

TESIS

**TELAAH SISTEMATIS META ANALISIS HUBUNGAN
ANTARA KADAR ZINK DAN ZAT BESI DENGAN KEJANG
DEMAM PADA ANAK**



**Oleh :
Savitri Kuntari, dr.
011728116306**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**TELAAH SISTEMATIS META ANALISIS HUBUNGAN
ANTARA KADAR ZINK DAN ZAT BESI DENGAN KEJANG
DEMAM PADA ANAK**

**Oleh :
Savitri Kuntari, dr.
011728116306**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**TELAAH SISTEMATIS META ANALISIS HUBUNGAN
ANTARA KADAR ZINK DAN ZAT BESI DENGAN KEJANG
DEMAM PADA ANAK**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Savitri Kuntari, dr.
NIM. 011728116306**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS YANG TELAH DIUJI

PADA TANGGAL 12 OKTOBER 2022

Oleh :

Pembimbing Utama



Dr. Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp. A(K)

NIP. 19670429 200912 1 001

Pembimbing Kedua



Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si

NIP. 19881222 201903 2 010

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

NIP. 1965022 719900 3 101

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu
Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 12 Oktober 2022

Panitia Penguji,

Ketua : Prof. Dr. Irwanto , dr., SpA(K)

Anggota :

1. Dr. Nur Aisiyah, dr., Sp.A (K)
2. Dr. Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp.A (K)
3. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si
4. Dr. Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Savitri Kuntari, dr.

NIM : 011728116306

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Judul Tesis : Telaah Sistematis Meta Analisis Hubungan Kadar Zink dan Zat Besi dengan Kejadian Kejang Demam Pada Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari Karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 12 Oktober 2022



Savitri Kuntari, dr.
NIM. 011728116306

KATA PENGANTAR

Kejang demam merupakan kasus yang sering ditemukan pada populasi anak usia 6 bulan hingga 5 tahun. Meskipun relatif tidak membahayakan, namun pasien dengan status kejang demam memiliki peningkatan risiko terkena sklerosis temporal mesial yang dapat meningkatkan kemungkinan epilepsi fokal di masa mendatang maupun *attention-deficit/hyperactivity disorder*. Mekanisme yang mendasari kejang demam memiliki etiologi multifaktorial. Beberapa elemen berpengaruh proses tersebut, seperti reaksi redoks, pada jaringan ikat atau membran sel, stabilisasi molekul biologis, dan proses pengikatan molekul ke reseptor pada membran sel. Elemen seperti zink dan zat besi, memiliki pengaruh penting dalam terjadinya kejang demam, karena berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangan, fungsi neurologis, transmisi impuls saraf, dan pelepasan hormon. Namun hubungan antara kadar zink dan zat besi pada kejang demam yang telah dievaluasi dalam beberapa penelitian memiliki beragam hasil yang bertentangan.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Ilmu Kedokteran Klinik jenjang Magister di Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan kadar zink dan zat besi dengan kejadian kejang demam pada anak. Dengan penilaian tersebut dapat dipertimbangkan pemeriksaan maupun pemberian zink dan zat besi untuk pencegahan maupun tatalaksana kejang demam. Peneliti sudah seoptimal mungkin untuk membuat tesis dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga tesis dengan judul “Telaah Sistematis Meta Analisis Hubungan Kadar Zink dan Zat Besi dengan Kejadian Kejang Demam Pada Anak”, sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada guru-guru saya, **Dr. Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp. A(K)** dan **Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si** yang telah membimbing saya dengan penuh perhatian, memberikan dorongan, kritik dan saran pada pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof Dr Budi Santoso, dr Sp. OG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.

3. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo sebelumnya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister.
4. **Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahannya selama saya mengikuti masa pendidikan.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.

Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.

7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Taufiq Hidayat, Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak saat ini dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
9. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
10. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.

11. Yang sangat saya cintai dan hormati, kedua orang tua saya, bapak **dr. Radix Soekardono, SpB** dan ibu saya **Supanti Sastrosoehardjo**, kakak saya **Kunto Wibisono, BSc**, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan.
12. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih rekan PPDS seangkatan saya: **Adecya Nararia Anindita, dr., Diah Budiarti, dr., Azaria amelia adam, dr., Rahma Ira Mustikasari, Rifah Soumena, dr., dr., Fatimah Arief, dr., Ratih Kumala Sari, dr., Luh ayu asri wijani, dr., Adkhiatul Muslihatin, dr., Suhasta Nova, dr.,** yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
13. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat dan NICU IRD yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
14. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
15. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya**, yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.

16. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan saya yang akan melakukan pengabdian termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatnya kepada kita semua.

Penulis

RINGKASAN

Kejang demam merupakan penyakit pada anak yang sekalipun dianggap relatif tidak berbahaya, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya peningkatan risiko sklerosis temporal mesial. Hal ini meningkatkan risiko epilepsi fokal di masa mendatang. Serta pada beberapa studi didapatkan, pada anak terutama laki-laki dengan kejang demam memiliki peningkatan risiko *attention-deficit/hyperactivity disorder*. Kejang demam memiliki berbagai faktor sebagai etiologinya. Genetik merupakan salah satu faktor yang berperan besar. Namun demikian, beberapa elemen elektrolit, seperti zink dan zat besi, pada beberapa penelitian ditemukan memiliki pengaruh penting dalam terjadinya kejang demam.

Telaah sistematis meta analisis ini dilakukan untuk menganalisis hubungan kadar zink dan zat besi dengan kejadian kejang demam pada anak. Pencarian artikel dilakukan melalui beberapa database, seperti PubMed, Medline, Proquest, Portal Garuda, dan Web of Science. Artikel yang didapat dimasukkan dalam diagram alir *preferred reporting items for systematic review and meta-analysis* (PRISMA) 2020 untuk memilah artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Seluruh artikel yang terkumpul dilakukan *identification, screening, eligibility, dan include* untuk menentukan artikel yang dianalisis. Hasil dari meta-analisis dijabarkan dan dijelaskan dalam bentuk *forest plot* dan narasi untuk memudahkan pemahaman dan memberikan kesimpulan yang lebih jelas kepada pembaca atas hasil dari penelitian dan sintesis artikel-artikel yang ditelaah.

Sebanyak 30849 artikel didapatkan dari total semua database. Setelah melalui diagram alur PRISMA didapatkan 30 studi yang masuk dalam penelitian meta-analisis ini. Hasil meta analisis menunjukkan pada anak dengan demam yang disertai kejang memiliki kadar zink yang signifikan lebih rendah dibandingkan pasien demam tanpa kejang, sedangkan untuk kadar zat besi signifikan lebih rendah dibandingkan pasien demam tanpa kejang. Dengan penilaian tersebut dapat dipertimbangkan pemeriksaan maupun pemberian zink dan zat besi untuk pencegahan maupun tatalaksana kejang demam.

SUMMARY

Febrile seizure is a disease which considered relatively harmless, but several studies have shown that there is an increased risk of mesial temporal sclerosis. It will increase the risk of future focal epilepsy and in several studies, for child especially boys with febrile seizures, had an increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. Febrile seizures have various factors as their etiology, gene is one factor that plays a dominant role. However, some electrolyte elements, such as zinc and iron, have been found in several studies to have important influence on the occurrence of febrile seizures.

This meta-analysis was conducted to analyze the relationship between zinc and iron levels with the incidence of febrile seizures in children. Article searches were carried out through several databases, such as PubMed, Medline, Proquest, Portal Garuda, and Web of Science. The obtained articles are included in the 2020 preferred reporting items for systematic review and meta-analysis (PRISMA) flowchart to sort out articles that meet the inclusion criteria. All articles collected are identified, screened, eligible, and include to determine the articles to be analyzed. The results of the meta-analysis are described and explained in the form of forest plots and narratives to facilitate understanding and provide clearer conclusions to the reader on the results of the research and synthesis of the articles reviewed.

A total of 30849 articles were obtained from all databases. After going through the PRISMA flow chart, 30 studies were included in this meta-analysis. The results of the meta-analysis showed that children with fever and accompanied by seizures had significantly lower zinc levels than patients with fever without seizures, while iron levels were significantly lower than patients with fever without seizures. With this assessment, examination and administration of zinc and iron can be considered for the prevention and management of febrile seizures.

TELAAH SISTEMATIS META ANALISIS HUBUNGAN ANTARA KADAR ZINK DAN ZAT BESI DENGAN KEJANG DEMAM PADA ANAK

Savitri Kuntari¹, Prastiya Indra Gunawan¹,
Citrawati Dyah Kencono Wungu²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran,
Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia

²Departemen Ilmu Biokimia, Fakultas Kedokteran,
Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang : Kejang demam merupakan kasus yang sering ditemukan pada populasi anak, diketahui bahwa faktor genetik berperan besar dalam terjadinya kejang demam. Namun demikian, beberapa elemen, seperti zink dan zat besi, memiliki pengaruh penting dalam terjadinya kejang demam.

Tujuan : Menganalisis hubungan antara kadar zink dan zat besi dengan kejang demam pada anak.

Metode : Pencarian literatur melalui PubMed, Medline, Proquest, Portal Garuda, dan Web of Science yang dipublikasikan 2000-2021. Pencarian hanya memasukkan studi penelitian observasional tentang hubungan antara kadar zink dan zat besi serum terhadap kejadian kejang demam pada anak dengan usia 6 bulan hingga 5 tahun. Analisis dilakukan pada variable zink dan zat besi (SI, TIBC, ferritin), serta kejang demam. Hasil dikombinasikan dengan *random effect* atau *fixed effect model*, dan analisis sensitivitas dilakukan untuk mencari faktor potensial.

Hasil : Didapatkan 30 studi *case-control* dengan total 4158 pasien. Pada pemeriksaan zink didapatkan 15 studi dengan 922 pasien kejang disertai demam dan 666 pasien demam tanpa kejang, didapatkan hasil pasien demam disertai kejang memiliki kadar zink yang rendah dibandingkan pasien demam tanpa kejang. Pada pemeriksaan ferritin dan *serum iron* didapatkan kadar yang rendah dibandingkan pasien demam tanpa kejang, sedangkan pada pemeriksaan *total iron binding capacity* terdapat perbedaan signifikan antara pasien demam dengan kejang dibandingkan pasien demam tanpa kejang.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara kadar zink dan zat besi dengan kejang demam pada anak.

Kata kunci : kejang demam, zink, ferritin, *serum iron*, *total iron binding capacity*, anak.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN ZINK AND IRON LEVELS AND
FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Savitri Kuntari¹, Prastiya Indra Gunawan¹,
Citrawati Dyah Kencono Wungu²

¹Department of Child Health, Faculty of Medicine
Airlangga University/Dr. Soetomo Hospital Surabaya-Indonesia

²Departement of Biochemistry, Faculty of Medicine
Airlangga University Surabaya-Indonesia

Abstract

Background: Febrile seizure is a disease that often occurs in the pediatric population. Genetic factor often has major role in the occurrence of febrile seizures. However, some elements, such as zinc and iron, have an important influence on the occurrence of febrile seizures.

Aims: This study aims to analyze the relationship between zinc and iron levels with febrile seizures in children.

Methods: Data sources were published from PubMed, Proquest, Portal Garuda, and Web of Science published in 2000-2021. The search included only observational studies on the association between serum zinc and iron levels and the incidence of febrile seizures in children aged 6 months to 5 years. We analyze zinc and iron variables with febrile seizures. The results are combined with a random effect or fixed effect model, funnel plot are used for bias investigating, and a sensitivity analysis is performed to look for potential factors.

Results: There were 30 case-control studies with a total of 4158 patients. In zinc examination, there were 15 studies with 922 patients with seizures with fever and 666 patients with fever without seizures. The results showed that patients with fever with seizures had lower zinc levels than patients with fever without seizures. On examination of ferritin and serum iron levels were found to be low compared to patients with fever without seizures, while on examination of total iron binding capacity there was a significant difference between patients with fever with seizures compared to patients with fever without seizures.

Conclusion: There is a relationship between zinc and iron levels with febrile seizures in children.

Keywords: febrile seizures, zinc, ferritin, serum iron, total iron binding capacity, children.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar.....	iii
Halaman Pengesahan	iv
Halaman Penetapan Panitia Penguji.....	v
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima Kasih.....	viii
Ringkasan.....	xiii
<i>Summary</i>	xiv
Abstrak	xv
<i>Abstract</i>	xvi
Daftar Isi.....	xvii
Daftar Gambar.....	xx
Daftar Tabel	xxi
Daftar Lampiran	xxii
Daftar Singkatan.....	xxiii
 BAB 1 PENDAHULUAN	
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 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kejang Demam	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Klasifikasi	5
2.1.4 Faktor resiko	6
2.1.5 Patofisiologi	7
2.1.6 Manifestasi klinis	10
2.1.7 Penegakkan Diagnosis	11
2.1.8 Tatalaksana.....	14
2.1.9 Pencegahan.....	16
2.1.10 Komplikasi	18
2.2 Zink	21
2.2.1 Bentuk dan struktur zink	21
2.2.2 Fungsi zink dalam tubuh	22

2.2.3 Sumber diet zink	25
2.2.4 Metabolisme zink.....	26
2.2.5 Penentuan dan pengukuran status zink	29
2.2.6 Kebutuhan zink pada anak	30
2.3 Zat Besi	32
2.3.1 Bentuk dan struktur zat besi.....	32
2.3.2 Sumber alami zat besi	33
2.3.3 Metabolisme zat besi.....	35
2.3.4 Penentuan status zat besi.....	37
2.3.5 Pengukuran kadar zat besi.....	38
2.3.6 Kebutuhan zat besi pada anak.....	39
2.4 Kadar Zat Besi dan Zink dengan Kejadian Kejang.....	42

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual.....	45
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	46
3.3 Hipotesis Penelitian.....	46

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	47
4.2 Penyusunan Pernyataan Penelitian	47
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47
4.3.1 Kriteria inklusi.....	47
4.3.2 Kriteria eksklusi	48
4.4 Langkah dalam Meta Analisis.....	48
4.4.1 Pencairan literature secara sistematis.....	49
4.4.2 Penetapan literatur.....	50
4.4.3 Penilaian kualitas literatur.....	50
4.4.4 Ekstrak data/ <i>data preparation</i>	53
4.4.5 Analisis dan sintesis data	53
4.4.6 Pelaporan.....	55

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Sumber Data.....	56
5.2 Pencarian dan Pemilihan Studi.....	58
5.3 Analisis Hasil Meta Analisis	62
5.3.1 Kadar zink terhadap kejadian kejang demam	63
5.3.2 Kadar ferritin terhadap kejadian kejang demam.....	64
5.3.3 Kadar serum besi terhadap kejadian kejang demam	64
5.3.4 Kadar TIBC (Total Iron Binding Capacity) terhadap kejadian kejang demam.....	68
5.4 Analisis Sensitivitas	65

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Hubungan Antara Kadar Zink dengan Kejang Demam pada Anak	66
6.2 Hubungan Antara Kadar Besi dengan Kejang Demam pada Anak	69
6.3 Hubungan Antara Feritin dengan Kejang Demam pada Anak	72
6.4 Hubungan Antara TIBC dengan Kejang Demam	74

6.5 Keterbatasan Penelitian	76
-----------------------------------	----

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	77
----------------------	----

7.2 Saran	77
-----------------	----

Daftar Pustaka	78
----------------------	----

Lampiran	85
----------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme terjadinya kejang demam.....	9
Gambar 2.2	Distribusi zink dan penyakit terkait di dalam tubuh.....	23
Gambar 2.3	Absorpsi zink dalam tubuh.....	27
Gambar 2.4	Skema sirkulasi zat besi dalam tubuh	35
Gambar 2.5	Skema transport zat besi pada sel saraf dan glia.....	43
Gambar 3.1	Kerangka konseptual.....	45
Gambar 4.1	Langkah-langkah telaah sistematis.....	49
Gambar 4.2	Diagram Alur PRISMA.....	50
Gambar 5.1	Hasil diagram alur PRISMA.....	57
Gambar 5.2	Hasil forest plot kadar zink terhadap kejadian kejang demam.....	62
Gambar 5.3	Hasil forest plot kadar ferritin terhadap kejadian kejang demam.....	63
Gambar 5.4	Hasil forest plot kadar serum besi terhadap kejadian kejang demam.....	64
Gambar 5.5	Hasil forest plot kadar TIBC terhadap kejadian kejang demam.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Dosis dan lama pemberian suplementasi besi.....	41
Tabel 4.1	Penyusunan PICO	47
Tabel 4.2	Ceklist <i>Newcastle Ottawa Scale</i>	51
Tabel 5.1	Karakteristik studi yang memenuhi syarat analisis SMD.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Funnel Plot	85
------------------------------	----

DAFTAR SINGKATAN

AA	: <i>Arachidonic Acid</i>
AAP	: American Academy of Pediatrics
ADHD	: <i>Attention-Deficit Hyperactivity Disorder</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrie</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EEG	: <i>Elektroensefalogram</i>
ESSENCE	: <i>Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental clinical Examinations</i>
FAO	: <i>Food and Agriculture Organization</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric-Acid</i>
Hib	: <i>Haemophilus influenza tipe B</i>
IAEA	: <i>International Atomic Energy Agency</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 β</i>
IL-1Ra	: <i>antagonis reseptor Interleukin 1</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PGE2	: <i>prostaglandin E2</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCN1A	: <i>Sodium Channel 1 Alpha</i>
SCN2A	: <i>Sodium Channel 2 Alpha</i>
SDM	: <i>Standardized Mean Difference</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
TfR	: <i>Transferrin</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>