

BAB 5

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini yang bermakna sebagai faktor risiko bangkitan kejang demam pada anak adalah faktor tinggi demam dan faktor usia kurang dari 2 tahun.

Dari karakteristik orang tua anak didapatkan penghasilan ayah pada kelompok kasus lebih banyak dibawah UMR secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana didapatkan adanya hubungan antara sosial ekonomi yang rendah dan kurangnya pengetahuan orang tua tentang penyakit anak dengan tingginya kejadian kejang demam pada anak.⁶⁸ Demam merupakan faktor utama timbul bangkitan kejang demam. Kejang demam adalah kelainan neurologis yang paling sering terjadi pada anak-anak (3-5%) dan biasanya tidak berbahaya. Anak-anak yang mengalami biasanya berumur antara 6 bulan sampai 5 tahun. Ini biasanya terjadi disertai dengan demam tinggi pada rata-rata 38,9°C-39,9°C yaitu sebanyak 40-56%, suhu di atas 40°C sebanyak 20% dan 37°C-38,9°C sebanyak 11%. Demam sendiri tersering disebabkan oleh infeksi dapat disebabkan bagian manapun dari tubuh.⁶⁹

Perubahan kenaikan temperatur tubuh berpengaruh terhadap nilai ambang kejang dan eksitabilitas neural, karena kenaikan suhu tubuh berpengaruh pada kanal ion dan metabolisme seluler serta produksi AT.^{36,41,62} Setiap kenaikan suhu tubuh satu derajat celsius akan meningkatkan metabolisme karbohidrat 10-15%, sehingga dengan adanya peningkatan suhu akan mengakibatkan peningkatan kebutuhan glukose dan

oksigen.^{36,62} Pada demam tinggi akan dapat mengakibatkan hipoksi jaringan termasuk jaringan otak. Pada keadaan metabolisme di siklus Krebs normal, satu molukul glukose akan menghasilkan 38 ATP, sedangkan pada keadaan hipoksi jaringan metabolisme berjalan anaerob, satu molukul glukose hanya akan menghasilkan 2 ATP, sehingga pada keadaan hipoksi akan kekurangan energi, hal ini akan mengganggu fungsi normal pompa Na^+ dan reuptake asam glutamat oleh sel glia.³⁵ Kedua hal tersebut mengakibatkan masuknya ion Na^+ ke dalam sel meningkat dan timbunan asam glutamat ekstrasel. Timbunan asam glutamat ekstrasel akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran sel terhadap ion Na^+ sehingga semakin meningkatkan masuknya ion Na^+ ke dalam sel. Masuknya ion Na^+ ke dalam sel dipermudah dengan adanya demam, sebab demam akan meningkatkan mobilitas dan benturan ion terhadap membran sel.^{35,43} Perubahan konsentrasi ion Na^+ intrasel dan ekstrasel tersebut akan mengakibatkan perubahan potensial membran sel neuron sehingga membran sel dalam keadaan depolarisasi. Disamping itu demam dapat merusak neuron GABA-ergik sehingga fungsi inhibisi terganggu.^{73,74} Berdasarkan uraian tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa demam tinggi dapat mempengaruhi perubahan konsentrasi ion Natrium intraseluler akibat Na^+ *influx* sehingga menimbulkan keadaan depolarisasi, disamping itu panas tinggi dapat menurunkan kemampuan inhibisi akibat kerusakan neuron GABA-ergik.^{73,75} Pada penelitian ini, pada kelompok kasus diketahui sebagian besar anak dengan bangkitan kejang demam didahului lama demam kurang 2 jam. Pada penelitian ini tidak

diketahui secara pasti saat timbul bangkitan kejang, apakah pada waktu terjadi kenaikan suhu tubuh ataukah pada waktu demam sedang berlangsung. Kesimpulan dari berbagai hasil penelitian dan percobaan hewan menyimpulkan bahwa kejang terjadi tergantung dari kecepatan waktu antara mulai timbul demam sampai mencapai suhu puncak (onset demam) dan tingginya suhu tubuh.^{62,76} Setiap kenaikan suhu 0,3°C secara cepat akan menimbulkan discharge di daerah oksipital. Ada discharge di daerah oksipital dapat dilihat dan hasil rekaman EEG. Kenaikan mendadak suhu tubuh menyebabkan kenaikan kadar asam glutamat dan menurunkan kadar glutamin tetapi sebaliknya kenaikan suhu tubuh secara pelan tidak menyebabkan kenaikan kadar asam glutamat. Perubahan glutamin menjadi asam glutamat dipengaruhi oleh kenaikan suhu tubuh. Asam glutamat merupakan eksitator. Sedangkan GABA sebagai inhibitor tidak dipengaruhi oleh kenaikan suhu tubuh mendadak.^{73,76}

Pada penelitian ini, pada kelompok kasus diketahui sebagian besar usia pertama kali kejang adalah kurang 2 tahun. Pada keadaan otak belum matang reseptor untuk asam glutamat baik ionotropik meliputi NMDA, AMPA dan KA maupun metabotropik sebagai reseptor eksitator padat dan aktif, sebaliknya reseptor GABA sebagai inhibitor kurang aktif, sehingga otak belum matang *eksitasi* lebih dominan dibanding *inhibisi*.^{48,76} Corticotropin releasing hormon (CRH) merupakan neuropeptid *eksitator*, berpotensi sebagai prokonvulsan. Pada otak belum matang kadar CRH di hipokampus tinggi. Kadar CRH tinggi di hipokampus berpotensi untuk terjadi bangkitan kejang apabila terpicu oleh demam.⁷⁴ Mekanisme homeostasis pada

otak belum matang masih lemah, akan berubah sejalan dengan perkembangan otak dan penambahan umur, hal ini disebabkan pada otak belum matang neural Na^+ / K^+ ATP ase masih kurang. Pada otak yang belum matang regulasi ion Na^+ , K^+ , dan Ca^{++} belum sempurna, sehingga mengakibatkan gangguan repolarisasi paska depolarisasi dan meningkatkan eksitabilitas neuron.⁷⁵ Berdasarkan uraian diatas, pada masa otak belum matang mempunyai eksitabilitas neural lebih tinggi dibandingkan otak yang sudah matang. Pada masa ini disebut sebagai *developmental window* dan rentan terhadap bangkitan kejang. Eksitator lebih dominan dibanding inhibitor, sehingga tidak ada keseimbangan antara eksitator dan inhibitor. Anak mendapat serangan bangkitan kejang demam pada umur awal masa *developmental window* mempunyai waktu lebih lama fase eksitabilitas neural dibanding anak yang mendapat serangan kejang demam pada umur akhir masa *developmental window*. Apabila anak mengalami stimulasi berupa demam pada otak fase eksitabilitas akan mudah terjadi bangkitan kejang. *Developmental window* merupakan masa perkembangan otak fase organisasi yaitu pada waktu anak berumur kurang dari 2 tahun Sehingga anak yang mengalami serangan kejang demam pada umur di bawah 2 tahun mempunyai risiko terjadi bangkitan kejang demam berulang⁴⁸

Riwayat keluarga dengan kejang demam adalah salah satu faktor risiko yang dilaporkan untuk terjadi bangkitan kejang demam. Keluarga dengan riwayat pernah menderita kejang demam sebagai faktor risiko untuk terjadi kejang demam pertama adalah ke dua orang tua ataupun saudara kandung (*first degree relative*). Belum dapat dipastikan cara pewarisan sifat genetik terkait dengan kejang demam, apakah

autosomal recessive atau autosomal dominan. Penetrasi autosomal dominan diperkirakan sekitar 60% - 80%.^{52, 77} Bila kedua orangnya tidak mempunyai riwayat pernah menderita kejang demam maka risiko terjadi kejang demam hanya 9 % Apabila salah satu orang tua penderita dengan riwayat pernah menderita kejang demam mempunyai risiko untuk terjadi bangkitan kejang demam sebesar 20 % - 22%. Dan apabila ke dua orang tua penderita tersebut mempunyai riwayat pernah menderita kejang demam maka risiko untuk terjadi bangkitan kejang demam meningkat menjadi 59-64%.³³, Pewarisan kejang demam lebih banyak oleh ibu dibandingkan ayah, yaitu 27 % berbanding 7%.⁷⁸ Penelitian Hauser dkk, di Amerika menunjukkan bahwa penderita kejang demam mempunyai saudara pernah menderita kejang demam mempunyai risiko sebesar 2,7% (CI 95% 2.0-3.6), sedangkan apabila penderita tersebut mempunyai salah satu orang tua dengan riwayat pernah menderita kejang demam maka risiko untuk terjadi bangkitan kejang demam meningkat menjadi 10% (CI 95% 6.3-15) dan apabila ke dua orang tua penderita tersebut mempunyai riwayat pernah menderita kejang demam risiko tersebut meningkat menjadi 20% (CI 95% 9.6-36.8).⁷⁹ Peneliti mendapatkan bahwa penderita kejang demam pertama dengan keluarga mempunyai riwayat pernah menderita kejang demam, masing-masing ibu 7,3%, ayah 1,2%, saudara kandung 6,1% dan *first degree relative* sebanyak 14,6%. Riwayat keluarga (*first degree relative*) pernah penderita kejang demam sebagai faktor risiko untuk terjadi bangkitan kejang demam. Riwayat keluarga (*first degree relative*) pernah menderita kejang demam bermakna sebagai

faktor risiko untuk timbul bangkitan kejang demam (OR 4,51, CI 95% 1,22-16,65, p = 0.02).

Pada penelitian ini, pada kelompok kasus proporsi kategori umur ibu hamil 20-35 tahun pada kelompok kasus lebih besar dibanding dengan proporsi kategori umur ibu hamil kurang 20 tahun dan lebih dari 35 tahun. Kemungkinan faktor usia ibu saat hamil, tidak menyebabkan keadaan hipoksis pada bayi karena pada subyek penelitian sedikit sekali yang menderita penyakit seperti hipertensi, eklamsi, diabetes melitus dan penyakit jantung.

Hasil penelitian sebelumnya melaporkan bahwa umur yang baik untuk melahirkan adalah antara 20-34 tahun. Hal ini berhubungan dengan kehamilan pada umur lebih 35 tahun berisiko tinggi untuk terjadi gawat janin berupa retardasi pertumbuhan intra uteri dan hipoksia. Ibu yang hamil pada usia tersebut mulai sering menderita penyakit seperti hipertensi, eklamsi, kanker mulut rahim, kencing manis dan penyakit jantung. Pada keadaan ini jalan lahir kurang elastis dibandingkan sebelumnya, sehingga mengakibatkan persalinan yang sulit dan lama. Hal ini ditambah menurunnya kekuatan ibu untuk mengeluarkan bayi karena faktor umur maupun pengaruh penyakit yang dideritanya. Keadaan tersebut dapat melahirkan bayi dengan asfiksia dan atau mengalami trauma lahir yang berupa perdarahan intra kranial yang dapat berlanjut menjadi epilepsi dikemudian hari. Untuk itu perlu penelitian lanjutan dengan subyek penelitian yang lebih besar, agar lebih menggambarkan keadaan sebenarnya.

Pada penelitian ini, pada kelompok kasus proporsi faktor usia kehamilan

aterm lebih besar dibanding dengan preterm dan post term, akan tetapi tidak ada hubungan yang bermakna antara usia kehamilan dengan bangkitan kejang demam. Kemungkinan faktor usia kehamilan pada penelitian ini tidak signifikan karena tidak menyebabkan keadaan hipoksia pada bayi dan subyek penelitian yang masih kurang, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan subyek penelitian yang lebih besar, untuk lebih menggambarkan keadaan yang sebenarnya.

Bayi yang lahir preterm perkembangan organ-organ tubuh kurang sempurna sehingga belum dapat berfungsi dengan sempurna. Bayi preterm dapat mengalami trauma lahir sehingga terjadi perdarahan intraventrikuler, keadaan ini akan menimbulkan gangguan struktur serebral dengan kejang sebagai salah satu manifestasi klinisnya. Pada penelitian ini, pada kelompok kasus proporsi anak dengan asfiksia saat lahir lebih sedikit dibanding dengan tanpa asfiksia, akan tetapi tidak ada hubungan yang bermakna antara kejadian asfiksia dengan bangkitan kejang demam. Peluang untuk hipoksia iskemia dan pendarahan intraventrikular sangat tinggi yang dapat terjadi segera setelah lahir, dan dalam perkembangan selanjutnya dapat muncul gejala kejang-kejang. Hipoksia dan *iskemia* akan menyebabkan peninggian Na^+ intraseluler, sehingga terjadi edema otak yang dapat menyebabkan kerusakan otak. Hipoksia dapat mengakibatkan rusaknya fungsi inhibisi dan atau meningkatnya fungsi eksitasi neuron, sehingga mudah timbul kejang apabila ada rangsangan yang memadai. Asfiksia dapat menimbulkan lesi pada hipokampus dan lesi tersebut dapat menjadi fokus epileptogen. Pada asfiksia dapat terjadi hipoksia iskemia

ensefalopati yang berakibat kelainan neuropatologis. Kelainan neurologis yang ditimbulkan dapat berupa gangguan saraf yang tidak progresif seperti kejang, retardasi mental, gangguan perkembangan psikomotor dan kelainan motor. Hipoksia dan iskemia akan menyebabkan peninggian Na^+ intraseluler sehingga terjadi edema otak yang dapat menyebabkan kerusakan otak. Daerah yang sensitif terhadap hipoksia adalah inti-inti pada batang otak, thalamus, dan kollikulus inferior, sedangkan terhadap iskemia adalah '*watershead area*' yaitu daerah hemisfer otak yang mendapat vaskularisasi paling sedikit. Hipoksia, seperti sudah dijelaskan sebelumnya, dapat mengakibatkan rusaknya faktor inhibisi dan atau meningkatnya fungsi eksitasi neuron, sehingga mudah timbul kejang apabila ada rangsangan yang memadai.

Pada penelitian sebelumnya faktor asfiksia dapat menjadi faktor risiko terjadinya bangkitan kejang demam pada anak⁸⁰ Pada penelitian ini faktor asfiksia tidak menjadi faktor risiko terjadinya bangkitan kejang demam kemungkinan karena peneliti tidak menjelaskan apakah bayi menderita asfiksia ringan, sedang atau berat. Subyek penelitian kemungkinan hanya asfiksia ringan, bukan asfiksia sedang atau berat, yang dapat menyebabkan keadaan hipoksia pada bayi dan dapat memudahkan timbulnya bangkitan kejang demam. Untuk itu diperlukan penelitian lanjutan dengan membedakan derajat asfiksia (ringan, sedang atau berat) dan dengan jumlah subyek penelitian yang lebih besar.

Pada penelitian ini, anak pada kelompok kasus sebagian besar lahir dengan berat kurang 2500 gram. Bayi yang lahir dengan berat badan rendah dapat mengalami hipoksia iskemia, dan atau perdarahan intraventrikuler, dengan manifestasi klinis berupa kejang-kejang. Keadaan ini, dapat berkembang menjadi kejang epilepsi di kemudian hari.

Kemungkinan faktor berat lahir pada penelitian ini tidak signifikan karena peneliti tidak menjelaskan apakah bayi mempunyai bayi berat lahir rendah (<2500 gram), sangat rendah (<1500 gram) atau amat sangat rendah (<1000 gram). Subyek penelitian kemungkinan hanya berat lahir rendah bukan berat lahir sangat rendah atau amat sangat rendah. Berat lahir sangat rendah atau amat sangat rendah mempunyai risiko keadaan hipoksia pada bayi dan dapat memudahkan timbulnya bangkitan kejang demam. Untuk itu diperlukan penelitian lanjutan dengan subyek penelitian yang lebih besar dan membedakan berat lahir rendah, sangat rendah atau amat sangat rendah.

Keterbatasan Penelitian.

Penelitian ini belum dapat menjelaskan peran dari seluruh faktor risiko yang diteliti dimana beberapa faktor risiko bersifat inoclusive atau belum dapat disimpulkan sebagai faktor risiko ataupun faktor protektif. Hal tersebut disebabkan adanya keterbatasan sebagai berikut:

1. Rancangan penelitian ini kasus kontrol yang bersifat retrospektif, sehingga *recall bias* tidak bisa dihindarkan

2. Keterbatasan informasi pada catatan medik dan tidak semua responden mempunyai catatan medik pada waktu hamil dan persalinan. Untuk memperkecil bias tersebut dilakukan teknik wawancara yang dapat menggali ingatan responden, penggunaan kuesioner yang telah teruji oleh peneliti lain dan uji coba kuesioner untuk mengukur reliabilitas pertanyaan yang kemungkinan sulit mendapatkan data pada catatan medik (kehamilan dengan hipertensi, asfiksia, partus lama dan berat lahir)