

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA USIA ANAK SAAT PERTAMA KALI
MENGALAMI KEJANG DEMAM DENGAN KEJADIAN KEJANG
DEMAM BERULANG DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**



Disusun Oleh:

Andi Wina Ninnawa Darmin

C011191186

Pembimbing:

dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M.Kes, Sp.A

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN ANTARA USIA ANAK SAAT PERTAMA KALI
MENGALAMI KEJANG DEMAM DENGAN KEJADIAN KEJANG
DEMAM BERULANG DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Andi Wina Ninnawa Darmin

C01191186

Pembimbing:

dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M. Kes, Sp.A

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul:

“Hubungan Antara Usia Anak saat Pertama Kali Mengalami Kejang Demam dengan Kejadian Kejang Demam Berulang Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”

Hari/tanggal : Sabtu, 17 Desember 2022

Waktu : 10.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 20 Desember 2022

Pembimbing,


dr. Eka Yusuf Jura Kartika, M.Kes, Sp.A

NIP. 19800504 201012 1 003

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Andi Wina Ninnawa Darmin

NIM : C011191186

Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran

Judul Skripsi : Hubungan Antara Usia Anak saat Pertama Kali Mengalami Kejang Demam dengan Kejadian Kejang Demam Berulang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M.Kes, Sp.A

(.....)

Penguji 1 : dr. Hadia Angriani, Sp.A(K), MARS

(.....)

Penguji 2 : dr. Mokhammad Ikhsan Nurkholis, M.Kes, Sp.A(K)

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 20 Desember 2022

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**“Hubungan Antara Usia Anak saat Pertama Kali Mengalami Kejang Demam dengan
Kejadian Kejang Demam Berulang Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”**

Disusun dan Diajukan Oleh :

Andi Wina Ninnawa Darmin

C011191186

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M.Kes, Sp.A	Pembimbing	
2	dr. Hadia Angriani, Sp.A(K), MARS	Penguji 1	
3	dr. Mokhammad Ikhsan Nurkholis, M.Kes, Sp.A(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

**Wakil Dekan
Studi
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



dr. Agussalim Bukhari, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

**Ketua Program
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



dr. Ririn Nislawati, M. Kes., Sp. M
NIP. 19810118 200912 2 003

**BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

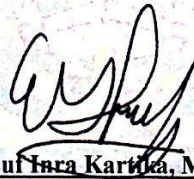
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“HUBUNGAN ANTARA USIA ANAK SAAT PERTAMA KALI MENGALAMI
KEJANG DEMAM DENGAN KEJADIAN KEJANG DEMAM BERULANG DI RSUP
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

Makassar, 20 Desember 2022

Pembimbing,



dr. Eka Yusuf Iara Kartika, M.Kes, Sp.A

NIP. 19800504 201012 1 003

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andi Wina Ninnawa Darmin

NIM : C011191186

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya saya berjudul :

**“HUBUNGAN ANTARA USIA ANAK SAAT PERTAMA KALI
MENGALAMI KEJANG DEMAM DENGAN KEJADIAN KEJANG
DEMAM BERULANG DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR”**

Adalah karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alih tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Desember 2022

Yang menyatakan,


Andi Wina Ninnawa Darmin

NIM C011191186

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah *subhanallahu wa ta'ala* karena dengan rahmat, karunia, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul "Hubungan antara Usia Anak Saat Pertama Kali Mengalami Kejang Demam dengan Kejadian Kejang Demam Berulang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar". Shalawat serta salam kita sampaikan kepada Nabi Muhammad *shallallahu 'alaihi wasallam* yang telah menerangi dunia dengan ilmu dan keteladanannya. Keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, kerja sama, serta bantuan moril dan material dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan skripsi dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan yang berbahagia ini dan dengan hati yang tulus perkenankan saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah *subhanallahu wa ta'ala* atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya yang tak terhingga serta atas ridho-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar dan tepat waktu.
2. Nabi Muhammad *shallallahu 'alaihi wasallam* yang merupakan sebaik-baiknya panutan yang telah menuntun manusia ke jalan yang dirahmati dan diridhoi oleh Allah SWT.
3. Orang tua saya tercinta H. Andi Sudarmin, S.Sos, MM. dan Hj. Nurhasanah, serta saudara saya Andi Anindyah Darmin dan Andi Muhammad Raihan Darmin yang telah memberikan semangat, memfasilitasi dan mengiringi

langkah penulis dengan dukungan moril, materil serta do'a restu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

4. dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M.Kes, Sp.A selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan arahan dan bimbingan dalam proses pembuatan skripsi ini sertamembantu penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
5. dr. Hadia Angriani, Sp.A(K), MARS, dr. Mokhammad Ikhsan Nurkholis, M.Kes, Sp.A(K), dan dr. Urfianty, M.Kes, Sp.A(K) selaku dosen penguji atas kesediaannya meluangkan waktu, memberi bimbingan, masukan serta saran yang sangat bermanfaat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Sahabat-sahabat saya RAVS dan Anak Kecil Semua yang senantiasa menemani, memberi dukungan, membantu dalam segala hal demi terselesaikannya skripsi ini.
7. Seluruh Keluarga Besar Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, teman-teman angkatan 2019 FILAGGRIN yang telah memberi banyak inspirasi, semangat, motivasi, serta do'a kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Serta seluruh pihak lain yang terlibat dalam memberi dukungan dan doa kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Sebagai manusia biasa, penulis menyadari sepenuhnya akan keterbatasan baik dalam penguasaan ilmu maupun pengalaman penelitian, sehingga skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk saran dan kritik yang sifatnya membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan demi penyempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap sehingga skripsi ini memberikan manfaat bagi pembaca.

Aamiin ya robbal alamin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, November 2022

Andi Wina Ninnawa Darmin

Andi Wina Ninnawa Darmin
dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M. Kes, Sp. A

**HUBUNGAN ANTARA USIA ANAK SAAT PERTAMA KALI
MENGALAMI KEJANG DEMAM DENGAN KEJADIAN KEJANG
DEMAM BERULANG DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

ABSTRAK

Latar belakang: Kejang demam adalah kejang yang dipicu oleh demam atau kenaikan suhu tubuh yaitu 38°C atau lebih yang disebabkan oleh suatu proses di luar otak. Sekitar 30 hingga 40% anak dengan kejang demam akan mengalami kejang demam berulang. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko anak untuk mengalami kejang demam berulang adalah usia kurang dari 12 bulan, riwayat kejang demam atau epilepsi dalam keluarga, suhu tubuh kurang dari 39 derajat celsius saat kejang, interval waktu yang singkat antara awitan demam dengan terjadinya kejang, dan apabila kejang demam pertama merupakan kejang demam kompleks. Kejang demam yang terjadi secara berulang ternyata meningkatkan risiko anak untuk mengalami epilepsi dan gangguan psikiatrik. Oleh karena itu, diperlukan pengetahuan tentang hubungan antara usia anak saat kejang demam pertama dengan kejadian kejang demam berulang. **Metode:** Metode penelitian ini adalah retrospektif dengan rancangan penelitian studi *cross-sectional*. Subjek penelitian sebanyak 45 data kasus kejang demam berulang yang terdiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2021-Oktober 2022 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*. **Hasil:** Rerata usia anak dengan kejang demam berulang adalah 17,52 bulan lebih muda dibandingkan rata-rata usia anak tanpa kejang demam berulang yaitu 22,35 bulan saat kejang demam pertama. Namun, secara statistik tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara usia anak saat kejang demam pertama dengan kejadian kejang demam berulang, dengan $p = 0,607$ ($p > 0,05$). **Kesimpulan:** Tidak ada hubungan antara usia anak ≤ 12 bulan saat pertama kali mengalami kejang demam dengan kejadian kejang demam berulang.

Kata Kunci: Kejang demam berulang, kejang demam, usia

Andi Wina Ninnawa Darmin
dr. Eka Yusuf Inra Kartika, M. Kes, Sp. A

***THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE ON CHILDREN FIRST
EXPERIENCED FEBRILE SEIZURE WITH INCIDENCE OF
RECURRENCE FEBRILE SEIZURE AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL MAKASSAR***

ABSTRACT

Background: Febrile seizures are seizures triggered by fever or an increase in body temperature of 38⁰C or more caused by a process outside the brain. About 30 to 40% of children with febrile seizures will have recurrent febrile seizures. Factors that increase the risk of a child having recurrent febrile seizures are an age of fewer than 12 months, a family history of febrile seizures or epilepsy, a body temperature of fewer than 39 degrees celsius during a seizure, a short time interval between the fever and the onset of seizure, and if the first febrile seizure is a complex febrile seizure. Febrile seizures that occur repeatedly increase the risk of children experiencing epilepsy and psychiatric disorders. Therefore, knowledge about the relationship between the age of the child at the time of the first febrile seizure and the incidence of recurrent febrile seizures is needed. **Methods:** The research method was retrospective with a cross-sectional study design. The research subjects were 45 cases of recurrent febrile seizures that were diagnosed and registered in the medical records of RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar for the period January 2021-October 2022 and met the inclusion and exclusion criteria. The sampling technique uses the total sampling method. **Results:** The mean age of children with recurrent febrile seizures was 17.52 months younger than the average age of children without recurrent febrile seizures, which was 22.35 months at the time of the first febrile seizure. However, statistically, there was no significant relationship between the ages of the child at the time of the first febrile seizure and the incidence of recurrent febrile seizures, with $p = 0.607$ ($p > 0.05$). **Conclusion:** There is no association between the age of children ≤ 12 months when they have their first febrile seizure and the incidence of recurrent febrile seizures.

Keywords: *recurrent febrile seizure, febrile seizure, age*

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	i
HALAMAN SAMPUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Akademis	4
1.4.2. Praktisi	4
1.4.3. Masyarakat.....	5
BAB II	6
2.1. Landasan Teori.....	6

2.1.1.	Kejang Demam	6
2.1.2.	Kejang Demam Berulang.....	13
2.1.3.	Usia Anak dan Kejang Demam Berulang	16
BAB III.....		19
3.1.	Kerangka Teori	19
3.2.	Kerangka Konsep.....	19
BAB IV		20
4.1.	Tipe dan Desain Penelitian	20
4.2.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
4.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	20
4.3.1.	Populasi Penelitian.....	20
4.3.2.	Sampel Penelitian.....	20
4.3.3.	Kriteria Sampel	21
4.3.4.	Cara Pengambilan Sampel	21
4.4.	Variabel Penelitian.....	21
4.4.1.	Variabel Bebas (Independen).....	21
4.4.2.	Variabel Terikat (Dependen).....	22
4.5.	Definisi Operasional	22
4.6.	Teknik Pengumpulan Data.....	22
4.7.	Pengolahan Data	22
4.8.	Analisis Data.....	23
4.8.1.	Analisis Univariat	23

4.8.2.	Analisis Bivariat.....	24
4.9.	Alur Penelitian	25
4.10.	Jadwal Penelitian.....	25
4.11.	Anggaran Penelitian	26
BAB V.....		28
5.1.	Jumlah Sampel	28
5.2.	Karakteristik Sampel.....	29
5.3.	Analisis Bivariat.....	31
5.4.	Pembahasan.....	31
BAB VI.....		34
KESIMPULAN DAN SARAN		34
6.1	Kesimpulan	34
6.2	Saran	34
DAFTAR PUSTAKA		35
LAMPIRAN.....		41

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Faktor Risiko Kejang Demam Berulang	14
Tabel 4. 1 Definisi Operasional.....	22
Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian.....	26
Tabel 4. 3 Anggaran Penelitian	27
Tabel 5. 1 Karakteristik Sampel Penelitian	29
Tabel 5. 2 Etiologi Demam pada Anak dengan Kejang Demam Berulang.....	30
Tabel 5. 3 Hubungan antara Usia Anak dengan Kejadian Kejang Demam Berulang	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patogenesis Kejang Demam	13
Gambar 2. 2 Perjalanan Perkembangan Otak Manusia	16
Gambar 3. 1 Kerangka Teori	19
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep	19
Gambar 4. 1 Alur Penelitian	25
Gambar 5. 1 Bagan Proses Pengambilan Sampel.....	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Persetujuan Etik Penelitian	41
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian	42
Lampiran 3 Karakteristik Pasiiek Kejang Demam Berulang di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2021-2022.....	43
Lampiran 4 Karakteristik Pasien Kejang Demam Tidak Berulang di RSUPP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2021-2022.....	45

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kejang demam atau lebih dikenal dengan penyakit step adalah kejang yang paling umum terjadi pada anak usia 6 bulan hingga 5 tahun (Rasyid et al., 2019). Kejang demam sendiri diartikan sebagai kejang yang dipicu oleh demam atau kenaikan suhu tubuh yaitu 38°C atau lebih yang disebabkan oleh suatu proses ekstrakranium (di luar otak) (IDAI, 2016).

Meskipun kejang demam adalah gangguan kejang yang paling umum dialami oleh anak-anak, kejadian kejang demam bervariasi berdasarkan lokasi geografis. Menurut laporan suatu penelitian, risiko seorang anak untuk mengalami kejang demam adalah 2%, angka ini berkisar antara 1% dan 4% di Amerika Serikat dan Eropa (Wallin and Fitzgerald, 2020). Sementara di Indonesia belum terdapat laporan mengenai angka kejadian kejang demam, namun menurut penelitian yang dilakukan oleh Rasyid *et al* di Rumah Sakit Ibu dan Anak Budhi Mulia Pekanbaru periode 2015-2017, menyatakan bahwa kejang demam menempati urutan pertama dari sepuluh penyakit yang paling banyak dialami balita dengan jumlah kasus adalah 204 kasus (49,04%) di tahun 2016. Angka kejadian kejang demam tersebut mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya, dimana jumlah kasus kejang demam ditahun 2015 adalah 115 kasus (27.71%) (Rasyid et al., 2019).

Anak yang mengalami kejang demam ternyata memiliki risiko sekitar 30 hingga 40% untuk mengalami kejang demam untuk kedua bahkan ketiga kalinya yang disebut sebagai kejang demam berulang atau *recurrent febrile seizure* (Byeon et al., 2018; Leung et al., 2018). Risiko terjadinya kejang

demam berulang meningkat seiring dengan bertambahnya faktor risiko (Dreier et al., 2019). Adapun faktor-faktor yang meningkatkan risiko *recurrence* dari kejang demam adalah usia yang sangat mudah saat onset yaitu kurang dari 12 bulan, riwayat keluarga dengan kejang demam, demam ringan saat kejang demam terjadi yaitu suhu kurang dari 40°C, atau kejang yang terjadi pada jam pertama demam (IDAI, 2016; Smith et al., 2019).

Hal ini didukung oleh penelitian Kumar *et al* di Departemen Anak *Ganesh Shankar Vidyarthi Memorial Medical College (GSVM)* periode 2015-2016, bahwa dari 528 anak dengan kejang demam pertama terdapat sebanyak 174 anak mengalami *recurrence* dengan berbagai faktor diantaranya adalah usia anak kurang dari 18 bulan lebih umum (41.3%) dibandingkan usia anak lebih dari 18 bulan (24.1%), suhu 101°F lebih umum (52.5%) dibandingkan 17.2% anak dengan suhu lebih dari 105°F saat kejang berlangsung, dan riwayat keluarga dengan kejang demam juga lebih dominan (45.5%) dibandingkan dengan anak tanpa riwayat keluarga yang mengalami kejang demam (27.8%) (Kumar et al., 2019).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa faktor-faktor yang meningkatkan risiko kejang demam berulang secara signifikan adalah usia kurang dari 18 bulan saat pertama kali mengalami kejang demam dan riwayat keluarga dengan kejang demam (Chung, 2014a; Kantamalee et al., n.d.). Penelitian Noh JH *et al* di Departemen Anak Rumah Sakit Kristen Wonju Severance, mengidentifikasi usia kurang dari 18 bulan saat kejang demam pertama sebagai faktor yang meningkatkan risiko kejadian *recurrence* sebesar dua kali lipat.

Kejang demam yang terjadi secara berulang ternyata meningkatkan risiko bagi seorang anak untuk mengalami epilepsi. Jika anak dengan kejang demam pertama memiliki risiko sebesar 1% untuk mengalami epilepsi maka anak dengan kejang demam berulang mengalami peningkatan risiko untuk mengalami epilepsi sebesar 4% (A. Mikati and Tchapyjnikov, 2020; Dreier et al., 2019). Selain itu, kejang demam berulang pada anak juga dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan psikiatrik di kemudian hari. Sebagai perbandingan, risiko anak dengan kejang demam pertama adalah 21.4%, meningkat menjadi 25% pada anak dengan kejang demam berulang (Dreier et al., 2019).

Kemampuan untuk memprediksi kemungkinan kejang demam berulang pada anak dengan kejang demam, tentu akan membantu orang tua untuk mencegah kejadian kejang demam pada anak saat usia dini untuk menghindari peningkatan risiko kejadian kejang demam berulang dan prognosis buruk kedepannya. Serta, Maka dari itu, perlu dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui hubungan antara usia anak saat pertama kali mengalami kejang demam dengan kejadian berulang dari kejang demam.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara usia anak saat pertama kali mengalami kejang demam dengan kejadian kejang demam berulang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara usia anak saat pertama kali mengalami kejang demam dengan kejadian kejang demam berulang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain:

1. Untuk mengetahui usia dan rata-rata usia anak saat kejadian kejang demam pertama di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Untuk mengetahui kejadian kejang demam berulang pada anak usia 6 bulan hingga 5 tahun di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Akademis

Hasil penelitian ini akan memberi bukti tambahan tentang hubungan antara usia anak saat pertama kali mengalami kejang demam dengan kejadian kejang demam berulang dan sebagai informasi baru yang memicu penelitian selanjutnya.

1.4.2. Praktisi

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber rujukan untuk organisasi profesi kesehatan dalam menetapkan strategi tatalaksana, pencegahan, atau pengobatan kejang demam berulang apabila pada penelitian ini menunjukkan usia saat kejang demam pertama sebagai salah satu faktor risiko utama untuk kejang demam berulang.

1.4.3.Masyarakat

Penelitian ini memberikan pengetahuan kepada masyarakat, khususnya orang tua yang memiliki anak dengan kejang demam untuk mewaspadaikan faktor risiko usia saat pertama kali mengalami kejang demam terhadap kejadian kejang demam berulang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Kejang Demam

2.1.1.1. Definisi

Kejang demam adalah kejang yang terjadi pada anak-anak yang berusia 6 bulan hingga 5 tahun dengan demam lebih dari 38°C (100.4°F), yang bukan disebabkan oleh masalah intrakranial (infeksi, trauma kepala atau epilepsi), masalah lainnya (ketidakseimbangan elektrolit, hipoglikemia, penggunaan atau penghentian obat), atau riwayat kejang tanpa demam (Leung et al., 2018).

Menurut *The International League Against Epilepsy* (ILAE), kejang demam adalah kejang yang muncul pada masa kanak-kanak setelah usia satu bulan yang mengalami demam, dimana tidak disebabkan oleh infeksi sistem saraf pusat, riwayat kejang neonatus, atau riwayat kejang tanpa adanya provokasi, dan tidak memenuhi kriteria kejang simptomatik akut lainnya.

2.1.1.2. Klasifikasi

Secara umum, kejang demam diklasifikasikan menjadi *simple* dan *complex* berdasarkan durasi, tipe kejang, dan *recurrence*. *Simple febrile seizure* atau kejang demam sederhana adalah kejang yang berlangsung singkat yaitu kurang dari 15 menit, bersifat umum biasanya tonik-klonik dan atau terjadi sekali dalam waktu 24 jam. Sebanyak 70% dari kasus kejang demam diklasifikasikan sebagai kejang demam

sederhana. Sedangkan, *Complex febrile seizure* atau kejang demam kompleks adalah kejang yang berlangsung lebih dari 15 menit, bersifat fokal dan atau berulang dalam 24 jam (A. Mikati and Tchapyjnikov, 2020; Patel et al., 2015). Terdapat juga *febrile status epilepticus* yang didefinisikan sebagai kejang demam yang berlangsung lebih dari 30 menit (A. Mikati and Tchapyjnikov, 2020).

2.1.1.3. Faktor Risiko

Faktor risiko yang dikaitkan dengan kejadian kejang demam pertama pada anak bersifat multifaktorial diantaranya adalah (Patel et al., 2015; Smith et al., 2019):

a. Umur

Secara umum, kejang demam terjadi pada anak usia 6 bulan hingga 5 tahun. Beberapa penelitian juga melaporkan sebagian besar anak dengan kejang demam merupakan anak usia di bawah 2 tahun dengan puncak kejadian kejang demam adalah usia 18 bulan (Byeon et al., 2018; Seinfeld and Shinnar, 2017; Sharawat et al., 2016). Penelitian oleh Fuadi et al, mendapatkan anak dengan usia kurang dari 2 tahun memiliki risiko kejang demam 3,4 kali lebih besar dibanding anak usia lebih dari 2 tahun.

b. Genetik

Pada dasarnya, terdapat 1 dari 30 anak memiliki risiko untuk mengalami kejang demam. Namun, angka kejadian tersebut akan meningkat menjadi 1 dari 5 anak pada anak yang berasal dari keluarga dengan riwayat kejang demam (Patel et al., 2015). Menurut penelitian

yang dilakukan oleh Fuadi et al., anak dengan riwayat kejang demam dalam keluarga terdekat atau *first degree relative* memiliki risiko untuk mengalami kejang demam 4,5 kali lebih besar dibandingkan anak yang tidak terdapat riwayat keluarga dengan kejang demam (Fuadi et al., 2016).

c. Suhu Tubuh

Kejadian kejang demam juga sering dikaitkan dengan peningkatan suhu tubuh secara tiba-tiba pada hari pertama demam (Gontko-Romanowska et al., 2017; Sharawat et al., 2016). Ambang batas suhu tubuh yang dapat diterima pada kasus kejang demam adalah 38°C atau 38.5°C (Kubota et al., 2020). Canpolat M et al dalam penelitiannya melaporkan bahwa dari 457 kasus kejang demam terdapat 24.7% anak dengan suhu di bawah 39°C dan 75.3% adalah anak dengan suhu di atas 39°C (Canpolat et al., 2018). Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa infeksi saluran napas atas atau *upper respiratory tract infection* adalah penyebab demam yang paling umum disusul oleh infeksi saluran kemih atau *urinary tract infection*, otitis media, dan gastroenteritis (Sharawat et al., 2016).

2.1.1.4. Patofisiologi

a. Infeksi

Secara umum penyebab demam yang paling sering dilaporkan pada kejang demam adalah infeksi saluran napas atas atau *upper respiratory tract infection*, gastroenteritis, dan infeksi saluran kemih atau *urinary tract infection* (Choi et al., 2019; Sharawat et al., 2016).

Selama infeksi bakteri di area lokal, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) diekspresikan oleh patogen. Pengenalan patogen dilakukan oleh *toll-like receptors* (TLRs) yang ditemukan di sel tubuh yaitu makrofag dan neutrofil untuk mendeteksi PAMPs dan mengaktifasi respon imun innate (natural) yang merupakan lini pertahanan kedua pada sistem imun. Lini pertahanan tersebut memicu respon inflamasi selama infeksi. Respon inflamasi teraktivasi oleh pelepasan leukosit seperti makrofag dan neutrofil untuk memerangi infeksi, dimana leukosit tersebut melepaskan sitokin-sitokin ke area lokal yang terinfeksi. Sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan oleh makrofag adalah *tumor necrosis factor* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6) dan *interleukin 1 β* (IL-1 β). Sitokin pro-inflamasi tersebut dilepaskan secara bersamaan dengan sitokin anti-inflamasi seperti *interleukin 1 receptor antagonist* (IL-1Ra). Jika kontrol terhadap respon inflamasi lokal hilang, mediator pro-inflamasi menyebar ke dalam sirkulasi menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik. Hal ini mengakibatkan produksi dan pelepasan sitokin di sirkulasi sehingga meningkatkan kadar sitokin perifer yang berinteraksi dengan sel-sel pada sawar darah otak atau *blood brain barrier* (BBB), yang memfasilitasi masuknya sitokin-sitokin tersebut ke dalam sistem saraf pusat (SSP). Sitokin di SSP dari interaksi lipopolisakarida (LPS) pada BBB kemudian merekrut mikroglia, sel ini berperan untuk melawan infeksi di SSP (Mosili et al., 2020).

b. Integritas sawar darah otak saat inflamasi

Peran kunci BBB adalah mempertahankan homeostasis untuk kinerja otak yang optimal. Anatomi BBB paling baik dijelaskan pada 2 tingkat, yaitu histologis dan molekuler. BBB pada tingkat histologis dibentuk oleh sel-sel endotel otak yang melapisi pembuluh darah mikro otak yang memiliki *tight junction* untuk membatasi pergerakan zat antar sel. Selanjutnya, sel-sel endotel otak memiliki membran basal yang berisi glikokaliks pada luminal permukaan serta astrosit. BBB secara molekuler, mengandung ektoenzim yang mendegradasi atau mengubah zat sebelum masuk ke SSP. BBB berlapis-lapis dengan reseptor dan transporter di beberapa lapisan yang juga bertanggung jawab untuk pergerakan zat masuk dan keluar dari daerah serebrospinal. Peradangan sistemik dapat mengubah integritas dan responsivitas dari BBB yang menyebabkan 'Perubahan sawar darah-otak'. 'Perubahan sawar darah-otak' dapat mengganggu atau tidak mengganggu, yang mencerminkan ada tidaknya perubahan fisik pada BBB. Perubahan BBB yang mengganggu atau *disruptive* ditandai oleh perubahan pada tingkat histologi yaitu perubahan *tight-junction* sel-sel endotel otak yang mengakibatkan disfungsi *barrier* serta perubahan fungsional dan struktural astrosit. LPS dan sitokin proinflamasi saat infeksi sistemik juga bertanggung jawab untuk mengubah ekspresi efflux transporter, yaitu transporter permeabilitas-glikoprotein (P-gp) yang ditemukan pada BBB. Perubahan BBB yang *disruptive* mengakibatkan peningkatan permeabilitas BBB yang berdampak pada peningkatan

kadar sitokin ke area serebrospinal yang sangat steril (Mosili et al., 2020).

c. Demam

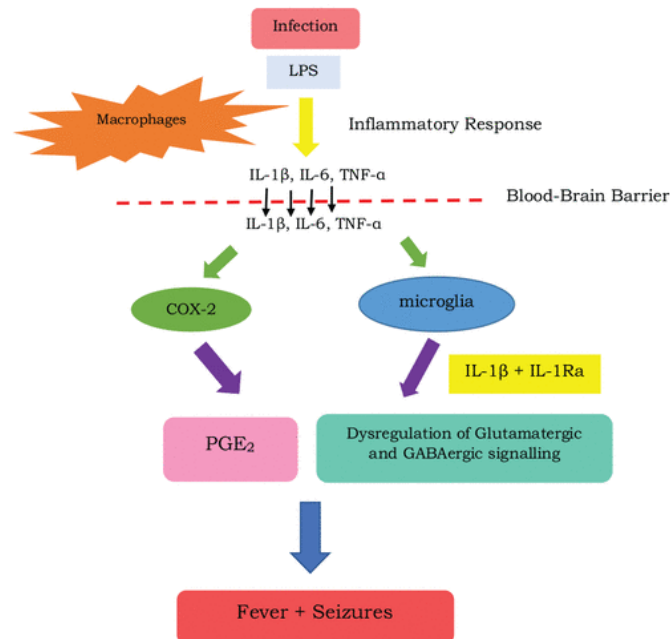
Sitokin yang masuk melalui BBB, mengaktifasi mikroglia. Mikroglia mengekspresikan TLRs seperti TLR-3 dan TLR-4 yang berperan mengenali PAMPs termasuk komponen dari infeksi virus atau LPS. Aktivasi mikroglia ini menghasilkan dan melepaskan sitokin seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ dan IL-6 . Kadar sitokin yang tinggi, khususnya $\text{IL-1}\beta$, mengaktifasi endotelium otak yang kemudian mengaktifasi enzim untuk menghasilkan prostaglandin pro-inflamasi major, salah satunya adalah prostaglandin E_2 (PGE_2). PGE_2 dihasilkan dari asam arachidonat (AA), lipid yang berasal dari fosfolipid membran yang dikatalisis oleh fosfolipase A_2 . Setelah AA dihasilkan, $\text{IL-1}\beta$ terikat pada reseptor IL-1 , pengikatan ini memediasi aktivasi siklooksigenase 2 (COX-2), suatu enzim yang diekspresikan oleh sel-sel endotel otak yang ditemukan di daerah preoptik hipotalamus. COX-2 mengkatalisis produksi dari prostaglandin, dengan kata lain, mengoksidasi AA untuk menghasilkan prostaglandin (PGE_2). PGE_2 kemudian terikat pada reseptor prostaglandin EP_3 yang diekspresikan oleh neuron termoregulator di nukleus preoptik median yang berada di dalam hipotalamus untuk menginduksi demam (Mosili et al., 2020).

d. Kejang

Sitokin memiliki peran terhadap plastisitas sinaptik di area otak seperti hipokampus, dan efek sinaptik pada neuron SSP yang terlibat

dalam kontrol autonom pusat (demam) dan kontrol gastrointestinal. IL-1 β dan IL-1Ra secara bersamaan dilepaskan dan bersaing untuk tempat pengikatan yang sama, yaitu reseptor IL-1 tipe 1 (IL-1RI). Namun, pengikatan lebih banyak terjadi dengan IL-1 β daripada IL1Ra yang menyebabkan ketidakseimbangan antara IL-1 β dan IL-1Ra. IL-1 β bekerja pada perangsangan atau excitatory (glutamatergic) dan penghambatan atau inhibitory (GABAergic) otak. Glutamat adalah neurotransmitter asam amino yang dilepaskan oleh neuron di SSP. Neurotransmitter ini berinteraksi dengan reseptor ionotropik yaitu reseptor amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolopropionic acid (AMPA), reseptor kainate, serta reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA). IL-1 β dan IL-1Ra merangsang interaksi reseptor glutamat ionotropik, antara glutamat dan reseptor AMPA. Pengikatan glutamat pada reseptor AMPA menyebabkan masuknya banyak ion natrium ke dalam sel dan beberapa ion kalium keluar dari sel yang mengakibatkan depolarisasi membran. Magnesium, yang berada di pori saluran ion reseptor NMDA, dikeluarkan ke dalam sel selama depolarisasi membran. Pengikatan glutamat pada reseptor NMDA bersama dengan pengeluaran magnesium menyebabkan saluran ion terbuka yang berakibat pada masuknya kalsium dan natrium ke dalam sel. Peningkatan ion kalsium ke dalam sel memicu kaskade reaksi dan perubahan transkripsi yang kemudian menghasilkan kejang. Oleh karena itu, disregulasi eksitasi dan inhibisi bersama dengan demam yang disebabkan oleh proses

peradangan dalam timbulnya kejang bersama-sama dikenal sebagai kejang demam seperti yang digambarkan pada gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Patogenesis Kejang Demam

Sumber: (Mosili et al., 2020)

2.1.2. Kejang Demam Berulang

2.1.2.1. Definisi

Kejang demam berulang atau *recurrent febrile seizure* terjadi pada 1 dari 3 anak dengan kejang demam pertama (Chung, 2014b; Saguil and Servey, 2020). Meskipun sebagian besar anak dengan kejang demam pertama tidak mengalami lebih dari satu episode kejang selama demam berlangsung, 14-24% anak dengan kejang demam mengalami kejang demam berulang dalam waktu 24 jam dari kejang demam pertama (Kubota et al., 2020).

2.1.2.2. Faktor Risiko

Faktor-faktor yang berpotensi meningkatkan risiko kejang demam berulang pada anak dengan kejang demam pertama dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Faktor Risiko Kejang Demam Berulang

Faktor Risiko Penentu
Usia saat kejang demam pertama <12 bulan
Riwayat kejang demam dalam keluarga
Suhu tubuh kurang dari 39 derajat Celcius saat kejang
Interval waktu yang singkat antara awitan demam dengan terjadinya kejang
Apabila kejang demam pertama merupakan kejang demam kompleks
Faktor Risiko yang Memungkinkan
Riwayat keluarga dengan epilepsi

Sumber:(IDAI, 2016)

Risiko terjadinya kejang demam berulang meningkat seiring dengan bertambahnya faktor risiko (Dreier et al., 2019). Anak dengan kejang demam pertama tanpa adanya faktor risiko memiliki risiko untuk mengalami kejang demam berulang sekitar 12%. Angka ini meningkat menjadi 25-50% pada anak dengan satu faktor risiko dan akan terus meningkat hingga 76% pada anak dengan empat atau lebih faktor risiko (A. Mikati and Tchapyjnikov, 2020; Patel et al., 2015; Saguil and Servey, 2020)

2.1.2.3. Prognosis

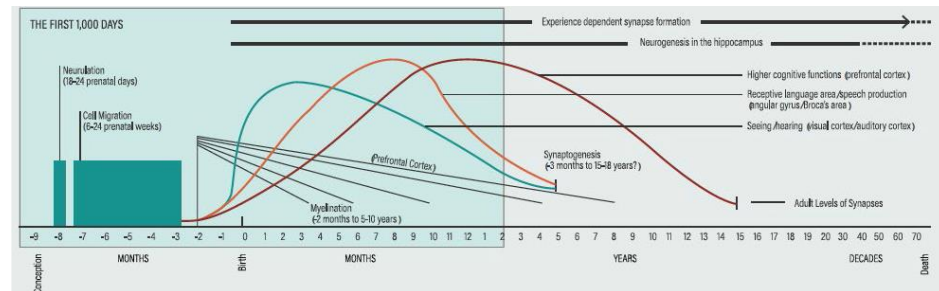
Secara umum, kejang yang dialami oleh anak sembuh secara spontan dan dalam waktu 24 jam hanya menyisahkan gejala sisa yang minimal (Sawires et al., 2022). Namun, anak dengan kejang demam sederhana tetap memiliki risiko sekitar 1 hingga 2% untuk mengalami epilepsi (Mick, 2018). Dreier JW et al melaporkan, risiko epilepsi pada anak dengan kejang demam ternyata meningkat seiring dengan bertambahnya episode kejang dari kejang demam (Dreier et al., 2019; Mick, 2018). Anak yang telah mengalami kejang demam untuk kedua dan ketiga kalinya, mengalami peningkatan risiko menjadi 10,8% dan 15,8% untuk mengalami epilepsi.

Kejang demam pada anak juga berkorelasi dengan peningkatan risiko gangguan psikiatrik di kemudian hari. Risiko pada anak dengan kejang demam pertama adalah 21,4%, meningkat menjadi 25% pada anak dengan kejang demam untuk kedua kalinya (Dreier et al., 2019).

Mortalitas juga dikaitkan sebagai salah satu prognosis dari kejang demam. Meskipun risiko mortalitas termasuk rendah, tapi anak dengan kejang demam pertama memiliki risiko sekitar 1% dan meningkat menjadi 1,2% pada anak dengan kejadian berulang dari kejang demam (Dreier et al., 2019).

2.1.3. Usia Anak dan Kejang Demam Berulang

2.1.3.1. Perkembangan Otak



Gambar 2. 2 Perjalanan Perkembangan Otak Manusia

Sumber: (Thompson and Nelson, 2017)

Secara normal, perkembangan otak manusia meliputi beberapa tahap mulai dari masa fetus hingga pascanatal diantaranya adalah induksi neuroektoderm, neurulasi, proliferasi dan migrasi sel, kematian sel terprogram, neurogenesis dan eliminasi neuron berlebih, sinaptogenesis, stabilisasi dan eliminasi sinapsis, gliogenesis, dan mielinisasi (Gressens et al., 2020).

Pada anak usia hingga 2 tahun, terjadi pertumbuhan dan perkembangan otak secara pesat. Selama masa ini, otak anak berada pada puncak dari fase sinaptogenesis yaitu pembentukan sinaps, penghubung yang memungkinkan neuron (sel otak) untuk berkomunikasi satu sama lain. Bahkan pada fase ini, terjadi produksi yang berlebihan pada neuron dan sinaps (Jiang and Nardelli, 2016; Thompson and Nelson, 2017).

Fase sinaptogenesis dan perkembangan sirkuit saraf mencakup (Jiang and Nardelli, 2016):

a. Pencarian jalur atau pengenalan akson

- b. Pembentukan sinaps atau spesialisasi pra dan pascasinaps, serta
- c. Pemangkasan atau stabilisasi sinaps

Sinaps dapat bersifat eksitator atau inhibitor. Jika neuron presinaptik melepaskan neurotransmitter eksitator (paling sering glutamat), maka membran sel postsinaptik akan terdepolarisasi. Jika neuron presinaptik melepaskan neurotransmitter inhibitor (paling sering *gamma-aminobutyric acid* atau GABA), maka membran postsinaptik akan terhiperpolarisasi (inhibisi) (Johns, 2014).

Sinapsis eksitatorik melampaui batas selama perkembangan otak, terutama saat setelah lahir hingga anak usia dini, yang merupakan periode kritis ketika sinaptogenesis dan plastisitas yang bergantung pada aktivitas berada pada puncaknya, sementara sinapsis inhibitorik membutuhkan waktu yang lama untuk mengalami perkembangan (Jiang and Nardelli, 2016).

2.1.3.2. Kejang Demam Berulang

Kejadian berulang dari kejang demam belum diketahui secara pasti etiologinya. Namun, pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), IL-6 dll) selama kejang demam berlangsung memicu reaktivitas dari astrosit dan mikroglia (Semple et al., 2020). Astrosit diketahui membentuk suatu unit fungsional yaitu tripartit dengan struktur prasinaptik dan postsinaptik, yang mengatur transmisi sinaptik dan plastisitas neuron. Komunikasi astrosit-neuron ini memungkinkan pelepasan glutamat (yang bergantung pada Ca⁺²) dari astrosit, yang

dapat meningkatkan neurotransmisi glutamatergik melalui aktivasi reseptor glutamat metabotropik (mGluRs) (Bonansco and Fuenzalida, 2016). Selain itu, sitokin tersebut juga berhubungan pada disfungsi neuron melalui beberapa mekanisme salah satunya adalah perubahan ekspresi subunit reseptor neurotransmitter. Perubahan tersebut memungkinkan terjadinya hipereksitabilitas atau penurunan ambang batas kejang, sehingga anak rentan terhadap kejadian kejang berikutnya (Semple et al., 2020).

Jensen FE et al dalam penelitiannya juga mengungkapkan beberapa fakta dari kejang demam antara lain (Jensen and Baram, 2000):

- 1) Kejang demam tidak menyebabkan kematian neuron, tetapi menyebabkan cedera saraf pada hipokampus
- 2) Kejang demam menyebabkan peningkatan selektif prasinaptik pada transmisi sinaptik inhibitor di hipokampus
- 3) Kejang demam pada tikus yang belum dewasa (imatur), menurunkan ambang batas rangsangan eksitatorik (kimia atau listrik). Oleh karena itu, terjadi peningkatan kemungkinan kejang di kemudian hari.