



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Faktor-faktor Prognostik Bangkitan Neonatus

Scorpicanrus Tumpal Andreas, Ida Bagus Eka Utama

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Bangkitan neonatus (*neonatal seizures*) sangat berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas di ruang perawatan perinatologi. Mekanisme penting bangkitan neonatus antara lain: peningkatan eksitabilitas, penurunan efektivitas inhibisi neurotransmitter pada otak imatur, konfigurasi kanal ion, dan peranan neuropeptida. Penyebabnya merupakan faktor utama prognosis. Berat badan lahir, skor APGAR, pemeriksaan neurologis saat bangkitan, ultrasonografi (USG) otak, terapi antikonvulsan, dan adanya status epileptikus juga mempengaruhi prognosis.

Kata kunci: Bangkitan neonatus, faktor prognosis

ABSTRACT

Neonatal seizures were strongly associated with perinatal mortality and morbidity. Mechanisms of neonatal seizures include increased neonatal excitability, reduced effectiveness of neurotransmitter inhibition in immature brain, ion channel configuration, and role of neuropeptides. The etiology was a major factor in prognosis. Besides birth weight, APGAR score, neurological examination during seizures, brain ultrasonography (USG), anticonvulsant therapy, and the presence of status epilepticus affect the prognosis. **Scorpicanrus Tumpal Andreas, Ida Bagus Eka Utama. Contributing Factors in Prognosis of Neonatal Seizures**

Keywords: Neonatal seizure, prognostic factors

PENDAHULUAN

Bangkitan (*seizure*) merupakan manifestasi gangguan neurologi dan salah satu kedaruratan yang paling sering ditemukan pada neonatus.¹ Bangkitan pada neonatus sering terkait dengan penyakit tertentu dan dalam keadaan tertentu dapat menyebabkan cedera otak, sehingga membutuhkan tatalaksana sesuai penyakit yang mendasarinya, selain itu bangkitan dapat membutuhkan dukungan alat-alat suportif misalnya alat bantu napas.¹

Angka kejadian bangkitan berkisar 1-5 per 1.000 kelahiran neonatus cukup bulan dan kurang bulan.¹ Kejadiannya lebih tinggi, yaitu 3,9% pada bayi kurang bulan dengan usia kehamilan kurang dari 30 minggu.² Angka ini mungkin dapat lebih tinggi karena bangkitan neonatus sering terdeteksi hanya dengan pemeriksaan EEG tanpa gejala klinis yang jelas.²

Meskipun ada perbaikan perawatan perinatologi, bangkitan neonatus masih erat kaitannya dengan mortalitas dan morbiditas, sehingga perlu diketahui faktor-faktor yang berperan dalam prognosis bangkitan neonatus untuk merencanakan diagnostik, terapi, dan intervensi rehabilitasi.¹

Definisi Bangkitan

Bangkitan adalah perubahan fungsi otak secara mendadak dan sementara akibat aktivitas neuronal abnormal dan terjadinya pelepasan listrik serebral abnormal secara berlebihan.^{4,5}

Patofisiologi

Perkembangan otak anak terjadi sangat cepat sejak baru lahir sampai 2 tahun yang disebut sebagai periode emas.¹ Pembentukan sinaps serta kepadatan dendrit di sumsum tulang belakang sangat aktif pada kehamilan sampai bulan pertama setelah kelahiran.³ Saat baru lahir merupakan periode tertinggi aktivitas

eksitasi sinaps fisiologis dan sinaptogenesis.^{1,3,5}

Neuron sistem saraf pusat mengalami depolarisasi sebagai hasil perpindahan natrium ke dalam sel dan repolarisasi dengan keluarnya kalium.³ Bangkitan terjadi apabila depolarisasi berlebihan sehingga terbentuk gelombang listrik berlebihan. Hal-hal yang memungkinkan terjadinya depolarisasi berlebihan:^{3,5}

1. Kegagalan pompa natrium-kalium karena terganggunya produksi energi misalnya pada keadaan hipoksemia, iskemia, hipoglikemia.
2. Kelebihan relatif neurotransmitter eksitasi dibandingkan inhibisi misalnya pada penggunaan piridoksin.
3. Kekurangan relatif neurotransmitter inhibisi
4. Perubahan permeabilitas membran neuron menyebabkan pergerakan natrium yang mengakibatkan depolarisasi berlebihan misalnya pada keadaan



hipokalsemia dan hipomagnesemia.

Perubahan fisiologis saat bangkitan berupa penurunan tajam kadar glukosa otak dibandingkan kadar glukosa darah yang tetap normal atau meningkat disertai peningkatan laktat.⁵ Hal ini merupakan refleksi kebutuhan otak yang tidak dapat dipenuhi secara adekuat.⁵ Laktat terkumpul dan berakumulasi selama bangkitan, sehingga pH arteri turun cepat yang dapat menyebabkan tekanan darah sistemik meningkat dan aliran darah ke otak menurun.⁵

Beberapa mekanisme penting terjadinya bangkitan neonates:⁵

1. Peningkatan eksitabilitas. Jumlah neurotransmiter seperti glutamat, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), dan *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) meningkat tajam pada dua minggu awal kelahiran untuk membantu pembentukan sinaps. Selain itu, pada periode ini neuron sangat sensitif terhadap magnesium. Magnesium merupakan inhibitor reseptor endogen alamiah, sehingga berdampak pada meningkatnya eksitabilitas otak bayi.
2. Penurunan efektivitas neurotransmiter inhibisi pada otak imatur. Fungsi inhibisi reseptor *gamma-aminobutyric acid* (GABA) agonis terbentuk dan berkembang perlahan-lahan. Fungsi pengikatan reseptor GABA, pembentukan enzim dan ekspresi reseptor lebih rendah pada awal kehidupan, sehingga sel saraf neonatus lebih mudah tereksitasi, dan lebih mudah terjadi bangkitan.
3. Konfigurasi kanal ion lebih mengarah ke depolarisasi pada awal kehidupan. Regulasi kanal ion mengatur eksitabilitas neuron dan seperti reseptor neurotransmiter, regulasi kanal ion terbentuk dan berkembang perlahan-lahan. Mutasi kanal ion K^+ (KCNQ2 dan KCNQ3) yang berhubungan dengan bangkitan neonatus familial, menyebabkan hiperpolarisasi K^+ yang berakibat terjadinya potensial aksi yang berulang cepat.
4. Peranan neuropeptida saat terjadinya hipereksitabilitas pada otak imatur. Sistem neuropeptida berfluktuasi dinamis pada periode perinatal. Contohnya *corticotropin releasing hormone* (CRH), yang memicu eksitasi neuron. Jika dibandingkan

dengan otak matur, CRH diekskresi lebih banyak pada 2 minggu awal kehidupan. CRH juga meningkat pada keadaan stres, sehingga bangkitan pada otak imatur dapat memicu bangkitan berulang.

Bangkitan neonatus berbeda dari bangkitan pada bayi dan anak. Bangkitan neonatus lebih bersifat fragmenter, kurang terorganisasi dan hampir tidak pernah bersifat umum tonik-klonik.^{1,4} Hal ini berkaitan dengan perkembangan neuroanatomi dan neurofisiologi masa perinatal.^{1,3}

Organisasi korteks serebri pada neonatus belum sempurna, selain itu pembentukan dendrit, akson, sinaptogenesis, dan proses mielinisasi dalam sistem eferen korteks belum selesai.³ Hal ini mengakibatkan bangkitan tidak dapat menyebar ke bagian otak lain, sehingga tidak menyebabkan bangkitan umum.³ Pada neonatus daerah subkorteks seperti sistem limbik berkembang lebih dahulu dibandingkan korteks dan bagian ini sudah terhubung dengan diensefalon dan batang otak, sehingga bangkitan pada neonatus lebih banyak bermanifestasi gerakan-gerakan *oral-buccal lingual movements* seperti mengisap, mengunyah, *drooling*, gerakan bola mata, dan apnea.^{3,5}

Hubungan antara sinaps eksitasi dan inhibisi merupakan faktor penentu apakah bangkitan akan menyebar ke daerah lain.³ Kecepatan perkembangan aktivitas sinaps eksitasi dan inhibisi otak manusia berbeda-beda.³ Sinaps eksitasi berkembang lebih dahulu dibandingkan sinaps inhibisi terutama di daerah limbik dan korteks.³ Selain itu, bangkitan lebih mudah terjadi di daerah hipokampus dan neuron korteks yang masih imatur dibandingkan di daerah yang telah matur.^{3,5} Belum berkembangnya sistem inhibisi substansia nigra juga mempermudah timbulnya bangkitan.⁵

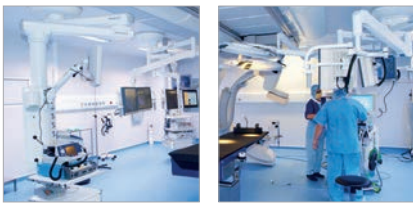
FAKTOR – FAKTOR YANG BERPERAN

Pisani, dkk. menyebutkan bahwa penyebab bangkitan, berat lahir, skor APGAR, pemeriksaan neurologis saat bangkitan, ultrasonografi (USG) otak, keberhasilan terapi antikonvulsan, dan adanya status epileptikus mempengaruhi prognosis bangkitan neonatus.⁶ Selain itu, penyebab bangkitan merupakan faktor utama penentu prognosis.⁶

A. PENYEBAB BANGKITAN NEONATUS:^{3-7,10}

1. Asfiksia perinatal adalah penyebab paling sering bangkitan neonatus; merupakan kegawatan bayi baru lahir berupa kegagalan bernapas spontan dan teratur segera setelah lahir.³ Keadaan ini disertai hipoksia, hiperkapnia, dan berakhir dengan asidosis.³ Konsekuensi fisiologis yang terutama adalah depresi susunan saraf pusat (SSP), sehingga didapatkan gangguan neurologis berupa *hypoxic ischaemic encephalopathy* (HIE).⁴ Proses kelahiran selalu menimbulkan asfiksia ringan bersifat sementara, yang dianggap perlu untuk merangsang kemoreseptor pusat pernapasan agar terjadi *primary gasping* yang kemudian berlanjut menjadi pernapasan teratur.⁴ Asfiksia ini tidak mempunyai pengaruh buruk karena reaksi adaptasi bayi.^{4,5}

Kegagalan pernapasan mengganggu pertukaran oksigen dan karbondioksida, sehingga oksigen berkurang dan karbonmonoksida meningkat diikuti asidosis respiratorik.⁴ Apabila proses berlanjut, metabolisme sel akan berlangsung dalam suasana anaerob berupa glikolisis glikogen, sehingga sumber glikogen utama di jantung dan hati akan berkurang dan terjadi asidosis metabolik.^{4,5} Pemakaian sumber glikogen untuk energi metabolisme sel anaerob menyebabkan hipoglikemia.^{4,5} Asfiksia berat menyebabkan kerusakan membran sel terutama sel susunan saraf pusat menyebabkan gangguan elektrolit yang berakibat hiperkalemia dan pembengkakan sel.⁴ Kerusakan sel otak terjadi setelah asfiksia berlangsung selama 8-15 menit.⁴ Manifestasi kerusakan sel otak dapat berupa HIE yang terjadi setelah 24 jam pertama ditandai gejala seperti bangkitan *subtle*, multifokal, atau fokal klonik.⁵ Manifestasi ini dapat muncul sampai hari ke-7 dan untuk diagnosis diperlukan pemeriksaan penunjang seperti USG dan EEG.⁶ Skor APGAR pada menit ke-1, 5, 10 adalah untuk diagnosis dan klasifikasi derajat asfiksia secara cepat.⁷ Skor APGAR merupakan metode objektif untuk menilai kondisi bayi baru lahir dan berguna untuk memberikan informasi keadaan bayi secara keseluruhan dan keberhasilan tindakan resusitasi.^{4,5} Skor APGAR rendah memerlukan resusitasi bayi baru lahir lebih dari 5 menit, sehingga berisiko asfiksia yang menyebabkan bangkitan neonatus.^{7,10}



2. Perdarahan intrakranial³⁻⁵

a. Perdarahan subaraknoid

Perdarahan yang sering dijumpai pada neonatus terutama akibat proses partus lama.^{3,4} Awalnya bayi terlihat baik namun tiba-tiba timbul bangkitan pada hari pertama dan kedua.^{3,4} Biasanya bayi tampak sakit berat pada 1-2 hari pertama dan timbul tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial seperti ubun-ubun besar membonjol dan tegang, muntah proyektil, dan bangkitan.³⁻⁵

b. Perdarahan subdural

Perdarahan ini akibat robekan tentorium dekat falks serebri;^{3,4} biasanya jika ada molase berlebihan di letak vertex, letak wajah, dan partus lama.⁴ Manifestasi klinis biasanya sama dengan HIE.⁵ Jika terjadi penekanan batang otak dapat timbul pernapasan tidak teratur disertai penurunan kesadaran, tangisan melengking, ubun-ubun besar membonjol dan tegang.⁵ Mortalitas tinggi dan jika hidup biasanya dengan gejala sisa neurologis.⁵

c. Perdarahan periventrikular/ intraventrikular

Manifestasi klinis tergantung beratnya penyakit dan saat mulai perdarahan.^{3,4} Pada trauma atau asfiksia biasanya timbul pada hari pertama dan kedua.^{3,4} Gejalanya gangguan napas, bangkitan tonik umum, deserebrasi, stupor, atau koma.⁵

3. Kelainan metabolik⁴

- Hipoglikemia sering pada pertumbuhan janin terhambat dan dari ibu dengan diabetes melitus (DM).
- Hipokalsemia sering pada bayi berat lahir rendah, dari ibu penderita DM, asfiksia, dari ibu penderita hiperparatiroid, bayi dengan sindrom DiGeorge. Sering disertai hipomagnesemia.
- Hiponatremia terjadi jika tatalaksana cairan tidak tepat atau bagian dari *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH).
- Hipernatremia umumnya saat dehidrasi karena pemberian ASI tidak adekuat, penggunaan natrium bikarbonat berlebihan, pemberian susu formula dengan konsentrasi tidak tepat.
- Ketergantungan piridoksin umumnya pada bangkitan yang resisten terhadap antikonvulsan. Bayi mengalami bangkitan intrauterin dan lahir dengan mekonium berwarna hijau.

- Gangguan asam-amino. Bangkitan bervariasi disertai kelainan neurologi lain; selain itu disertai peningkatan kadar ammonia darah dan keadaan asidosis.

1. Infeksi intrakranial. Dapat disebabkan bakteri ataupun non-bakteri; terjadi selama dalam kandungan, saat persalinan, atau periode perinatal^{4,5}

- Infeksi bakteri. Meningitis *Streptococcus group B*, *Escherichia coli*, atau *Listeria monocytogenes* ditandai bangkitan saat minggu pertama kehidupan.

- Infeksi non-bakteri. Penyebabnya: toksoplasma, herpes simpleks, *cytomegalovirus*, rubella, virus *coxsackie B*.

2. Putus obat. Obat yang menyebabkan ketergantungan dan putus obat (terkadang ditandai bangkitan) pada bayi, yaitu analgesik seperti heroin, metadon, *propoxyphene*; hipnotik-sedatif seperti *secobarbital*, dan alkohol.⁴

3. Toksin. Pemberian anestesi lokal yang tidak tepat selama persalinan (anestesi paraservikal, pudendal, lumbal) dapat menyebabkan bangkitan umum tonik-klonik.⁴

Penelitian di Pittsburgh mendapatkan dari 131 bangkitan neonatus, 50% lahir saat kehamilan < 37 minggu dan 28% saat kehamilan < 31 minggu.⁸ Studi Tekgul, dkk. menunjukkan pada bayi lahir kurang bulan, 40% gangguan neurologis berhubungan dengan HIE, 5% disgenesis serebral, 17% perdarahan intrakranial, 3% infeksi, dan 12% tidak diketahui.⁸ Penelitian retrospektif selama 7 tahun di Connecticut pada 77 penderita bangkitan neonatus yang menjalani perawatan di ruang intensif, 59% neurologis abnormal, 40% retardasi mental, dan 43% palsi serebral.¹¹ Penelitian Nemati, *et al*, untuk mencari etiologi dan menilai perkembangan neurologi jangka panjang pada 89 bayi cukup bulan yang mengalami bangkitan, menemukan 7% kematian, 28% gangguan neurologis jangka panjang.¹⁰ Hasil EEG dan *neuroimaging* normal merupakan faktor prognosis baik.¹² Penelitian di Italia pada 51 neonatus kurang bulan dan 55 neonatus cukup bulan dengan status epileptikus dan diamati sampai usia 24 bulan, menjumpai 34% normal, 19% meninggal, 47% dengan gangguan neurologis, dan menyimpulkan bahwa berat lahir, USG otak abnormal, status

epileptikus menjadi faktor prognosis buruk.¹³ Penelitian di Denmark menyimpulkan bahwa neonatus kurang bulan, berat badan lahir rendah, dan pertumbuhan janin terhambat menjadi faktor risiko epilepsi.¹⁴

B. FAKTOR IBU

1. Status paritas ibu. Glass, dkk. mendapatkan peningkatan risiko bangkitan neonatus pada bayi dari ibu primipara dibandingkan bayi dari ibu multipara.¹⁵ Hal ini ditunjang oleh pendapat bahwa bayi yang lahir dari ibu primipara lebih berisiko trauma dan perdarahan intrakranial akibat partus lama, persalinan sulit oleh kelainan kedudukan janin dalam rahim, ataupun lahiran/ partus presipitatus.⁸ Bayi lahir dari ibu primipara juga memiliki risiko gangguan pernapasan saat kelahiran akibat persalinan lama.¹⁵ Gangguan napas jika tidak ditangani segera akan menyebabkan asfiksia yang berisiko ensefalopati hipoksik-iskemik;⁸ terjadi hipoksemia, iskemia, dan berkurangnya perfusi oksigen ke jaringan otak.¹⁵ Perdarahan subaraknoid sering akibat robekan vena superfisial pada partus lama; biasa disertai ensefalopati hipoksik-iskemik ringan yang akan menimbulkan manifestasi bangkitan pada hari pertama atau kedua meskipun keadaan awalnya baik.⁸ Perdarahan subdural akibat robekan tentorium di dekat falks serebri disebabkan molase kepala berlebihan pada letak vertex, letak muka, dan partus lama yang sering dialami ibu primipara.¹⁵ Darah terkumpul di fossa posterior dan dapat menekan batang otak.¹⁵ Manifestasi klinis hampir sama dengan ensefalopati hipoksik-iskemik ringan sampai sedang yang bisa berkembang menjadi bangkitan neonatus.¹⁵

2. Infeksi intrauterin. Infeksi dapat terjadi di dalam rahim, selama persalinan, atau segera sesudah lahir.⁴ Infeksi dalam rahim terjadi karena infeksi primer ibu seperti toksoplasmosis, rubella, sitomegalovirus, dan herpes.^{1,8,10} Selama persalinan atau segera sesudah lahir, bayi dapat terinfeksi virus herpes simpleks, virus *Coxsackie*, *E. coli*, dan *Streptococcus B* yang dapat menyebabkan ensefalitis dan meningitis.¹ Meningitis bakterial dapat timbul dalam 48 jam pertama sesudah kelahiran, biasanya sesudah hari kelima tetapi manifestasi klasik jarang terlihat pada bayi baru lahir.^{4,10,15} Gejala bangkitan biasanya terjadi pada separuh bayi baru lahir yang menderita meningitis.¹⁵ Tanda dan gejala infeksi bakteri masa kehamilan, yaitu



demam pada ibu dengan suhu lebih dari 37,9°C sebelum dan saat persalinan, pecahnya ketuban lebih dari 24 jam sebelum kelahiran janin, cairan ketuban berbau busuk, tanda ikterik pada ibu, distensi berat abdomen ibu, dan tanda-tanda lokal lainnya, seperti nyeri sendi, pembengkakan sendi, keterbatasan bergerak ibu, dan iritabilitas.⁸ Infeksi intrauterin dapat didiagnosis dengan adanya demam pada ibu, nyeri rahim, cairan ketuban berbau busuk, atau visualisasi nanah saat pemeriksaan spekulum, dan denyut jantung ibu ≥ 100 kali per menit atau denyut jantung janin ≥ 160 kali per menit.¹⁵ Infeksi intrauterin dapat menyebabkan persalinan preterm dengan tanda leukositosis darah tepi ibu.¹⁵ Persalinan preterm mengakibatkan organ-organ bayi belum tumbuh sempurna mengakibatkan rentan terkena penyakit, salah satunya adalah bangkitan neonatus.¹⁰ Lieberman menyebutkan bahwa ibu dengan demam di atas 101°F sebelum dan saat persalinan berkaitan dengan risiko bangkitan neonatus.¹⁵

3. Cara persalinan. Cara persalinan dengan *sectio caesarea* dapat meningkatkan risiko trauma kepala dan perdarahan intrakranial yang dapat berakibat bangkitan neonatus.¹⁵ Perdarahan subaraknoid sering dijumpai akibat robekan vena superfisial akibat komplikasi persalinan *sectio caesarea*.^{10,15} Keadaan ini biasa disertai ensefalopati hipoksik-iskemik ringan yang akan menimbulkan bangkitan pada hari pertama atau kedua meskipun keadaan awalnya baik.¹⁵

C. FAKTOR BAYI

1. Tindakan resusitasi. Bayi baru lahir memerlukan adaptasi untuk dapat bertahan hidup di luar rahim, terutama pada menit-menit awal kehidupan.^{4,10,15} Setelah penjepitan tali pusat yang menghentikan penyaluran oksigen dari plasenta, bayi akan beradaptasi untuk bernapas spontan.⁴ Bila bayi depresi dan tidak mampu memulai napas spontan yang memadai, bayi akan mengalami hipoksia yang akan menjadi asfiksia.^{10,15} Tujuan resusitasi adalah memberikan ventilasi adekuat, oksigen, dan curah jantung yang cukup untuk menyalurkan oksigen ke otak, jantung, dan alat vital lainnya.⁴ Asfiksia adalah penyebab tersering bangkitan pada neonates;^{4,10} asfiksia akan menyebabkan ensefalopati hipoksik-iskemik yang merupakan masalah neurologis penting pada masa neonatal dan menimbulkan gejala sisa neurologis.⁴ Pada ensefalopati hipoksik-iskemik kadar oksigen menuju otak dan perfusi jaringan ke otak berkurang, sehingga dapat terjadi bangkitan neonatus.¹⁵

2. Gawat janin. Gawat janin adalah keadaan janin tidak memperoleh cukup pasokan oksigen.^{4,15} Ciri-ciri janin dengan kegawatan adalah frekuensi denyut jantung janin kurang dari 120 kali per menit atau lebih dari 160 kali per menit, berkurangnya gerakan janin, dan air ketuban bercampur mekonium dan berwarna kehijauan.⁴ Janin yang mengalami kegawatan karena berkurangnya pasokan oksigen ke jaringan otak dapat terkena asfiksia intrauterin

dan menjadi penyebab tersering ensefalopati hipoksik-iskemik.^{4,15} Keadaan ini merupakan penyebab tersering bangkitan neonatus.¹⁵

3. Masa gestasi. Bayi yang dilahirkan pada usia kehamilan sampai 37 minggu disebut bayi prematur.⁴ Bayi prematur belum memiliki organ-organ yang tumbuh dan berkembang lengkap, sehingga akan lebih sulit hidup normal; makin pendek usia kehamilan, makin kurang sempurna pertumbuhan dan perkembangan organ tubuh bayi, sehingga mortalitas serta komplikasi setelah lahir meningkat.¹⁵ Perdarahan intrakranial, asfiksia, dan gangguan keseimbangan asam basa dapat mengakibatkan bangkitan neonatus.¹⁵ Perdarahan intrakranial pada bayi prematur dan berat badan lahir rendah akan menimbulkan gejala dalam beberapa menit sampai beberapa jam sebagai gangguan respirasi, bangkitan tonik umum, pupil terfiksasi, kuadriparesis flaksid, deserebrasi, dan stupor atau koma dalam.¹⁵

RINGKASAN

Penyebab bangkitan merupakan faktor utama prognosis. Selain itu, status paritas ibu, infeksi intrauterin, cara persalinan, tindakan resusitasi, berat lahir, skor APGAR, masa gestasi, status neurologis saat bangkitan, ultrasonografi otak (USG), keberhasilan terapi antikonvulsan dan adanya status epileptikus juga mempengaruhi prognosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Glass HC. Neonatal seizures: Advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol*. 2014;41:177-90
2. Bangkitan pada neonatus. Paket pelatihan pelayanan obstetri dan neonatal emergensi komprehensif (PONEK). Departemen Kesehatan RI. 2008. p. 273-9
3. Kang SK, Kadam SD. Neonatal seizures: Impact on neurodevelopmental outcomes. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:1-9
4. Gomella TL. Seizures in neonate. In: Gomella TL. *Neonatology: Management, procedures, on call problems, disease, and drug*. Mc Graw Hill Co. 6th Ed. 2009. p. 659-65
5. Frances E, Jensen, Faye S, Silverstein. Neonatal seizures. In: Swaiman KF, Ashwal, Ferriero DM, eds. *Pediatric neurology*. 5th Ed. 2012. p. 33-46.
6. Pisani F, Sisti L, Seri F. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics*. 2009; 124:580-7
7. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, da Costa JC. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2):168-74
8. Spagnoli C, Falsaperla R, Deolmi M, Corsello G, Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: A review on clinical features and prognosis. *Italian J Pediatr*. 2018;44(115):1-7
9. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures. *Neurology*. 2007;69(19):1816-22
10. Nemati H, Karimzadeh P, Fallahi M. Causes and factors associated with neonatal seizures and its short-term outcome: a retrospective prognostic cohort study. *Iran J Child Neurol*. 2018;12(3):59-68
11. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizures type in newborn infants. *J Pediatr*. 2002;140(6):707-12
12. Tekgul H, Gauvreau K, Soul G, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1270-80
13. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology*. 2007;69(23):2177-85
14. Sun Y, Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Basso O, Olsen J. Gestational age, birth weight, intrauterine growth, and the risk of epilepsy. *Am J Epidemiol*. 2008;167(3):262-70