

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KEJANG DEMAM

1. Pengertian

Kejang demam didefinisikan sebagai kejang yang berhubungan dengan demam yang tidak disebabkan oleh infeksi sistem saraf pusat atau gangguan elektrolit akut, riwayat dari kejang bukan karena demam.^{1,9,13} Terdapat beberapa perbedaan pendapat para ahli tentang umur penderita kejang demam. *International League Against Epilepsy* (ILAE) berpendapat bahwa, umur termuda penderita kejang demam 1 bulan. *The Consensus Development Panel on febrile convulsions* berpendapat, umur termuda berumur 3 bulan. Sedangkan *The American Academy of Pediatrics* (AAP) dan beberapa ahli lain umur termuda bangkitan kejang demam 6 bulan.⁴

Kejang demampada dibagi menjadi kejang demamsederhana atau kejang demam kompleks. Anak yang telah mengalami kejang demam sederhana, terdapat 4 potensi hasil buruk, yang secara teoritis dapat diubah oleh agen terapi yang efektif meliputi, 1) penurunan IQ, 2) peningkatan resiko epilepsi, 3) risiko kejang demam berulang, dan 4) kematian. Baik penurunan IQ, penurunan prestasi akademis, dan kelainan perilaku telah terbukti menjadi konsekuensi kejang demam berulang. Ellenberg dan Nelson mempelajari 431 anak-anak yang mengalami kejang demam dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal pembelajaran dibanding dengan kontrol.^{7,8} Dalam penelitian serupa oleh Verity et al, 5303 anak-anak dengan hasil tidak ada perbedaan dalam belajar pada kejang demam dibandingkan dengan anak kontrol, kecuali pada anak-anak yang mengalami kelainan neurologis sebelum kejang pertama mereka.^{13,14}

Kejang demam kompleks, memiliki durasi sangat panjang atau status epileptikus demam (didefinisikan sebagai kejang yang berlangsung lebih dari 30 menit) telah dikaitkan dengan prognosis epilepsi limbik, seperti yang ditunjukkan dari beberapa penelitian retrospektif serta dari data terakhir pada

model hewan. Beberapa peneliti telah menduga bahwa kejang demam yang lama dapat mengakibatkan defek kognitif pada sekelompok anak-anak.^{2,12,13} Kejang demam berkepanjangan atau berulang dapat meningkatkan resiko morbiditas neurologis (meliputi epilepsi, cacat neurologis atau gangguan perkembangan mental).⁹

2. Klasifikasi kejang demam

Kejang demam diklasifikasikan sebagai :¹⁵

- a. Kejang demam sederhana, dengan manifestasi:
 - 1) singkat (berlangsung kurang dari 15 menit).
 - 2) kejang tonik-klonik.
 - 3) terjadinya sekaligus dalam jangka waktu 24 jam, tidak ada tanda kejang fokal, dan dapat berhenti secara spontan.
- b. Kejang demam kompleks, dengan manifestasi:
 - 1) Berdurasi lebih lama (lebih dari 15 menit).
 - 2) Bersifat fokal.
 - 3) Multiple (berulang dalam penyakit demam yang sama selama periode 24-jam).

3. Epidemiologi

Kejang demam adalah gangguan kejang yang paling umum pada anak-anak,^{14,23} dengan kejadian di seluruh dunia sekitar 2% sampai 5%.²² Insiden kejang demam bervariasi berdasarkan lokasi geografis: insiden hingga 8,8% dan 14% telah dilaporkan masing-masing di Jepang dan Guam.²² Selain itu, insiden puncak kejang demam terjadi pada usia 18 bulan.²² Kebanyakan anak-anak mengalami kejang demam sederhana, tetapi kira-kira sepertiga dari kejang demam akan memiliki satu atau lebih dengan tipe kejang demam kompleks.^{25,26} Penelitian terhadap 428 anak-anak dengan kejang demam awal fitur yang kompleks didapatkan, terlihat di 35% dari anak-anak dan termasuk kejang fokal (16%), kejang berulang (14%), dan durasi berkepanjangan (yaitu, >10 menit, 13%).²⁶ Selain itu, 5% dari total

kelompok mengalami demam status epileptikus, didefinisikan sebagai kejang demam yang berlangsung 30 menit atau lebih lama.²⁶ Meskipun status demam epileptikus jarang terjadi, kejang ini menyumbang sekitar seperempat dari semua episode masa kanak-kanak status epileptikus. Meskipun kejang demam berhubungan dengan penyakit demam, sebagian besar kejang demam tidak terjadi pada timbulnya demam. Sebagai contoh, dalam sebuah kohort dari 347 anak-anak, Berges AL menemukan bahwa 21% anak-anak mengalami kejang dalam waktu 1 jam dari onset demam, sedangkan 57% anak-anak mengalami kejang antara 1 dan 24 jam setelah onset demam, dan 22% memiliki kejang demam mereka setelah lebih dari 24 jam demam diakui. Sebaliknya, bila dikaitkan dengan penyakit demam menyiratkan, 1 sampai 2 anak belum tentu demam pada saat kejang tetapi dapat kejang beberapa jam kemudian setelah demam.²⁷

4. Patofisiologi

Didalam otak manusia terdapat kurang lebih 10 milyar sel, terdiri dari sel neuron dan sel glia. Sel glia tersebut merupakan barier terhadap peningkatan ion K^+ , apabila terjadi aktivitas neuron yang mengakibatkan peningkatan ion K^+ ekstrasel, K^+ ekstrasel tersebut akan diserap oleh sel glia. Selain penyerapan kembali (reuptake) asam glutamat, sel glia dengan bantuan tenaga memiliki fungsi untuk mencegah terjadinya penimbunan asam glutamat ekstrasel. Peningkatan excitability neuron merupakan akibat dari terjadinya peningkatan asam glutamat ekstrasel.⁴

Perubahan konsentrasi ion intrasel dan ekstrasel oleh perubahan permeabilitas membran sel mengakibatkan terjadinya difusi melewati membran sel. Difusi ion melewati membran sel tersebut dipengaruhi oleh 1) perbedaan konsentrasi ion, 2) zat yang terlarut akan bergerak melewati membran sel dari konsentrasi tinggi ke rendah, 3) adanya potensial listrik melewati membran sel, 4) koefisien permeabilitas membrane, 5) perbedaan tekanan hidrostatik pada membran sel, dan 6) suhu tubuh.⁴

Perubahan konsentrasi ion intrasel dan ekstrasel tersebut mengakibatkan perubahan potensial membran. Perubahan potensial membran sel dapat disebut pula keadaan depolarisasi. Keadaan ini dapat mengakibatkan pintu voltase kanal ion Na^+ terbuka. Selisih potensial membran intrasel dan ekstra sel dapat semakin besar bila semakin banyak ion Na^+ yang masuk kedalam sel.⁴

Perubahan potensial membran dapat berakibat adanya potensial aksi. Potensial aksi adalah aktivitas listrik mendadak dari sel neuron. Potensial aksi tersebut memiliki pengaruh terhadap pintu voltase kanal ion pada membran sel. Potensial aksi yang terjadi dihantarkan menuju ke ujung akson, mengakibatkan vesikel di ujung akson pecah dan neurotransmitter terlepas keluar ke celah sinaps. Neurotransmitter di celah sinaps tersebut dapat bersifat eksitator seperti asam glutamat, asetilkolin dan serotonin ataupun inhibitor seperti gamma aminobutyric acid (GABA). Masing-masing dari sifat neurotransmitter tersebut kemudian ditangkap oleh reseptor yang sesuai pada membran sel postsinaps.⁴

Neurotransmitter asam glutamat dan asetilkolin merupakan neurotransmitter yang memerankan mekanisme eksitasi. Rangsangan asam glutamat direspon oleh respon ionotropik post sinapsis dan mengakibatkan pintu voltase kanal ion Na^+ dan Ca^{++} terbuka, sehingga ion Na^+ dan Ca^{++} masuk kedalam sel. Masuknya Na^+ dan Ca^{++} mengakibatkan membran sel neuron postsinaps mengalami depolarisasi. Perubahan potensial membran yang tersebut apabila melewati nilai ambang letup yaitu berkisar antara -40 mV sampai -60 mV akan mengakibatkan potensial aksi di neuron postsinapsis. Asam glutamat yang direspon oleh reseptor metabotropik mengakibatkan fosfolipase C teraktivasi di plasma membran, yang kemudian memicu terjadinya pemecahan fosfatidil inositol difosfat (P1 P2) menjadi inositol trifosfat (IP 3) dan diacyl glyserol. Inositol trifosfat menyebabkan mobilisasi ion Ca^{++} dari dalam retikulum endoplasma keluar ke plasma intrasel.

Rangsangan pada sel neuron didaerah postsinap dapat mengalami sumasi, fasilitasi, oklusi, reverberating. Sumasi adalah peristiwa penjumlahan *excitatory postsynaptic potensial* (EPSP) yang mengakibatkan nilai ambang yang lemah menjadi kuat dan mencapai nilai ambang letup, sehingga dapat menimbulkan potensial aksi di membran sel neuron postsinapsis. Fasilitasi adalah peristiwa tercapainya nilai ambang letup walaupun rangsangan tersebut lemah, akibat adanya rangsangan lain. Oklusi yang merupakan kebalikan peristiwa dari fasilitasi. Reverberating merupakan peristiwa berlipat gandanya rangsangan pada neuron postsinapsis akibat rangsangan terus-menerus, berulang-ulang dari tempat yang sama atau berlainan terhadap neuron postsinapsis.⁴

Rangsangan asetilkolin berasal dari presinaps di neuromuskular junction direspon oleh reseptor dihidropirin (DHP) yaitu kanal voltase-sensitif ion Ca^{++} yang terdapat pada T tubulus pada plasma membran sel otot, dan berhubungan dengan retikulum endoplasma (SER). Rangsangan tersebut mengakibatkan keluarnya ion Ca^{++} dari retikulum endoplasma. Ion Ca^{++} tersebut kemudian berikatan dengan troponin sehingga terjadi interaksi antara miosin dengan filamen. Interaksi antara miosin dengan filament tersebut dapat menghasilkan kontraksi otot. Hasil kerja pompa Ca^{++} mengakibatkan ion Ca^{++} kembali masuk ke retikulum endoplasma dan terjadi penurunan konsentrasi Ca^{++} di dalam plasma. Kadar Ca^{++} yang rendah di dalam plasma menyebabkan terjadinya hambatan interaksi miosin dengan filamen aktin oleh troponin-tropomiosin kompleks, sehingga otot kembali relaksasi.⁴

Mekanisme inhibisi diperankan oleh neurotransmitter Gamma Aminobutyric Acid (GABA). Neurotransmitter GABA dihasilkan oleh neuron GABAnergik di presinaps, dengan bantuan enzim glutamic acid decarboxylase (GAD). Neurotransmitter Gamma Aminobutyric Acid (GABA) yang di respon oleh reseptor GABA-A mengakibatkan pintu kanal ion Cl^- terbuka, sehingga permeabilitas membran sel terhadap Cl^- meningkat. Neurotransmitter Gamma Aminobutyric Acid (GABA) yang

direspons oleh reseptor GABA-B mengakibatkan pintu kanal ion K^+ terbuka, sehingga permeabilitas membran sel terhadap K^+ meningkat. Hiperpolarisasi membran sel post sinapsis dapat terjadi bila neurotransmitter Gamma Aminobutyric Acid (GABA) direspons oleh kedua reseptor GABA-A dan GABA-B yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran sel terhadap Cl^- dan K^+ . Keadaan hiperpolarisasi mengakibatkan hambatan terhadap timbulnya potensial aksi di postsinapsis.⁴

Bangkitan kejang dapat terjadi apabila 1) adanya depolarisasi membran, 2) mekanisme eksitator lebih dominan dibanding inhibitor. (eksitator > inhibitor).⁴

5. Faktor risiko

Kejang demam dapat terkait dengan tiga unsur meliputi:

a. Umur

Terdapat beberapa paham mengenai umur termuda penderita kejang demam. *International League Against Epilepsy* (ILAE) menyebutkan bahwa, umur termuda penderita kejang demam pada usia 1 bulan. *The American Academy of Pediatrics* (AAP) dan beberapa ahli lain mendefinisikan umur termuda bangkitan kejang demam pada usia 6 bulan.^{4,8,25,26} Konferensi Konsensus *National Institutes of Health* (NIH) mendefinisikan bahwa kejang demambiasanya terjadi antara umur 3 bulandan5 tahun.²⁷ Uraian tersebut diatas berhubungan dengan masa *developmental window* yaitu terkait dengan fase perkembangan anak. Anak dengan fase perkembangan, memiliki *threshold* (stimulasi paling rendah untuk menimbulkan depolarisasi) yang rendah. Mekanisme homeostatis ion yang selalu berubah selama perkembangan otak mengakibatkan mekanisme eksitabilitas neuron lebih tinggi dibandingkan otak yang sudah matang. Atas dasar tersebut anak mudah terjadi kejang demam pada masa perkembangan otak. Masa perkembangan otak tersebut yaitu pada waktu anak berumur kurang dari 2 tahun.^{6,31}

b. Demam

Kejang demam dapat diartikan kejang yang diikuti penyakit demam atau pastidemam. Kejang dapat terjadi pada awal penyakit, namun dapat pula terjadi selama atau setelah demam.^{37,38} Penyebab tersering terjadinya demam pada anak adalah infeksi. Suhu tubuh yang meningkat diakibatkan oleh respon thermostat hipotalamus terhadap lipopolisakarida bakteri, serpihan protein dari lekosit dan degerasi jaringan. Suhu tubuh yang meningkat tersebut merespon kanal ion, metabolisme seluler serta produksi ATP, dan berpengaruh pada nilai ambang kejang dan eksitabilitas neuron. Ketika tubuh anak mengalami demam, kenaikan satu derajat celsius akan meningkatkan metabolisme karbohidrat 10-15%, dengan adanya demam tinggi berakibat terjadinya hipoksi jaringan termasuk jaringan otak. Normalnya molekul glukose menghasilkan 38 ATP, namun dengan adanya hipoksi jaringan, glukose hanya menghasilkan 2 ATP, dan mengakibatkan kurangnya energi. Kurangnya energi tersebut menyebabkan sel glia kekurangan energi untuk reuptake asam glutamat, dan mengganggu fungsi normal dari pompa Na^+ .^{5,29} Dengan demikian kadar ion Na^+ di intrasel akan meningkat, dan timbunan asam glutamat ekstrasel. Timbunan asam glutamat ekstrasel tersebut akan meningkatkan permeabilitas terhadap ion Na^+ dan kadar ion Na^+ akan semakin meningkat. Demam sendiri dapat berdampak pada peningkatan mobilitas dan benturan ion terhadap membran sel, sehingga mempermudah masuknya ion Na^+ kedalam sel. perubahan kadar ion Na^+ di intrasel dan ekstrasel mengakibatkan perubahan potensial membran sel neuron,^{5,31} dan berdampak membran sel dalam keadaan depolarisasi. Demam dapat pula berdampak pada kerusakan neuron GABA-ergik, yang mengakibatkan fungsi inhibisi terganggu.^{6,33}

Cut-off points suhu tubuh pada kejang demam belum diketahui secara pasti. Secara umum suhu tubuh dikatakan demam bila lebih dari 38°C rektal.^{35,36} Kesulitan untuk mengambil dan merekam suhu anak-anak ketika kejang demam terjadi menyebabkan tidak ada data yang

mendukung tentang kejadian kejang di kala kenaikan suhu, atau ketika suhu mencapai puncak. Hal ini mengakibatkan ketidakjelasan batas bawah demam dimana akan sulit untuk membuat diagnosis dari kejang demam, beberapa studi mengutip 38°C dan yang lainnya, 38,4°C.³⁹ puncak dari demam berhubungan dengan kejang demam berulang.^{10,37,40} anak-anak dengan kejang demam relatif rendah (38,9°C) cenderung menyajikan kejang awal dengan fitur fokal atau diulang dalam penyakit yang sama.⁴¹ Antipiretik belum terbukti mengurangi risiko kejang demam,⁴² menunjukkan bahwa bukan demam itu sendiri yang menyebabkan kejang demam. Studi awal pada anak-anak muncul untuk mendukung hipotesis bahwa pengaktifan jaringan sitokin memiliki peran dalam patogenesis kejang demam,^{10,43} tetapi arti patologis atau klinis yang tepat dari pengamatan ini masih belum jelas.

c. Faktor predisposisi bangkitan kejang demam

1) Riwayat keluarga

Literatur menggambarkan genetika kejang demam itu luas, terus berkembang, dan rumit, yang mencerminkan kompleksitas gangguan tersebut. Risiko berkembangnya kejang demam lebih tinggi pada beberapa keluarga.⁶ Riwayat keluarga positif untuk kejang demam dapat diperoleh pada 25-40% pasien dengan kejang demam. Frekuensi kambuhan kejang demam dengan adanya riwayat pada saudara kandung berkisar dari 9% sampai 22%. Studi menunjukkan tingkat kesesuaian yang lebih tinggi di monozygot dari pada kembar dizygot yang mendukung kontribusi genetik. Studi pengelompokan keluarga menunjukkan dua kali lipat risiko pada anak-anak ketika kedua orang tua, daripada satu orang tuanya riwayat kejang demam.¹⁰

Sebuah etiologi poligenik diteliti dalam beberapa keluarga, di samping mengamati pola pewarisan autosomal dominan pada orang lain. Satu studi menemukan pola warisan yang berbedanya tergantung pada apakah pasien menderita kejang demam berulang. Sebuah riwayat

keluarga positif kejang demam adalah salah satu faktor risiko utama untuk demam kejang kekambuhan, jika kerabat tingkat pertama yang terkena, risiko kekambuhan meningkat dan akan naik hingga 80%, frekuensi kekambuhan kejang demam adalah fitur fenotipe penting anak-anak dengan tipe familial kejang demam. Peningkatan jumlah gen diidentifikasi untuk gangguan epilepsi, tetapi tidak ada gen untuk kejang demam khusus telah diidentifikasi sampai sekarang.^{48,49}

Sebuah studi berbasis populasi besar 2609 kerabat (orang tua, saudara, anak, keponakan, dan saudara tiri) dari 421 anak-anak dengan kejang demam diselidiki untuk risiko untuk pengembangan kejang demam pada saudara kandung. Serta sering kejang berulang, kejang kompleks dalam penderita dikaitkan dengan peningkatan risiko kejang demam pada saudara kandung, yang mungkin menunjukkan bahwa kejang kompleks berhubungan riwayat keluarga.^{48,49}

2) Jenis kelamin

Terlepas dari hasil studi atau keterangan dari desain eksperimental, anak laki-laki secara konsisten muncul dengan frekuensi yang lebih tinggi kejang demam. Rasio kejadian anak laki-laki dibandingkan dengan perempuan berkisar dari 1,1:1 sampai 2:1. Namun, beberapa studi besar menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan atas dasar jenis kelamin. Studi *National Collaborative Perinatal Project* (NCP) menunjukkan kejang demam lebih sering terjadi pada anak laki-laki hanya di kalangan kulit hitam. Kejadian kejang demam kompleks tidak berkaitan dengan gender. Dasar biologis untuk perbedaan spesifik gender dalam kerentanan kejang demam, atau anak laki-laki berkontraksi lebih saat demam dan oleh karena itu berada pada risiko yang lebih besar, belum dapat dijelaskan secara pasti.⁴⁴

Perbedaan gender dalam proliferasi sel, diferensiasi, dan kelangsungan hidup,^{5,45} telah dikaitkan dengan peran hormon dalam neurogenesis.^{5,46} Bukti juga ada perbedaan

gender dalam kerentanan kejang. Pria yang ditemukan lebih rentan terhadap kejang globus temporalis seperti karena tingginya kadar testosteron. Setelah administrasi konvulsan N-methyl-D-aspartat, tikus jantan menunjukkan aktivitas kejang lebih parah daripada tikus betina.⁵

3) Kehamilan dan persalinan

Kehamilan maupun persalinan terkait dengan pematangan otak maupun jejas pada otak akibat prematuritas maupun proses persalinan. Anak-anak dengan kejang demam lebih cenderung terdapat riwayat primigravida, berjenis kelamin laki-laki, dan lahir kecil untuk usia kehamilan normal, memiliki durasi kehamilan pendek, dan memiliki berat badan lahir rendah. Riwayat kehamilan kurang bulan dan bayi memiliki berat lahir rendah berhubungan dengan terjadinya hipoksi otak pada saat dilahirkan. Hipoksi otak akan mengakibatkan metabolisme tubuh menjadi anaerob dan menghasilkan energi rendah dan memproduksi asam laktat.⁴ Bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram berisiko 3,4%. Bayi lahir preterm berisiko 3 kali untuk terjadi kejang demam dibanding bayi lahir aterm.⁴

Risiko untuk kejang demam berhubungan dengan paparan asap rokok, alkohol, dan kopi pada masa kehamilan. Terdapat penemuan bahwa adanya sedikit peningkatan risiko untuk anak-anak yang terkena 10 atau lebih rokok per hari (RR: 1,25, 95% CI: 1,04-1,66; $p < 0,05$).⁵⁰

4) Gangguan perkembangan otak sebagai faktor risiko kejang demam.

Fase perkembangan otak merupakan fase yang rawan apabila mengalami gangguan, yang berakibat terjadi keterlambatan dalam perkembangan anak dan bangkitan kejang. Penelitian sebelumnya ditemukan sebanyak 3,7% penderita keterlambatan perkembangan mengalami bangkitan kejang demam, sedangkan anak normal sebagai kontrol didapatkan 0,4% ($p < 0,05$). Gangguan perkembangan otak

tersebut dapat diakibatkan oleh gangguan perkembangan otak intrauteri yang bermanifestasi menjadi keterlambatan perkembangan anak.⁴

5) Infeksi yang menyertai

Meskipun penyebab utama untuk jenis kejang belum diakui, Infeksi bakteri dan virus dianggap sebagai faktor yang signifikan.¹⁸ Penyakit virus adalah beberapa penyebab penting bagi penyakit demam hadir dalam bentuk diare, muntah, infeksi akut saluran pernapasan atas (URI), otitis media akut, infeksi kemih dan pencernaan.¹⁹ Kejang demam akibat infeksi saluran pernapasan bagian atas terutama di mana penyebabnya tidak diketahui atau bakteri pada paruh pertama abad kedua puluh.²⁰ Infeksi virus jarang diakui. Penelitian yang lebih baru menunjukkan sebagian besar disebabkan infeksi faring oleh virus. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa infeksi penyebab paling sering di negara-negara lain adalah otitis media. Otitis media jauh lebih sedikit terlihat dalam praktek dengan anak-anak yang menderita kejang demam. Karena hasil yang bertentangan dari penelitian sebelumnya mengenai faktor penyebab kejang demam dan karena geografis.^{18,21}

Infeksi virus memainkan peran dalam etiologi kejang demam yang berhubungan dengan tingkat demam yang melebihi ambang batas suhu kejang individu dan tingkat yang lebih tinggi sitokin. Penyebab utama pada kejang demam dapat meliputi, *Human Herpes Virus 6*, *Herpes Simplex Virus* dan *Virus Influenza A*, *B*. Infeksi bakteri jauh lebih sedikit diindikasikan sebagai etiologi yang mendasari kejang demam. Dalam kebanyakan kasus, sumber infeksi mudah ditemukan oleh anamnesis telitid dan pemeriksaan fisik. Namun, dokter tidak berbagai pandangan yang sama tentang menggunakan data paraklinik sebagai kriteria diagnostik untuk kejang demam. Beberapa pedoman diagnosis telah ditunjukkan untuk

mendiagnosis kejang demam pada anak-anak. Diukur pada semua anak demam rumit. *American Academy of Pediatrics* menganggap tes darah (sediaan darah tepi dan laju endap darah) sebagai cara untuk menemukan sumber infeksi demam, bukan prosedur rutin untuk mengevaluasi kejang demam.⁵³

Konsep kejang mengubah hitung leukosit perifer didasarkan pada temuan sebelumnya. Umumnya, mekanisme stres, yang mungkin timbul dari kejang, dapat meningkatkan jumlah leukosit. Dalam penelitian pada hewan uji, stres pada hewan uji terjadi akibat redistribusi leukosit, sehingga terjadi peningkatan jumlah leukosit darah, telah dibuktikan. Pada pasien dewasa, kejang tanpa demam tahan lama berhubungan dengan leukositosis perifer. Namun, penelitian lain tidak menunjukkan perubahan jumlah leukosit setelah kejang berkepanjangan.

Diagnostik leukositosis perifer pada anak dengan kejang demam yang tahan lama belum jelas. Menurut studi sebelumnya pada anak dengan kejang demam, leukositosis didefinisikan sebagai jumlah leukosit $15,0 \times 10^9$ sel/l.⁵⁴

Kejang demam sering dipicu oleh kenaikan suhu tubuh yang berlangsung dengan pesat. Kejang demam kadang-kadang mendahului timbulnya demam. Oleh karena itu pirogen endogen, yang dilepaskan selama tahap awal infeksi, berkontribusi terhadap pengembangan kejang demam. Kontribusi interleukin-1 (IL-1) pada penelitian kejang demam pada model tikus dewasa menunjukkan bahwa respon leukosit terhadap infeksi virus meningkat pada pasien yang mengalami kejang demam.⁵⁵

6) Kadar elektrolit, zinc, zat besi darah

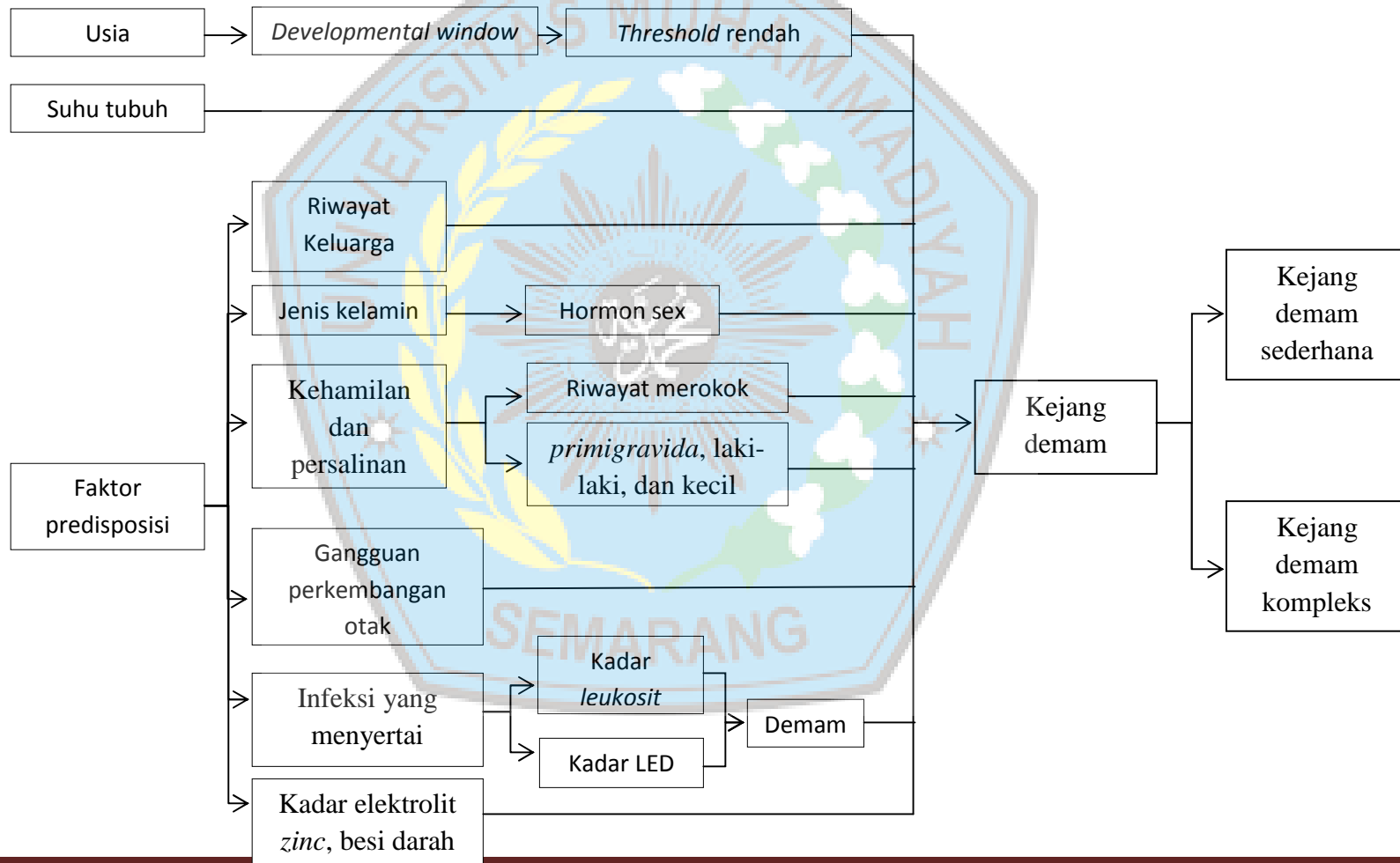
Demam dapat berpengaruh pada kadar Na^+ darah dan bangkitan kejang demam. Bangkitan kejang demam kompleks lebih banyak

ditemukan pada penurunan kadar Na^+ darah. Sebanyak 52% penderita kejang demam memiliki kadar Na^+ darah kurang dari 135 mM.⁴

Zat besi merupakan zat yang berhubungan dengan enzim monoamin oksidase, keduanya berperan dalam proses degradasi berbagai neurotransmitter dan energi untuk biosintesis GABA untuk mekanisme inhibisi.⁴ Zinc merupakan mikronutrien yang memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan, respon sistem kekebalan tubuh, aktivitas enzim organ yang berbeda, protein dan metabolisme sel, fungsi saraf, transmisi impuls saraf dan hormon release. Kemungkinan peran defisiensi zinc dalam memprovokasi kejang demam telah dilaporkan dalam studi yang berbeda, Zinc merangsang aktivitas kinase piridoksal, enzim yang memodulasi tingkat GABA.⁵² AsamGammaaminobutyric(GABA) merupakan neurotransmitter inhibisi penting. Zinc memiliki efek regulasi pada dekarboksilase asam glutamat dan sintesis GABA.⁵¹ Selain itu, zinc secara signifikan mengurangi keparahan penyakit dan durasi demam pada anak dengan pneumonia dan diare dengan aktivasi kekebalan *enhancing T-cells*. Uraian diatas menunjukkan bila kadar seng, besi dan elektrolit serum rendah dapat menurunkan nilai ambang terhadap kejang dan meningkatkan eksitabilitas membran sel neuron.^{51,52}

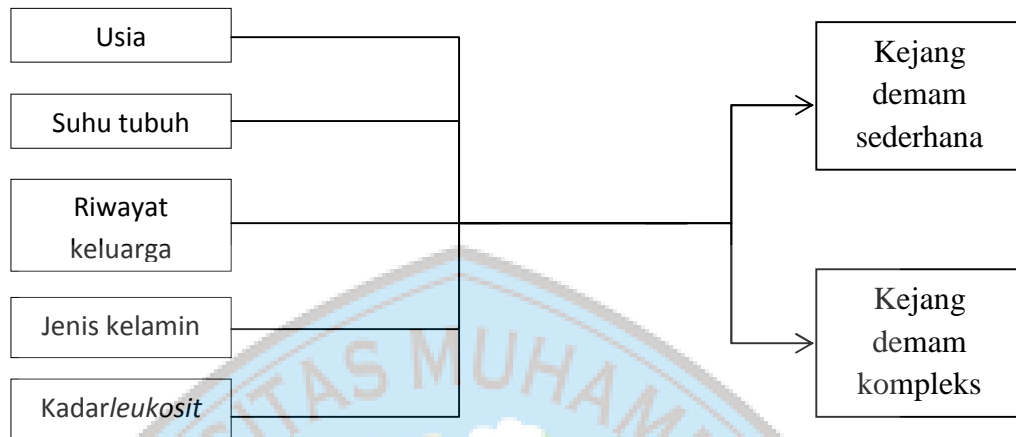
B. Kerangka Teori

Gambar 2.1. Kerangka Teori



C. Kerangka konsep

Gambar 2.2. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan yang bermakna dari faktor risiko usia pada kejang demam sederhana dan kompleks.
2. Terdapat perbedaan yang bermakna dari faktor risiko suhu tubuh pada kejang demam sederhana dan kompleks.
3. Terdapat perbedaan yang bermakna dari riwayat keluarga pada kejang demam sederhana dan kompleks.
4. Terdapat perbedaan yang bermakna dari jenis kelamin pada kejang demam sederhana dan kompleks.
5. Terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar leukosit darah pada kejang demam sederhana dan kompleks.