

EFEKTIVITAS MIDAZOLAM INTRAMUSKULAR UNTUK MENGHENTIKAN BANGKITAN EPILEPTIK PADA ANAK

INTRAMUSCULAR MIDAZOLAM IS EFFECTIVE FOR THE TREATMENT OF PEDIATRIC SEIZURE

Prastiya Indra Gunawan,* Darto Saharso*

ABSTRACT

Introduction: Seizure is the top 2 among 10 pediatric neurologic complaints in primary care according to pediatric survey data. Benzodiazepines are considered as the drugs of choice for the treatment of seizures. The use of intravenous access is difficult and requires more time, therefore other access is considered to be more efficient, i.e. intramuscular. Midazolam has the physical-chemical characteristics that facilitate rapid absorption following intramuscular injection.

Aims: To determine the effectiveness of intramuscular midazolam compared to rectal diazepam in seizures cessation in children.

Methods: A clinical trial on children presented with acute seizures in emergency department and inpatient ward Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, October 2014-April 2015. Subjects were divided into 2 groups with either received intramuscular midazolam or rectal diazepam for seizures cessation. The interval time of drug administration to cease seizure was compared. Log rank analysis was used for statistical analysis. Side effects of both drugs were evaluated. Log rank analysis were used for statistical analysis.

Results: There were 66 patients, 33 in each group enrolled the study. The median time interval for seizures cessation with intramuscular midazolam was 45 seconds, significantly different compared to rectal diazepam group (180 seconds). No significant side effects seen in both groups.

Discussion: Intramuscular midazolam is effective to terminate seizures in children. It can be used as an alternative treatment for acute seizure in patients with intravenous access or rectal route difficulties.

Keywords: Children, intramuscular, midazolam, seizure

ABSTRAK

Pendahuluan: Bangkitan epileptik menempati peringkat ke-2 di antara 10 keluhan neurologis anak. Benzodiazepin merupakan obat pilihan untuk menghentikan bangkitan epileptik. Diazepam rektal cukup efektif, namun memiliki beberapa kelemahan. Penggunaan akses intravena juga sulit dan membutuhkan lebih banyak waktu, sehingga dibutuhkan rute lain, seperti intramuskular (IM). Midazolam memiliki karakteristik fisik-kimia yang memfasilitasi penyerapan cepat pasca-injeksi IM.

Tujuan: Menentukan efektivitas midazolam intramuskular dibandingkan dengan diazepam rektal untuk menghentikan bangkitan epileptik pada anak.

Metode: Penelitian uji klinis terhadap anak yang mengalami bangkitan epileptik akut di Instalasi Rawat Darurat dan Rawat Inap Anak RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, pada bulan Oktober 2014 hingga April 2015. Subjek dikelompokkan menjadi kelompok yang mendapatkan midazolam IM atau diazepam rektal. Dinilai perbedaan interval waktu pemberian obat untuk menghentikan bangkitan epileptik dan efek samping dari kedua obat. Analisis statistik menggunakan log analisis rank.

Hasil: Didapatkan 66 subjek, 33 di setiap kelompok. Interval waktu rata-rata untuk henti bangkitan epileptik dengan midazolam IM adalah 45 detik, berbeda bermakna dengan kelompok diazepam rektal (180 detik). Tidak ditemukan efek samping yang signifikan pada kedua kelompok.

Diskusi: Midazolam IM efektif untuk menghentikan bangkitan epileptik pada anak dan dapat digunakan sebagai alternatif pada pasien anak dengan kesulitan rute IV atau rektal.

Kata kunci: Anak, bangkitan epileptik, intramuskular, midazolam

*Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. **Korespondensi:** prastiya_ig@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Bangkitan epileptik didefinisikan sebagai pelepasan neuronal paroksismal normal yang berhubungan dengan motorik, sensorik, autonom, atau perubahan perilaku. Hal ini diduga berasal dari ketidakseimbangan antara rangsang dan aktivitas penghambatan di otak. Bangkitan epileptik menempati peringkat ke-2 dari 10 keluhan neurologis anak dalam perawatan primer menurut data survei pediatrik.¹ Setiap tahun, sekitar 150.000 anak-anak dan remaja di Amerika Serikat akan datang ke tenaga medis untuk evaluasi dari bangkitan epileptik yang baru saja terjadi.²⁻³

Benzodiazepin merupakan obat pilihan untuk menghentikan bangkitan epileptik, termasuk status epileptikus.⁴ Rute diazepam rektal telah dipelajari dalam uji terkontrol dan telah terbukti efikasinya. Namun pemberian diazepam per-rektal (PR) dianggap kurang santun dan bervariasi penyerapannya. Walaupun mudah digunakan, namun diazepam PR juga memiliki beberapa kelemahan, yaitu penyerapan obat yang lambat, gangguan penyerapan oleh defekasi, serta durasi dan waktu paruh yang relatif singkat.⁵⁻⁶

Di sisi lain, akses intravena (IV) membutuhkan lebih banyak waktu karena sulit dilakukan saat pasien mengalami bangkitan. Midazolam adalah imidazobenzodiazepin dengan kemampuan sebagai obat penenang, anticemas, pelemas otot, dan antikonvulsan. Midazolam mempunyai efikasi lebih baik dari diazepam dengan mekanisme kerja yang lebih cepat, serta dapat diberikan secara IV, intramuskular (IM), bukal, maupun intranasal. Di antara golongan benzodiazepin, hanya midazolam yang memiliki karakteristik fisik-kimia dapat menyerap cepat pasca-injeksi IM.⁴

Welch melaporkan midazolam IM secara signifikan mengurangi aktivitas lonjakan gelombang dalam waktu 16,5 menit pasca-injeksi dan lebih baik dari lorazepam IV, tanpa laporan efek samping yang serius.⁷ Hal ini sesuai dengan kriteria pemilihan obat untuk manajemen bangkitan epileptik, yaitu obat harus cukup kuat sehingga memungkinkan digunakan dalam volume kecil, metode pemberian yang cepat, mudah, dan aman, serta harus memerlukan sedikit atau tidak ada pemantauan.⁴ Oleh karena itu midazolam IM dianggap memenuhi kriteria

dan berguna untuk penghentian bangkitan, namun dibutuhkan uji coba terkontrol untuk membuktikan keamanan dan kemanjurannya pada anak.

TUJUAN

Untuk menentukan efektivitas midazolam IM dibandingkan dengan diazepam PR untuk menghentikan bangkitan pada anak.

METODE

Penelitian uji klinis terhadap anak yang mengalami bangkitan epileptik akut di Instalasi Rawat Darurat dan Rawat Inap Anak RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, pada bulan Oktober 2014 hingga April 2015. Kriteria inklusi adalah anak berusia 1 bulan sampai 16 tahun yang sudah mendapat persetujuan dari orangtuanya untuk mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah jika terdapat depresi pernapasan, riwayat alergi terhadap benzodiazepin, status epileptikus, atau mengalami diare akut.

Setiap subjek ditatalaksana sesuai dengan manajemen protokol bangkitan. Anamnesis bangkitan sebelumnya dan obat antiepilepsi diperoleh dari anggota keluarga. Subjek dikelompokkan menjadi kelompok yang mendapatkan midazolam IM atau diazepam PR menggunakan sistem nomor komputerisasi acak. Dosis midazolam adalah 0,2mg/kgBB disuntikkan ke dalam otot vastus lateralis atau otot dorsogluteal, sedangkan diazepam dosis 0,5mg/kgBB diberikan per-rektal pada posisi berbaring. Waktu pengukuran langsung dilakukan menggunakan *stopwatch* saat antikonvulsan diberikan sampai bangkitan berhenti. Pasien diamati selama 1 jam setelah bangkitan untuk mengevaluasi efek samping. Efektivitas obat didefinisikan oleh berhentinya aktivitas bangkitan dalam waktu 5 menit. Jika bangkitan tidak berhenti selama 5 menit setelah midazolam IM atau diazepam PR, maka dikategorikan sebagai kegagalan pengobatan.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Kesehatan dan Etika Penelitian RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Semua data dianalisis dalam statistik parametrik. Normalitas data diuji dengan menggunakan uji Kolmogorov Smirnov. Median waktu perbandingan penghentian bangkitan antara kelompok dianalisis dengan menggunakan uji *log rank*. Nilai $p < 0,001$ dinyatakan signifikan. Analisis statistik didukung oleh SPSS 17 *for windows*.

HASIL

Didapatkan 66 subjek yang terdiri dari 33 subjek di setiap kelompok (Tabel 1). Karakteristik dasar kedua kelompok adalah homogen, yaitu mayoritas laki-laki dengan rentang usia 2 bulan hingga 12 tahun. Pada umumnya subjek mempunyai gizi baik, mengalami kejang umum, dan tanpa riwayat kejang sebelumnya.

Terdapat perbedaan yang signifikan dari penghentian bangkitan diantara kedua kelompok (<0,0001). Kelompok midazolam IM memiliki waktu yang lebih singkat (28,1-61,8 detik) untuk menghentikan bangkitan dibandingkan diazepam PR (67,4-292,5 detik). Didapatkan juga 5 subjek yang berhenti bangkitan selama lebih dari 5 menit (300 detik), yang dikategorikan sebagai kegagalan pengobatan (Tabel 2), mayoritas pada pemberian diazepam PR dan karena mengalami infeksi intrakranial, hingga mengalami status epileptikus.

kelompok. Hipoksia terjadi pada masing-masing 2 subjek yang menerima midazolam IM dan diazepam rektal, tanpa perlu tindakan intubasi.

PEMBAHASAN

Bangkitan epileptik dapat menyebabkan aktivitas otot berlebihan, menyebabkan metabolisme anaerobik dan kerusakan jaringan, serta meningkatkan metabolisme otak melebihi pasokan oksigen dan glukosa hingga terjadi iskemia otak dan kematian neuronal. Oleh karena itu, bangkitan harus dikontrol dengan cepat untuk meminimalkan kerusakan sistemik serta otak, sehingga merupakan tantangan terapi bagi tenaga medis.⁸⁻⁹

Antikonvulsan yang ideal harus aman, efektif, serta mudah didapatkan dengan mekanisme kerja yang cepat dan biaya yang minimal. Diazepam telah digunakan dalam manajemen epilepsi dan sindrom bangkitan lainnya selama empat dekade terakhir yang dapat mengontrol bangkitan hingga

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian (n=66)

Karakteristik	Midazolam Intramuskular n (%)	Diazepam Rektal n (%)	p
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	22 (66,7)	15 (45,5)	0,083
• Perempuan	11 (33,3)	18 (54,5)	
Usia¹⁻²			
Median (rentang) bulan	6 (2-144)	12 (2-132)	0,255
Status Gizi²			
• Gizi Buruk	3 (9,1)	0	0,215
• Gizi Kurang	3 (9,1)	2 (6,1)	
• Gizi Baik	25 (75,8)	29 (87,9)	
• <i>Overweight</i>	1 (3)	1 (3)	
• Obesitas	1 (3)	1 (3)	
Riwayat Kejang³			
• Ya	14 (42,4)	13 (39,4)	0,802
• Tidak	19 (57,6)	20 (60,6)	
Jenis Kejang³			
• Umum	25 (75,8)	27 (81,8)	0,547
• Fokal	8 (24,2)	6 (18,2)	

¹Data dalam median (bulan); ² uji Mann-Whitney; ³ uji *Chi-square*.

Penelitian ini juga mengevaluasi tolerabilitas midazolam IM dan administrasi diazepam rektal diamati dalam waktu 24 jam setelah dimulainya terapi. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian efek samping dan komplikasi antara dua

60-80%.⁶ Beberapa percobaan terkontrol telah menunjukkan keamanan dan keefektifan diazepam rektal yang diberikan oleh tenaga nonmedis di luar RS. Malu dkk melakukan studi efikasi lorazepam sublingual (SL) dibandingkan diazepam rektal.

Tabel 2. Kelompok Gagal Terapi (n=5)

Terapi	Waktu Henti Kejang (Detik)	Diagnosis	Status Epileptikus
Midazolam IM	400	Ensefalitis	Ya
Diazepam PR	452	Ensefalitis	Ya
Diazepam PR	400	Ensefalitis	Ya
Diazepam PR	367	Meningoensefalitis	Ya
Diazepam	360	Kejang Demam	Tidak

IM: intramuskular; PR: per-rektal.

Diazepam PR mempunyai keberhasilan terapi lebih baik dibandingkan lorazepam SL, yaitu dapat menghentikan kejang dalam waktu 10 menit terhadap 79% subjek, lorazepam SL hanya 56% subjek.¹⁰ Pada bangkitan akut pemberian obat secara IV atau diazepam PR biasanya memerlukan persiapan, tetapi mendapatkan akses IV pada anak bangkitan sangat sulit dan pemberian obat lewat dubur mungkin tidaklah praktis.

Midazolam, 1,4-imidazobenzodiazepin adalah benzodiazepin larut dalam air, yang menawarkan banyak keuntungan dibandingkan diazepam seperti kurangnya rasa sakit saat diinjeksi, onset lebih cepat, durasi pendek, kurangnya akumulasi, dan kurangnya metabolit aktif. Midazolam sangat lipofilik pada pH fisiologis, cepat didistribusikan ke jaringan dan sistem saraf pusat, serta memiliki onset yang sangat cepat secara IV. Midazolam hilang dari tubuh jauh lebih cepat daripada diazepam (T_{1/2} 30-56 jam) dan sebaliknya, midazolam tidak mempunyai metabolit yang bertahan lama.¹¹⁻¹⁴ Volume distribusi tidak berhubungan dengan usia atau jenis kelamin.¹¹

Dalam penelitian ini, midazolam IM efektif dalam mengendalikan bangkitan yang sama dengan penelitian lainnya. Waktu median untuk mengendalikan bangkitan adalah 42 detik, lebih cepat dari rerata waktu 66 detik oleh Momen dkk.⁸ Brigo melaporkan rerata waktu berhenti bangkitan untuk midazolam IM dalam kelompok yang mengalami aktivitas bangkitan yang berlangsung kurang dari 15 menit adalah 1 menit dan 38 detik.¹¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa midazolam IM lebih efektif daripada diazepam PR pada bangkitan akut anak. Hal ini konsisten dengan metaanalisis oleh McMullan dkk yang menyatakan bahwa midazolam dengan rute apapun lebih unggul dari diazepam

untuk kecepatan penghentian bangkitan.¹⁵ Silbergleit dkk menunjukkan bahwa pengobatan pra-RS dengan midazolam IM setidaknya sama efektifnya dengan lorazepam IV pada pasien dengan status epileptikus.¹⁶ Mencari akses IV pada pasien anak dengan bangkitan di lingkungan RS merupakan suatu tantangan dan membutuhkan waktu yang lama. Akses IM dapat diberikan lebih cepat dan lebih mudah dibandingkan IV. Welch dkk membandingkan midazolam IM lebih cepat menghentikan kejang pada anak pada kondisi sebelum masuk RS dibandingkan lorazepam IV.⁷

Dosis midazolam dan diazepam yang digunakan dalam percobaan ini konsisten dengan dosis yang paling efektif untuk tata laksana bangkitan yang dilaporkan dalam literatur. Welch memberi dosis 5mg midazolam IM untuk estimasi berat badan 13-40kg dalam menghentikan bangkitan dibandingkan dengan 2mg lorazepam IV.⁷ Portela dkk melaporkan midazolam dalam dosis 0,5mg/kg berpotensi menghentikan bangkitan pada anak dengan kejang yang masuk unit gawat darurat.¹¹ Uji coba ini menggunakan dosis 0,2mg/kg untuk midazolam IM dan dosis 0,5mg/kgBB untuk diazepam PR.

Tidak ada efek samping yang signifikan dicatat selama studi. Demikian pula tidak didapatkan hubungan antara dosis benzodiazepin dengan masalah pernapasan dan kebutuhan untuk intubasi endotrakeal. McMullan menyatakan bahwa depresi pernapasan adalah efek yang dapat diterima pada penggunaan benzodiazepin, dan studi metaanalisis ini menunjukkan bahwa midazolam aman seperti diazepam terkait dengan komplikasi pernapasan.¹⁵ Efikasi dan efek samping yang minimal dari midazolam intramuskular untuk menghentikan kejang di luar RS konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya.¹⁶⁻¹⁸

Sediaan diazepam rektal adalah 10mg dalam 2,5mL berharga sekitar Rp 35.000 di Indonesia, sedangkan biaya 10mg midazolam disiapkan dalam 1mL larutan dipasarkan oleh perusahaan produk khusus di Indonesia dengan harga Rp 50.000. Meskipun midazolam cenderung lebih mahal, mengingat diazepam rektal adalah penggunaan tunggal saja, nilai midazolam akan lebih murah bila digunakan berulang-ulang.

Kekurangan penelitian ini adalah bahwa midazolam IM digunakan untuk menghentikan semua tipe kejang, tidak spesifik untuk satu jenis kejang. Sangat sulit untuk mencari subjek yang masih dalam keadaan kejang sewaktu di instalasi gawat darurat. Etiologi memegang peran penting dalam proses kausa kejang. Dalam penelitian ini etiologi cukup bervariasi sehingga bisa merupakan faktor perancu penghentian kejang. Beberapa subjek pernah mendapatkan obat anti-epilepsi sebelumnya, namun tidak berbeda signifikan diantara dua grup.

KESIMPULAN

Midazolam IM efektif dan aman untuk menghentikan bangkitan pada anak. Kerjanya lebih cepat dari diazepam rektal, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk bangkitan akut pada pasien dengan kesulitan rute IV atau rektal. Terapi inovatif ini membuka kemungkinan khususnya dalam pengobatan darurat pediatrik dan perawatan pra-RS terutama di negara berkembang. Kemungkinan midazolam digunakan untuk manajemen pra-RS dengan praktisi medis lokal dan dokter umum cukup menjanjikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada M. Riza Kurniawan atas bantuannya untuk pengumpulan data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric epilepsy: an overview. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editor. *Pediatric neurology*. Edisi ke-5. London: Elsevier Saunders; 2012. h. 703-10.
2. Mwipopo EE, Akhtar S, Fan P, Zhao D. Profile and clinical characterization of seizures in hospitalized children. *Pan Afr Med J*. 2016;24:313
3. Sasidaran K, Singhi S, Singhi P. Management of acute seizures and status epilepticus in pediatric emergency. *Indian J Pediatr*. 2012;79(4):510-17.
4. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of status epilepticus in children. *J Clin Med*. 2016;13(5):47
5. Gunawan PI, Situmorang L, Nurrosalia, Pratamastuti D, Saharso D. Penggunaan midazolam intravena secara intranasal dalam tata laksana bangkitan pada anak. *Neurona*. 2016;33(3):208-213.
6. Momen AA, Malamiri RA, Nikkhah A, Jafari M, Fayezi A, Riahi K, dkk. Efficacy and safety of intramuscular midazolam versus rectal diazepam in controlling status epilepticus in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):149-54.
7. Welch RD, Nicholas K, Durkalsi-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, dkk. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*. 2015;56(2):254-62.
8. Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: refractory and super-refractory. *Neurol India*. 2017;65:S12-7.
9. Portela JL, Garcia PC, Piva JP, Barcelos A, Bruno F, Branco R, dkk. Intramuscular midazolam versus intravenous diazepam for treatment of seizures in the pediatric emergency department: a randomized clinical trial. *Med Intensiva*. 2015;39(3):160-6.
10. Malu CKK, Kahamba DM, Walker TD, Mukampungu C, Musalu EM, Kokolomani J, dkk. Efficacy of sublingual lorazepam versus intrarectal diazepam for prolonged convulsions in sub-saharan africa. *J Child Neurol*. 2014;29(7):895-902.
11. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinkka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: a systematic review with metaanalysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:325-36.
12. Trinkka E. Benzodiazepines used primarily for emergency treatment (diazepam, lorazepam and midazolam). Dalam: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editor. *The treatment of epilepsy*. Edisi ke-4. Oxford, Wiley and Blackwell; 2015. h. 431-46.
13. Trinkka E, Hofler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs*. 2015;75(13):1499-521.
14. Van Rongen A, Kervezee L, Brill M, Van Meir H, Den Hartigh J, Guchelaar HJ, dkk. Population pharmacokinetic model characterizing 24 hour variation in the pharmacokinetics of oral and intravenous midazolam in healthy volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(8):454-64.
15. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17(6):575-82.

16. Silbergerit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y dkk. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366(7):591-600.
17. Sctull-Leber E, Silbergerit R, Meurer WJ. Pre-hospital midazolam for benzodiazepine-treated seizures before and after the rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial: a national observational cohort study. *Plos one.* 2017;12(3):1-22.
18. Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: systematic review and meta-analysis. *Epilepsy reseach.* 2016;122:47-55.