

Meta-Analisis

Defisiensi Mikronutrien *Zinc* sebagai Faktor Risiko Kejang Demam pada Anak di Asia: Sebuah Meta-Analisis

Stefani Miranda,^{1*} Ronald P. Adiwino², Pramita A. Nugraheni³

¹RS Bhayangkara Kupang Drs. Titus Uly, Kupang, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

*Penulis korespondensi: stefmir10@gmail.com
Diterima 7 November 2024; Disetujui 18 Juli 2025
<https://doi.org/10.23886/ejki.13.954.1>

Abstrak

Kejang demam dikaitkan dengan berbagai faktor, termasuk riwayat keluarga, infeksi virus, demam tinggi, dan defisiensi nutrisi. Zinc berperan dalam modulasi kejang dengan mengatur neurotransmitter dan menghambat reseptor NMDA, sehingga mengurangi eksitabilitas neuron. Defisiensi zinc dapat meningkatkan aktivitas reseptor, memicu keluaran epileptiform pada anak dengan demam. Meta-analisis ini bertujuan untuk menentukan prevalensi defisiensi zinc pada anak dengan kejang demam di Asia. Telaah sistematis dilakukan sesuai PRISMA 2020, dengan menganalisis studi dari basis data Google Scholar, MEDLINE, ProQuest, ScienceDirect, dan Scopus. Protokol terdaftar di PROSPERO (CRD42023473671). Sebanyak 6 studi dengan 776 anak dianalisis, mayoritas menggunakan desain kasus-kontrol. Meskipun hubungan defisiensi zinc dan kejang demam tidak bermakna ($OR=2,87$; $IK\ 95\%=0,56-14,83$; $p=0,21$), nilai OR menunjukkan peningkatan risiko. Prevalensi defisiensi zinc pada anak dengan kejang demam sebesar 30,7%, menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memperjelas hubungan tersebut dan mendukung intervensi kesehatan masyarakat.

Kata kunci: anak, Asia, kejang demam, meta-analisis, zinc.

Zinc Deficiency as a Risk Factor for Febrile Seizures in Asian Children: A Meta-Analysis

Abstract

Febrile seizures are linked to various factors, including family history, viral infections, high fever, and nutritional imbalances. Zinc plays a crucial role in seizure modulation by regulating neurotransmitter affinity and inhibiting NMDA receptors, reducing neuronal excitability. Zinc deficiency may enhance receptor activity, triggering epileptiform discharges in febrile children. This meta-analysis examines the prevalence of zinc deficiency in children with febrile seizures in Asia. A systematic review following PRISMA 2020 analyzed studies from Google Scholar, MEDLINE, ProQuest, ScienceDirect, and Scopus databases. The protocol is registered in PROSPERO (CRD42023473671). A total of 6 studies with 776 children were analyzed, mostly case-control designs. Although the association between zinc deficiency and febrile seizures was not statistically significant ($OR=2.87$; $95\% CI=0.56-14.83$; $p=0.21$), the OR indicates a potential increased risk. The prevalence of zinc deficiency in children with febrile seizures was 30,7%, highlighting the need for further studies to clarify this association and support public health interventions.

Keywords: children, Asia, febrile seizure, meta-analysis, zinc.

Pendahuluan

Kejang merupakan masalah neurologis yang paling umum terjadi pada anak.¹ Bentuk kejang yang sering terjadi pada anak di bawah usia lima tahun adalah kejang demam.² Insiden kejang demam pada anak di Amerika dan Eropa diketahui sebesar 2-5%.³ Menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE), kejang demam sederhana didefinisikan sebagai kejang umum yang berlangsung singkat, yaitu selama kurang dari 15 menit dan tidak berulang dalam 24 jam, terjadi selama periode demam, tidak disebabkan oleh penyakit akut dari sistem saraf, pada anak usia 6-60 bulan, tanpa adanya defisit neurologis. Sedangkan, kejang demam kompleks didefinisikan sebagai kejang fokal atau kejang umum dengan durasi lebih dari 15 menit, terjadi lebih dari 1 kali dalam 24 jam, dan/atau berkaitan dengan kelainan neurologis post-iktal, umumnya berupa palse post-iktal (palse Todd), atau adanya riwayat defisit neurologis.⁴ Kejang demam menjadi tantangan besar bagi dokter anak karena insidensinya yang tinggi pada anak usia muda dan adanya tendensi berulangnya episode kejang demam.¹

Prevalensi kejang demam di berbagai wilayah dunia dilaporkan sebesar 10%.⁵ Puncak insidensinya terjadi pada usia 18 bulan sebesar 2-9%. Insiden tertinggi ditemukan pada anak-anak di wilayah Asia dan Kepulauan Pasifik, serta lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (rasio 1,1-2).⁶ Di Jepang, prevalensi kejang demam dilaporkan sebesar 3,4-9,3%, sementara di India mencapai 5-10%. Prevalensi tertinggi dilaporkan di Guam sebesar 14%.⁷ Anak-anak yang pernah mengalami kejang demam, berisiko mengalami gangguan psikiatri dikemudian hari (17,2%).⁸ Namun demikian, luaran kejang demam, terutama kejang demam sederhana, umumnya baik.⁹

Penyebab dan patogenesis dari kejang demam belum diketahui secara pasti, tetapi banyak faktor risiko yang berkaitan dengan terjadinya kejang demam telah diketahui. Diantaranya meliputi adanya riwayat keluarga kejang demam, keterlambatan perkembangan, infeksi virus, demam tinggi, defisiensi vitamin B6, ketidakseimbangan kadar elektrolit, rendahnya

kadar *zinc* dan besi dalam serum darah, dan rendahnya kadar *gamma-aminobutyric acid* (GABA).^{3,10} *Zinc* diketahui banyak terdapat di area hipokampus dan berperan penting dalam regulasi enzim *glutamic acid decarboxylase* serta sintesis GABA, yang merupakan neurotransmitter inhibisi utama di otak. Selain itu, *zinc* mempengaruhi afinitas neurotransmitter dan memediasi inhibisi kalsium pada reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA), sehingga dapat menurunkan aktivitas neuron eksitatori. Dalam kondisi defisiensi *zinc*, aktivasi reseptor NMDA meningkat, yang berpotensi memicu keluaran eksitasi berlebihan dan menghasilkan aktivitas epileptiform, khususnya pada anak yang sedang mengalami demam.^{10,11}

Zinc merupakan *trace element* kedua terbanyak yang ditemukan dalam tubuh selain besi. Rendahnya kadar *zinc* dalam serum bisa disebabkan oleh asupan *zinc* yang inadekuat, kebutuhan *zinc* yang meningkat, malabsorpsi, peningkatan kehilangan *zinc*, dan adanya gangguan dalam penggunaan *zinc*. Dari berbagai penyebab tersebut, umumnya defisiensi *zinc* disebabkan oleh asupan *zinc* yang inadekuat dalam diet sehari-hari.¹² Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan bermakna antara rendahnya kadar *zinc* dalam serum dengan kejadian kejang demam,¹³⁻¹⁷ tetapi ada pula studi yang menyatakan tidak ada hubungan antar keduanya.¹⁸ Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk melakukan telaah sistematis dan meta-analisis untuk dapat menentukan seberapa besar prevalensi defisiensi *zinc* pada kejadian kejang demam di Asia, sehingga dapat memberikan saran untuk tenaga kesehatan maupun masyarakat umum terkait perlunya asupan *zinc* yang cukup untuk pencegahan terjadinya kejang demam.

Metode

Desain penelitian yang digunakan adalah telaah sistematis terhadap literatur yang bersumber dari basis data Google Scholar, MEDLINE, ProQuest, ScienceDirect dan Scopus dengan mengacu pada algoritma PRISMA 2020. Protokol meta-analisis ini telah didaftarkan di sistem PROSPERO (CRD42023473671).

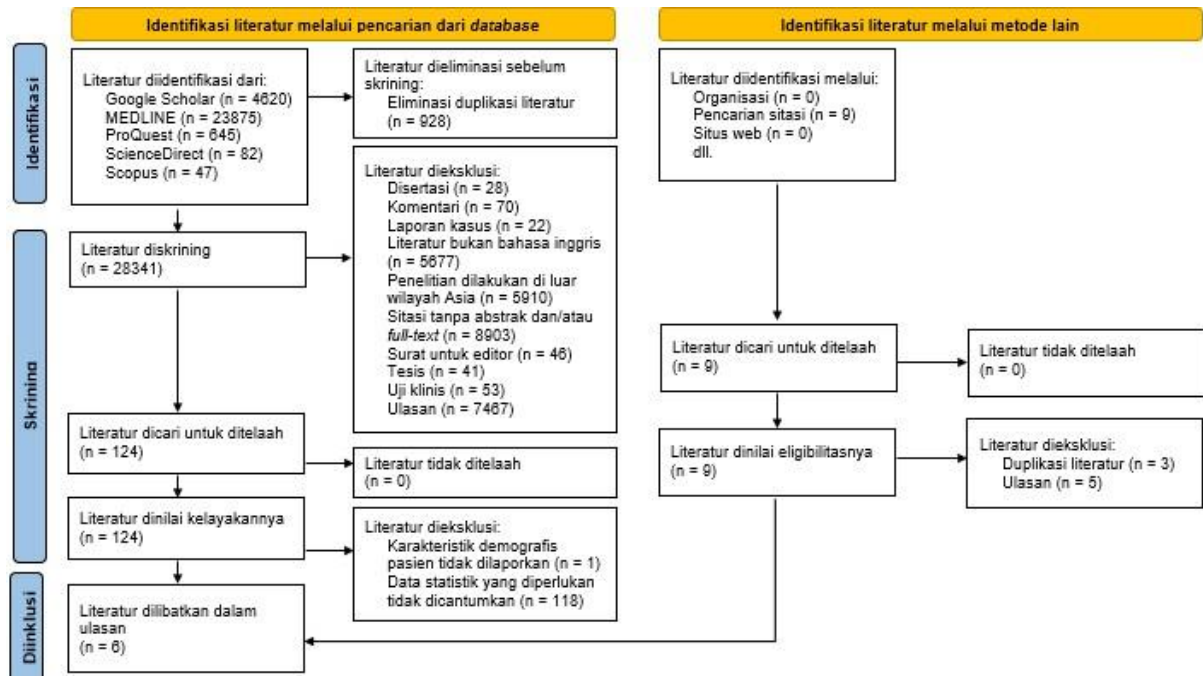
Literatur yang dipilih adalah literatur bahasa Inggris dengan desain penelitian observasional analitik, membahas kejadian kejang demam pada anak usia 6-60 bulan, memiliki data pemeriksaan kadar *zinc* serum, dan terbit pada tahun 2013-2022. Laporan kasus, artikel yang tidak menyediakan *full-text*, sitasi tanpa abstrak, uji klinis, disertasi, publikasi ganda, studi deskriptif, tesis, komentar ahli, surat untuk editor, ulasan, studi di luar wilayah Asia, dan studi yang tidak melaporkan *effect size* maupun nilai *p*, tidak diulas dalam telaah sistematis dan meta-analisis ini. Pencarian literatur di *database* MEDLINE dilakukan dengan menerapkan MeSH *Terms* sebagai berikut: (((((((*febrile seizure*) OR (*febrile seizures*)) OR (*febrile convulsion*)) OR (*febrile convulsions*)) AND (*seng*)) OR (*zinc levels*)) OR (*zinc status*)) OR (*zinc deficiency*), sedangkan pencarian di basis data lain digunakan kata kunci *febrile seizure*, *febrile convulsion*, dan *zinc*.

Penelusuran literatur dilakukan oleh dua penulis dengan melibatkan penulis ketiga apabila terdapat perbedaan pendapat. Perbedaan pendapat diselesaikan dengan diskusi berdasarkan konsensus bersama penulis ketiga. Pencarian referensi retrospektif dilakukan untuk mencari literatur yang relevan. Setelah dilakukan penelusuran literatur, dilakukan pemeriksaan duplikasi artikel dengan menggunakan program perangkat lunak *reference manager* Mendeley. Seluruh literatur yang dilibatkan dinilai risiko biasanya dengan menggunakan daftar tilik dari Joanna Briggs Institute (JBI).¹⁹ Literatur dengan skor JBI >70% dinyatakan memiliki kualitas baik, skor JBI 50-70% dinyatakan memiliki kualitas sedang, dan skor JBI <50% dinyatakan memiliki kualitas buruk.²⁰ Seluruh literatur kemudian ditelaah secara sistematis dan dideskripsikan dalam bentuk tabel beserta penjelasannya. Heterogenitas dalam literatur yang diulas dinilai

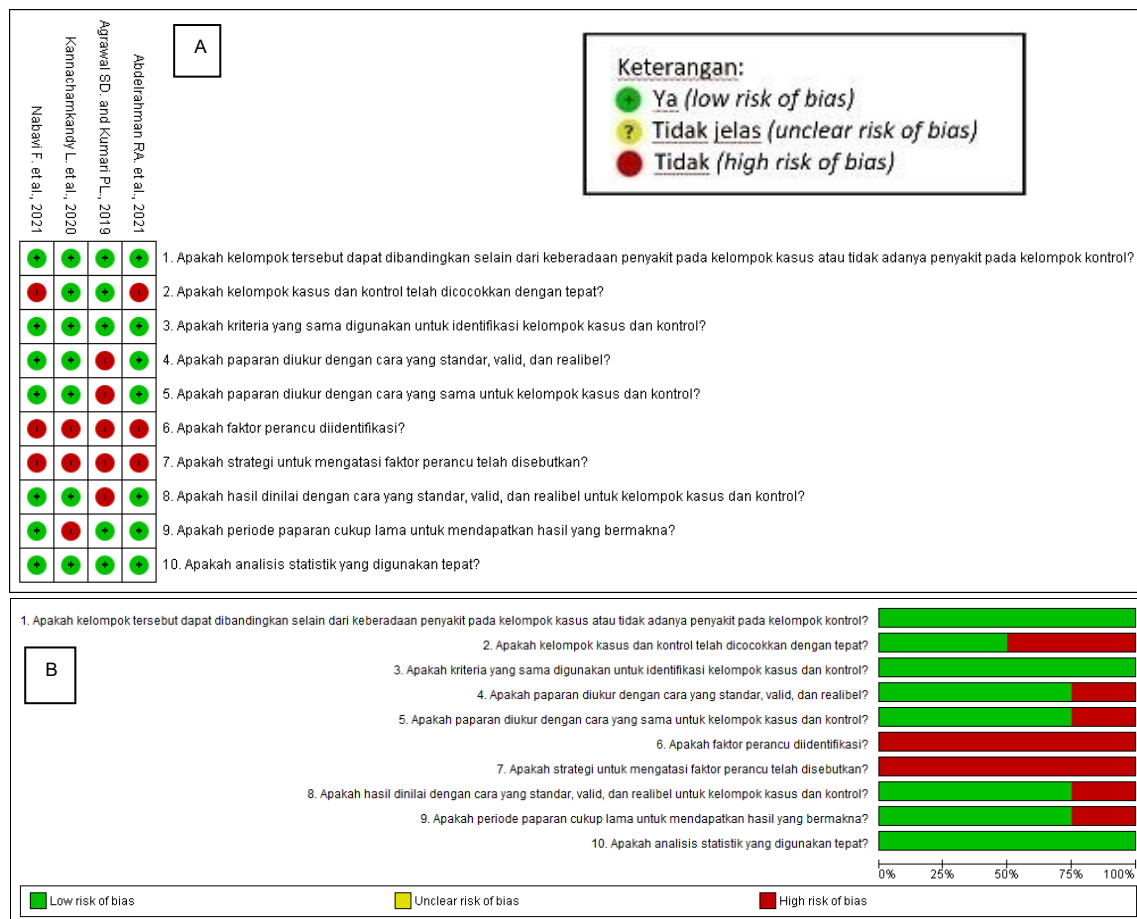
dengan menggunakan statistik I^2 yang diinterpretasikan berdasarkan klasifikasi Higgins dan Thompson. Persentase I^2 sebesar 25% tergolong ke dalam kategori heterogenitas rendah, 50% tergolong sedang, dan 75% tergolong tinggi.²¹ Perbandingan *effect size* antar literatur ditampilkan dalam bentuk *forest plot* dan bias publikasi dinilai dengan menggunakan *funnel plot*. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$. Seluruh analisis data dilakukan menggunakan program perangkat lunak RevMan 5.4.1.

Hasil

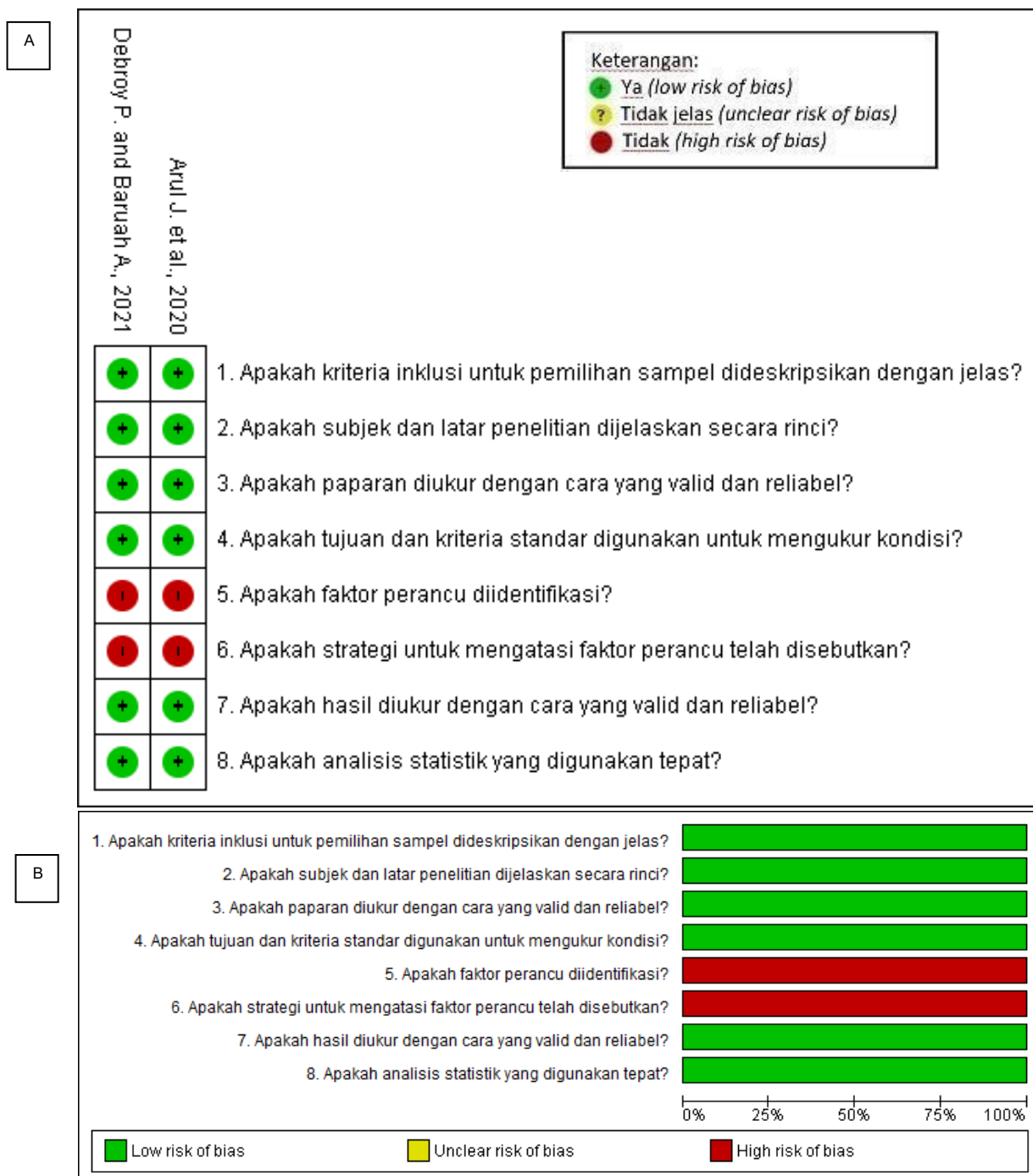
Terdapat enam artikel yang ditelaah dalam meta-analisis ini. Sebanyak 5 dari 29.269 artikel didapat melalui pencarian dari *database* (Google Scholar, MEDLINE, ProQuest, ScienceDirect dan Scopus) dan 1 dari 9 artikel didapat melalui referensi retrospektif. Setelah menelaah seluruh 29.269 artikel yang didapat, sebanyak 928 artikel tidak diikutsertakan dalam meta-analisis ini karena terdapat duplikasi. Setelah menyingkirkan duplikasi artikel, didapatkan 28.341 artikel untuk diskrining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 28.217 artikel di eksklusi pada tahap skrining judul dan abstrak, diantaranya karena 8.903 artikel tidak lengkap, 7.467 artikel merupakan ulasan, dan 5.910 artikel melakukan studi di luar Asia. Dari total 28.341 artikel yang diidentifikasi, sebanyak 124 artikel diseleksi untuk penelaahan *full-text*. Namun, hanya 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis dalam meta-analisis ini. Satu artikel dikeluarkan karena tidak melaporkan karakteristik demografis pasien, sementara 118 artikel tidak menyajikan data statistik yang dibutuhkan (Gambar 1). Dari 6 artikel yang disertakan, 2 dinilai memiliki kualitas baik dan 4 lainnya memiliki kualitas sedang (Gambar 2 dan 3).



Gambar 1. Alur Seleksi Literatur Berdasarkan Algoritma PRISMA 2020



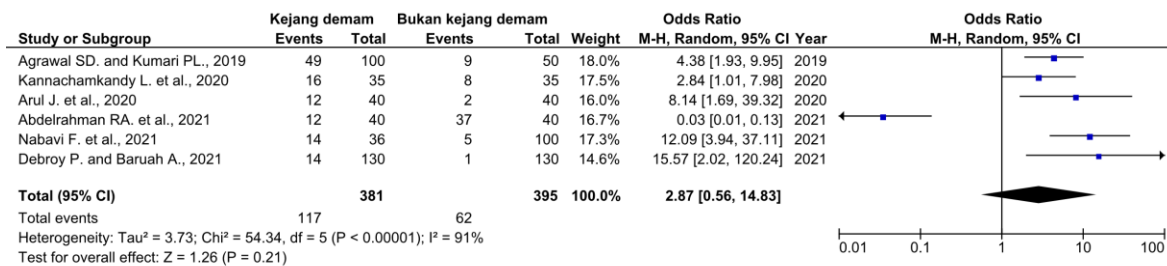
Gambar 2. Risiko Bias dari Literatur dengan Desain Penelitian Kasus-Kontrol.
(A) Rangkuman Risiko Bias. (B) Grafik Risiko Bias



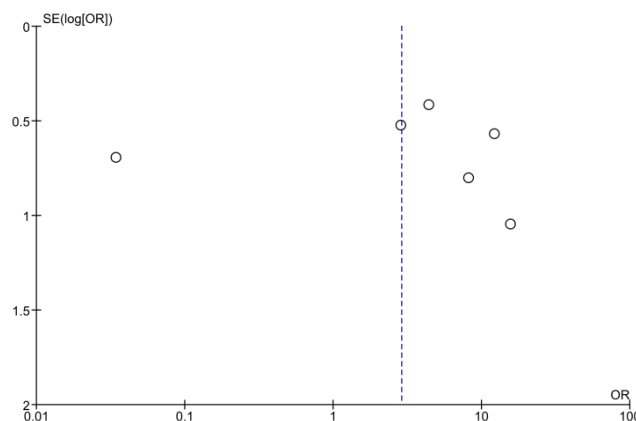
Gambar 3. Risiko Bias dari Literatur dengan Desain Penelitian Potong Lintang.
(A) Rangkuman Risiko Bias. (B) Grafik Risiko Bias

Dalam kumpulan data ini, 2 penelitian menggunakan desain potong lintang dan 4 penelitian menggunakan desain kasus-kontrol. Sebanyak 776 anak dilibatkan dalam meta-analisis ini. Seluruh literatur menunjukkan rendahnya kadar *zinc* serum pada anak dengan

kejang demam. Karakteristik literatur yang dilibatkan tertera pada Tabel 1. Hasil analisis menunjukkan anak dengan kadar *zinc* serum yang rendah berisiko sebesar tiga kali lipat mengalami kejang demam (OR 2,87; IK 95% 0,56–14,83; $p=0,21$) (Gambar 4).



Gambar 4. Forest Plot Menunjukkan Hubungan antara Kejang Demam dan Defisiensi Zinc



Gambar 5. Funnel Plot Penilaian Publikasi Bias

Pembahasan

Kejang demam merupakan masalah neurologis yang umum dialami anak-anak di beberapa bagian dunia.^{5,13} Angka kejadiannya paling banyak ditemukan di negara Asia dan Kepulauan Pasifik.⁶Penyebab kejang demam belum diketahui secara pasti, tetapi rendahnya kadar *zinc* serum sering dikaitkan dengan kejadian kejang demam.^{3,10,22} Ketika terjadi demam atau kerusakan jaringan, interleukin dan *tumor necrosis factor* dilepaskan. Hal tersebut menyebabkan penurunan kadar *zinc* serum.^{23,24} Kadar *zinc* serum dibawah 65 µg/dl (µmol/L) di pagi hari dan dibawah 57 µg/dl (µmol/L) di malam hari tergolong rendah pada anak.²⁵ Meta-analisis ini mengulas 6 literatur yang melibatkan 776 anak dari India, Mesir, dan Iran dengan prevalensi tertinggi ditemukan di India (49%). Hasil analisis menunjukkan anak dengan kadar *zinc* serum yang rendah berisiko sebesar 2,87 (~3) kali lipat mengalami kejang demam.

Zinc merupakan *trace element* yang paling banyak ditemukan dalam tubuh selain besi. Kekurangan kadar *zinc* dalam serum dapat disebabkan oleh asupan yang tidak memadai, peningkatan kebutuhan, malabsorpsi, peningkatan kehilangan, dan gangguan dalam penggunaannya.¹² *Zinc* memiliki konsentrasi yang tinggi di dalam hipokampus. *Gamma-aminobutyric acid* (GABA), sebagai neurotransmitter inhibisi, diatur oleh *zinc* melalui pengaturan enzim *glutamic acid decarboxylase* dan sintesis GABA. Selain itu, *zinc* juga mengatur afinitas neurotransmitter serta memediasi inhibisi kalsium pada reseptor N-methyl-D-aspartate, yang dapat mengurangi keluaran eksitasi oleh neuron. Ketika terjadi kekurangan *zinc*, aktivitas reseptor akan meningkat, menyebabkan terjadinya keluaran epileptiform pada anak yang sedang demam.^{10,11}

Tabel 1. Karakteristik Demografis Literatur yang Dilibatkan

No.	Penulis (Tahun)	Negara	Desain Penelitian	Jumlah Sampel		Kadar <i>Zinc</i> dalam Serum		Pemilihan Kelompok Kontrol	P	Metode Pengukuran Kadar <i>Zinc</i> dalam Serum	Prevalensi (%)
				Kejang Demam	Bukan Kejang Demam	Kejang Demam	Bukan Kejang Demam				
1	Agrawal SD. and Kumari PL. ¹⁴	India	Kasus-kontrol	100	50	73,10±44,31 (µg/ml)*	87,30±24,70 (µg/ml)*	Ya (usia dan jenis kelamin)	<0,001\$	Tidak disebutkan	49
2	Arul J. et al. ¹⁵	India	Potong lintang	40	40	83,8±33,1 (µg/dl)*	116,3±30,3 (µg/dl)*	Ya (usia dan jenis)	0,002\$	Spektrofotometri	30
3	Kannachamka ndy L. et al. ¹⁸	India	Kasus-kontrol	35	35	11,17 (6,27- 29,99) (µmol/l)#	16,91 (10,56- 22,32) (µmol/l)#	Ya (usia)	0,626	Kolorimetri	45,7
4	Abdelrahman RA . et al. ¹³	Mesir	Kasus-kontrol	40	40	0,43±0,33 (mg/l)*	0,96±0,26 (mg/l)*	Tidak	≤0,001\$	Spektrofotometri	30
5	Debroy P. and Baruah A. ¹⁶	India	Potong lintang	130	130	79,68±21,7 (µg/dl)*	120,93±29,00 (µg/dl)*	Ya (usia dan jenis kelamin)	<0,001\$	Kolorimetri	10,8
6	Nabavi F. et al. ¹⁷	Iran	Kasus-kontrol	36	100	16,98±75,44 (µg/dl)*	24,23±100,27 (µg/dl)*	Tidak	<0,001\$	Spektrofotometri	38,9

Keterangan:

*Mean±SD

#Median (IQR)

\$Signifikan

µg: mikrogram, ml: mililiter, dl: desiliter, µmol: mikromol, l: liter, mg: milligram

Penelitian kami mendeteksi heterogenitas yang tinggi di antara literatur yang dianalisis ($I^2 = 91\%$), yang dapat dikaitkan dengan variasi dalam desain penelitian, karakteristik populasi, dan metode pengukuran. Selain itu, analisis *funnel plot* menunjukkan pola asimetris yang mengindikasikan potensi bias publikasi. Bias ini dapat dipengaruhi oleh terbatasnya jumlah studi yang tersedia, sehingga memperkuat urgensi penelitian lebih lanjut di bidang ini. Meskipun terdapat keterbatasan, meta-analisis ini memberikan wawasan berharga mengenai hubungan antara defisiensi *zinc* dan kejang demam, sebuah topik yang masih menjadi perdebatan dalam literatur. Temuan kami menunjukkan bahwa 30,7% anak dengan kejang demam mengalami defisiensi *zinc*, menandakan bahwa aspek nutrisi berpotensi memiliki peran penting dalam patofisiologi kejang demam. Meskipun asosiasi ini tidak bermakna ($OR=2,87$; $IK\ 95\%=0,56-14,83$; $p=0,21$), kecenderungan peningkatan risiko yang diamati mendukung perlunya eksplorasi lebih lanjut.

Sebagian besar studi yang dianalisis menggunakan desain kasus-kontrol memiliki keterbatasan inheren seperti bias seleksi. Oleh karena itu, penelitian mendatang sebaiknya menggunakan desain kohort prospektif dengan ukuran sampel lebih besar dan kontrol variabel yang lebih ketat, guna memperjelas hubungan antara status *zinc* dan risiko kejang demam. Dengan meningkatnya perhatian terhadap dampak defisiensi mikronutrien pada kesehatan anak, temuan ini berkontribusi pada upaya pencegahan berbasis nutrisi dalam kesehatan global dan kesejahteraan anak.

Kesimpulan

Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa 30,7% anak dengan kejang demam mengalami defisiensi *zinc*, mengindikasikan bahwa status *zinc* dapat memiliki peran dalam patofisiologi kejang demam. Meskipun analisis tidak menemukan perbedaan bermakna antara kadar *zinc* serum yang rendah dan kejadian kejang demam, tren peningkatan risiko yang diamati tidak dapat diabaikan. Temuan ini memperkuat

pentingnya kecukupan asupan *zinc* sebagai bagian dari strategi kesehatan anak yang lebih luas. Hubungan antara defisiensi *zinc* dan kejang demam tampaknya kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor lain, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih kuat dan populasi yang lebih beragam. Studi di masa depan dengan sampel lebih besar, metode yang lebih terstandarisasi, dan kontrol variabel yang lebih ketat diharapkan dapat memberikan bukti yang lebih kuat untuk mendukung rekomendasi klinis dan intervensi berbasis nutrisi dalam pencegahan kejang demam.

Daftar pustaka

1. Leung AK, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context*. 2018;7:212536. doi: 10.7573/dic.212536
2. Eilbert W, Chan C. Febrile seizures: a review. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022;3:1–6. doi: 10.1002/emp2.12769
3. Sawires R, Buttery J, Fahey M. A review of febrile seizures: recent advances in understanding febrile seizure pathophysiology and commonly implicated viral triggers. *Front Pediatr*. 2022;9:1–8. doi: 10.3389/fped.2021.801321
4. Hossain MM, Saha NC. Clinical review of febrile seizure and updates. *Karnataka Pediatric Journal*. 2021;36:3-12. doi: 10.25259/KPJ_37_2020
5. Eskandarifar A, Fatolahpor A, Asadi G, Gaderi I. The risk factors in children with simple and complex febrile seizures: an epidemiological study. *Int J Pediatr*. 2017;5:5137–44. doi: 10.22038/ijp.2017.22000.1840
6. Okubo Y, Handa A. National trend survey of hospitalized patients with febrile seizure in the United States. *Seizure*. 2017;50:160–5. doi: 10.1016/j.seizure.2017.06.020
7. Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatr*. 2014;57:384-95. doi: 10.3345/kjp.2014.57.9.384
8. Dreier JW, Li J, Sun Y, Christensen J. Evaluation of long-term risk of epilepsy, psychiatric disorders, and mortality among children with recurrent febrile seizures: a national cohort study in Denmark. *JAMA Pediatr*. 2019;173:1164–70. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3343
9. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures. *BMJ*. 2015;351:h4240. doi: 10.1136/bmj.h4240
10. Kulkarni S, Kulkarni M. Study of zinc supplementation in prevention of recurrence of febrile seizures in children at a tertiary care center. *MedPulse Int J Pediatr*. 2020;13:01–4. doi: 10.26611/10141311
11. Reddy DS, Solomon PJ. Serum zinc level in children with febrile convulsion in comparison with normal children. *Indian J Public Health Res Dev*.

- 2019;10:3938. doi: 10.5958/0976-5506.2019.04206.2
12. Mandal K, Lu H. Zinc deficiency in children. *Int J Sci Inventions Today*. 2017;6:9–19.
13. Abdelrahman RA, Shokeir MA, Abd Elmagid DS. Serum zinc level in children presenting with febrile seizures. *Alexandria Journal of Pediatrics*. 2020;33(3):p 144-151. doi: 10.4103/ajop.ajop_43_20.
14. Agrawal SD, Kumari PL. Low zinc and iron status: a possible risk factor for febrile seizure. *J Med Sci Clin Res*. 2019;7:255–61. doi: 10.18535/jmscr/v7i2.48
15. Arul J, Kommu PPK, Kasinathan A, Ray L, Krishnan L. *Zinc* status and febrile seizures: results from a cross-sectional study. *J Neurosci Rural Pract*. 2020;11:597. doi: 10.1055/s-0040-1715992
16. Debroy P, Baruah A. Serum zinc and magnesium levels in children with febrile seizure: a hospital based cross-sectional study. *NJLM*. 2021;10:1–4. doi: 10.7860/NJLM/2021/44706.2457
17. Nabavi F, Akhondian J, Karkon-Shayan S, Babaniamansour S, Derafshi R. The prevalence of *zinc* deficiency in children with febrile seizure. *Rev Clin Med*. 2021;8:1–5. doi: 10.22038/rcm.2021.54723.1348
18. Kannachamkandy L, Kamath SP, Mithra P, Jayashree K, Shenoy J, Bhat KG, et al. Association between serum micronutrient levels and febrile seizures among febrile children in Southern India: a case control study. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2020;8:1366–70. doi: 10.1016/j.cegh.2020.05.014
19. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z (editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020. doi: 10.46658/JBIME S-20-01
20. Pimsen A, Kao CY, Hsu ST, Shu BC. The effect of advance care planning intervention on hospitalization among nursing home residents: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23:1448-1460.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2022.07.017
21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60. doi: 10.1007/s10844-006-2974-4
22. Amiri M, Farzin L, Moassesi ME, Sajadi F. Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res*. 2010;135:38–44. doi: 10.1007/s12011-009-8487-6
23. Kamoshita S. Child neurology: present and future. *Brain and Development*. 1996;28:3–13.
24. Kumar L, Chaurasiya OS, Gupta AH. Prospective study of level of serum *zinc* in patients of febrile seizures, idiopathic epilepsy and CNS infections. *PJSR*. 2011;4:2009–12. doi: 10.5281/zenodo.8267379
25. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZincG). Assessment of the risk of *zinc* deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*. 2004;25:S99-203.
26. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002. doi: 10.1136/bmj.d4002