengan sarung tangan yang diisi air dingin atau *gel pack*.

f. Prosedur terapi hipotermia – fasilitas lengkap

Berikut ini merupakan prosedur terapi hipotermia dengan menggunakan matras penghangat (*Blanketrol*).

- 1) Memulai *cooling*
 - a) Matikan *radiant warmer* dan pajankan bayi ke suhu ruangan (*passive cooling*). *Passive cooling* dapat dilakukan sejak di ruang persalinan. Setelah itu bayi dapat dipindahkan ke unit perawatan intensif dan diletakkan di bawah *radiant warmer bed* yang dimatikan.
 - b) Bayi dalam keadaan telanjang, tanpa popok, topi, ataupun selimut.

- c) Perawatan bayi dalam ventilator, jaga suhu *humidifier* di suhu normal 36,5 - 37,5°C.
- d) Lakukan pemantauan tekanan darah kontinu dengan memasang *arterial line* (umbilikal lebih disukai) untuk 72 jam *cooling* dan 12 jam *rewarming*. Akses ini juga dapat digunakan untuk analisis gas darah (AGD) karena lebih baik daripada AGD kapiler (yang mungkin terpengaruh oleh penurunan perfusi perifer akibat *cooling*).
- e) Lakukan pemeriksaan laboratorium : AGD, laktat, darah perifer lengkap (DPL), PT, APTT, glukosa, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, elektrolit (Na, K, Cl, Ca ion).
 - (1) Pemeriksaan ini diulang selama 3 hari pertama (hari 0, hari 1, hari 2).
 - (2) Pada hari 3 pemeriksaan yang perlu dilakukan lagi adalah: DPL, AGD, glukosa, elektrolit, ureum, kreatinin, PT, APTT (sesuai klinis).

Uraian pemeriksaan penunjang dapat dilihat pada tabel di bawah ini, dan dilakukan sesuai klinis dan indikasi

Tabel 16. Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan dalam terapi hipotermia

	Hari 0 (masuk perawatan)	Hari 1	Hari 2	Hari 3	Hari 4 - 7
AGD	√	√	√	√	
Laktat	√	√	√		
DPL	√	√	√	√	
PT, APTT	√	√	√	±	
GDS	√	√	√	√	
SGOT, SGPT	√	√	√		
Ur, Cr	√	√	√	√	
Elektrolit	√	√	√	√	
EKG		√	±		
Echo	±	±	±	±	±
EEG					√
USG kepala		√			
MRI kepala					√

Sumber: Lambrechts H, Bali S, Rankin S. *Therapeutic hypothermia for infants ≥35 weeks with moderate / severe hypoxic ischaemic encephalopathy (EHI) clinical guideline; 2010* dan The Royal Women's Hospital. *Neurology : Clinical evidence for therapeutic hypothermia for near-term infants with moderate or severe hypoxic ischaemic encephalopathy. Dalam : The Royal Women's Hospital neonatal service: Clinician's handbook; 2008*

- f) Masukkan *probe* rektal ke anus sedalam minimal 5 cm (fiksasi menggunakan plester, sekitar 10 cm ke paha atas bagian dalam)-kedalaman ini penting untuk pengukuran suhu inti secara akurat. *Probe* tidak perlu dikeluarkan untuk dibersihkan berkala.
- g) Hubungkan *probe* rektal ke mesin pengukur suhu. Jika suhu rektal lebih dari 35,5°C, nyalakan *blanketrol*® dengan target suhu 33-34°C (*active cooling*)
- h) Jika bayi tampak tidak nyaman, pertimbangkan morfin dan / atau midazolam (bila menggunakan ventilator) atau parasetamol (dapat diberikan per rektal, walaupun terpasang *probe* rektal).

- i) Awasi dan tata laksana efek samping *cooling* yang terjadi:
 - (1) Bradikardia sinus (laju nadi <80 kali/menit)
 - (2) Pemanjangan interval QT
 - (3) Aritmia yang memerlukan intervensi medis atau penghentian *cooling*
 - (4) Hipotensi (MAP <40) yang memerlukan inotropik
 - (5) Anemia (Hb <10 g/dL, Ht <30%)
 - (6) Leukopenia (<5000/uL)
 - (7) Trombositopenia (<150.000/uL)
 - (8) Koagulopati
 - (9) Hipoglikemia
 - (10) Hipokalemia
 - (11) Peningkatan laktat (>2 mmol/L)
 - (12) Penurunan fungsi ginjal
 - (13) Sepsis
 - j) Pemeriksaan EKG dan USG kepala dapat dilakukan pada hari-1 (usia \pm 24 jam), jika terdapat indikasi. aEEG dapat dipasang untuk melihat *baseline* gelombang otak dan memantau timbulnya kejang.
 - k) Suhu bayi dipertahankan antara 33 - 34°C selama 72 jam, yang dilanjutkan dengan prosedur *rewarming*.
- 2) Memulai *rewarming*
- a) *Rewarming* dimulai setelah *cooling* dilakukan selama 72 jam.
 - b) Tempelkan *skin probe* dari *radiant warmer* ke kulit bayi dan nyalakan *radiant warmer* dengan target suhu 34,5°C.
 - c) Naikkan set suhu 0,5°C setiap 2 jam sampai tercapai suhu kulit ~36,5°C dan suhu rektal ~37°C.
 - d) *Rewarming* memerlukan waktu 6-12 jam.

- e) *Rewarming* harus dilakukan dengan perlahan. *Rewarming* yang terlalu cepat dapat mengakibatkan penurunan tajam tekanan darah atau gangguan elektrolit. Jika kondisi bayi tampak tidak "baik", penurunan suhu dapat diperlambat.
- f) *Awasi* dampak *rewarming* yang dapat terjadi, yaitu:
 - (1) Hipotensi
 - (2) Gangguan elektrolit
 - (3) Hipoglikemia (karena peningkatan metabolisme)
 - (4) Kejang
 - (5) Peningkatkan konsumsi oksigen dan produksi CO₂
- g) *Pemantauan* suhu rektal dilanjutkan sampai 12 jam setelah *rewarming* dimulai. Buang *probe* suhu rektal setelah selesai digunakan. Kabel dan mesin pengukur suhu disimpan kembali.

Prinsip perawatan bayi dengan terapi hipotermia tidak jauh berbeda dengan perawatan bayi secara umum, antara lain menjaga saturasi kadar oksigen dan karbondioksida dalam rentang normal, memberi bantuan ventilasi jika diperlukan, memantau fungsi kardiovaskular secara rutin, serta menggunakan inotropik sesuai indikasi. Kecukupan cairan juga harus diperhatikan melalui pemberian cairan mulai dari 40-60 ml/kg/hari dan disesuaikan dengan diuresis serta *insensible water loss*, serta pemantauan natrium serum. Seluruh rangkaian terapi hipotermia harus diawasi dengan ketat dan didokumentasikan dalam catatan medis harian pasien oleh dokter dan/atau perawat, dengan menambahkan catatan suhu rektal per jam. Catatan episode kejang sebaiknya dibuat terpisah. Dokter

harus menuliskan tanggal dan jam dimulainya *cooling*, *rewarming*, dan saat *rewarming* selesai.

g. Prosedur terapi hipotermia - fasilitas terbatas

Panduan agar terapi hipotermia tetap dapat dilakukan di sarana pelayanan kesehatan terbatas dengan prinsip yang sama seperti pada sarana kesehatan lengkap. Langkah-langkah yang dilakukan meliputi:

- 1) Prosedur metode *cooling* yang disarankan adalah *passive cooling* dengan menjaga bayi agar berada dalam suhu 35-36°C. Memulai *passive cooling* dengan cara mematikan *radiant warmer* dan memaparkan bayi ke suhu ruangan. Bayi sedapat mungkin dalam keadaan telanjang. Hati-hati pada pemaparan di ruangan dengan *air conditioner* akan terjadi *overcooling*. *Active cooling* hanya dilakukan bila disertai monitoring suhu inti tubuh secara kontinyu untuk menghindari *overcooling*.
- 2) Pantau suhu rektal menggunakan termometer yang mampu mengukur suhu hingga 32°C (Gambar 35) dan pertahankan target suhu antara 33 - 34°C selama 72 jam. Jika suhu rektal lebih rendah dari 33,5°C, jauhkan *gel pack* dari tubuh bayi, nyalakan *radiant warmer* and atur tingkat kehangatan secara manual untuk mencapai target suhu. Setelah suhu rektal mencapai 34°C, matikan *radiant warmer* dan letakkan kembali *gel pack* pada tubuh bayi sesuai kebutuhan.



Gambar 35. Termometer

Termometer khusus untuk mengukur suhu rektal yang dapat mengukur suhu hingga 32°C.

Sumber: Foto inventaris RSUPN Ciptomangunkusumo

- 3) *Rewarming* dilakukan dengan menempatkan bayi di bawah *radiant warmer* atau di dalam inkubator dengan *servo-controlled*. Target suhu rektal dinaikkan 0,5°C setiap 2 jam sampai tercapai suhu kulit ~36,5°C dan suhu rektal ~37°C. Waktu yang diperlukan untuk *rewarming* adalah 6 - 12 jam.
- 4) Awasi dampak *rewarming* yang mungkin terjadi (hipotensi, hipoglikemia, kejang, gangguan elektrolit, dan peningkatan kebutuhan oksigen). *Rewarming* tidak boleh dilakukan terlalu cepat untuk mencegah efek yang merugikan. Bila terdapat komplikasi saat *rewarming* maka proses menaikkan suhu harus diperlambat menjadi naik 0,5°C setiap 4-8 jam. Pemantauan suhu rektal disarankan tetap dilakukan hingga 12 jam setelah *rewarming*.

Terapi hipotermia menggunakan *gel/cool pack* terbukti menurunkan risiko kematian dan gangguan perkembangan bayi dengan HIE pada usia 6 bulan kehidupan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

h. Penghentian terapi hipotermia

Penghentian terapi hipotermia dilakukan jika terdapat : PPHN perburukan atau berat, koagulopati berat, aritmia yang memerlukan terapi (bukan sinus

bradikardia), keluarga dan tim medis memutuskan penghentian *life support*. Penghentian terapi hipotermia ini harus didiskusikan terlebih dahulu dengan tim/konsultan neonatologi setempat.

i. *Follow up*

Diperkirakan lebih dari 80% bayi yang bertahan hidup dengan HIE berat mengalami komplikasi disabilitas berat, dengan 10-20% komplikasi disabilitas sedang, dan 10% normal. Sedangkan bayi HIE sedang memiliki kemungkinan 30-50% untuk menderita komplikasi jangka panjang yang berat dan 10 - 20% sisanya akan mengalami komplikasi neurologis minor. Oleh karena itu, bayi asfiksia dengan HIE sedang-berat sebaiknya menjalani pemantauan dan intervensi jangka panjang. Penilaian psikometrik dapat dilakukan sejak bayi berusia 18 bulan. Konsultasi dengan spesialis neurologi anak sangat dianjurkan untuk pemantauan *neurodevelopmental* jangka panjang.

BAB IV PERINGKAT BUKTI DAN DERAJAT REKOMENDASI

Penggunaan plastik transparan tahan panas yang menutupi bayi sampai leher dapat digunakan untuk mencegah kehilangan panas tubuh pada bayi dengan berat lahir sangat rendah di bawah 1500 g.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Pengisapan hanya dilakukan jika jalan napas mengalami obstruksi. Bayi baru lahir bugar tidak membutuhkan pengisapan hidung, mulut atau faring setelah lahir.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Tindakan mengisap mekonium dari mulut dan hidung bayi ketika kepala masih di perineum sebelum bahu lahir tidak direkomendasikan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Intubasi dan pengisapan endotrakea pada bayi yang lahir dengan kondisi air ketuban bercampur mekonium sebaiknya dilakukan bila bayi tidak bugar dengan mempertimbangkan baik manfaat maupun risiko tertundanya ventilasi karena pengisapan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Nilai Downe dapat digunakan sebagai alat penilaian klinis gawat pernapasan pada bayi.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Resusitasi awal (initial resuscitation) sebaiknya dilakukan dengan udara ruangan. Resusitasi awal dengan udara ruangan dapat menurunkan mortalitas dan disabilitas neurologis pada bayi baru lahir bila dibandingkan dengan pemberian oksigen 100%.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Pemberian oksigen dapat ditingkatkan hingga mencapai 100% bila resusitasi awal dengan udara ruangan gagal

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Apabila pemberian CPAP telah mencapai tekanan positif akhir ekspirasi sebesar 8 cmH₂O dan FiO₂ telah di atas 40% namun bayi masih mengalami gawat napas, maka pertimbangkan intubasi.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

LMA dapat digunakan dalam resusitasi bila pemberian VTP dengan balon dan sungkup dan intubasi dengan ETT mengalami kegagalan.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Bila bayi bradikardia (LJ < 60x/menit) setelah 90 detik resusitasi menggunakan oksigen konsentrasi rendah, konsentrasi oksigen dapat ditingkatkan hingga 100% sampai denyut jantung bayi normal

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Kompresi dada harus dilakukan pada sepertiga bawah sternum dengan kedalaman sepertiga dari diameter antero-posterior dada

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Teknik dua ibu jari lebih dianjurkan karena teknik ini dapat memberikan tekanan puncak sistolik dan perfusi koroner yang lebih baik pada bayi baru lahir.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Pemberian epinefrin melalui pipa endotrakeal dapat dijadikan pilihan bila jalur intravena tidak tersedia walaupun jalur ini kurang efektif dibandingkan jalur intravena.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Pemberian epinefrin intraoseus dapat menjadi alternatif dibandingkan vena umbilikal pada klinisi yang jarang melakukan pemasangan kateter umbilikal, tetapi cukup berpengalaman mengakses jalur intraoseus.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Arteri umbilikal tidak direkomendasikan untuk pemberian obat-obat resusitasi.

Peringkat bukti IV, derajat rekomendasi C

Pemberian epinefrin melalui jalur endotrakeal perlu diberikan dalam dosis yang lebih tinggi dibandingkan pemberian melalui intravena.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Sodium bikarbonat tidak rutin diberikan pada resusitasi bayi baru lahir

Peringkat bukti IV, derajat rekomendasi C

Cairan pengganti volume diberikan pada bayi asfiksia yang menunjukkan respons lambat terhadap tindakan resusitasi intensif.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Normal saline sebaiknya dipertimbangkan sebagai pilihan terapi awal hipotensi pada bayi baru lahir karena aman, murah, dan mudah didapatkan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

Pemberian nalokson tidak direkomendasikan sebagai bagian awal resusitasi bayi baru lahir dengan depresi napas.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Metode hipotermia terapeutik yang dilakukan dalam 6 jam setelah terjadinya cedera hipoksik-iskemik pascalahir selama 72 jam meningkatkan kesintasan bayi tanpa disabilitas perkembangan saraf (neurodevelopment) yang berat.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Tidak terdapat perbedaan signifikan terkait kadar penanda inflamasi, mortalitas, serta tumbuh kembang pada usia 12 bulan pada SHC dan WBC

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Nilai Thompson >6 atau Sarnat stage 2-3 (sedang-berat) pada usia 3-5 jam merupakan prediktor sensitif dari gambaran abnormal aEEG pada usia 6 jam atau ensefalopati sedang-berat dalam 72 jam setelah kelahiran. Penilaian Thompson dini bermanfaat untuk penentuan apakah bayi akan dilakukan terapi hipotermia

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Metode kombinasi aEEG dan pemeriksaan neurologis sesaat setelah kelahiran meningkatkan kemampuan identifikasi bayi risiko tinggi dan menurunkan kesalahan identifikasi (falsely identified) bayi dibandingkan dengan evaluasi dengan salah satu metode saja.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Fenobarbital merupakan obat pilihan utama anti-kejang lini satu. Bila kejang belum teratasi dapat diberikan dosis tambahan hingga dosis maksimal terpenuhi.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Midazolam adalah pilihan alternatif anti-kejang pada kasus kejang neoantal yang tidak dapat teratasi dengan pemberian fenobarbital dan fenitoin.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Nilai laktat tertinggi dalam satu jam pertama kehidupan dan pemeriksaan serial laktat merupakan prediktor penting EHI sedang-berat.

Peringkat bukti IIB, derajat rekomendasi B

Pemeriksaan prognostik yang dilakukan secara kombinasi lebih baik daripada pemeriksaan tunggal.

Peringkat bukti IA, derajat rekomendasi A

Terapi hipotermia menggunakan gel / cool pack terbukti menurunkan risiko kematian dan gangguan perkembangan bayi dengan HIE pada usia 6 bulan kehidupan.

Peringkat bukti IB, derajat rekomendasi A

BAB V

SIMPULAN

- A. Asfiksia neonatorum merupakan salah satu penyebab kematian utama pada bayi baru lahir
- B. Setiap bayi yang lahir harus dilakukan penilaian awal apakah perlu mendapat resusitasi atau tidak .
- C. Langkah resusitasi terdiri atas langkah awal, ventilasi tekanan positif, kompresi dada, pemberian obat-obatan dan pemasangan pipa endotrakeal yang harus dilakukan sesuai dengan indikasi dan prosedur yang benar.
- D. Sebaiknya dilakukan pencegahan kelahiran bayi prematur dan asfiksia.
- E. Terapi hipotermia merupakan pilihan terapi untuk mencegah terjadinya sekuele atau gangguan perkembangan neurologik akibat asfiksia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. *The Lancet*. 2005;365:891-900.
2. World Health Organization. Maternal and perinatal health profile. Diunduh dari http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/profiles/maternal/idn.pdf. pada tanggal 20 Juni 2014.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2012. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2013.
4. World Health Organization. Cause of child mortality. 2000-2012. Diunduh dari http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_causes_region_text/en/ pada tanggal 18 September 2014.
5. World Health Organization. World health statistic 2013. Diunduh dari http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2013_full.pdf. pada tanggal 20 Juni 2014.
6. Situs Departemen Kesehatan RI. Diunduh dari www.depkes.go.id. pada tanggal 15 Mei 2009.
7. Rudiger M, Aguar M. Newborn Assesment in the delivery room. *NeoReview*. 2012;13:e336-42.
8. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F152-5.
9. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *Eur J Pediatr*. 2007;166:645-54.
10. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Perinatal asphyxia. Dalam: Gomella T, Cunningham M, Eyal FG, Tuttle DJ. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. Edisi ke-6. United states: McGraw-Hill education; 2013.
11. World Health Organization. Basic newborn resuscitation: A practical guide-revision. Geneva: World Health Organization; 2012. Diunduh dari http://www.who.int/reproductive-health/publications/newborn_resus_citation/index.html.

12. World Health Organization. Guidelines on basic newborn resuscitation. Diunduh dari: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75157/1/9789241503693_eng.pdf. pada tanggal 19 september 2014.
13. Lee ACC, Mullany LC, Tielsch JM, dkk. Risk factors for neonatal mortality due to birth asphyxia in Southern Nepal: A prospective, community-based cohort study. *Pediatrics* 2008;121:e1381-90.
14. American College of Obstetricians and Gynecologist. Umbilical cord blood gas and acid-based analysis. ACOG committee opinion No. 348. *Obster Gynecol.* 2006;108:1319-22.
15. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of the neonate. Dalam: Gilstrap LC, Oh W, penyunting. *Guidelines for perinatal care.* Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2002: h.196-7.
16. IDAI. Asfiksia neonatorum. Dalam: *Standar pelayanan medis kesehatan anak.* Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2004. h.272-6.
17. Saloojee H. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia: RHL commentary (revisi tanggal 10 Oktober 2007). *The WHO reproductive health library;* Geneva: World Health Organization.
18. American Academy of Pediatrics dan American Heart Association. *Buku panduan resusitasi neonatus.* Edisi ke-6. Jakarta: Perinasia; 2011.
19. Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D, Vilanuvea-Garcia D, dkk. Perinatal asphyxia patophysiology in pig and human: a review. *Anim Reprod Sci.* 2005;90:1-30.
20. McGuire W. Perinatal asphyxia. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:0320.
21. Fahrudin F. Analisis beberapa faktor risiko kejadian asfiksia neonatorum di Kabupaten Purworejo. Diunduh dari: <http://eprints.undip.ac.id/14393/1/2003MIKM2003.pdf>. pada tanggal 26 september 2014.
22. Oswyn G, Vince JD, Friesen H. Perinatal asphyxia at Port Moresby general Hospital: a study of incidence, risk factors and outcome. *PNG Med J.* 2000;43:110-20.
23. Leone TA, Finer NN. Resuscitation in the delivery room. Dalam: Gleason CA dan Devaskar SU, penyunting. *Avery's diseases of the*

- newborn. Edisi ke-9. United States of America: Elsevier Inc; 2012. h.331.
24. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin N Am*. 2004;51:619-37.
 25. Richardson BS. Fetal adaptive responses to asphyxia. *Clin Perinatol*. 1989;16:595-611.
 26. Williams CE, Mallard C, Tan Gluckman PD. Pathophysiology of perinatal asphyxia. *Clin Perinatol*. 1993;20:305-23.
 27. Jensen A, Hohmann M, Kunzel W. Dynamic changes in organ blood flow and oxygen consumption during acute asphyxia in fetal sheep. *J Dev Physiol*. 1987;9:337-46.
 28. Nishimaki S, Iwasaki S, Minamisawa S, Seki K, Yokota S. Blood flow velocities in the anterior cerebral artery and basilar artery in asphyxiated infants. *J Ultrasound Med*. 2008;27:955-60.
 29. Weir FJ, Ohlsson A, Fong K, Amankwah K, Cocconi F. Does endothelin-1 reduce superior mesenteric blood flow velocity in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;80:F123-7.
 30. Cipolla MJ. Control of cerebral blood flow. Dalam: Cipolla MY, penyunting. *The cerebral circulation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
 31. Varkilova L, Slancheva B, Emilova Z, dkk. Blood lactate measurement as a diagnostic and prognostic tool after birth asphyxia in newborn infants with gestational age >34 gestational weeks. *Akush Ginekol*. 2013;52:36-43.
 32. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Clinical aspects. Dalam: Fletcher J, penyunting. *Neurology of the newborn*. Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.h.325-586.
 33. Davidson JO, Wassink G, Heuij LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – where to from here. *Front Neurol*. 2015;6:198.
 34. Antonucci R, Porcella A, Piloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *JPNIM*. 2014;3:e030269.
 35. Gleason CA, Juul SE. *Avery's diseases of the newborn*. Edisi ke-9. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2012
 36. Romero CC, Vega CC. Neuroprotection in perinatal hypoxic ischemic encephalopathy – pharmacology combination therapy. Dalam: Svarka

- E, penyunting. Cerebral palsy challenges for the future. Edisi pertama. Amerika serikat: Intech; 2014. h.123-192.
37. Dixon BJ, Reis C, Ho WM, Tang J, Zhang JH. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int J Mol Sci.* 2015;16:22368-22401.
 38. Vannucci SJ, Hagberg H. Review: Hypoxia-ischemia in the immature brain. *J Exp Biol.* 2004;207:3149-54.
 39. Behrman RE, Butler AS. Mortality and acute complications in preterm infants. Dalam: Behrman RE, Butler AS, penyunting. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention.* Washington: National Academies Press (US); 2007.
 40. Yu VWH. Neonatal complication in preterms infanys. Dalam: Yu VWH, Wood EC, penyunting. *Prematurity.* Edinburg: Churcill Livingstone; 1987. h.148-69.
 41. Nelson KB, Leviton A . How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia?. *Am J Dis Child.* 1991;145:1325-31.
 42. Agarwal R, Jain A, Deodari AK, dan Paul VD. Post-resuscitation management of asphyxia. *Ind J Pediatr.* 2008;75.
 43. Fink S. Intraventricular hemorrhage in the term infant. *Neonatal network.* 2000;19:13-8.
 44. McIntyre. Neonatal aspects of perinatal asphyxia. Dalam: Arulkumaran S, Jenkins HML, penyunting. *Perinatal asphyxia.* London: Sangam; 2000.
 45. Adcock LM, Papile LA. Perinatal asphyxia. Dalam: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, penyunting. *Manual of neonatal care.* Edisi ke-6. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008.
 46. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011;158:e19-24.
 47. Ranjit MS. Cardiac abnormalities in birth asphyxia. *Ind J Pediatr.* 2000;67:529-32.
 48. Andreoli SP. Clinical evaluation and management. Dalam: Avner ED, Harmon P, dan Niaudet P, penyunting. *Pediatric neprology.* Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2004.
 49. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP. Renal failure in asphyxiated neonates. *Ind Pediatr.* 2005;42:928-34.
 50. Fox TP, Godavitarne. What really causes necrotizing enterocolitis? *ISRN gastroenterology.* 2012;2012:1-9.

51. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Queensland maternity and neonatal clinical guideline: Hypoxic-ischaemic encephalopathy. Queensland: State of Queensland (Queensland Health); 2016.
52. Choi YJ, Jung MS, Kim SY. Retinal hemorrhage associated with perinatal distress in newborn. *Korean J Ophthalmology*. 2011;25:311-8.
53. Chen LN, He XP, Huang LP. A survey of high risk factors affecting retinopathy in China. *Int. J. Ophthalmol*. 2012;5:177-80.
54. Brodsky MC. Semiology of periventricular leucomalacia and its optic disc morphology. *British J Ophthalmol*. 2003;87:1309-10.
55. Brodsky MC. Optic atrophy in children. Dalam: Brodsky MC, penyunting. *Pediatric neuro-ophthalmology*. Edisi ke-2. Heidelberg: Springer Science+Business Media; 2010.
56. Morales P, Bustamante D, Espina-Marchant P, dkk. Pathophysiology of perinatal asphyxia: can we predict and improve individual outcomes? *EPMA Journal*. 2011;2:211-30.
57. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of asphyxia. *Pediatr Clin N Am*. 2004;51:737-45.
58. Lincetto O. Birth asphyxia-summary of the previous meeting and protocol overview. Diunduh dari: http://www.curoservice.com/health_professionals/news/pdf/10-09-2007_birth_asphyxia02.pdf. pada tanggal 15 Desember 2014.
59. Chalak LF. Perinatal asphyxia in the delivery room: Initial management and current cooling guidelines. *Neoreview*. 2016;17:e463-70.
60. Lee ACC, Mullany LK, Tielsch JM, dkk. Risk factors for neonatal mortality due to birth asphyxia in Southern Nepal: A prospective community-based cohort study. *Pediatrics*. 2008;121:e1381.
61. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, dkk. Whole body hypothermic for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.
62. Siva Saranappa SB, Chaithanya CN, Madhu GN, Srinivasa S, Manjunath MN. Clinical profile and outcome of perinatal asphyxia in tertiary care centre. *Curr Pediatr Res*. 2015;19:9

63. Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, dkk. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: A case-control study. *Arch Iran Med.* 2010;13:275-80.
64. Colaco SM, Ahmed M, Kshirsagar VY, Bajpai R. Study of nucleated red blood cell counts in asphyxiated newborns and the fetal outcome. *Int J Clin Pediatr.* 2014;3:79-85.
65. McCarthy JM, Capullari T, Thompson Z, Zhu Y, Spellacy WN. Umbilical cord nucleated red blood cell counts: normal values and the effect of labor. *J Perinatol.* 2006;26:89-92.
66. Australian Resuscitation Council. Neonatal Guidelines. Diunduh dari www.resus.org.au. pada tanggal 15 Oktober 2013.
67. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Neonatal resuscitation. Queensland: State of Queensland; 2011. h.7-8.
68. Karlowicz MG, Karotkin EH, Goldsmith JP. Resuscitation. Dalam: Karotkin EH, Goldsmith JP, penyunting. Assisted ventilation of the neonate. Edisi ke-5. Missouri: Saunders; 2011. h.76-7.
69. UKK Neonatologi IDAI. Resusitasi neonatus. Jakarta: UKK neonatologi IDAI; 2014.
70. The Royal Women's Hospital. Delivery room management. Dalam: The Royal Women's Hospital neonatal service: Clinician's handbook. Melbourne: The Royal Women's Hospital; 2008. h. 26.
71. American Academy of Pediatrics. Textbook of neonatal resuscitation. Edisi ke-7. Amerika Serikat: American Academy of Pediatrics and American Heart Association. 2016.
72. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, dkk. Part 11: Neonatal resuscitation. 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;122:S516-38.
73. Kattwinkel J, Perlman J, Azis K, dkk. Neonatal Resuscitation American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010;126:e1400
74. Niermeyer S. Evidence-based guidelines for neonatal resuscitation: Neonatal resuscitation guidelines. *Neoreviews.* 2001;2:e38-45.
75. Knobel RB, Wimmer Jr JE, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. *J Perinatol.* 2005;25:304-8.

76. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010;81:1389–99
77. Raghuveer TS, Cox AJ. Neonatal resuscitation: an update. *Am Fam Physician*. 2011;83:911-8.
78. Grein AJ, Welner GM. Laryngeal mask airway versus bag-mask ventilation or endotracheal intubation for neonatal resuscitation. *Cochrane Neonatal Review*. 2005.
79. UK Resuscitation Council. Section 11 Newborn Life Support. 2010 Resuscitation Guidelines. Diunduh dari www.resus.org.uk/pages/nls.pdf pada tanggal 15 Oktober 2013.
80. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2006.148:585-9.
81. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, dkk. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125:e1340-7.
82. American College of Obstetricians and Gynecologist; American Academy of Pediatrics. The APGAR score. ACOG committee opinion No. 333. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1209-12.
83. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologist and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;117:1444.
84. Kattwinkel J. Neonatal resuscitation for ILCOR and NRP: evaluating the evidence and developing a consensus. *J Perinatol*. 2008;28:s28-9.
85. Halamek LP, Morley C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33:83–98.
86. Spitzer AR, Clark RH. Positive pressure ventilation in the treatment of neonatal lung disease. Dalam: Goldsmith dan Karotkin (penyunting). *Assisted ventilation of the neonate*. Edisi ke-5. Missouri: Elseiver Saunder; 2011.
87. Yagui AC, Vale LAPA, Haddad LB, dkk. Bubble CPAP versus CPAP with variable flow in newborn with respiratory distress: a randomized control trial. *Journal de Pediatria*. 2011;87:499-504.
88. Buch P, Makwana AM, Chudasama RK. Usefulness of Downe score as clinical assessment tool and bubble CPAP as primary respiratory

- support in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr Sci.* 2013;5:176-83
89. Trevisanuto D, Cengio VD, Doglioni N, dkk. Oxygen delivery using a neonatal self-inflating resuscitation bag: effect of oxygen flow. *Pediatrics.* 2013;131:e144-9.
90. Benett S, Finer NN, Vaucher Y. A comparison of three neonatal resuscitation devices. *Resuscitation.* 2005. 67:113-8.
91. Hussey SG, Ryan CA, Murphy BP. Comparison of three manual ventilation devices using an intubated mannequin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004; 89:F490-3.
92. Davis PG, Tan A, O'Donnell CPH, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2004; 364:1329-33.
93. Boyle DW, Engle WA. Resuscitation. Dalam: Hertz DE, penyunting. *Care of the newborn. Handbook for primary care.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.hal 6-22.
94. Braga MS, Dominguez TE, Pollock AN, dkk. Estimation of optimal CPR compression depth in children by using computer tomography. *Pediatrics.* 2009;124:e69-74.
95. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol.* 2003; 23:437-76.
96. McGuire W, Fowlie PW. Naloxone for narcotic exposed newborn infants: systemic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88.
97. The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: Neonatal resuscitation. *Pediatrics.* 2006;117:e978-88.
98. Bissinger RL. Neonatal resuscitation, 2012. Diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/977002-overview> pada tanggal 18 Oktober 2014.
99. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care, 2009. Diunduh dari http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf?ua=1 pada tanggal 24 September 2014

100. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22:179–184.
101. Karlsen KA. The STABLE program: Pre-transport/ Post-resuscitation stabilization care of sick infants, guidelines for neonatal healthcare providers. 2006. Diunduh dari http://www.stableprogram.org/docs/stable_learner_manual_preview.pdf pada tanggal 24 september 2014
102. Canadian Paediatric Society. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2004;9:723-9.
103. Chakkarapani E, Thoresen M. Use of hypothermia in the asphyxiated infant. *Perinatology.* 2010;3:20-9.
104. Schuchmann S, Schimitz D, Rivera C, dkk. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med.* 2006;12:817-23.
105. Arciniegas DB. Hypoxic-ischemic brain injury. 2012. Diunduh dari <http://www.internationalbrain.org/articles/hypoxicischemic-brain-injury/> pada tanggal 19 Mei 2015.
106. Mizrahi EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurologic clinics.* 2001;19:427-63.
107. Glass H. Neonatal seizures. *Clin Perinatol.* 2014;41:177-190.
108. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, dkk. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28:611.
109. Weeke L, Toet M, van Rooij L, dkk. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia.* 2015;57:233-242.
110. Divisi Perinatologi RSUPN Cipto Mangunkusumo. Guidelines for administration of IV drugs by infusion on the neonatal unit. Jakarta: RSUPN Cipto Mangunkusumo; 2005.
111. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures–part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:226–232.
112. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 78:F70-5.

113. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, dkk. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136:e1302.
114. Hellström-Westas L, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. 2014.
115. Agarwal R. Guidelines on neonatal seizures. World Health Organization. 2011
116. Volpe J, Inder T, Darras B, dkk. Neurology of the newborn. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2017.h.275-318.
117. Vento M, de Vries L, Alberola A, dkk. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatrica*. 2010;99(4):497-501.
118. Slaughter L, Patel A, Slaughter J. Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures. *Journal of Child Neurology*. 2013;28:351-364.
119. Bourgeois BF, Dodson WE. Phenytoin elimination in newborns. *Neurology* 1983; 33:173.
120. Kementerian Kesehatan RI. Buku saku pelayanan kesehatan neonatal esensial: Pedoman teknis pelayanan kesehatan dasar. Edisi Revisi. Jakarta: Kementerian kesehatan, 2010.
121. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, dkk. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 1999; 341:485–489. [PubMed: 10441604]
122. Lockman LA, Kriel R, Zaske D, dkk. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures. *Neurology*. 1979;29:1445- 1449.
123. Riviello JJ. Drug therapy for neonatal seizures: Part 2. *Pharmacol Rev*. 2004;5:e262-e268.
124. Boylan G, Rennie J, Chorley G, dkk. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures. *Neurology*. 2004; 62:486–488. [PubMed: 14872039]
125. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABA receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148(7).
126. Kilicdag H, Daglıoglu K, Erdogan S, dkk. The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury. *Early Hum Dev* 2013; 89:355.

127. Komur M, Okuyaz C, Celik Y, dkk. Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Childs Nerv Syst* 2014; 30:1001.
128. Khan O, Chang E, Cipriani C, dkk. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44:265.
129. Loiacono G, Masci M, Zaccara G, Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on Levetiracetam
130. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, dkk. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72:43.
131. Merhar SL, Schibler KR, Sherwin CM, dkk. Pharmacokinetics
132. Mruk Allison L, L Karen, Garlitz, RL Noelle R. Levetiracetam in Neonatal Seizure: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20:76–89.
133. Vento M, de Vries LS, Alberola A, dkk. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr.* 2010;99:497-501.
134. Van Rooij LG, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18:209-215
135. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM, dkk. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006; 165:598.
136. Lundqvist M, Ågren J, Hellström-Westas L, Flink R, Wickström R. Efficacy and safety of lidocaine for treatment of neonatal seizures. *Acta Paediatrica.* 2013;102(9):863-867.
137. van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, dkk. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr* 2004; 163:637.
138. Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, dkk. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64:876.
139. Langslet A, Meberg A, Bredesen JE, dkk. Plasma concentrations of diazepam and N-desmethyldiazepam in newborn infants after intravenous, intramuscular, rectal and oral administration. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67:699-704.

140. Ramsey RE, Hammond EJ, Perchalski RJ, dkk. Brain uptake of phenytoin, phenobarbital, and diazepam. *Arch Neurol.* 1979;36:535.
141. Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, dkk. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity. *N Engl J Med.* 1967;276:779-784.
142. Smith BT, Masotti RE. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity in neonates and infants. *Dev Med Child Neurol.* 1971;13:630-634.
143. Schiff D, Chan G, Stern L. Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin. *Pediatrics.* 1971;48:139-141.
144. Gamstorp I, Sedin G. Neonatal convulsions treated with continuous, intravenous infusion of diazepam. *Ups J Med Sci.* 1982;87:143-149.
145. Committee on Drugs. Drugs for pediatric emergencies. *Pediatrics.* 1998; 101(1):1-11.
146. Wolf Ni, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7: 67-81.
147. Lehr VT, Chugani HT, Aranda JV. Anticonvulsants. Dalam: Yaffe SJ, Aranda JV, penyunting. *Neonatal and pediatric pharmacology: Therapeutic principles in practice.* Edisi ketiga. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
148. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and neonatal dosage handbook: A comprehensive resource for all clinicians treating pediatric and neonatal patients.* Edisi ke-18.
149. Hospira UK Ltd. Phenytoin injection. 2014. Diunduh dari <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine /650> pada tanggal 15 April 2015.
150. Murphy SA. Emergency management of seizures. Diunduh dari <https://www.umassmed.edu/>.
151. Young T, Mangum B. *Neofax 2010.* Thomson Reuters;2010:23
152. The Royal Women's Hospital. *Paediatric Pharmacopoeia 13th Ed.* Royal Women's Hospital Melbourne.
153. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and neonatal dosage handbook.* Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
154. Sophie P. *Essential drugs - practical guidelines.* 17th ed. Médecins Sans Frontières; 2017.
155. The Royal Women's Hospital. *Neonatal Pharmacopoeia.* Pharmacy Departement 1998;1.

156. World Health Organization. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. 2010. http://apps.who.int/rhl/newborn/cd003311_ballotde_com/en/ pada tanggal 14 Agustus 2014
157. Salhab WA, Wyckoff AR, Laptook AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*, 2004; 114:361-6)
158. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 9: 578-583
159. Robertson NJ, Kendall GS, Thayyil S. Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:276-86.
160. Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14.
161. Sarafidis K, Soubasi V, Mitsakis K, Agakidou VD. Therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A single-center experience from its first application in Greece. *Hippokratia*. 2014; 18:226-30.
162. Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, dkk. UK TOBY Cooling Register. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK--analysis of national data. *PLoS One*. 2012; 7: e38504.
163. Khurshid F, Lee KS, McNamara PJ, Whyte H, Mak W. Lessons learned during implementation of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in a regional transport program in Ontario. *Paediatr Child Health*. 2011; 16: 153-156.
164. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, dkk. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomized trial. *Lancet*. 2005; 365:663-70.
165. Hoque N, Chakkarapani E, Liu X, Thoresen M. A comparison of cooling methods used in therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2010; 126:e124-30.
166. Celik Y, Atici A, Makharoblidze K, Eskandari G, Sungur MA, Akbayir S. The effects of selective head cooling versus whole-body cooling on some neural and inflammatory biomarkers: a randomized controlled pilot study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015; 41:79

167. Laptook AR, Shalak L, Corbett RJT. Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics*. 2001; 108;1103.
168. Lambrechts H, Bali S, Rankin S. Therapeutic hypothermia for infants ≥ 35 weeks with moderate/ severe hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) clinical guideline, 2010. Diunduh dari <http://www.northerntrust.hscni.net> pada tanggal 14 Agustus 2014.
169. The Royal Women's Hospital. Neurology: Clinical evidence for therapeutic hypothermia for near-term infants with moderate or severe hypoxic ischaemic encephalopathy. Dalam: *The royal women's hospital neonatal service: Clinician's handbook*. Melbourne: The Royal Women's Hospital; 2008. h. 105-8.
170. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4, Art. No: CD003311.
171. Schulzke SM, Rao S, dan Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy-are we there yet? *BMC Pediatrics*. 2007; 7: 1-10.
172. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311.
173. Conway J, Walsh B, Boylan G, Murray D. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Human Development*. 2018;120:80-87.
174. Laptook A, Shankaran S, Tyson J, dkk. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA*. 2017;318(16):1550.
175. Lally PJ, Price DL, Pauliah SS, dkk. Neonatal encephalopathic cerebral injury in South India assessed by perinatal magnetic resonance biomarkers and early childhood neurodevelopmental outcome. *PLoS ONE* 2014;9:e87874.
176. van de Riet JE, Vandenbussche FP, Le Cessie S, Keirse MJ. Newborn assessment and long-term adverse outcome: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1024-9).

177. Horn AR, Swingler G, Myer L, Linley LL, Raban MS, Joolay Y. Early clinical signs in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy predict an abnormal amplitude-integrated electroencephalogram at age 6 hours. *Pediatrics* 2013;13:52.
178. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *HIE supplement* 2015;57:8-16
179. Mwakyusa SD, Manji KP, Massawe AW. The hypoxic ischaemic encephalopathy score in predicting neurodevelopmental outcomes among infants with birth asphyxia at the Muhimbili National Hospital, Dar-es Salaam Tanzania. *J Tropical Pediatr.* 2008; 55: 8-14.
180. El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. *PediatricNeurology.* 2009;41:315-326.
181. Clancy RR, Dicker L, Cho S, dkk. Agreement between long-term neonatal background classification by conventional and amplitude-integrated EEG. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28:1-9.
182. Foreman SW, Thorngate L, Burr RL, Thomas KA. Electrode challenges in amplitude-integrated EEG: research application of a novel noninvasive measure of brain function in preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2011.
183. Thoresen M, Westas LH, Liu X, Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude integrated encephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics.* 2010; 126: 131-139
184. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:88-98
185. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurological examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351-7
186. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:e131-9

187. Deshpande SA, Ward Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F15-20.
188. Cheung PY, Robertson CMT, Finer NN. Plasma lactate as a predictor of early childhood neurodevelopmental outcome of neonates with severe hypoxemia requiring extra corporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F47-50.
189. Shah S, Tracy M, Smyth K. Postnatal lactate as an early predictor of short-term outcome after intrapartum asphyxia. *J Perinatol* 2004;24:16-20
190. Jongeling BR, Badawi N, Kurinczuk JJ, dkk. Cranial ultrasound as a predictor of outcome in term newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2002;26:37-42.
191. Varghese B, Xavier R, Manoj VC, Aneesh MK, Priya PS, Kumar A, Sreenivasan VK. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging* 2016;26:316-27
192. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, Allsop J, Biarge MM, Counsell S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Early Human Development* 2010;86:351-60
193. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters, *Science* 1977;198: 1264-1267.
194. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Phil Trans R Soc A* 2011;369:4440-51.
195. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009; 19: 197–211.
196. Toet M. Cerebral Oxygenation and Electrical Activity After Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome. *Pediatrics*. 2006;117:333-339.
197. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, dkk. Prediction of Outcome in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy II: Role of Amplitude-Integrated Electroencephalography and Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-Infrared Spectroscopy. *Neonatology*. 2017;112:193-202.
198. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the

- development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;309:204–209.
199. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:1353–1357.
200. Da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:F558-F561.
201. Liao SM, Culver JP. Near infrared optical technologies to illuminate the status of the neonatal brain. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10:73-86.
202. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: challenges and practical points. *J Clin Neonatol.* 2016; 5:8-17
203. Mitchell AP, Johnston ED. Provision of therapeutic hypothermia during neonatal transport. *Infant.* 2013;7:79-82
204. Bharadwaj SK Bhat BV. Therapeutic hypothermia using gel packs for term neonates with hypoxic ischaemia encephalopathy in resource-limited settings: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2012; 58: 382-8.
205. Robertson NJ, Hagmann CF, Acolet D, dkk. Pilot randomized controlled trial of therapeutic hypothermia with serial cranial ultrasound and 18-22 month follow-up for neonatal encephalopathy in a low resource hospital setting in Uganda: study protocol. *Trials.* 2011; 12:138.
206. King Edward Memorial Hospital. Systemic cooling for hypoxic ischemic encephalopathy clinical guidelines. 2014. Diunduh dari <http://www.kemh.health.wa.gov> pada tanggal 8 Oktober 2016.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK