

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Seng (Zn)

Secara kimiawi seng mempunyai keunikan tersendiri karena berfungsi pada sel-sel pengatur, katalitik, dan struktural yang penting pada berbagai sistem biologi. Seng berperan pada lebih dari 300 enzim. Seng juga berperan pada metabolisme karbohidrat, lipid, protein serta sintesis dan degradasi asam nukleat melalui peranannya pada enzim karbonik anhidrase (metabolisme CO₂ dan HCO₃), thimidin kinase / DNA dan RNA polimerase (sintesis asam nukleat dan protein). Seng penting untuk berbagai fungsi termasuk pertumbuhan dan perkembangan, fungsi reproduksi, fungsi sensori dan kekebalan, antioksidan, serta stabilisasi membran.¹²

Tubuh mengandung 1-2.5 gram seng yang ditemukan di tulang, gigi, rambut, kulit, hati, otot, dan testis. Di dalam tubuh tidak ada organ khusus yang menyimpan seng, tetapi kadang-kadang seng terdapat pada semua sel dan jaringan tubuh dalam konsentrasi tinggi.¹³

2.1.1 Absorpsi dan metabolisme

Jumlah seng dalam tubuh menggambarkan suatu keseimbangan dinamis antara jumlah seng yang masuk dan yang keluar. Seng diabsorpsi di sepanjang usus halus dan hanya sebagian kecil saja yang diabsorpsi di lambung dan usus

besar. Jejunum merupakan tempat absorpsi yang maksimal, sedangkan kolon tidak memiliki peranan penting.^{12,13}

Ligan-ligan dengan berat molekul rendah seperti asam amino dan asam organik lainnya dapat meningkatkan daya larut dan memudahkan absorpsi seng. Sistein dan metionin meningkatkan kemampuan absorpsi seng dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan seng. Seng diabsorpsi lebih efisien dalam jumlah kecil. Seseorang dengan status seng rendah akan mengabsorpsi seng lebih efisien dibandingkan dengan status seng tinggi.¹²

Mekanisme seng memasuki sel-sel mukosa belum jelas benar. Konsensus secara umum mengatakan bahwa absorpsi seng memasuki sel-sel mukosa melibatkan dua proses kinetik, melalui suatu komponen pembawa dan secara difusi. Mekanisme melalui pembawa merupakan mekanisme utama. Peningkatan efisiensi absorpsi seng yang terjadi saat asupan seng rendah lebih disebabkan peningkatan karena kecepatan transfer seng oleh pembawa melalui membran mukosa dibandingkan dengan perubahan afinitas pembawa terhadap seng. Hal ini menimbulkan kesan ada keterlibatan sejumlah reseptor dalam proses absorpsi seng.^{10,12}

Setelah masuk ke dalam enterosit, seng diikat oleh suatu protein intestinal kaya sistein (*CRIP/Cystein-Rich Intestinal Protein*). Selanjutnya seng dipindahkan ke metalotionin atau melintasi sisi serosa enterosit untuk berikatan dengan albumin. Seng dibawa dan terkonsentrasi di hati setelah berpindah dari intestinal ke sirkulasi porta. Albumin diidentifikasi sebagai protein plasma yang membawa

seng ke darah porta. Komponen plasma lain yang mengandung seng adalah α 2-makroglobulin, transferin, dan asam amino khususnya sistein dan histidin.¹²

Distribusi seng yang telah diabsorpsi ke jaringan ekstrahepatik terutama terjadi oleh plasma yang mengandung sekitar 3 mg seng atau sekitar 0.1% dari total seng di dalam tubuh. Seng terikat longgar dengan albumin dan asam amino. Fraksi ini bertanggung jawab pada transport seng dari hati ke jaringan. Semua seng yang diabsorpsi diangkut dari plasma ke jaringan sehingga pertukaran seng dari plasma ke dalam jaringan sangat cepat untuk memelihara konsentrasi plasma seng yang relatif konstan.¹³

Seng dikeluarkan dari tubuh melalui tinja, urin, dan jaringan yang terlepas termasuk kulit, rambut, sel-sel mukosa, pertumbuhan kuku, menstruasi dan ejakulasi. Jalur utama ekskresi seng adalah melalui tinja (lebih dari 90%). Beberapa seng dalam tinja berasal dari sekresi endogen. Sekitar 0.5 sampai 0.8 mg seng dikeluarkan melalui urin setiap harinya. Kehilangan seng melalui permukaan kulit, keringat, dan rambut hanya sekitar 1-5 mg/hari.^{12,13}

Pada metabolisme tingkat seluler, diduga ada 4 *transporter* seng yaitu ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3, dan ZnT-4. ZnT-1 diekspresikan di berbagai jaringan, termasuk usus, ginjal, dan hati. Ekspresi ZnT-1 di usus banyak dijumpai di permukaan basolateral dari villi duodenum dan jejunum. ZnT-2 terutama dijumpai di usus, ginjal, dan testis sedangkan ZnT-3 terbatas pada otak dan testis. ZnT-4 banyak terdapat pada kelenjar payudara dan kemungkinan berhubungan dengan sekresi seng dalam ASI. Pemberian suplementasi seng pada tikus percobaan terbukti berhasil menaikkan tingkat mRNA ZnT-1 dan mRNA ZnT-2 di usus

halus dan ginjal, sedangkan ekspresi gen ZnT-4 tidak berubah. Absorpsi seng tergantung pada kandungan seng dalam diet dan bioavailabilitas seng. Seng dari produk hewani merupakan seng yang mudah diserap, sedangkan absorpsi seng dari produk nabati tergantung pada kandungan seng dari tanah. Bioavailabilitas seng dari produk nabati sangat menurun bila diberikan bersama fitat, yang membentuk kompleks tidak larut dengan kation divalen seperti seng. Seng dalam ASI diabsorpsi dengan baik di dalam usus halus bayi. Bayi dapat menyerap kira-kira 80% seng yang terdapat dalam ASI. Diare dapat mengganggu absorpsi seng. Inhibisi kompetitif antara besi, seng, dan tembaga juga mempengaruhi absorpsi seng.^{12,13,14,15}

2.1.2 Penentuan status seng

Status seng pada tubuh dapat ditentukan dengan pengukuran konsentrasi seng dalam serum, eritrosit, leukosit, netrofil, serta rambut. Seng serum adalah indeks yang secara luas sering dipakai untuk menentukan status seng. Kadar seng serum rendah dapat ditemukan pada pasien yang mendapat nutrisi parenteral total tanpa suplementasi seng. Pada individu dengan defisiensi seng, kadar seng serum akan kembali normal setelah pemberian suplementasi seng. Beberapa hal yang dapat mempengaruhi kadar seng antara lain adalah infeksi akut atau inflamasi dimana kadar seng turun karena adanya redistribusi seng dari plasma ke hati yang diperantarai oleh mediator leukosit endogen, keadaan stres, infark miokard, penyakit kronik (berhubungan dengan hipoalbuminemia), kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, serta proses hemolisis. Sumber seng dalam makanan biasanya

berhubungan dengan protein. Kadar seng tinggi terdapat dalam telur, daging unggas, daging sapi, tiram, kepiting, dan kacang-kacangan.^{12,13}

Kadar seng normal dalam serum 80-110 mikrogram/dl, dalam darah mengandung 20 kali lipat karena adanya enzim karbonik anhidrase dalam eritrosit, rambut mengandung 125-250 mikrogram/dl, otot 50 mikrogram/dl.¹³ Pada penelitian yang dilakukan terhadap tikus, didapatkan bahwa seng yang diberikan secara intravena akan diserap secara aktif dan disimpan dalam vesikel sinap di nervus terminalis. Akumulasi seng pada bagian-bagian otak terjadi dalam waktu maksimal 6 hari setelah pemberian intravena, dengan masa paruh sekitar 16-43 hari.¹⁵

2.1.3 Fungsi seng

Fungsi seng antara lain adalah sebagai kofaktor penting untuk lebih dari 300 enzim. Suatu fungsi penting dari seng adalah perannya dalam struktur dan fungsi biomembran. Beberapa peneliti membuktikan bahwa berkurangnya konsentrasi seng dalam biomembran mendasari beberapa kekacauan yang dihubungkan dengan defisiensi seng. Seng menjadi komponen penting beberapa enzim yang mengatur sel pertumbuhan, sintesa protein dan DNA, metabolisme energi, pengaturan transkripsi gen, kadar hormon, dan metabolisme faktor pertumbuhan.¹⁰

Seng berperan juga dalam fungsi kekebalan tubuh manusia. Bayi marasmus yang mendapat suplementasi seng memperlihatkan peningkatan respon pertahanan tubuhnya. Anak-anak di negara berkembang yang diberi suplementasi

seng juga menunjukkan penurunan insiden dan durasi dari diare akut maupun kronik. Suplementasi seng juga menurunkan kejadian infeksi akut saluran pernafasan.^{13,14}

Seng dalam darah juga membantu keseimbangan integritas membran. Karbonik anhidrase konsentrasi tinggi dalam kelenjar saliva akan membantu melindungi sel mukosa mulut dari kerusakan dan menstimulasi fungsi serta pertumbuhan sel pengecap. Hal ini menyokong pertumbuhan sel pada pengecapan rasa dan bau. Seng juga membantu menyimpan kalsium pada tulang dan gigi. Enzim mengandung seng yaitu alkali fosfatase, membantu keseimbangan kadar fosfat pada tulang. Konsentrasi seng tinggi ditemukan pada granula sel beta pankreas yang membantu sintesa, penyimpanan, dan sekresi insulin, sebaik fungsi antioksidan.¹³

2.1.4 Defisiensi seng

Defisiensi seng akan menyebabkan terjadinya perubahan pada beberapa sistem organ seperti sistem saraf pusat, saluran pencernaan, sistem reproduksi, dan fungsi pertahanan tubuh baik spesifik maupun non spesifik.¹³ Di otak, seng terdapat dalam beberapa area antara lain hipokampus, putamen kaudatus, kolikulus superior dan inferior, serta korteks serebri.¹⁵ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa defisiensi seng berpengaruh terhadap terjadinya gangguan neurologis antara lain penyakit Alzheimer, Parkinson, *amyotrophic lateral sclerosis*, gangguan belajar, dan epilepsi, dimana kondisi tersebut berhubungan

dengan terjadinya apoptosis atau penurunan sensitivitas seng terhadap reseptor GABA.^{11,16,17} Terdapat 4 faktor yang berperan dalam terjadinya defisiensi seng¹³

1. Absorpsi yang tidak adekuat : keadaan malnutrisi, vegetarian, pemberian nutrisi enteral dan parenteral atau diit untuk mengatasi *inborn error of metabolism*, interaksi zat gizi antara komponen diit dan obat-obatan.
2. Maldigesti dan malabsorpsi : imaturitas, akrodermatitis enterohepatika, pembedahan lambung atau reseksi usus dan enteropati.
3. Pembuangan yang meningkat : keadaan katabolisme, enteropati dengan *protein loss*, gagal ginjal, dialisis, terapi diuretik, *chelating agent*, dermatosis eksfoliatif.
4. Kebutuhan yang meningkat : sintesa jaringan yang cepat, penyakit neoplasma, dan anemia.

2.2 Kejang Demam

2.2.1 Definisi

Definisi kejang demam menurut *National Institutes of Health Consensus Conference* adalah kejadian kejang pada bayi dan anak, biasanya terjadi antara usia 3 bulan sampai 5 tahun, berhubungan dengan demam tanpa adanya bukti-bukti infeksi atau sebab yang jelas di intrakranial. Kejang disertai demam pada anak yang sebelumnya menderita kejang tanpa demam tidak termasuk dalam kategori ini. Sedangkan definisi menurut *International League Against Epilepsy Commission on Epidemiology and Prognosis* adalah kejang pada anak setelah usia 1 bulan, berhubungan dengan demam dan penyakit yang tidak disebabkan karena

infeksi pada susunan saraf pusat, tanpa ada kejang pada masa neonatal atau kejang tanpa provokasi sebelumnya. Kejang demam lebih banyak disertai infeksi virus dibandingkan bakteri, umumnya terjadi pada 24 jam pertama sakit dan berhubungan dengan infeksi saluran nafas akut, seperti faringitis dan otitis media, pneumonia, infeksi saluran kemih, serta gangguan gastroenteritis.^{1,2}

Kejang demam dibagi menjadi dua jenis, yaitu kejang demam simpleks dan kejang demam kompleks. Kejang demam simpleks adalah kejang berlangsung kurang dari 15 menit, kejang tonik klonik umum, sembuh spontan, tanpa kejang fokal, dan tidak berulang dalam 24 jam. Kejang demam kompleks adalah kejang fokal atau parsial, berlangsung lebih dari 15 menit, berulang dalam 24 jam, didapatkan abnormalitas status neurologi, dan didapatkan riwayat kejang tanpa demam pada orangtua atau saudara kandungnya.^{2,3,18}

2.2.2 Insiden

Menurut Hauser (1984) seperti dikutip oleh Soetomenggolo, insiden kejang demam di Eropa dan Amerika Serikat adalah antara 2%-5% untuk anak berumur di bawah 5 tahun, dan di Jepang sekitar 9%-10%. Beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan insiden kejang demam adalah faktor lingkungan dan genetik. Angka penyakit infeksi di negara berkembang masih tinggi, maka kemungkinan terjadinya bangkitan kejang perlu diwaspadai. Perbandingan angka kejadian kejang demam pada anak laki-laki dan perempuan adalah 2:1, lebih tinggi pada ras kulit hitam. Kejadian kejang demam banyak didapatkan pada umur 3 bulan sampai 5 tahun dan puncaknya umur 18 bulan. Kepustakaan lain

menyebutkan bahwa kejang demam sering terjadi pada umur 6 bulan sampai 3 tahun, sedangkan populasi kejang demam pada umur kurang dari 6 bulan sangat kecil.^{3,18}

2.2.3 Faktor risiko

Kejang demam dapat terjadi karena adanya pengaruh beberapa hal, yaitu :

2.2.3.1 Umur

Umur terjadinya bangkitan kejang demam berkisar antara 6 bulan – 5 tahun. Umur terkait dengan fase perkembangan otak yaitu masa *developmental window* yang merupakan masa perkembangan otak fase organisasi. Pada usia ini anak mempunyai nilai ambang kejang rendah sehingga mudah terjadi kejang demam. Selain itu, keadaan otak belum matang, reseptor untuk asam glutamat sebagai eksitator bersifat padat dan aktif, sebaliknya reseptor *γ-aminobutyric acid* (GABA) sebagai inhibitor bersifat kurang aktif, sehingga mekanisme eksitasi lebih dominan daripada inhibisi. Pada otak yang belum matang, regulasi ion natrium, kalium, dan kalsium belum sempurna sehingga mengakibatkan gangguan repolarisasi setelah depolarisasi dan meningkatkan eksitabilitas neuron.^{19,20,21}

2.2.3.2 Suhu badan

Adanya kenaikan suhu badan merupakan suatu syarat untuk terjadinya kejang demam. Anak yang sering menderita demam dengan suhu tinggi memiliki risiko semakin besar untuk mengalami kejang demam.^{18,22} 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 suhu 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 terjadi keadaan hipoksia. Hipoksia menyebabkan peningkatan kebutuhan glukosa dan oksigen serta terganggunya berbagai transport 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.^{5,23} Ambang kejang berbeda-beda untuk setiap anak, berkisar antara 38.3°C-41.4°C. 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

2.2.3.3 Riwayat kehamilan dan persalinan

Faktor-faktor pre natal yang berpengaruh terhadap terjadinya kejang demam antara lain umur ibu saat hamil, kehamilan dengan eklampsia dan hipertensi, kehamilan primipara atau multipara, paparan asap rokok saat kehamilan. Umur ibu kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun dapat mengakibatkan berbagai komplikasi kehamilan dan persalinan antara lain hipertensi dan eklampsia yang dapat menyebabkan aliran darah ke plasenta

berkurang sehingga terjadi asfiksia pada bayi dan dapat berlanjut menjadi kejang di kemudian hari. Urutan persalinan dapat menjadi faktor risiko terjadinya kejang pada bayi. Insiden kejang ditemukan lebih tinggi pada anak pertama. Hal ini kemungkinan besar disebabkan karena pada primipara lebih sering terjadi penyulit persalinan yang menyebabkan kerusakan otak dengan kejang sebagai manifestasi klinisnya.²²

Paparan asap rokok saat kehamilan dapat mempengaruhi terjadinya kejang demam pada anak. Penelitian Cassano (1990) dan Vestergaard (2005) menunjukkan bahwa konsumsi rokok pada masa kehamilan termasuk faktor risiko terjadinya kejang demam sederhana maupun kejang demam kompleks. Sebaliknya, pengurangan atau pembatasan konsumsi rokok dan alkohol selama masa kehamilan merupakan usaha yang efektif untuk mencegah kejang demam pada anak.²⁵

Faktor natal yang menjadi faktor risiko untuk terjadinya kejang demam antara lain adalah prematuritas, asfiksia, berat badan lahir rendah, dan partus lama. Hipoksia dan iskemia di jaringan otak dapat terjadi pada asfiksia perinatal. Hipoksia dan iskemia akan menyebabkan peningkatan cairan dan natrium intraseluler sehingga terjadi edema otak. Daerah yang sensitif terhadap hipoksia adalah inti-inti pada batang otak, thalamus, dan kolikulus inferior. Daerah yang sensitif terhadap iskemia adalah "*watershead area*" yaitu daerah parasagital hemisfer dengan vaskularisasi paling sedikit. Hipoksia dapat mengakibatkan kerusakan faktor inhibisi dan atau meningkatnya fungsi neuron eksitator sehingga mudah timbul kejang bila ada rangsangan yang memadai.²²

Perkembangan alat-alat tubuh pada bayi prematur kurang sempurna sehingga belum berfungsi dengan baik. Hal ini menyebabkan bayi sering mengalami apneu, asfiksia berat, dan sindrom gangguan nafas hingga hipoksia. Semakin lama terjadi hipoksia, semakin berat kerusakan otak yang terjadi dan semakin besar kemungkinan terjadi kejang. Daerah yang rentan terhadap kerusakan antara lain adalah hipokampus. Serangan kejang berulang menyebabkan kerusakan otak semakin luas. Infeksi susunan saraf pusat, trauma kepala, dan gangguan toksik metabolik pada masa paska natal dapat menjadi faktor risiko terjadinya kejang demam di kemudian hari.^{22,23}

2.2.3.4 Gangguan perkembangan otak

Tahap perkembangan otak dibagi 6 fase, yaitu neurulasi, perkembangan prosensefali, proliferasi neuron, migrasi neural, organisasi, dan mielinisasi. Fase perkembangan otak merupakan fase rawan apabila mengalami gangguan, terutama pada fase organisasi, dimana dapat terjadi gangguan perkembangan dan bangkitan kejang. Gangguan perkembangan, riwayat keluarga pernah menderita kejang demam, dan riwayat sering dititipkan pada *day care* merupakan faktor risiko terjadi kejang demam. Gangguan perkembangan disertai dua atau lebih faktor risiko di atas mempunyai risiko 28%-30% untuk terjadi kejang demam.^{26,27}

2.2.3.5 Infeksi berulang

Seringnya mengalami infeksi merupakan faktor risiko untuk terjadi kejang demam. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa anak yang sehari-hari dirawat di tempat penitipan anak memiliki risiko terkena infeksi lebih besar sehingga lebih sering menderita demam dan meningkatkan risiko terjadinya kejang demam. Infeksi dengan panas lebih dari 4 kali dalam setahun bermakna merupakan faktor risiko timbulnya bangkitan kejang demam. Didapatkan bahwa infeksi yang paling sering adalah infeksi saluran nafas atas dan gastroenteritis dimana virus lebih banyak menyebabkan infeksi dibandingkan bakteri.^{28,29,30}

2.2.3.6 Faktor genetik

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa faktor genetik merupakan faktor penting dalam terjadinya bangkitan kejang demam. Pada anak dengan kejang demam pertama, risiko untuk terjadi kejang demam pada saudara kandungnya berkisar 10%-45%. Hasil pemetaan terhadap beberapa keluarga dengan riwayat kejang demam menunjukkan bahwa kejang demam berhubungan dengan mutasi gen pada kromosom 19p dan 8q13-21; di antaranya memiliki pola autosomal dominan.^{22,31,32,33}

Menurut penelitian Bahtera T (2007) terhadap 148 anak yang menderita kejang demam, didapatkan adanya hubungan mutasi gen pintu kanal voltase ion Natrium (*channelopathy*) dengan umur, suhu, jarak waktu antara mulai demam sampai timbul bangkitan kejang, jenis kejang demam saat bangkitan kejang demam pertama, dan riwayat keluarga (*first degree relative*) pernah menderita

kejang demam. Mutasi gen pintu kanal voltase ion Natrium subunit α (SCNIA) mengakibatkan terjadi pergantian asam amino argenin bersifat polar oleh asam amino alanin yang bersifat non polar dan terjadi kodon stop. Adanya kodon stop mengakibatkan deretan asam amino penyusun pintu kanal voltase ion natrium lebih pendek. Pergantian asam amino argenin bersifat polar oleh asam amino alanin bersifat non polar dan kodon stop mengakibatkan fungsi pintu voltase kanal ion natrium terganggu. Mutasi gen pintu kanal voltase ion Natrium sub unit α (SCNIA) mempunyai risiko 3,5 kali terjadi kejang demam berulang sedangkan mutasi gen pintu kanal voltase ion Natrium sub unit β (SCNIB) mempunyai risiko 2,8 kali terjadi kejang demam berulang.³⁴

2.2.4 Patofisiologi

Unit dasar sistem saraf adalah sel khusus yang dinamakan neuron. Neuron memiliki perbedaan sangat 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 ini tidak menempel pada neuron yang akan distimulasi melainkan pada celah sinaptik. Jika suatu impuls saraf berjalan melalui akson dan sampai di sinap terminal maka akan memicu sekresi neurotransmitter. Neurotransmitter ini akan berdifusi melewati celah sinaptik dan menstimulasi neuron selanjutnya.³⁵

Sel neuron dikelilingi oleh suatu membran yang terdiri dari lipoid di sebelah dalam dan ionik di permukaan luar. Dalam keadaan normal, membran sel neuron dapat dilalui dengan mudah oleh ion kalium dan sangat sulit dilalui oleh ion natrium dan elektrolit lainnya kecuali ion klorida. Akibatnya, konsentrasi ion kalium di dalam sel neuron tinggi dan konsentrasi ion natrium 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 disebut potensial membran dari neuron. Untuk menjaga keseimbangan potensial membran ini diperlukan energi dan bantuan enzim Na-K-ATPase pada permukaan sel.

Suatu rangsangan pada membran neuron setempat dapat mengakibatkan perubahan-perubahan permeabilitas membran, dengan akibat ion-ion natrium sekarang dapat mengadakan difusi masuk ke dalam sel neuron atau akson. Masuknya ion-ion natrium bermuatan listrik positif ke dalam sel neuron atau akson menyebabkan membran tersebut menjadi positif di dalam dan negatif di luar, sehingga terjadi suatu keadaan yang sebaliknya dari keadaan istirahat dan peristiwa ini disebut depolarisasi.

Kejang terjadi bila terdapat depolarisasi berlebihan pada neuron dalam sistem saraf pusat. Depolarisasi berlebihan 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.²⁶

Susunan saraf pusat mengandung sekitar 30 macam zat kimia yang diketahui atau diduga bekerja sebagai neurotransmitter. Zat-zat yang sekarang dikenal sebagai neurotransmitter di dalam susunan saraf pusat meliputi monoamin (noradrenalin, dopamin, dan serotonin), asetilkolin, GABA, neuropeptida (vasipresin, oksitosin), dan berbagai "*releasing factors*" yang dikeluarkan oleh hipotalamus, enkefalin, endorfin, dan zat P. Pada umumnya prostaglandin tidak dimasukkan kelompok neurotransmitter tetapi dipandang sebagai mediator sinaptik.³⁵

Terdapat 50 jenis neurotransmitter yang telah ditemukan dan berdasarkan fungsinya dibagi 2, yaitu eksitator (asam glutamat, asetilkolin) dan inhibitor (GABA, glisin). Pengaturan fungsi neurotransmitter berperan penting dalam menimbulkan kejang dan mencegah bangkitan kejang. GABA merupakan neurotransmitter yang paling banyak dipelajari. GABA disintesis oleh asam glutamat dekarboksilase, suatu enzim yang dipengaruhi suhu. Suatu penelitian menggunakan tikus muda yang dipanaskan otaknya dengan menggunakan radiasi infra merah untuk menimbulkan kejang. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa antagonis GABA baik yang bersifat antagonis reseptor GABA maupun penghambat sintesis GABA dapat menurunkan ambang kejang, sedangkan agonis GABA meningkatkan ambang kejang. Peneliti menyimpulkan bahwa hasil ini mendukung hipotesis pengurangan aktivitas sistem GABAergik menyebabkan

kejang demam. Fenobarbital merupakan modulator reseptor GABA sehingga obat ini digunakan sebagai profilaksis kejang demam.^{5,32,36}

Glutamat merupakan neurotransmitter eksitasi utama dalam otak. Hipertermi menyebabkan peningkatan cepat konsentrasi glutamat ekstraseluler. Glutamat dapat berperan sebagai reseptor ionotropik dan metabotropik. Tiga dari fungsi ionotropik glutamat berhubungan dengan kanal ion, di antaranya reseptor AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4 isoksasol propionat) yang berperan sebagai pengatur masuknya ion natrium ke dalam sel; reseptor NMDA (N metil-D-aspartat) sebagai pengatur influks ion kalsium dan natrium; serta kainat yang berperan sebagai pengatur masuknya ion natrium ke dalam sel. Reseptor NMDA memiliki peranan sangat penting terhadap efek eksitotoksik glutamat. Aktivasi glutamat pada korteks melalui reseptor N metil-D-aspartat (NMDA) penting dalam timbulnya kejang demam.^{26,36}

Penelitian oleh Surges dkk mendapatkan adanya kerusakan di daerah hipokampus pada dua pertiga penderita dengan kejang demam simpleks maupun kompleks berdasarkan gambaran EEG dan pemeriksaan neuropatologi. Penelitian Parmar dkk mendapatkan adanya kerusakan neuron akut pada hipokampus berdasarkan hasil pemeriksaan *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) berupa gambaran edema sitotoksik dan glikolisis anaerobik. Ada dua hipotesis yang menjelaskan terjadinya perubahan fungsional hipokampus tersebut. Hipotesis pertama adalah adanya perubahan struktural dan fungsional ringan pada hipokampus sebelum terjadi kejang demam sehingga mengganggu fungsi girus dentatus. Hipotesis kedua adalah bahwa terjadinya bangkitan kejang juga melalui

jalur *temporoammonic* (dari korteks entorhinal langsung ke area CA1) sehingga menyebabkan *bypass* pada filter girus dentatus.^{37,38}

Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa terdapat hubungan bermakna antara epilepsi jenis lobus temporalis dengan paska kejang demam, tetapi pendapat ini masih kontroversial. Beberapa jenis epilepsi paska kejang demam adalah tonik klonik umum, *partial complex*, dan epilepsi umum *absence*. Kejang demam kompleks dengan serangan kejang lama akan mengakibatkan epilepsi jenis *partial complex* akibat atrofi pada daerah hipokampus dan terjadi *mesial temporal sclerosis* (MTS).^{39,40}

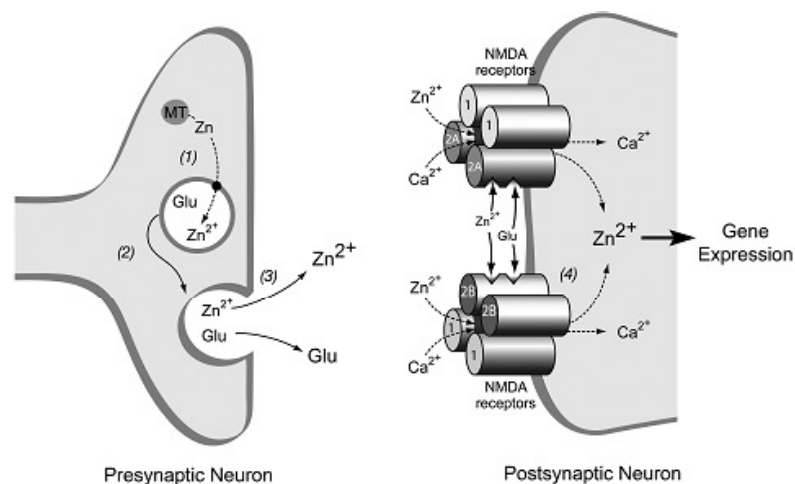
Penelitian pada binatang menunjukkan kejang karena hipertermia menyebabkan perubahan-perubahan kanal, sinap, dan jaringan saraf di dalam hipokampus sehingga terjadi disfungsi sel dan penurunan ambang kejang. Penelitian lain yang dilakukan pada tikus yang diletakkan dalam air bersuhu 45°C selama 4 menit menunjukkan adanya kejang baik secara visual maupun elektroensefalografi. Pada sebagian besar sampel didapatkan adanya neurodegenerasi pada hipokampus, korteks temporal, dan talamus mediodorsal.^{41,42}

2.3 Hubungan Seng dengan Bangkitan Kejang Demam

Neurotransmitter penghambat paling umum dalam susunan saraf pusat adalah GABA yang bersifat unik karena hanya dibentuk di dalam susunan saraf pusat. Diperkirakan sekitar sepertiga dari sinap dalam susunan saraf pusat menggunakan GABA sebagai neurotransmitter. Asam-asam amino seperti asam

glutamat dan aspartat mempunyai pengaruh eksitasi kuat pada kebanyakan neuron dan mungkin dapat merupakan neurotransmitter yang mempunyai pengaruh eksitasi dalam sinapsis di susunan saraf pusat. Hipertermia dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler. Aktivasi glutamat pada korteks melalui reseptor NMDA mempunyai peran yang penting dalam terjadinya kejang demam.

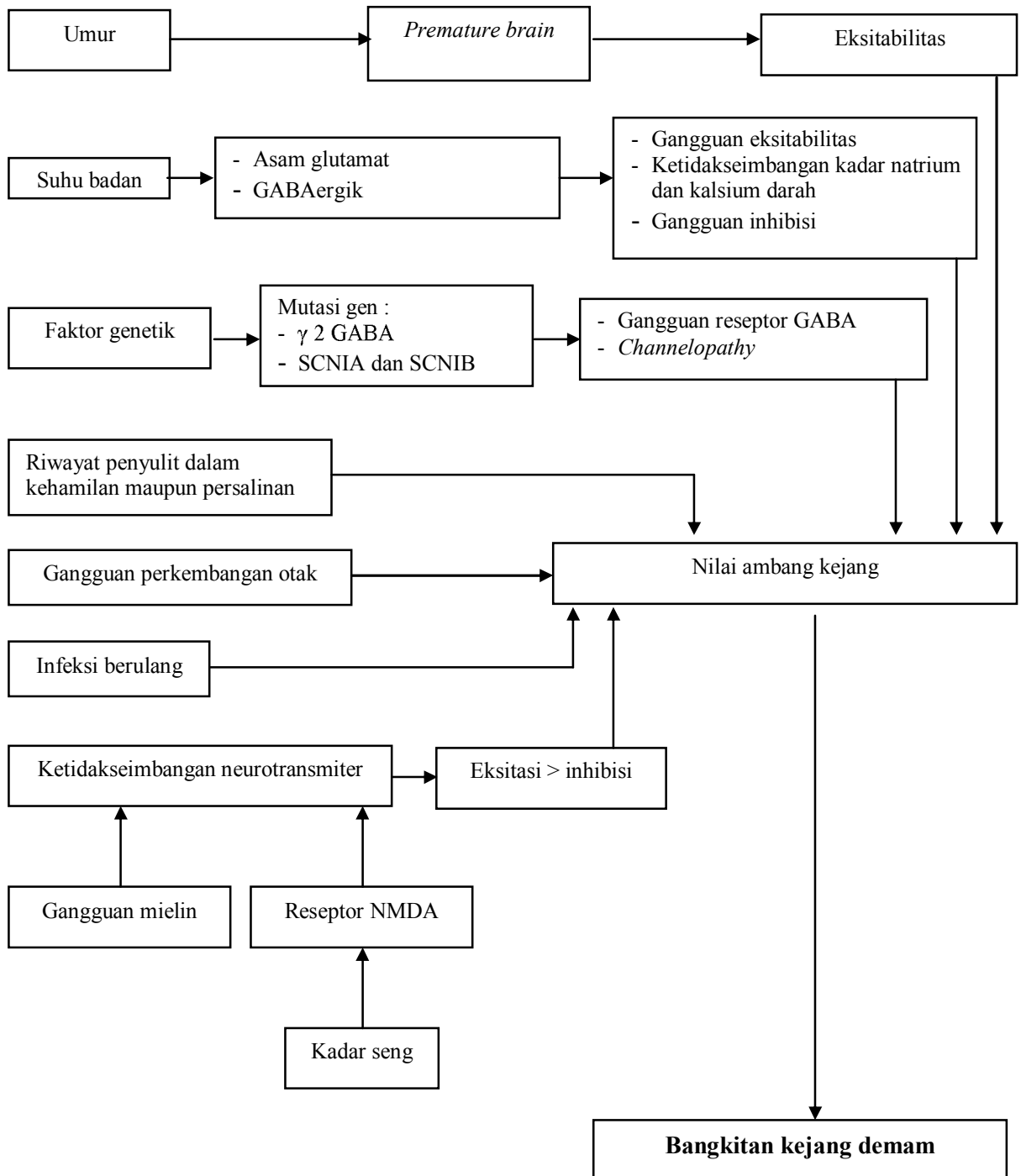
Antagonis reseptor NMDA spesifik memiliki pengaruh minimal terhadap transmisi sinaptik, tetapi dapat menghambat berlangsungnya proses potensiasi, antara lain dengan mencegah terjadinya peningkatan kadar kalsium melalui pemberian *calcium chelators*.⁴³ Penelitian pada ayam menunjukkan bahwa antagonis NMDA yang bersifat kompetitif maupun non kompetitif dapat menghambat terjadinya kejang karena hipertermia.⁴⁴ Seng (Zn) merupakan antagonis NMDA sehingga diduga kadar seng rendah dapat mengaktivasi reseptor NMDA dan berperan dalam pengaturan eksitabilitas jalur sistem saraf pusat.^{5,6}



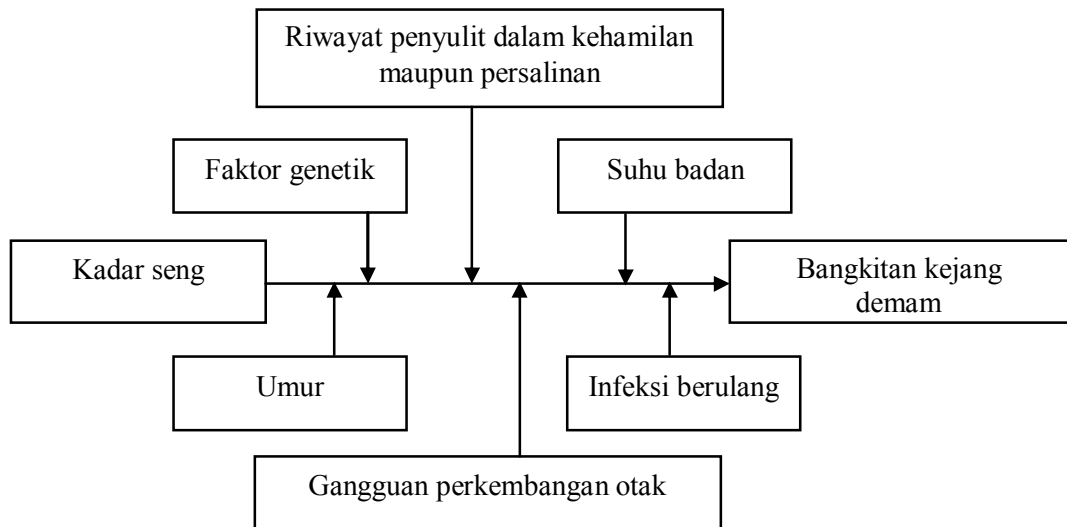
Gambar 1. Fungsi seng pada reseptor NMDA
Sumber : Levenson CW⁴⁵

Gambar 1 menjelaskan tentang fungsi seng pada reseptor NMDA. Dalam neuron presinap, terjadi translokasi seng oleh ZnT3 dari *pool* intraseluler seperti metalotionin ke dalam vesikel sinap mengandung glutamat (1). Pada saat depolarisasi, vesikel mengalami translokasi dan fusi dengan membran presinap (2), sehingga memungkinkan pelepasan neurotransmitter glutamat (Glu) dan seng bebas (Zn^{2+}) ke dalam celah sinap (3). Selanjutnya Zn^{2+} dan Glu berikatan dengan reseptor NMDA. Ikatan seng dengan reseptor NMDA akan menghambat aktivitas reseptor NMDA. Ikatan glutamat dengan reseptor NMDA menyebabkan masuknya Ca^{2+} dan Zn^{2+} ke dalam neuron post sinap (4) dan kemudian bersama dengan seng intraseluler mengatur fungsi sel.⁴⁵

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Mayor

- Ada korelasi antara kadar seng serum dengan bangkitan kejang demam.

2.6.2 Hipotesis Minor

1. Rerata kadar seng serum pada bangkitan kejang demam lebih rendah dibandingkan kadar seng serum tanpa bangkitan kejang demam.
2. Kadar seng serum mempunyai korelasi terhadap terjadinya bangkitan kejang demam.
3. Kadar seng serum bersama dengan faktor lain yaitu faktor genetik, infeksi berulang, riwayat penyulit dalam kehamilan maupun persalinan, suhu badan, riwayat gangguan perkembangan otak, dan umur dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya bangkitan kejang demam.