



## sTfR Sebagai Faktor Risiko Bangkitan Kejang Demam

Abdul Khanis \*, Tjipta Bahtera \*, Noor Wijayahadi \*\*

### ABSTRACT

*sTfR parameter as a risk factor of febrile seizures*

**Background:** Febrile seizures is the most often neurologic disorder in children and 2%-5% children under 5 years old have experienced febrile seizures. Prognosis of febrile seizures is good, however the seizure brings serious worries to the parents. Iron deficiency as a risk factor of febrile seizures is still controversial.

**Objective:** To analyze iron deficiency with serum transferrin receptor (sTfR) parameter as a risk factor of febrile seizures in children.

**Method:** Study design was case control with subjects 72 children aged 3 months – 5 years in Dr. Kariadi hospital on August 2009 – January 2010, 36 children with febrile seizures as case group and 36 children with febrile with no seizure as control group. Clinical data and blood sampling were recorded from study subjects for sTfR level measurement. Risk factors were analyzed with odds ratio (95% confidence interval) and multivariate logistic regression.

**Results:** Mean sTfR level was 6.2  $\mu\text{g/mL}$  (2.6-6.8) in case group and 2.0  $\mu\text{g/mL}$  (1.8-2.3) in control group. Multivariate analysis showed iron deficiency with sTfR parameter was significantly as a risk factor for febrile seizures ( $p < 0.001$ ; OR=25.1; 95%CI 5.1-122.6). sTfR level could be used as febrile seizures indicator with sTfR level cut-off point was 2.55  $\mu\text{g/mL}$ .

**Conclusion:** sTfR parameter can be used is a risk factor for febrile seizures.

**Keywords:** Febrile seizures, iron deficiency, sTfR

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kejang demam merupakan kelainan saraf tersering pada anak dan 2%-5% anak di bawah umur 5 tahun pernah mengalami kejang demam. Prognosis kejang demam baik, namun cukup mengkhawatirkan bagi orang tuanya. Defisiensi besi sebagai faktor risiko bangkitan kejang demam masih kontroversial. Tujuan penelitian ini menganalisis defisiensi besi dengan parameter serum transferrin receptor (sTfR) sebagai faktor risiko bangkitan kejang demam pada anak.

**Metode:** Penelitian kasus kontrol ini dengan subyek penelitian 72 anak berumur 3 bulan sampai 5 tahun di RSUP Dr. Kariadi pada Agustus 2009 – Januari 2010, 36 anak kelompok kasus dengan bangkitan kejang demam dan 36 anak kelompok kontrol dengan demam tanpa kejang. Subyek penelitian dicatat data klinis dan pengambilan darah untuk diperiksa kadar sTfR. Faktor risiko dianalisis dengan rasio odds (95% interval kepercayaan) dan multivariat regresi logistik.

**Hasil:** Rerata kadar sTfR pada kelompok kasus 6,2  $\mu\text{g/mL}$  (2,6-6,8) dan kelompok kontrol 2,0  $\mu\text{g/mL}$  (1,8-2,3). Analisis multivariat menunjukkan defisiensi besi dengan parameter sTfR secara bermakna merupakan faktor risiko bangkitan kejang demam ( $p < 0,001$ ; OR=25,1; 95%CI 5,1-122,6). Kadar sTfR dapat dipergunakan sebagai indikator bangkitan kejang demam dengan cut-off point kadar sTfR adalah 2,55  $\mu\text{g/mL}$ .

**Simpulan:** Parameter sTfR merupakan faktor risiko bangkitan kejang demam.

---

\* Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang

\*\* Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Jl. Dr. Sutomo 18, Semarang

## PENDAHULUAN

Kejang demam adalah kejang yang terkait dengan demam dan umur, serta tidak didapatkan infeksi intrakranial ataupun kelainan lain di otak. Banyak para ahli berpendapat kejang demam terjadi pada waktu anak berumur antara 3 bulan sampai dengan 5 tahun, dengan insiden bangkitan kejang tertinggi terjadi pada umur 18 bulan.<sup>1,2</sup> Kejang demam merupakan kelainan saraf teresering pada anak dimana 2%-5% anak di bawah umur 5 tahun pernah mengalami bangkitan kejang demam.<sup>1</sup> Prognosis kejang demam baik, namun cukup mengkhawatirkan bagi orang tuanya. Angka kematian berkisar 0,64-0,75%.<sup>1</sup> Faktor-faktor risiko timbulnya bangkitan kejang demam adalah umur, demam, faktor riwayat kejang demam pada keluarga, faktor penyulit dalam kehamilan maupun persalinan, infeksi berulang, ketidakseimbangan neurotransmitter inhibitor dan eksitator.<sup>4</sup>

Defisiensi besi sebagai faktor risiko bangkitan kejang demam masih kontroversial. Penelitian Pisacane dkk menyatakan bahwa anemia defisiensi besi merupakan faktor risiko bangkitan kejang demam pada anak berumur di bawah 2 tahun (OR=3,3),<sup>5</sup> sedangkan penelitian Kobrinsky dkk sebaliknya menyatakan bahwa defisiensi besi menurunkan risiko atau faktor protektif terhadap bangkitan kejang demam pada anak berumur di bawah 3 tahun (OR=0,13).<sup>6</sup>

Defisiensi besi adalah kelainan yang umum dijumpai di seluruh dunia, khususnya pada kelompok umur anak. Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan di Indonesia prevalensi anemia defisiensi besi pada anak balita sekitar 25-35%.<sup>7</sup> Otak merupakan organ yang cukup sensitif terhadap defisiensi besi.<sup>8</sup> Peran zat besi pada neurotransmitter berpusat pada proses sintesis dan degradasinya. Penelitian Mittal dkk melaporkan bahwa defisiensi besi fase awal pada hewan coba telah menunjukkan penurunan bermakna pada kadar GABA di otak. Defisiensi besi menyebabkan 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 eksitasi dan inhibisi berperan penting dalam menimbulkan bangkitan kejang demam.<sup>9,10</sup>

Salah satu indikator ketersediaan besi dalam tubuh adalah *serum transferrin receptor* (sTfR), dimana peningkatan kadar sTfR terdeteksi pada defisiensi besi tahap kedua dan ketiga. sTfR merupakan petanda klinis dari aktivitas eritropoietik. sTfR merupakan indeks ketersediaan besi jaringan dan sensitif terhadap perubahan status besi serum. Pada keadaan defisiensi besi kadar sTfR akan meningkat secara progresif.<sup>11,12</sup> Peng-

gunaan sTfR sebagai indikator ketersediaan besi dalam tubuh mempunyai beberapa keuntungan, antara lain tidak dipengaruhi oleh adanya inflamasi dan infeksi, dapat memberikan informasi ketersediaan besi tubuh seperti yang diperoleh dengan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang dan hanya membutuhkan sampel serum yang sedikit sehingga lebih sesuai untuk anak.<sup>12,13</sup>

Penelitian ini bertujuan membuktikan defisiensi besi dengan parameter sTfR sebagai faktor risiko bangkitan kejang demam. Penelitian ini bermanfaat untuk menjadi dasar ilmiah dalam melakukan upaya promotif dan preventif dengan pemberian preparat besi kepada anak umur 3 bulan-5 tahun dengan defisiensi besi untuk menurunkan risiko bangkitan kejang demam. Pada penelitian ini penentuan status besi berdasarkan kadar sTfR. Dilakukan analisis kadar sTfR terhadap hubungan dan besarnya risiko terhadap bangkitan kejang demam. Penelitian seperti ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

## METODE

Penelitian ini dengan rancangan kasus kontrol yang dilakukan selama periode bulan Agustus 2009 sampai Januari 2010 di Instalasi Gawat Darurat (IGD) dan ruang perawatan bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kriteria inklusi kelompok kasus adalah berumur 3 bulan-5 tahun, anak mengalami demam (suhu tubuh >38°C) selama <7 hari disertai kejang dan orang tua/wali bersedia untuk diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria eksklusi kelompok kasus adalah ada gangguan metabolik dan elektrolit, ada riwayat epilepsi sebelumnya, ada infeksi intrakranial, menderita gizi buruk baik secara klinis maupun antropometrik, kejang demam yang mendapat profilaksis kontinyu. Kriteria inklusi dan eksklusi kelompok kontrol sama dengan kelompok kasus, hanya berbeda kriteria inklusi pada kelompok kontrol mengalami demam (suhu tubuh >38°C) selama <7 hari tanpa disertai bangkitan kejang.

Besar sampel berdasarkan perhitungan adalah 72 anak yang terdiri dari 36 kasus dan 36 kontrol. Pemilihan sampel dengan metode *consecutive sampling* berdasarkan kedatangan anak umur 3 bulan-5 tahun yang mengalami bangkitan kejang demam dan demam tanpa kejang yang memenuhi kriteria penelitian di Bagian Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pengumpulan data dimulai dengan memilih pasien dengan bangkitan kejang demam yang memenuhi kriteria penelitian, kemudian dicatat data klinis dan dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3cc oleh tenaga medis dalam bentuk sampel darah beku yang disimpan dalam tabung *vacutainer* kemudian dibawa ke Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang untuk di *sentrifuge* selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk dipisahkan serumnya. Serum yang telah terpisah disimpan di

tabung *crytube* tanpa zat pembawa lalu disimpan di dalam *freezer* dengan suhu  $-80^{\circ}\text{C}$ . Setelah semua sampel terkumpul dilakukan pemeriksaan kadar sTfR dengan metode ELISA di laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Hubungan antara defisiensi besi dengan parameter sTfR terhadap kejang demam menggunakan uji hipotesis  $X^2$ . Besarnya risiko defisiensi besi dengan parameter sTfR terhadap bangkitan kejang demam dinyatakan sebagai rasio *odds*. Pengaruh variabel perancu terhadap hubungan antara defisiensi besi dengan parameter sTfR terhadap bangkitan kejang demam dianalisis dengan uji multivariat regresi logistik dengan memperhitungkan variabel perancu. Variabel perancu yang memiliki  $p < 0,25$  pada analisis bivariat dimasukkan dalam uji multivariat regresi logistik. Analisis kurva ROC

menunjukkan kadar sTfR dapat dipakai sebagai indikator bangkitan kejang demam. Selanjutnya ditentukan nilai *cut-off-point* kadar sTfR yang dipergunakan sebagai indikator terjadinya kejang demam berdasarkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif. Batas kemaknaan adalah apabila  $p \leq 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%. Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Windows versi 15,0 (SPSS Inc, USA).

**HASIL**

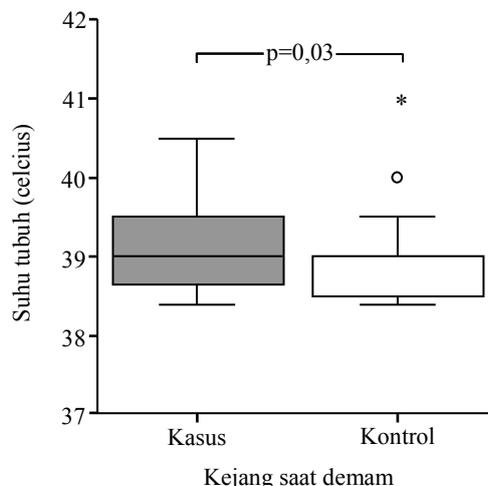
Subyek penelitian berjumlah 81 anak umur 3 bulan-5 tahun, tetapi hanya 72 anak yang memenuhi kriteria penelitian dengan 36 anak kelompok kasus dan 36 anak kelompok kontrol. Data karakteristik umum subyek penelitian pada kelompok kasus dan kontrol ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian pada kelompok kasus dan kontrol

Karakteristik anak	Kelompok		p
	Kasus	Kontrol	
Jenis kelamin; n (%)			
- Laki-laki	19 (26,4%)	18 (25,0%)	0,814*
- Perempuan	17 (23,6%)	18 (25,0%)	
Tipe kejang demam:			
- Simpleks	20 (55,6%)	-	
- Kompleks	16 (44,4%)	-	
Jenis kejang demam:			
- Pertama	26 (72,2%)	-	0,739‡
- Berulang	10 (27,8%)	-	
- Umur/bulan	20,50 ( $\pm 16,96$ )	21,33 ( $\pm 15,60$ )	

\* Uji  $\chi^2$       ‡ Uji Mann-Whitney

**Karakteristik faktor-faktor yang berpengaruh terhadap bangkitan kejang demam pada kelompok kasus dan kontrol**



Gambar 1. Suhu tubuh pada kelompok kasus dan kontrol

Selanjutnya Tabel 2 dan 3 menggambarkan riwayat kejang dalam keluarga dan distribusi beberapa parameter ibu dan bayi. Terlihat bahwa tidak ada bayi yang lahir dengan asfiksia dan sangat kecil jumlah ibu yang primi muda ataupun primi tua. Terungkap pula tak ada paparan rokok pada ibu-ibu baik pada kelompok kasus

maupun kontrol karena semua suami mereka tak merokok.

Nampak jelas pada Tabel 3 bahwa jumlah anak dalam kelompok kasus yang sering mengalami infeksi hampir 4 kali lipat daripada kelompok kontrol.

Tabel 2. Riwayat kejang demam dalam keluarga (*first degree relative*)

Riwayat kejang demam dalam keluarga ( <i>first degree relative</i> )	Kelompok		p*	OR (95% CI)
	Kasus (n=36)	Kontrol (n=36)		
Anggota keluarga ada yang kejang demam				
- Ya	11 (30,6%)	2 (5,6%)		
- Tidak	25 (69,4%)	34 (94,4%)	0,006*	7,5 (1,5-36,8)
Penderita kejang demam dalam keluarga				
Ayah				
- Ya	6 (8,3%)	1 (1,4%)		
- Tidak	30 (41,7%)	35 (48,6%)	0,1 <sup>†</sup>	7,0 (0,8-61,5)
Ibu				
- Ya	4 (5,6%)	1 (1,4%)		
- Tidak	32 (44,4%)	35 (48,6%)	0,4 <sup>†</sup>	4,4 (0,5-41,2)
Saudara kandung				
- Ya	1(1,4%)	0 (0,0%)		
- Tidak	35 (48,6%)	36 (50,0%)	1,0 <sup>†</sup>	2,0 (1,6-2,6)

\* Uji  $\chi^2$ <sup>†</sup> Uji Fisher-Exact

CI=Confidence Interval atau interval kepercayaan

Tabel 3. Distribusi beberapa parameter ibu dan bayi

Variabel	Kelompok		p	OR (95% CI)
	Kasus	Kontrol		
Umur ibu saat hamil (tahun)				
- <20 tahun dan >35 tahun	8 (22,2%)	2 (5,6%)		
- 20-35 tahun	28 (77,8%)	34 (94,4%)	0,04*	4,9 (1,1-22,3)
Lahir cukup bulan (aterm)				
- Tidak	2 (5,6%)	1 (2,8%)		
- Ya	34 (94,4%)	35 (97,2%)	1,0 <sup>†</sup>	2,1 (0,2-23,8)
Saat lahir				
- Asfiksia	0 (0%)	0 (0%)		
- Tidak asfiksia	36 (100%)	36 (100%)	-	-
Berat lahir				
- <2500 gram	4 (11,1%)	2 (5,6%)		
- $\geq$ 2500 gram	32 (88,8%)	34 (94,4%)	0,7 <sup>†</sup>	2,1 (0,4-12,4)
Paparan asap rokok				
- Ya	0 (0%)	0 (0%)		
- Tidak	36 (100%)	36 (100%)	-	-
Anak sering mengalami sakit infeksi dalam 1 tahun terakhir			0,017§	4,8 (1,2-19,2)
- Ya	11 (30,6%)	3 (8,3%)		
- Tidak	25 (69,4%)	33 (91,7%)		

\* Uji  $\chi^2$ <sup>†</sup> Uji Fisher-Exact§ Uji  $\chi^2$

Deskripsi beberapa parameter defisiensi besi umum dan khusus ditampilkan pada Tabel 4 dan 5.

Tabel 4. Deskripsi beberapa parameter defisiensi besi

Parameter defisiensi	Kasus	Kontrol	p
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
Kadar Hb (g%)	10,4 (0,92)	11,5 (1,23)	<0,001
Hematokrit	31,3 (2,92)	35,0 (3,38)	<0,001
MCV (fL)	77,5 (4,77)	76,8 (5,49)	0,6

Tabel 5. Kadar sTfR serum pada kelompok kasus dan kontrol

Kelompok	Median (25%-75%)	Minimum	Maximum	p <sup>§</sup>
Kasus	6,2 (2,6-6,8)	1,8	7,8	
Kontrol	2,0 (1,8-2,3)	1,7	5,6	<0,001

§ Uji Mann-Whitney

Selanjutnya kadar sTfR dikategorikan berdasarkan nilai normal sTfR yaitu <2,5 µg/mL (Tabel 6).

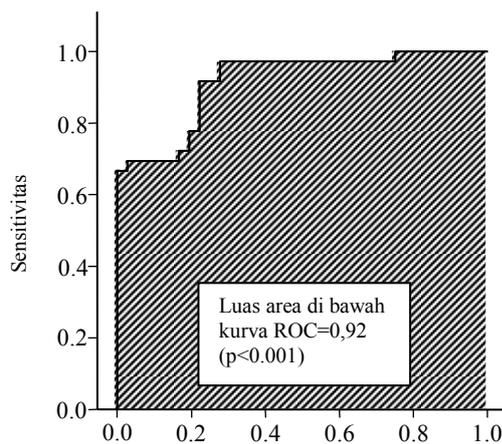
Tabel 6. Kategori kadar sTfR serum pada kelompok kasus dan kontrol

Kategori kadar sTfR	Kasus	Kontrol	p*	OR (95% CI)
≥2,50 µg/mL	29 (40,3%)	8 (11,1%)		14,5 (4,6-45,3)
<2,50 µg/mL	7 (9,7%)	28 (38,9%)	<0,001	1,0

\* Uji  $\chi^2$

**Kadar sTfR sebagai indikator bangkitan kejang demam**

Hasil analisis ROC kadar sTfR sebagai indikator bangkitan kejang demam ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Analisis ROC kadar sTfR sebagai indikator bangkitan kejang demam

Berdasarkan analisis ROC diketahui *cut-off point* kadar sTfR untuk memprediksi kejang demam adalah 2,55 µg/mL. Distribusi kategori kadar sTfR berdasarkan *cut-off point* ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Kategori kadar sTfR berdasarkan *cut-off point* analisis ROC

Kategori kadar sTfR	Kasus	Kontrol	p*	OR (95%CI)
≥2,55 µg/mL	28 (38,9%)	8 (11,1%)		12,3
<2,55 µg/mL	8 (11,1%)	28 (38,9%)	<0,001	(4,0-37,2)

\* Uji  $\chi^2$

Faktor-faktor yang dimasukkan untuk analisis multivariat regresi logistik adalah demam, riwayat kejang, umur ibu saat melahirkan, status infeksi dan kadar sTfR. Hasil analisis multivariat regresi logistik ditampilkan di Tabel 8.

Tabel 8. Analisis multivariat regresi logistik untuk faktor-faktor yang berpengaruh terhadap bangkitan kejang demam

Faktor risiko	Adjusted OR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Demam (>38°C)	4,3	1,1	16,2	0,03
Riwayat kejang demam dalam keluarga ( <i>first degree relative</i> )	22,0	2,2	220,7	0,009
Umur ibu saat melahirkan <20 atau >35 tahun	4,2	0,3	52,6	0,3
Status infeksi (>4x/tahun)	11,6	1,6	84,4	0,02
Kadar sTfR ≥2,55 µg/mL	25,1	5,1	122,6	<0,001

**PEMBAHASAN**

Karakteristik umum subyek penelitian ini menunjukkan distribusi jenis kelamin anak laki-laki pada kelompok kasus lebih banyak dibanding anak perempuan sedangkan pada kelompok kontrol berjumlah sama. Secara statistik perbedaan distribusi jenis kelamin ini tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian Verity dkk yang melaporkan bahwa jenis kelamin tidak terkait dengan bangkitan kejang demam<sup>14</sup> sedangkan penelitian Tjipta Bahtera mendapatkan bahwa penderita kejang demam kompleks laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, tetapi perbedaan ini tidak bermakna (42,6% dibanding 33,3%, p>0,05).<sup>15</sup> Tipe kejang demam pada penelitian ini lebih banyak tipe kejang demam simpleks yaitu sebesar 55,6% dibanding tipe kejang demam kompleks sebesar 44,4%. Jenis kejang demam pada penelitian ini sebagian besar merupakan kejang demam pertama yaitu sekitar 72,2% sedangkan sisanya sekitar 27,8% merupakan kejang demam berulang. Penelitian Berg AT dan Shinnar S melaporkan sebagian besar (63%) kejang demam berupa kejang demam sederhana

dan 35% berupa kejang demam kompleks.<sup>16</sup> Baumer JH melaporkan bahwa 80% merupakan kejang demam sederhana dan 20% merupakan kejang demam kompleks.<sup>17</sup> Kejang demam kompleks tersering (67%) terjadi pada bangkitan kejang demam berulang dan 72,7% bangkitan kejang berlangsung lama.<sup>18,19</sup>

Pendapat terbanyak para ahli kejang demam terjadi pada waktu anak berumur antara 3 bulan sampai dengan 5 tahun, dengan insiden bangkitan kejang tertinggi terjadi pada umur 18 bulan.<sup>1,2</sup> Pada penelitian ini menunjukkan bahwa umur rerata pada kelompok kejang demam adalah 20,50 ( $\pm 16,96$ ) bulan dengan umur termuda 3 bulan dan tertua 60 bulan. Perbedaan karakteristik umur pada kelompok kasus dan kontrol tidak bermakna. Hal ini karena pada penelitian ini dilakukan *matching* antara kelompok kasus dan kontrol.

Karakteristik demam pada penelitian ini menunjukkan bahwa suhu tubuh pada kelompok kasus 39,0° (38,6°-39,5°)C lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol 39,0° (38,5°-39,0°)C ( $p=0,003$ ). Peneliti lain melaporkan bangkitan kejang demam terbanyak terjadi pada kenaikan suhu tubuh berkisar 38,9°C-39,9°C (40-56%). Bangkitan kejang terjadi pada suhu tubuh 37°C-38,9°C sebanyak 11% penderita dan sebanyak 20% penderita kejang demam terjadi pada suhu tubuh di atas 40°C.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa anggota keluarga yang menderita kejang demam (*first degree relative*) lebih banyak dijumpai pada kelompok kasus 30,6% dibandingkan kelompok kontrol 5,6% dan uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Anak dengan riwayat keluarga kejang demam mempunyai risiko untuk menderita kejang demam 7,5 kali lebih besar dibanding tanpa riwayat kejang demam dalam keluarga (OR 7,5, CI 95% 1,5-36,8). Anggota keluarga yang menderita kejang demam pada kelompok kasus sebagian besar adalah ayah 16,7% selanjutnya adalah ibu 11,1% dan saudara kandung 2,7%. Penelitian Tjipta Bahtera melaporkan bahwa penderita kejang demam dengan keluarga mempunyai riwayat pernah menderita kejang demam, masing-masing ibu 16,2%, ayah 11,5%, saudara kandung 6,8% dan *first degree relative* sebanyak 30,4%.<sup>15</sup> Kemungkinan hal ini bisa terjadi karena sifat pewarisan pada kejang demam lebih banyak secara autosomal dominan bukan *sex linked* sehingga tidak dipengaruhi jenis kelamin orang tua. Ayah dan ibu mempunyai peluang yang sama besar untuk menurunkan pada anaknya.

Peneliti mendapatkan bahwa anak yang lahir dari ibu saat hamil berumur kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun adalah lebih besar pada kelompok kasus secara bermakna dibanding pada kelompok kontrol. Peneliti juga mendapatkan bahwa anak yang lahir dari ibu saat

hamil berumur kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun mempunyai risiko untuk menderita kejang demam hampir 5 kali lebih besar dibanding anak yang lahir dari ibu saat hamil berumur 20-35 tahun (OR 4,9, CI 95% 1,1-22,3). Peneliti terdahulu melaporkan bayi lahir dengan berat badan kurang 2500 gram berisiko 3,4%, sedangkan bayi lahir berat badan di atas 2500 gram berisiko 2,3% untuk timbul bangkitan kejang demam. Bayi lahir kurang bulan (*preterm*) berisiko 3 kali untuk terjadi kejang demam dibanding bayi lahir aterm ( $p<0,01$ ).<sup>21</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa anak yang lahir tidak cukup bulan lebih banyak dijumpai pada kelompok kasus dibanding kelompok kontrol, akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna. Hal ini bisa terjadi karena kemungkinan tidak menyebabkan keadaan hipoksia pada saat bayi dan subyek penelitian yang masih kurang sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan subyek penelitian yang lebih besar untuk lebih menggambarkan keadaan yang sebenarnya. Peneliti juga mendapatkan anak dengan berat badan lahir <2500 gram atau berat bayi lahir rendah (BBLR) lebih banyak dijumpai pada kelompok kasus dibanding kelompok kontrol, akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna. Kemungkinan hal ini bisa terjadi karena peneliti tidak menjelaskan apakah bayi mempunyai berat lahir rendah, sangat rendah atau amat sangat rendah. Berat lahir sangat rendah atau amat sangat rendah mempunyai risiko keadaan hipoksia pada bayi sehingga memudahkan timbulnya bangkitan kejang demam. Pada penelitian ini tidak didapatkan anak dengan riwayat kelahiran dengan asfiksia dan riwayat kehamilan dengan paparan asap rokok sehingga tidak dapat dilakukan uji statistik.

Seringnya mengalami infeksi merupakan faktor risiko untuk terjadi kejang demam. Berg dan Shapiro melaporkan insiden kejang demam penderita mengalami panas karena infeksi di atas 4 kali dalam setahun sebanyak 33%, sedangkan kontrol 23%.<sup>22</sup> Pada penelitian ini didapatkan anak yang sering mengalami sakit infeksi dalam 1 tahun terakhir pada kelompok kasus proporsinya lebih besar (30,6%) dibanding dengan proporsi anak yang tidak sering sakit dalam 1 tahun terakhir pada kelompok kontrol (8,3%) dan secara statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Anak yang sering mengalami sakit infeksi dalam 1 tahun terakhir menjadi risiko timbulnya bangkitan kejang demam (OR 4,8, CI 95% 1,2-19,2).

Pada penelitian ini dengan parameter lain defisiensi besi yaitu kadar hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Ht) didapatkan pada kelompok kasus lebih rendah secara bermakna dibanding pada kelompok kontrol. Parameter khusus defisiensi besi yaitu kadar sTfR serum kelompok kasus adalah lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol. Anak yang defisiensi besi dengan

kadar sTfR  $\geq 2,50$   $\mu\text{g/mL}$  merupakan faktor risiko timbulnya bangkitan kejang demam (OR 14,5, CI 95% 4,6-45,3).

Penelitian Pisacane dkk menyatakan bahwa anemia defisiensi besi merupakan faktor risiko bangkitan kejang demam pada anak berumur di bawah 2 tahun (OR=3,3).<sup>5</sup> Hasil yang sama didapatkan oleh Daoud AS dkk yang melaporkan bahwa defisiensi besi merupakan faktor yang berpengaruh terhadap bangkitan kejang demam. Penelitian Hartfield dkk juga melaporkan bahwa anak dengan defisiensi besi mempunyai risiko 2 kali lebih besar untuk terjadinya bangkitan kejang demam (OR=1,84).<sup>8</sup> Penelitian Kobrinsky dkk sebaliknya menyatakan bahwa defisiensi besi menurunkan risiko atau faktor protektif terhadap bangkitan kejang demam pada anak berumur di bawah 3 tahun (OR=0,13).<sup>6</sup> Kontroversi hasil penelitian ini terjadi karena parameter defisiensi besi yang digunakan oleh para peneliti terdahulu merupakan parameter yang tidak stabil pada kondisi inflamasi dan infeksi. Feritin serum merupakan reaktan fase akut non spesifik yang dapat meningkat pada kondisi demam karena penyakit inflamasi atau infeksi,<sup>23</sup> sehingga tidak ideal digunakan sebagai parameter defisiensi besi pada penderita kejang demam. Sedangkan sTfR yang dijadikan parameter pada penelitian ini merupakan pemeriksaan yang stabil dan tidak terpengaruh oleh kondisi inflamasi maupun infeksi.<sup>11,12</sup>

Pada penelitian ini kadar sTfR dapat digunakan sebagai indikator risiko bangkitan kejang demam (luas area di bawah kurva ROC 0,92). Berdasarkan analisis ROC diketahui *cut-off point* kadar sTfR untuk indikator kejang demam adalah 2,55  $\mu\text{g/mL}$ . Hasil ini sesuai dengan peneliti terdahulu yang menyebutkan bahwa *cut-off point* defisiensi besi pada anak adalah kadar sTfR  $> 2,5$   $\mu\text{g/mL}$ .<sup>11</sup> Subyek penelitian pada kelompok kasus sebagian besar memiliki kadar sTfR  $\geq 2,55$   $\mu\text{g/mL}$ , sebaliknya pada kelompok kontrol sebagian besar  $< 2,55$   $\mu\text{g/mL}$ . Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut adalah bermakna ( $p < 0,001$ ). Anak dengan kadar sTfR  $\geq 2,55$   $\mu\text{g/mL}$  mempunyai risiko untuk timbul bangkitan kejang demam (OR 12,3, CI 95% 4,0-37,2) dan risiko bangkitan kejang demam akan meningkat apabila kadar sTfR  $\geq 2,55$   $\mu\text{g/mL}$  ini bersama dengan faktor risiko lain seperti demam ( $> 38^\circ\text{C}$ ), riwayat kejang demam dalam keluarga (*first degree relative*) dan status infeksi ( $> 4x/$  tahun).

## SIMPULAN

Rerata kadar sTfR pada kelompok anak umur 3 bulan-5 tahun dengan bangkitan kejang demam lebih tinggi dibanding pada anak demam tanpa bangkitan kejang.

Terdapat hubungan antara defisiensi besi dengan parameter sTfR terhadap bangkitan kejang demam. Defisiensi besi dengan parameter sTfR merupakan faktor risiko bangkitan kejang demam anak dengan sTfR tinggi berisiko 25 kali untuk yang mengalami kejang daripada mereka yang sTfRnya rendah. Kadar sTfR dapat digunakan sebagai indikator bangkitan kejang demam dengan *cut-off point* kadar sTfR adalah 2,55  $\mu\text{g/mL}$ .

## SARAN

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dengan terlebih dahulu memeriksa parameter defisiensi besi sebelum timbulnya bangkitan kejang demam serta mengikutsertakan variabel lain yang secara teoritik berpengaruh. Selain itu diperlukan pula penelitian lebih lanjut terhadap kadar Hb yang dapat menjadi indikator bangkitan kejang demam. Hal ini mengingat pemeriksaan kadar Hb merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dilakukan di daerah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child* 2004;89:751-6.
2. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2007;2457-71.
3. Stafstrom CE. The incidence and prevalence of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press; 2002;1-25.
4. Berg AT, Shinnar S, Shaprio ED. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-41.
5. Pisacane A, Sansone R, Impagliazzo N, Cappolo A, Rolando P, Tregrossi C, et al. Iron deficiency anemia and febrile convulsion. *BMJ* 1996;12:313-43.
6. Kobrinsky NL, Yager JY, Cheang MS, Randall WY, Terenbein M. Does iron deficiency raise the seizure threshold?. *J Child Neurol* 1995;10:105-9.
7. Raspati H, Reniarti L, Susanah S. Anemia defisiensi besi. Dalam : Permono B, Sutaryo, penyunting. *Buku Ajar Hematology – Onkologi Anak*. IDAI;2005;30-42.
8. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr* 2009; 20(10):1-7.
9. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133:1468-72.
10. Mittal RD, Pandey A, Agarwal KN. Effect of latent iron deficiency on GABA and glutamate neuroreceptors in rat brain. *Indian J Clin Biochem* 2002;17(2):1-6.
11. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998;56(5):133-9.

12. Bambang S. Soluble transferrin receptor. In: Syamsul A, IDG Ugrasena, Alpha F, eds. *Comprehensive management in children with hematology oncology problem*. IDAI Cabang Jawa Timur; 2006;95-104.
13. Brandao M, Oliveira JC, Fernando B, Reis J, Garrido I, Porto G. The soluble transferrin receptor as a marker of iron homeostasis in normal subjects and in HFE-related hemochromatosis. *Haematologica* 2005;90(1):31-7.
14. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Prevalence and recurrence in first five years of life. *Br Med J* 1985;290:137-40.
15. Bahtera T. Faktor risiko kejang demam berulang sebagai prediktor bangkitan kejang demam berulang. *Kajian mutasi gen pintu voltase kanal ion natrium*. Disertasi; 2007.
16. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37(2):126-33.
17. Baumer JH. Evidence based guideline for post seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Child* 2004;89:278-80.
18. Knudsen FU. Febrile seizures : treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41(1):2-9.
19. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 2006;37(2):126-33.
20. Wu J, Fisher RS. Hyperthermic spreading depressions in the immature rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* 2000;84(3):1355-60.
21. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HM, Heijbel J, Nystrom L. Pre and perinatal factors in the febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:218-25.
22. Berg AT, Shapiro ED, Capobioaco LA. Group day care and the risk of serious infections illness. *Am J Epidemiol* 1991;133:154-63.
23. Kotru M, Rusia U, Sikka M, Chaturvedi S, Jain AK. Evaluation of serum ferritin in screening for iron deficiency in tuberculosis. *Ann Hematol.* 2004;83:95-100.