

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kejang demam adalah kejang yang disertai dengan demam (suhu 100,4°F atau 38°C) tanpa didapatinya infeksi intrakranial dan gangguan lain di dalam otak.¹ Kejang demam merupakan kejang yang umum pada anak dimana 2% - 5% terjadi pada semua anak dibawah umur 5 tahun.²

Insidensi dan prevalensi kejang demam pada setiap negara berbeda-beda. Amerika Serikat dan Eropa Barat, kejang demam terjadi 2% - 5%. Insiden kejang demam di Asia lebih tinggi dua kali lipat bila dibandingkan di Amerika Serikat dan Europe Barat, di Jepang terjadi 5% - 10%, India 7% - 10%, dan bahkan Guan mencapai hingga 14%.³ Para ahli berbeda pendapat tentang usia penderita saat terjadi bangkitan kejang demam. Ikatan Dokter Anak Indonesia mengemukakan usia tersering anak mengalami kejang demam 6 bulan sampai 5 tahun. Puncak insidensi antara 18 bulan, 4% kejang demam terjadi sebelum 6 bulan dan 6% terjadi setelah 3 tahun.^{3,4,5,6}

Hemoglobin adalah komponen sel darah merah terdiri dari protein kaya akan zat besi, berperan sebagai pengangkut oksigen dalam pembuluh darah.⁷ Keadaan dimana jumlah sel darah merah atau konsentrasi hemoglobin pengangkut oksigen dalam darah tidak mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh dapat menyebabkan seseorang mengalami anemia. Rujukan *cut-off point* anemia pada masing-masing umur berbeda, kadar hemoglobin dibawah dari 11 gr/dL untuk usia dibawah 5 tahun.^{8,9}

Angka kejadian anemia di Indonesia mencapai 21,7% secara nasional, dengan karakteristik kelompok umur 12 – 69 bulan 28,1%, umur 5 – 14 tahun 26,4%, dengan karakteristik jenis kelamin laki-laki lebih rendah yaitu 18,4% dan perempuan 23,9%.⁸ Diperkirakan setengah dari jenis anemia merupakan anemia defisiensi zat besi.¹⁰ Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia prevalensi anemia defisiensi

besi pada balita mencapai 25%-35%.¹ Insidensi anemia defisiensi besi mencapai 40,5% pada balita dan 47,2% pada usia anak sekolah.²

Hasil penelitian sebelumnya oleh Abdul Khanis di Semarang pada Agustus 2009 sampai Januari 2010 terhadap anak terdapat adanya perbedaan yang bermakna pada kejadian penurunan kadar hemoglobin antara kelompok kejang demam (kasus) dengan demam tanpa kejang (kontrol) ($p < 0,001$).³ Sejalan dengan penelien Abdul Khanis, hasil penelitian Yulia Dasmayanti yang dilakukan di Aceh juga menemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar hemoglobin dengan kejang demam ($p < 0,001$).⁴

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan di dapat jumlah data penderita yang mengalami kejang demam pada periode Januari 2012 sampai Juni 2016 sebanyak 308 penderita.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut, tentang “ Hubungan Kadar Hemoglobin dengan kejang demam pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan”.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan kejang demam pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan?

1.3. Hipotesis

Kadar hemoglobin yang rendah menyebabkan kejang demam pada anak.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar hemoglobin dengan kejang demam pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.

1.4.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui usia dan jenis kelamin dari sampel penelitian yang mengalami demam disertai kejang dan yang tidak disertai kejang di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.
- b. Untuk mengetahui distribusi kadar hemoglobin anak yang mengalami demam disertai kejang dan yang tidak disertai kejang di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Sebagai referensi ilmiah tentang hubungan kadar hemoglobin dengan kejang demam pada anak di perpustakaan kampus.
2. Bagi pembaca, sebagai bahan pustaka dan kajian manambah wawasan dan pengetahuan.
3. Bagi peneliti, manambah pengetahuan dan wawasan baru mengenai topik hubungan kadar hemoglobin dengan kejang demam pada anak di Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kejang Demam

2.1.1. Definisi

Kejang demam adalah kejang yang paling umum dari gangguan kejang pada masa anak-anak pada usia tertentu yang terkait dengan demam 38°C atau lebih tinggi yang disebabkan oleh proses ekstrakranium. Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia dan *American Academy of Pediatrics* kejang demam umumnya terjadi pada anak usia 6 bulan sampai 5 tahun.^{5,6-8}

Definisi kejang demam menurut *International League Against Epilepsy Commission on Epidemiology and Prognosis* adalah kejang yang terjadi pada anak-anak setelah umur 1 bulan, berkaitan dengan demam dan penyakit yang tidak disebabkan karena infeksi pada susunan saraf pusat, gangguan metabolik dan elektrolit, epilepsi atau kejang tanpa provokasi sebelumnya.⁹

2.1.2. Etiologi

Penyebab terjadinya kejang demam diakibatkan oleh suhu tubuh yang tinggi yaitu demam itu sendiri, yang disebabkan oleh berbagai sebab terutama infeksi bakteri atau paling sering oleh infeksi viral pada saluran pernapasan atas seperti tonsilitis atau faringitis (38%), otitis media (23%), pneumonia (15%), gastroenteritis (7%), roseola infantum (5%), dan penyakit tidak menular (12%). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Lumbantobing di Jakarta, penyebab demam pada 232 dari 297 penderita dapat ditentukan, sesuai dengan tabel di bawah ini. Pada penderita kejang demam pada penelitian tersebut, insiden tonsilitis atau faringitis, otitis media akut, dan gastroenteritis cukup tinggi, yaitu 34%, 31%, dan 27%.⁷

Tabel 2.1 Penyebab demam pada 297 penderita kejang demam⁷

Penyebab demam	Jumlah Penderita
Tonsilitis dan/atau faringitis	100
Otitis media akut (radang liang telinga tengah)	91
Enteritis/gastroenteritis (radang saluran cerna)	22
Enteritis/gastroenteritis disertai dehidrasi	44
Bronkitis (radang saluran nafas)	17
Bronkopneumonia (radang paru dan saluran nafas)	38
Morbili (campak)	12
Varisela (cacar air)	1
Dengue (demam berdarah)	1
Tidak diketahui	66

2.1.3. Klasifikasi

Kejang demam dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kejang demam sederhana dan kejang demam kompleks.^{10,11,12} Kejang demam sederhana adalah kejang motorik umum mayor yang berlangsung kurang dari 15 menit dan hanya terjadi satu kali dalam kurun waktu 24 jam pada anak normal secara neurologis maupun perkembangan. Kejang demam kompleks adalah kejang dengan tanda-tanda fokal, berlangsung lebih dari 15 menit, sebelumnya memiliki gangguan neurologis, dan kejang terjadi lebih dari satu kali dalam satu kejadian demam.^{12,13} Sebagian besar kejang demam berupa kejang demam sederhana sekitar 67% dan kejang demam kompleks sekitar 35%.^{14,15}

Tabel 2.2 Karakteristik kejang demam sederhana dan kompleks^{12,13}

No	Klinis	KD sederhana	KD kompleks
1	Durasi	< 15 menit	15 menit
2	Tipe kejang	Umum	Umum/fokal
3	Berulang dalam satu episode (24 jam)	1 kali	>1 kali
4	Defisit neurologis	-	±

5	Riwayat keluarga kejang demam	±	±
6	Riwayat keluarga kejang tanpa demam	±	±
7	Abnormalitas neurologis sebelumnya	±	±

2.1.4. Epidemiologi

Kejang demam terjadi 2-5% pada anak-anak di usia 6 bulan sampai 5 tahun.⁵ Puncak insidensi terjadi antara usia 18 bulan.¹⁶ Insiden kejang demam menurun setelah 4 tahun dan jarang setelah anak usia diatas 7 tahun.¹⁷ Kejang demam lebih sering terjadi pada populasi Asia dimana lebih tinggi dua kali lipat insidensinya dibandingkan Amerika Serikat dan Eropa Barat 2% – 5%, di Jepang 5% - 10%, India 7% - 10%, dan Guan merupakan prevelensi yang tertinggi hingga mencapai hingga 14%.¹⁴ Berdasarkan penelitian Lumbantobing, kejang demam sedikit lebih sering terjadi pada laki-laki dengan perbandingan 1,25 : 1.⁷

2.1.5. Faktor Resiko

Kejang demam dapat terjadi karena beberapa faktor resiko, yaitu:

a. Faktor Genetik

Cara pewarisan sifat genetik terkait dengan kejang demam belum dapat dipastikan. Anak dengan riwayat keluarga kejang demam dapat ditemukan pada 25%-40% kasus anak kejang demam. Apabila kedua orangtua dengan riwayat kejang demam memiliki risiko timbulnya bangkitan kejang demam sebesar 59%-64%, apabila salah satu orangtua memiliki riwayat kejang demam risiko timbulnya kejang demam sebesar 20%-22% dan apabila kedua orangtua tidak memiliki riwayat kejang demam risiko terjadinya bangkitan kejang demam sebesar 9%. Anak dengan kembar monozigot (56%) lebih sering terjadi bangkitan kejang demam dibandingkan dengan kembar dizigot (14%). Pada anak dengan kejang demam yang pertama, risiko untuk terjadi kejang demam pada saudara kandungnya berkisar 10%-45%.^{7,18,19}

b. Demam

Kejang demam adalah kejang yang terjadi pada suhu tubuh yang tinggi.⁷ Adanya kenaikan suhu tubuh merupakan syarat terjadinya kejang demam. Disebutkan demam apabila didapati hasil pengukuran suhu tubuh 38°C dan penyebab tersering demam pada anak dikarenakan infeksi terutama virus (80%). Pada infeksi terjadi karena reaksi dari lipopolisakarida bakteri, serpihan protein dari leukosit dan degenerasi jaringan terhadap *thermostat hipotalamus*. Interleukin-1 dan prostaglandin sebagai pirogen endogen berperan terhadap kenaikan suhu di otak dan eksitabilitas neuron serta nilai ambang kejang. Anak yang sering mengalami demam dengan suhu tubuh yang tinggi memiliki resiko yang semakin besar untuk terjadinya bangkitan kejang.^{5,20,21}

Perubahan kenaikan suhu tubuh berpengaruh terhadap nilai ambang kejang dan eksitabilitas neural karena kenaikan suhu tubuh berpengaruh pada kanal ion, metabolisme seluler, dan produksi ATP. Demam menyebabkan peningkatan kecepatan reaksi-reaksi kimia. Pada keadaan demam, kenaikan 1°C akan mengakibatkan peningkatan metabolisme basal 10%-15% dan kebutuhan oksigen 20%. Akibat keadaan tersebut, reaksi-reaksi oksidasi berlangsung lebih cepat sehingga oksigen lebih cepat habis dan mengakibatkan terjadinya keadaan hipoksia jaringan dan otak. Hipoksia menyebabkan peningkatan kebutuhan glukosa dan oksigen serta terganggunya berbagai transpor aktif dalam sel sehingga terjadi perubahan konsentrasi ion natrium. Perubahan konsentrasi ion natrium intrasel dan ekstrasel tersebut akan mengakibatkan perubahan potensial membran sel neuron sehingga membran sel dalam keadaan depolarisasi. Di samping itu, demam dapat merusak GABA-ergik sehingga fungsi inhibisi terganggu.^{22,23}

Bangkitan kejang demam terbanyak terjadi pada kenaikan suhu tubuh sekitar 38.9°C-39.9°C. Suhu tubuh 39.4°C bermakna

menimbulkan kejang dibanding suhu tubuh 38.8°C.²⁴

c. Usia

Usia terjadinya kejang demam berkisar antara 6 bulan-5 tahun dengan insidens kejang demam tertinggi terjadi pada usia 18 bulan.^{16,5} Faktor usia berkaitan dengan fase perkembangan otak yaitu masa *developmental windows*. Masa *developmentals windows* merupakan masa perkembangan otak fase organisasi yaitu pada saat anak berumur kurang dari 2 tahun. Pada masa perkembangan otak (*developmentals windows*) keadaan otak belum matang, sehingga reseptor untuk asam glutamat berupa ionotropik dan metabotropik sebagai reseptor eksitator padat dan aktif, sebaliknya reseptor GABA sebagai inhibitor kurang aktif, sehingga mekanisme eksitasi lebih dominan dibanding inhibisi. Pada otak yang belum matang regulasi ion Na⁺, K⁺, dan Ca²⁺ belum sempurna, sehingga mengakibatkan gangguan repolarisasi pasca depolarisasi dan meningkatkan eksitabilitas neuron. Eksitabilitas membran sel, pengangkut dan reseptor neurotransmitter, reseptor neuropeptid, neuromodulator peptid, pintu kanal ion dan mekanisme homeostatis pada otak selalu berubah sesuai dengan perkembangan otak dan sejalan dengan penambahan umur. Sehingga pada masa *developmental window* merupakan masa yang rawan terjadinya kejang demam karena kebutuhan zat besi untuk pertumbuhan dan perkembangan anak meningkat.^{25,26}

d. Status Besi

Otak cukup sensitif terhadap defisiensi besi dalam makanan. Terdapat banyak mekanisme untuk mengatur arus zat besi secara homeostatis. Besi dibutuhkan untuk mielinisasi medula spinalis dan substansia alba pada girus-girus serebelar di otak dan merupakan kofaktor bagi sejumlah enzim yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter. Selain itu, defisiensi besi menyebabkan perubahan pada berbagai proses metabolik yang dapat mengganggu fungsi otak, diantaranya termasuk metabolisme neurotransmitter, sintesis protein,

organogenesis, dan lain-lain. Bukti peranan besi pada metabolisme neurotransmitter telah diselidiki oleh para peneliti. Besi sangat penting untuk beberapa enzim yang terlibat dalam sintesis neurotransmitter, termasuk triptofan hidrosilase (serotonin) dan tirosin hidrosilase (norepinefrin dan dopamin). Selain itu, besi merupakan kofaktor untuk ribonukleotida reduktase dan sangat penting untuk fungsi sejumlah reaksi transfer elektron yang berhubungan dengan metabolisme lipid ataupun metabolisme energi otak. Besi berhubungan dengan aktivitas monoamin oksidase, suatu enzim yang sangat penting untuk laju degradasi normal dari neurotransiter-neurotransmitter.^{27,28}

Penelitian Mittal dkk melaporkan bahwa defisiensi besi fase awal pada hewan coba telah menunjukkan penurunan bermakna pada kadar GABA di otak. Enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis GABA yaitu *Glutamic acid decarboxylase* (GAD) berkurang secara signifikan. Penelitian Agarwal melaporkan defisiensi besi fase awal menunjukkan peningkatan secara bermakna kadar asam glutamat di otak. Ketidakseimbangan antara neurotransmitter eksitator asam glutamat dan inhibitor GABA berperan penting dalam menimbulkan bangkitan kejang demam.²⁹

2.1.6. Patofisiologi

Unit dasar sistem saraf adalah sel khusus yang dinamakan neuron. Neuron memiliki perbedaan yang jelas dalam ukuran dan penampilannya, tetapi memiliki karakteristik tertentu. Neuron memiliki dendrit dan badan sel yang berfungsi menerima impuls saraf dari neuron di dekatnya dan selanjutnya ditransferkan ke akson. Pada ujung akson terdapat sejumlah kolateral yang berakhir dalam sinap terminal. Sinap terminal tersebut tidak menempel pada neuron yang akan distimulasi melainkan melalui celah sinaptik. Jika suatu impuls saraf berjalan melalui akson dan sampai ke sinap terminal maka akan memicu sekresi neurotransmitter. Neurotransmitter ini akan berdifusi melalui celah sinaptik dan menstimulasi neuron selanjutnya.³⁰

Sel neuron dikelilingi oleh suatu neuron yang terdiri dari lipoid disebalah dalam dan ionik di permukaan luar. Dalam keadaan normal, membran sel neuron dapat dilalui dengan mudah oleh ion K^+ dan sangat sulit dilalui oleh ion Na^+ dan elektrolit lainnya, kecuali ion Cl^- . Akibatnya, konsentrasi ion K^+ di dalam sel neuron tinggi dan konsentrasi ion Na^+ rendah, sedangkan di luar sel neuron terdapat keadaan sebaliknya. Karena perbedaan jenis dan konsentrasi ion di dalam dan di luar sel, maka terdapat perbedaan potensial yang disebut potensial membran dari sel neuron. Untuk menjaga potensial membran ini diperlukan energi dan bantuan enzim $Na^+-K^+-ATP_{ase}$ pada permukaan sel. Energi yang didapat dari metabolisme diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan otak. Energi tersebut diperoleh dari proses oksidasi glukosa menjadi CO_2 menjadi H_2O . Perubahan keseimbangan potensial membran bisa terjadi karena adanya perubahan konsentrasi ion intraseluler dan ekstraseluler, rangsangan yang datangnya mendadak misalnya mekanis, kimiawi atau aliran listrik dari sekitarnya, dan perubahan fisiologi dari membran sendiri karena penyakit atau kelainan genetik.³¹

Patofisiologi kejang demam belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan pada saat demam terjadi peningkatan reaksi kimia tubuh. Dengan demikian reaksi oksidasi tubuh akan terjadi lebih cepat dan akibatnya oksigen akan lebih cepat habis, terjadilah keadaan hipoksia. Anemia yang ditunjukkan dengan kadar hemoglobin yang rendah juga menyebabkan kemampuan sel darah merah mengikat oksigen menurun. Transpor aktif yang memerlukan ATP terganggu, sehingga Na^+ intrasel dan K^+ ekstrasel meningkat yang akan menyebabkan potensial membran cenderung turun atau kepekaan sel saraf meningkat.^{18,32}

Potensial aksi adalah aktivitas listrik mendadak sel neuron. Potensial aksi terjadi akibat perubahan potensial membran. Perubahan permeabilitas membran sel mengakibatkan terjadi difusi ion melewati membran sel sehingga terjadi perubahan konsentrasi ion intra dan ekstra sel. Adanya potensial aksi berpengaruh terhadap pintu-voltase kanal ion

(*voltage-gated ion channel*) pada membran sel. Ion-ion Na^+ sekarang dapat mengadakan difusi masuk ke dalam sel neuron atau akson. Masuknya ion-ion Na^+ yang bermuatan listrik positif ke dalam sel neuron atau akson menyebabkan membran tersebut menjadi positif di dalam dan negatif di luar, sehingga dengan demikian terjadi suatu keadaan yang sebaliknya dari keadaan istirahat dan peristiwa ini disebut depolarisasi. Depolarisasi yang berlebihan ini dapat disebabkan karena gangguan produksi energi yang diperlukan untuk mempertahankan potensial membran (misalnya kondisi hipoksemia, iskemia, hipoglikemia), ketidakseimbangan neurotransmitter eksitator dan inhibitor, serta interaksi antara kalsium dan magnesium dengan membran saraf yang menyebabkan hambatan pergerakan natrium sehingga terjadi peningkatan ion natrium yang masuk ke dalam sel dan depolarisasi.^{33,34} Potensial aksi yang terjadi akan dihantarkan sampai ke ujung akson. Adanya potensial aksi pada ujung akson mengakibatkan vesikel di ujung akson pecah dan terlepas neurotransmitter keluar ke celah sinaps. Neurotrasmitter di celah sinaps ditangkap oleh reseptor yang sesuai, terletak pada membran sel *post sinapsis*.^{33,35}

Terdapat 50 jenis neurotransmitter yang telah ditemukan. Neurotransmitter di dalam susunan saraf pusat meliputi monoamin (noradrenalin, dopamin, dan serotonin), asetilkolin, *-aminobutyric acid* (GABA), neuropeptida (vasipresin, oksitosin), dan berbagai *releasing factor* yang dikeluarkan oleh hipotalamus, enkefalin, endorfin, dan zat P. Pada umumnya prostaglandin tidak dimasukkan kelompok neurotransmitter tetapi dipandang sebagai mediator sinaptik. Berdasarkan fungsinya dibagi 2, yaitu eksitator (asam glutamat, asetilkolin, serotonin) dan inhibitor (GABA, glisin). Pengaturan fungsi neurotransmitter berperan penting dalam menimbulkan kejang dan pencegahan bangkitan kejang.²²

Asam glutamat merupakan neurotransmitter eksitator utama dalam otak. Asam glutamat dapat berperan sebagai reseptor ionotropik dan metabotropik. Rangsangan asam glutamat terespon oleh reseptor

ionotropik (NMDA, AMPA, *Kainate*) mengakibatkan pintu-voltase kanal ion Na^+ dan Ca^{2+} terbuka sehingga mengakibatkan ion Na^+ dan Ca^{2+} *influx*, hal ini mengakibatkan depolarisasi *post sinapsis*. Perubahan potensial membran tersebut apabila melewati nilai ambang letup akan mengakibatkan potensial aksi di neuron *post sinapsis*. Pengaruh asam glutamat yang terespon oleh reseptor metabotropik mengaktifkan fosfolipase C di plasma membran, sehingga terjadi pemecahan *fosfatidil inositol difosfat* (PIP2) menjadi *inositol trifosfat* (IP3) dan *diacyl glyserol*. Inositol trifosfat akan menyebabkan mobilisasi ion Ca^{2+} didalam retikulum endoplasma keluar ke plasma intrasel. Rangsangan pada sel neuron *post sinapsis* dapat mengalami *sumasi, fasilitasi, oklusi* dan *reverberating*.^{33,35}

GABA merupakan neurotransmitter inhibitor yang mengaktifkan reseptor GABA-A dan GABA-B sehingga permeabilitas membran sel terhadap ion Cl^- dan K^+ meningkat. Peningkatan permeabilitas ion Cl^- dan K^+ mengakibatkan hiperpolarisasi *post sinapsis*. Keadaan hiperpolarisasi mengakibatkan hambatan terhadap timbulnya potensial aksi di *post sinapsis*.^{22,35}

Apabila neurotransmitter eksitator lebih dominan daripada inhibitor maka akan terjadi depolarisasi *post sinapsis*. Adanya peristiwa *sumasi* dan *fasilitasi* mengakibatkan keadaan depolarisasi diperbesar dan apabila mencapai nilai ambang letup akan terjadi potensial aksi pada neuron *post sinapsis*. Apabila potensial aksi meluas dan terjadi sinkronisasi akan menimbulkan bangkitan kejang demam.^{22,35}

2.1.7. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien untuk mengetahui penyebab terjadinya kejang demam yaitu:

a. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium tidak dikerjakan secara rutin pada kejang demam, tetapi dapat dikerjakan untuk mengevaluasi sumber infeksi penyebab demam, atau keadaan lain misalnya gastroenteritis dehidrasi disertai demam. Pemeriksaan laboratorium yang dapat

dikerjakan misalnya darah perifer, elektrolit dan gula darah (level II-2 dan level III, rekomendasi D).^{5,7}

b. Pungsi lumbal

Pemeriksaan cairan cerebrospinal dilakukan untuk menegakkan atau menyingkirkan kemungkinan meningitis. Risiko terjadinya meningitis bakterial adalah 0,6%-6,7%. Pada bayi kecil sering sekali sulit untuk menegakkan atau menyingkirkan diagnosis meningitis karena manifestasi klinisnya tidak jelas. Oleh karena itu pungsi lumbal dianjurkan pada bayi kurang dari 12 bulan sangat dianjurkan dilakukan, bayi antara 12-18 bulan dianjurkan, bayi > 18 bulan tidak dianjurkan, dan bila yakin bukan meningitis secara klinis tidak perlu dilakukan pungsi lumbal.^{5,36}

c. Elektroensefalografi

Pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) tidak dapat memprediksi berulangnya kejang. Oleh karenanya tidak direkomendasikan (level II-2, rekomendasi E). Pemeriksaan EEG masih dapat dilakukan pada keadaan kejang demam yang tidak khas, misalnya: kejang demam kompleks atau kejang demam fokal.⁵

d. Pencitraan

Foto X-ray kepala dan pencitraan seperti Computed Tomography Scan (CT-Scan) atau Magnetic Resonance Amaging (MRI) jarang sekali dikerjakan, tidak rutin dan hanya atas indikasi seperti kelainan neurologik fokal yang menetap (hemiparesis), paresis nervus VI, dan papiledema.^{5,37}

2.2. Hemoglobin

2.2.1. Definisi

Hemoglobin merupakan kompleks protein yang terdiri dari dua bagian, yaitu (1) bagian globin, suatu protein berbentuk dari empat rantai polipeptida yang berlipat-lipat dan (2) empat gugus nonprotein yang mengandung besi sebagai gugus hem, dengan masing-masing terikat ke salah satu polipeptida di atasnya dan 1 molekul hemoglobin dapat

mengambil empat penumpang oksigen di paru.^{1,38} Hemoglobin adalah salah satu komponen sel darah merah yang merupakan protein yang kaya dengan zat besi yang memberikannya warna merah.³⁹ Kadar hemoglobin yang kurang menunjukkan kondisi anemia yang dapat disebabkan oleh jumlah sel darah merah yang terlalu sedikit.^{32,38}

2.2.2. Parameter Anemia

Pemeriksaan anemia secara praktis digunakan pengukuran jumlah sel darah merah (SDM) yang dicerminkan sebagai angka hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Ht). Secara sederhana, anemia diartikan sebagai turunnya kadar Hb atau Ht dibawah nilai normal pada umur tertentu pada suatu populasi.^{40,41}

Berikut adalah tabel *cut off level* anemia dengan menggunakan kadar hemoglobin dan hematokrit berdasarkan umur menurut WHO:

Tabel 2.3 *Cut Off Level* Anemia Menurut WHO/ UNICEF/ UNU Tahun 2001

Umur	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit
6-59 bulan	< 11.0	< 32
5-11 tahun	< 11.5	< 34
12-14 tahun	< 12	< 36
Wanita 15 tahun	< 12	< 36
Wanita Hamil	< 11	< 33
Laki-laki 15 tahun	< 13	< 39

Sumber : WHO/ UNICEF/ UNU. 2001⁴²

2.3. Anemia Defisiensi Besi

2.3.1. Definisi

Anemia defisiensi besi (ADB) adalah anemia yang disebabkan oleh kurangnya besi yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin.¹ Secara morfologis, keadaan ini diklasifikasikan sebagai anemia mikrositik hipokromik dengan penurunan kuantitatif sintesis hemoglobin.⁴³

Anemia defisiensi besi merupakan bentuk anemia yang paling sering ditemukan di dunia, terutama di negara yang sedang berkembang . Diperkirakan sekitar 30% penduduk dunia menderita anemia, dan lebih

dari setengahnya merupakan anemia defisiensi besi. Saat ini di Indonesia anemia defisiensi besi masih merupakan salah satu masalah gizi utama disamping kekurangan kalori-protein, vitamin A dan yodium.¹

2.3.2. Etiologi¹

Defisiensi besi pada bayi dan anak sebagian besar disebabkan oleh faktor nutrisi. Pada periode kehidupan kelompok ini, defisiensi besi terjadi dikarenakan:

- a. Penurunan cadangan besi saat lahir (bayi prematur, gemelli, perdarahan perinatal, dan pengkleman umbilikus terlalu dini (*early clamping*)).
- b. Suplai besi yang tidak adekuat, penurunan masukan besi dan rendahnya ketersediaan besi dalam makanan.
- c. Meningkatnya kebutuhan besi karena proses tumbuh kembang.
- d. Meningkatnya kehilangan besi (akibat diare atau perdarahan gastrointestinal).

2.3.3. Metabolisme zat besi¹

Perkembangan metabolisme besi dalam hubungannya dengan homeostatis besi dapat dimengerti dengan baik pada dewasa, sedangkan pada anak diperkirakan mengalami hal yang sama. Zat besi bersama dengan protein (globin) dan protoporfirin mempunyai peranan yang penting dalam pembentukan hemoglobin. Selain itu besi juga terdapat dalam beberapa enzim yang berperan dalam metabolisme oksidatif, sintesis DNA, neurotransmitter, dan proses katabolisme.

Jumlah zat besi yang diserap oleh tubuh dipengaruhi oleh jumlah besi dalam makanan, bioavailabilitas besi dalam makanan dan penyerapan oleh mukosa usus. Di dalam tubuh orang dewasa mengandung zat besi sekitar 55 mg/KgBB atau sekitar 4 gram. Lebih kurang 67% zat besi tersebut dalam bentuk hemoglobin, 30% sebagai cadangan dalam bentuk ferritin dan 3% dalam bentuk mioglobin. Hanya sekitar 0,07% sebagai transferin dan 0,2% sebagai enzim. Bayi baru lahir dalam tubuhnya mengandung besi sekitar 0,5 gram.

Terdapat dua cara penyerapan besi dalam usus, yang pertama adalah penyerapan dalam bentuk non-heme (sekitar 90% berasal dari makanan), yaitu zat besi harus diubah terlebih dahulu dalam bentuk yang diserap, sedangkan yang kedua adalah bentuk heme (sekitar 10% berasal dari makanan), yaitu zat besi dapat langsung diserap tanpa memperhatikan cadangan besi dalam tubuh, asam lambung ataupun zat makanan yang dikonsumsi. Besi non-heme di lumen usus akan berikatan dengan apotransferin membentuk kompleks transferin besi yang kemudian akan masuk ke dalam sel mukosa. Di dalam sel mukosa, besi akan dilepaskan dan apotransferin kembali ke dalam lumen usus. Selanjutnya, sebagian besi bergabung dengan apoferitin membentuk feritin, sedangkan besi yang tidak diikat oleh apoferitin akan masuk ke peredaran darah dan berikatan dengan apotransferin membentuk transferin serum.

Penyerapan besi oleh tubuh berlangsung melalui mukosa usus halus, terutama di duodenum sampai pertengahan jejunum, makin ke arah distal usus penyerapannya semakin berkurang. Besi dalam makanan ditemukan terbanyak dalam bentuk senyawa besi non-heme berupa senyawa kompleks besi inorganik (feri/ Fe^{3+}) yang oleh pengaruh asam lambung, vitamin C, dan asam amino mengalami reduksi menjadi bentuk fero (Fe^{2+}). Bentuk fero akan diabsorpsi oleh sel mukosa usus dan di dalam sel usus fero mengalami oksidasi menjadi bentuk feri yang selanjutnya akan berikatan dengan apoferitin menjadi feritin. Besi feritin akan dilepaskan ke dalam peredaran darah setelah melalui reduksi menjadi bentuk fero dan di dalam plasma ion fero direoksidasi kembali menjadi bentuk feri. Kemudian berikatan dengan 1 globulin membentuk transferin. Absorpsi besi non-heme akan meningkat pada penderita anemia defisiensi besi. Transferin berfungsi untuk mengangkut besi dan selanjutnya didistribusikan ke dalam jaringan hepar, limfe, dan sumsum tulang serta jaringan lain untuk disimpan sebagai cadangan besi.

Di dalam sumsum tulang sebagian besi dilepaskan ke dalam eritrosit (retikulosit) yang selanjutnya bersenyawa dengan porfirin

membentuk heme dan persenyawaan globulin dengan heme membentuk hemoglobin. Setelah eritrosit berumur ± 120 hari, fungsinya kemudian akan menurun dan selanjutnya dihancurkan di dalam sel retikuloendotelial. Hemoglobin mengalami proses degradasi menjadi biliverdin dan besi. Selanjutnya biliverdin akan direduksi menjadi bilirubin, sedangkan besi akan masuk ke dalam plasma dan mengikuti siklus seperti uraian di atas atau akan disimpan sebagai cadangan tergantung aktivitas eritropoiesis.

Besi heme di dalam lambung dipisahkan dari proteinnya oleh asam lambung dan enzim proteosa. Kemudian besi heme mengalami oksidasi menjadi hemin yang akan masuk ke dalam sel mukosa usus secara utuh, kemudian akan dipecah oleh enzim hemeoxygenase menjadi ion feri bebas dan porfirin. Selanjutnya ion feri bebas akan mengalami siklus seperti uraian di atas.

Di dalam tubuh cadangan besi ada dua bentuk, yang pertama feritin yang bersifat mudah larut yang tersebar di sel parenkim dan makrofag, terbanyak di hepar. Bentuk kedua adalah hemosiderin yang tidak mudah larut, lebih stabil tetapi lebih sedikit dibanding feritin, terbanyak di dalam sel Kupfer hepar dan makrofag di limpa dan sumsum tulang. Cadangan besi berfungsi untuk mempertahankan homeostatis besi dalam tubuh. Apabila pemasukan besi dari makanan tidak mencukupi, maka terjadi mobilisasi besi dan cadangan besi untuk mempertahankan kadar hemoglobin.

2.3.4. Patofisiologi

Anemia defisiensi besi merupakan hasil akhir keseimbangan negatif besi yang berlangsung lama. Bila kemudian keseimbangan besi yang negatif menetap akan menyebabkan cadangan besi terus berkurang. Terdapat 3 tahap defisiensi besi, yaitu:¹ Tahap pertama, tahap ini disebut sebagai *iron depletion* atau *storage iron deficiency*, ditandai dengan berkurangnya cadangan besi atau tidak adanya cadangan besi. Hemoglobin dan fungsi protein besi lainnya masih normal. Pada keadaan ini terjadi peningkatan absorpsi besi non-heme. Feritin serum menurun sedangkan

pemeriksaan lain untuk mengetahui adanya kekurangan besi masih normal. Tahap kedua, tahap ini disebut sebagai *iron deficient erythropoietin* atau *iron limited erythropoiesis* didapati suplai besi tidak cukup untuk menunjang eritropoiesis. Dari hasil pemeriksaan laboratorium diperoleh nilai besi serum menurun dan saturasi transferin menurun sedangkan *total iron binding capacity* (TIBC) meningkat dan *free erythrocyte porphyrin* (FEP) meningkat. Dan tahap ketiga, tahap ini disebut sebagai *iron deficiency anemia*. Keadaan ini terjadi bila besi yang menuju eritroid sumsum tulang tidak cukup sehingga menyebabkan penurunan kadar hemoglobin. Dari gambaran darah tepi didapati mikrositik dan hipokromik yang progresif.

2.3.5. Parameter Anemia Defisiensi Besi

Setiap perubahan parameter laboratorium tahapan defisiensi besi ditampilkan pada tabel 2.5 berikut:

Tabel 2.4 Perubahan Parameter Laboratorium pada Setiap Tahapan Defisiensi Besi

	Kekurangan persediaan besi	Kekurangan besi untuk eritropoiesis	Anemia defisiensi besi
Ferritin serum	Menurun	Menurun	Menurun
STfR	Normal	Meningkat	Meningkat
Besi serum	Normal	Menurun	Menurun
Kapasitas total pengikatan besi	Normal	Meningkat	Meningkat
Saturasi transferin	Normal	Menurun	Menurun
Protoporfirin eritrosit	Normal	Meningkat	Meningkat

Volume rata-rata sel	Normal	Normal	Menurun
Pelebaran distribusi sel darah merah	Normal	Normal	Meningkat
Hemoglobin	Normal	Normal	Menurun
Hematokrit	Normal	Normal	Menurun

Sumber : Ahluwalia N.⁴⁴

2.4. Keterkaitan anemia dengan kejadian kejang demam

Kondisi anemia yang ditunjukkan dengan kadar hemoglobin yang rendah menyebabkan kemampuan sel darah merah mengikat oksigen menurun. Sementara itu, oksigen diperlukan dalam semua proses metabolisme zat gizi dalam tubuh untuk menghasilkan energi, sehingga anak yang anemia tampak lelah, letih, dan lesu. Oksigen juga sangat penting untuk perkembangan dan aktivitas sel-sel otak. Tanpa suplai oksigen yang cukup, sel-sel otak tidak berkembang dan beraktivitas secara optimal.³² Sel darah merah mengandung hemoglobin yang merupakan protein yang kaya akan zat besi dan yang memberikan warna merah saat berikatan dengan oksigen. Apabila anemia ini disebabkan oleh defisiensi besi, maka kandungan besi dalam otak akan berkurang. Besi sangat esensial untuk perkembangan otak, yaitu dalam proses mielinisasi, metabolisme neuron, dan proses neurotransmitter.³⁹

Besi merupakan komponen esensial pada pertumbuhan otak dan fungsi sistem saraf pusat. Pertumbuhan otak sangat sensitif terhadap perubahan status besi karena pertumbuhan dan perkembangan otak yang cepat serta terjadi pada jeda waktu yang singkat sehingga defisiensi besi dapat mengakibatkan gangguan fungsi otak. Terdapat 3 proses di otak bila terjadi defisiensi besi yang masing-masing proses umumnya berjalan hampir bersamaan, yaitu:^{39,28,45}

2.4.1. Gangguan pembentukan mielin

Tipe sel dominan yang mengandung besi dalam otak adalah oligodendrosit. Sel ini berperan dalam proses mielinisasi sehingga gangguan fungsi dari sel ini menyebabkan hipomielinisasi. Oligodendrosit

berperan dalam pembentukan asam lemak dan kolesterol yang berperan dalam proses mielinisasi dimana sintesis keduanya memerlukan besi. Sebagai contoh, gangguan maturasi oligodendrosit, seperti yang terlihat sebagai akibat mutasi gen, akumulasi besi hanya 50% dari normal. Pada defisiensi besi, oligodendrosit tampak imatur akibat kurangnya besi terutama pada periode perkembangan otak dini. Tidak ada data kuantitatif yang menunjukkan defisiensi besi menyebabkan jumlah sel oligodendrosit berkurang, namun gangguan proses mielinisasi dibuktikan pada studi Shankar serta Algarin yang menunjukkan transmisi susunan saraf pada defisiensi besi cenderung lebih lambat. Temuan ini memiliki hubungan dengan tingkat keparahan defisiensi besi, semakin berat defisiensi besi maka transmisi saraf semakin lambat.⁴⁵

2.4.2. Gangguan metabolisme neurotransmitter

Peranan besi pada neurotransmitter berpusat pada proses sintesis dan degradasinya. Dalam proses sintesis, besi sangat esensial pada berbagai enzim yang berperan pada sintesis neurotransmitter termasuk triptofan hidroksilase (serotonin) dan tirosin hidroksilase (norepinefrin dan dopamin). Selain itu, besi berhubungan dengan aktivitas enzim monoamin oksidase yang berperan dalam proses degradasi berbagai neurotransmitter.⁴⁶

Pada percobaan binatang, efek besi pada fungsi saraf berhubungan dengan kadar besi dalam otak. Defisiensi besi pada tikus menghasilkan penurunan kepadatan reseptor dopamin, peningkatan kadar dopamin ekstraseluler, dan penurunan *reuptake* dopamin. Akibat dari berbagai proses tersebut mengakibatkan gangguan kognitif dan perilaku seperti iritabilitas, cenderung lebih tidak aktif, dan terlihat lebih “takut” dibandingkan dengan kontrol. Efek perubahan neurotransmitter ini paling mengganggu fungsi hipokampus yang merupakan area sentral pengenalan kembali memori. Penelitian Mittal dkk melaporkan bahwa defisiensi besi fase awal pada hewan coba telah menunjukkan penurunan bermakna pada kadar GABA di otak. Enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis

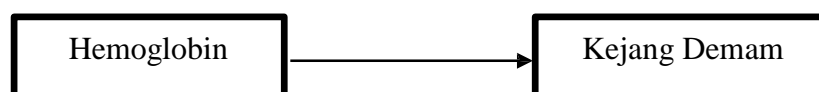
GABA yaitu *Glutamic acid decarboxylase* (GAD) berkurang secara signifikan. Penelitian Agarwal melaporkan defisiensi besi fase awal menunjukkan peningkatan secara bermakna kadar asam glutamat di otak.^{46,47,48}

2.4.3. Gangguan metabolisme energi sel

Gangguan metabolisme pada sel otak yang mengakibatkan gangguan fungsi kognitif diperkirakan terdapat pada peranan zat besi pada aktivitas enzim sitokrom C oksidase. Enzim sitokrom C oksidase berperan pada tahap akhir proses oksidasi fosforilasi dan berperan penting pada pembentukan ATP sehingga enzim ini sangat berperan pada aktivitas metabolisme sel saraf. Dalam studi pada binatang oleh De Ungria menunjukkan penurunan kadar besi dalam otak hingga 75% akan menurunkan kadar enzim sitokrom C oksidase hingga 42%, serta area yang paling banyak terpengaruh adalah area dengan fungsi kognitif tinggi seperti hipokampus, korteks piriformis, nukleus thalamus dorsomedial, dan korteks singularis. Gangguan metabolisme pada berbagai area yang berperan dalam fungsi kognitif tinggi ini merupakan salah satu teori mengapa defisiensi besi menyebabkan gangguan fungsi kognitif.^{45,46}

Selain ketiga proses di atas, peranan besi pada aktivitas enzim ribonukleotida reduktase sangat penting untuk fungsi sejumlah reaksi transfer elektron yang berhubungan dengan metabolisme lipid maupun metabolisme energi otak dan berperan dalam regulasi pertumbuhan otak serta ikut mengatur terjadinya gangguan fungsi kognitif.⁴⁸ Neurotransmitter yang berperan pada bangkitan kejang demam adalah neurotransmitter eksitator asam glutamat dan neurotransmitter inhibitor GABA.⁴⁶

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *cross-sectional*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan September 2016 sampai dengan Oktober 2016.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target yang diambil pada penelitian ini adalah seluruh rekam medis anak yang datang berobat ke Rumah Sakit Umum Pirngadi Medan.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau yang diambil pada penelitian ini adalah rekam medis anak yang didapati gejala demam baik disertai dengan kejang ataupun tidak disertai dengan kejang yang datang berobat ke Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.

3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis anak yang didiagnosis kejang demam dan demam tanpa kejang yang berobat ke Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi dari September 2015 sampai dengan September 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

3.4.2. Cara Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan metode *purposive sampling*.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

- Usia 6 bulan - 5 tahun .
- Anak dengan gejala demam.
- Pasien rawat jalan dan rawat inap di RSUD Dr.Pirngadi Medan.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

- Ada riwayat epilepsi.
- Ada infeksi intrakranial.
- Menderita gizi buruk baik secara klinis atau antropometri.
- Ada gangguan metabolisme.
- Penyakit autoimun dan hemato-onkologi.
- Kadar hemoglobin yang tidak diketahui dalam rekam medis.

3.6. Estimasi Besar Sampel

Besar sampel minimal diperoleh dengan menggunakan rumus penelitian analitik kategorik tidak berpasangan sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \left\{ \frac{Z_1^2 \sqrt{P_1} + Z_2^2 \sqrt{P_2}}{1 - 2P} \right\}^2 \text{ Type equation here.}$$

Keterangan :

n = sampel

Z = 5%, hipotesis satu arah sehingga deviat baku alfa= 1,645

Z = 20%, hipotesis satu arah sehingga deviat baku beta= 0,842

P = Proporsi total = (P1+P2)/2

P1 = Proporsi pada kelompok uji, beresiko atau kasus.

P2 = Proporsi pada kelompok standar, tidak beresiko, atau kontrol (kepuustakaan)

P1-P2 = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna .

Q = 1-P

$$Q1 = 1 - P1$$

$$Q2 = 1 - P2$$

PENYELESAIAN =

$$2 = 0,5$$

$$1 = P2 + \text{Judgment}$$

$$= 0,5 + 0,2$$

$$= 0,7$$

$$Q1 = 1 - P1$$

$$= 1 - 0,7$$

$$= 0,3$$

$$Q2 = 1 - P$$

$$= 1 - 0,5$$

$$= 0,5$$

$$P = \frac{1}{2} (P1 + P2)$$

$$= \frac{1}{2} (0,7 + 0,5)$$

$$= 0,6$$

$$Q = 1 - P$$

$$= 1 - 0,6$$

$$= 0,4$$

Sehingga :

$$n = \left\{ \frac{\sqrt{2} + Z \sqrt{\frac{1}{1} + \frac{1}{2} + \frac{2}{2}}}{1 - 2} \right\}$$

$$n = \left\{ 1,645 \frac{\sqrt{2(0,6)(0,4)} + 0,842 \sqrt{(0,7)(0,3) + (0,5)(0,5)}}{0,2} \right\}$$

$$n = 7$$

n1=n2:

Jadi jumlah minimal sampel adalah $73 \times 2 = 146$.

3.7. Cara Kerja

- a. Permohonan izin pelaksanaan penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

- b. Membawa surat permohonan izin dari kampus peneliti kepada pihak Staff Penelitian Rumah Sakit Umum Daerah Pirngadi Medan.
- c. Setelah mendapatkan izin penelitian sesuai dengan prosedur Rumah Sakit Umum Pirngadi Medan, peneliti melakukan pemilihan sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari buku register ruang rawat inap anak Rumah Sakit Umum Pirngadi Medan.
- d. Mencatat biodata sampel.
- e. Melihat kadar hemoglobin yang tertera dalam rekam medis.

3.8. Identifikasi Variabel

- a. Variabel Independen : Kadar hemoglobin
- b. Variabel Dependen : Kejang demam

3.9. Definisi Operasional

Demam adalah keadaan suhu tubuh di atas suhu normal, yaitu suhu tubuh di atas 38°C.⁵

Kejang demam adalah kejang disertai demam (suhu 38,°C) tanpa adanya infeksi kranial sistem saraf pusat, yang terjadi pada bayi dan anak-anak dengan usia 6 bulan sampai 60 bulan.⁵

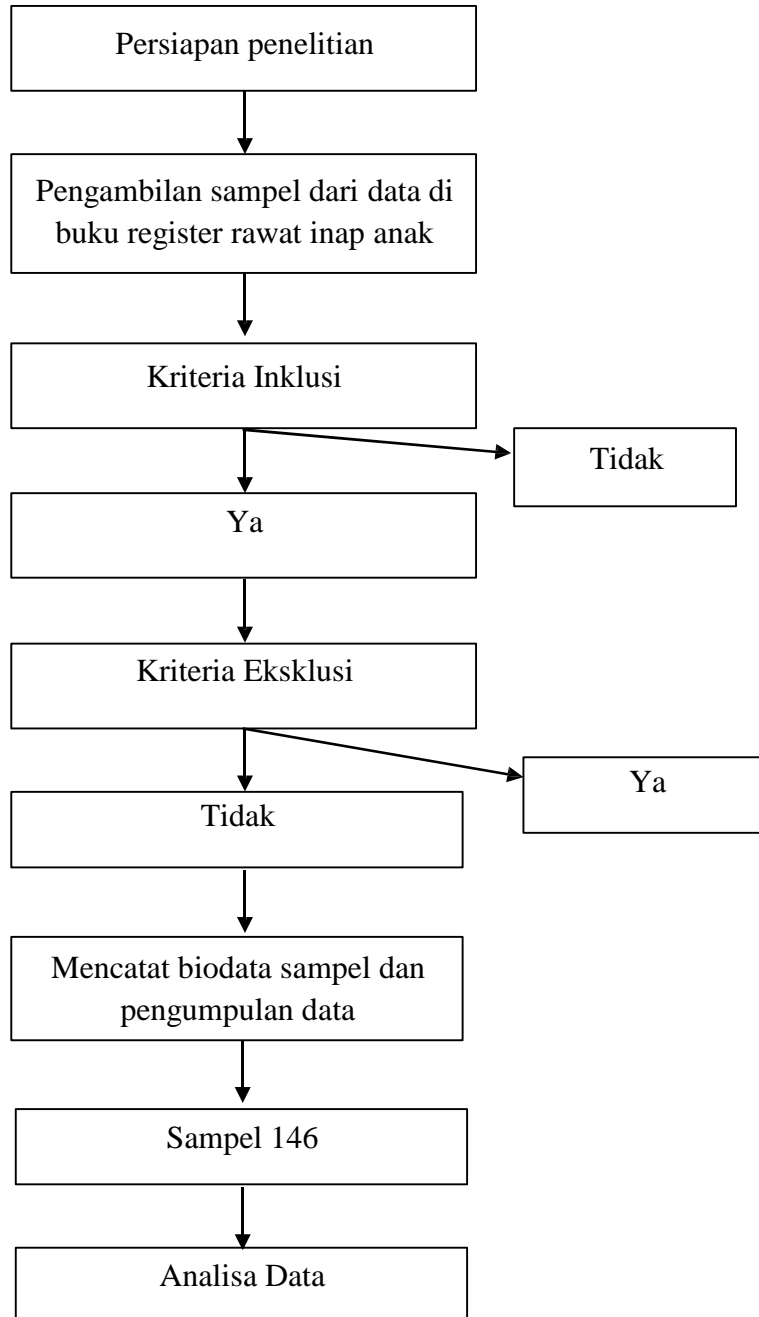
Hemoglobin adalah salah satu komponen sel darah merah yang memiliki protein yang kaya akan zat besi yang memberi warna pada sel darah merah.³⁹ Kadar hemoglobin yang rendah menunjukkan kondisi anemia. *Cut off level* anemia untuk usia anak 6 bulan sampai dengan 59 bulan adalah dibawah 11 gr/dL.⁴⁹

Variabel	Alat ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Demam	Rekam Medis	Observasi Rekam Medis	Demam dan Tidak Demam	Nominal
Kejang Deman	Rekam Medis	Observasi Rekam Media	Kejang Demam dan Demam tanpa Kejang	Nominal
Hemoglobin	Rekam Medis	Observasi	Hb <11 gr/dL=	Ordinal

		Rekam Medis	Hb Kurang Hb 11 gr/dL= Hb Normal	
--	--	-------------	--	--

3.10. Alur Penelitian

Alur penelitian ini adalah sebagai berikut:



3.11. Analisa Data

Analisa data pada penelitian ini dilakukan dengan cara univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan dan menganalisis karakteristik subjek penelitian, sedangkan analisis bivariat untuk menganalisis data hasil penelitian. Metode analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *chi-square* (χ^2) untuk melihat hubungan kadar hemoglobin dengan kejang demam.