

DISERTASI

**ANALISIS PENGARUH POLIMORFISME GEN Tmprss6 rs
4820268 PADA STATUS ZAT BESI REMAJA PUTRI YANG
MENDAPAT TABLET ZAT BESI DI MATARAM, LOMBOK,
INDONESIA**

**ANALYSIS OF THE EFFECT OF Tmprss6 rs 4820268 GENE
POLYMORPHISM ON THE IRON STATUS OF SUPPLEMENTED
ADOLESCENT GIRLS IN MATARAM, LOMBOK, INDONESIA**



**RIFANA CHOLIDAH
C013202030**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**

DISERTASI

**ANALISIS PENGARUH POLIMORFISME GEN Tmprss6 rs4820268 PADA
STATUS ZAT BESI REMAJA PUTRI YANG MENDAPAT TABLET
ZAT BESI DI MATARAM, LOMBOK, INDONESIA**

**ANALYSIS OF THE EFFECT OF Tmprss6 rs4820268 GENE
POLYMORPHISM ON THE IRON STATUS OF SUPPLEMENTED
ADOLESCENT GIRLS IN MATARAM, LOMBOK, INDONESIA**

Disusun oleh

**RIFANA CHOLIDAH
C013202030**

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian Promosi Doktor dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Doktor pada Program Studi Doktor
Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
pada tanggal, 19 Juli 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,



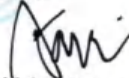
Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH, SpGK(K)
Nip. 195610201985032001

Co. Promotor



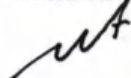
Dr. dr. Andi Yashmin Syauki, M.Sc, SpGK(K)
Nip. 198011112006042018

Co. Promotor



Dr. dr. Aidah Juliaty A Baso, SpA(K), SpGK
Nip. 197007181938032001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes, Sp.PD., KEMHUKES, FINASIM, Sp.GK,
Nip. 19680530 199603 2 001





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411) 586010,(0411) 586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rifana Cholidah
NIM : C013202030
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

ANALISIS PENGARUH POLIMORFISME GEN TMRSS6 rs 4820266 PADA STATUS ZAT BESI
REMAJA PUTRI YANG MENDAPAT TABLET ZAT BESI DI MATARAM, LOMBOK, INDONESIA

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

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

Makassar, 19 Juli 2024

Yang menyatakan,

Rifana Cholidah



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Analisis Pengaruh Polimorfisme Gen Tmprss6 rs 4820268 pada Status Zat Besi Remaja Putri yang Mendapat Tablet Zat Besi di Mataram, Lombok, Indonesia.

Pada kesempatan yang berbahagia ini izinkan saya menghaturkan rasa hormat dan penghargaan yang tak terhingga kepada Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH., Sp.GK (K) selaku Promotor; Dr. dr. A. Yasmin Syauki, Sp.GK (K) selaku Co-Promotor I dan Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K), SpGK selaku Co-Promotor II, melalui kepakaran beliau masing-masing beliau bersedia meluangkan waktu dengan ikhlas dan penuh kesabaran memberikan bimbingan, saran, serta ide-ide untuk memperluas isi penulisan disertasi ini. Terimakasih sebesar-besarnya juga penulis haturkan kepada tim penguji Prof. dr. Indrawati Liputo, Ph.D, Sp.GK (K), Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK(K), Prof. dr. Citra Kusuma Sari, M. Kes, Sp. GK (K), dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D., Sp.GK, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Ucapan terimakasih juga penulis haturkan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi Doktor Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan



an Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih pula penulis haturkan kepada Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Laboratorium HUMRC, Makassar

Laboratorium Hepatika, Mataram atas bantuan serta bimbingan dalam

mengerjakan sampel penelitian ini.

Penulis menghaturkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua Bapak alm. H. M. Arief Ridlwan, BA, Ibu almh. Siti Zakiyah, Bapak alm. H. Mudjiono dan Ibu Hj. Suryatiningsih, suami tercinta Palgunadi Bayu Sasongko, S.P., dan anak-anak Azka Amalia, Sa'id Amir Al Mujahid, dan Salman Khairul Ibad atas dukungan, motivasi, dorongan dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga menghaturkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, saran dan bimbingan dalam penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas mendapat keberkahan dan dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa Disertasi ini masih jauh dari sempurna, namun penulis harapkan Disertasi ini dapat memberikan banyak manfaat baik bagi masyarakat, institusi, dan negara. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan Disertasi ini.

Makassar, 20 Juli 2024

Rifana Cholidah



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

RIFANA CHOLIDAH. *Analisis Pengaruh Polimorfisme Gen TMPRSS6 pada Status Zat Besi Remaja Putri yang Mendapat Tablet Zat Besi di Mataram Lombok Indonesia* (dibimbing oleh Nurpudji Astuti Daud, Yasmin Syauki, dan Aidah Juliaty A. Baso).

Anemia merupakan masalah kesehatan global, yakni jumlah sel darah merah tidak mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh. Angka kejadian anemia cukup tinggi baik, di negara maju maupun negara berkembang. Remaja putri termasuk dalam kelompok umur yang rentan menderita anemia. Banyak faktor yang dapat memengaruhi terjadinya anemia pada remaja putri di antaranya kebutuhan tubuh terhadap zat besi meningkat, pertumbuhan cepat pada masa pubertas, asupan zat besi yang kurang, penyakit infeksi, dan faktor genetik. Salah satu program pemerintah untuk mengatasi anemia pada remaja putri adalah dengan pemberian tablet tambah darah. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh polimorfisme gen TMPRSS6 pada rs4820268 pada status zat besi remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia. Metode yang digunakan ialah desain penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara purposif pada remaja putri yang mendapatkan suplementasi zat besi di Mataram. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar sTfR secara signifikan pada polimorfisme gen TMPRSS6 rs 4820268 pada genotip AA ($p=0,035$). Kadar Hb dan serum ferritin tidak menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik pada polimorfisme gen TMPRSS6 rs 4820268, yaitu masing-masing p-value sebesar 0.542 dan 0.552.

Kata kunci anemia, remaja, putri, TMPRSS6, rs4820268, zat besi



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRACT

RIFANA CHOLIDAH. *An Analysis of the Effect of Tmprss6 Gene Polymorphism on the Iron Status of Supplemented Adolescent Girls in Mataram, Lombok, Indonesia* (supervised by Nurpudji Astuti Daud, Yasmin Syauki, and Aidah Juliaty A. Baso)

This study aims to determine the effect of the Tmprss6 gene polymorphism at rs4820268 on the iron status of supplemented adolescent girls in Mataram, Lombok, Indonesia. Anemia is a global health problem in which the number of red blood cells does not meet the body's physiological requirements. The incidence of anemia is quite high in both developed and developing countries. Adolescent girls are in the age group that is vulnerable of suffering anemia. Many factors can affect the incidence of anemia in adolescent girls, such as the body's increased need for iron, rapid growth during puberty, insufficient iron intake, infectious diseases, and genetic factors. One of the government programs to prevent and treat anemia in adolescent girls is to provide iron tablet supplementation. This study used an observational analytical research design with a cross sectional approach with purposive sampling technique of supplemented adolescent girls in Mataram. The results of this study show that there is a significant difference in sTfR levels in the Tmprss6 rs 4820268 gene polymorphism in the genotype AA ($p=0.035$). Hb and serum ferritin levels do not show statistically significant differences in the Tmprss6 rs 4820268 gene polymorphism (p -values of 0.542 and 0.552 respectively).

Key words: anemia, teenagers, girls, Tmprss6, rs4820268, iron



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI	i
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	5
1.4.2 Manfaat Aplikatif	5
BAB II	6
Tinjauan Pustaka	6
2.1 Anemia Defisiensi Besi.....	6
2.2 Anemia pada Remaja Putri dan Pemberian Zat Besi	8
2.3 Metabolisme Zat Besi.....	12
sorpsi besi di usus	14
hemoglobin.....	18
hemeritritin.....	22
transferrin reseptor.....	24



2.8	Status gizi	25
2.9	Pengaruh polimorfisme gen TMPRSS6 terhadap kadar hemoglobin, serum ferritin, sTfR dan anemia defisiensi besi	29_
2.10	Study pada gen TMPRSS6	37
2.11	Kerangka Teori.....	45
2.12	Kerangka Konsep	46
2.13	Hipotesa penelitian	46
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		47
3. 1	Desain Penelitian	47
3. 2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	47
3. 3	Populasi dan Sampel Penelitian	47
3. 3.1	Populasi	47
3. 3. 2	Sampel dan besar sampel.....	47
3. 4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	49
3. 4. 1	Kriteria Inklusi.....	49
3. 4. 2	Kriteria Eksklusi.....	49
3. 5	Definisi Operasional.....	50
Tabel 3. 1 Definisi Operasional penelitian		50
3. 6	Instrumen Penelitian	51
3. 7	Prosedur Penelitian	52
3. 8	Etik Penelitian	60
3. 9	Analisa Data	61
3. 10	Alur Penelitian	63
BAB IV.....		64
HASIL DAN PEMBAHASAN		64
4. 1	Gambaran Karakteristik Subyek Penelitian.....	64
4. 2	Kadar Hemoglobin, Serum Ferritin, <i>Soluble Transferrin Receptor</i>	67
	pada Polimorfisme Gen TMPRSS6 rs 4820268	67
	mbahasan	73
	arakteristik Subjek Penelitian.....	73
	adar Hemoglobin, Serum Ferritin, Soluble Transferrin Receptor	75
	limorfisme Gen TMPRSS6 rs 4820268.....	75



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	81
5. 1 Kesimpulan :	81
5. 2 Saran :	81
Daftar Pustaka	83
LAMPIRAN	96



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Skema penyerapan zat besi dari usus dan transfer ke plasma oleh sel vili usus	15
Gambar 2.2 Regulasi Zat Besi	18
Gambar 2.3. Struktur Gen TMPRSS6 pada Kromosom 22 dan Domain Protein Matriptase-2	30
Gambar 2. 4 Kerangka Teori	45
Gambar 2. 5 Kerangka Konsep	46



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Anemia menurut WHO	21
Tabel 2. 2 Kriteria Serum Ferritin Menurut WHO.....	23
Tabel 2. 3 Studi Polimorfisme Tmprss6 Pada Status Hematologi Pada Manusia	37
Tabel 3. 1 Definisi Operasional penelitian	50
Tabel 4. 1 Karakteristik Remaja Putri	65
Tabel 4. 2 Status Zat Besi, SNP rs 4820268, Asupan Zat Besi	66
Tabel 4. 3 Angka Kejadian Anemia, Defisiensi Besi dan Anemia Defisiensi Besi ..	67
Tabel 4. 4 Klasifikasi Anemia, Defisiensi Besi dan Anemia Defisiensi Besi berdasarkan SNP gen Tmprss6 rs4820263 (AA, AG, GG)	68
Tabel 4. 5 Perbedaan Kadar Hemoglobin, Ferritin, dan Soluble Transferrin Receptor pada SNP gen Tmprss6 rs4820268 (AA, AG, GG)	70
Tabel 4. 6 Perbedaan Kadar Hemoglobin, Ferritin, dan Soluble transferrin receptor pada SNP gen Tmprss6 rs4820268 (AA vs AG/GG)	71
Tabel 4. 7 Hubungan antara status gizi dengan kadar Hb, SF, dan sTfR	71
Tabel 4.8 Uji Regresi Linear pengaruh polimorfisme Tmprss6 rs 4820268 terhadap kadar Hb, SF, sTfR	72



DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Distribusi angka kejadian anemia, defisiensi besi dan anemia defisiensi besi pada SNP rs 4820268 pada genotip AA, AG dan GG 68

Grafik 4. 2 Distribusi non-anemia, non-defisiensi besi dan non-anemia besi pada SNP rs 4820268 pada genotip AA, AG dan GG69



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang dan Singkatan	Arti Lambang dan Singkatan
ADB	Anemia defisiensi besi
ALA	δ -aminolaevulinic acid
ATP	Adenosin trifosfat
BB	<i>Berat badan</i>
BLAST	<i>Basic local alignment search tool Hemoglobin</i>
CBC	Hitung darah lengkap
Dcytb	Sitokrom B duodenal
DMT-1	Divalent metalion transporter
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FE	Human Ferritin
Fe ³⁺	<i>Ferik</i>
FPN	Ferroportin
GWA	<i>Genome-wide association</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
Hb F	Hemoglobin janin
Hb S	Hemoglobin sabit
HCP1	Heme carrier protein 1
HCT	Hematokrit
HFE	Hemochromatosis
IDA	Iron deficiency anemia
IMT	Indeks Massa Tubuh
IRE	Elemen responsif besi
IRP	Protein pengatur besi
IRIDA	<i>Iron refractory iron deficiency anemia</i>
IS	Simpanan besi
Matriptase-2	Protease serin transmembran 6
MCH	<i>Mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
	<i>Mean corpuscular volume</i>
	Messenger ribonucleic acids
	Nicotinamide adenine dinucleotide



NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OR	Rasio odds
PBAC	<i>Pictorial blood-loss assessment chart</i>
RDW	<i>Red blood cell width</i>
SF	Serum ferritin
SLS	Sodium lauryl sulphate
SLS-HGB	Sodium lauryl sulphate hemoglobin
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
sTfR	<i>Soluble transferrin receptor</i>
TB	Tinggi Badan
TIBC	Total iron-binding capacity
TMPRSS6	Trans membrane protease serrin 6
TS	<i>Transferrin saturation</i>
TT	Frekuensi genotipe mutan
vitamin B6	Pyridoxal phosphate



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Anemia adalah suatu kondisi dimana jumlah sel darah merah yang mempengaruhi kapasitas daya angkut oksigen tidak mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh (World Health Organization, 2011a). Anemia merupakan masalah kesehatan global yang diderita oleh 1,62 milyar penduduk dunia termasuk anak-anak, remaja dan wanita baik dinegara maju maupun di negara berkembang (McLean et al., 2009). Remaja putri berisiko menderita anemia karena pada masa pubertas mereka mengalami menstruasi dan percepatan tumbuh kembang, dimana kondisi ini akan diperparah jika asupan zat gizi dalam tubuh rendah. Salah satu penyebab anemia adalah kurangnya asupan zat besi pada makanan yang ditandai dengan kadar hemoglobin (Hb) yang kurang (Madestria et al., 2021). Berdasarkan kondisi tersebut, pemerintah Indonesia mengatasi anemia pada remaja putri dengan memberikan satu tablet besi per minggu sepanjang tahun untuk meningkatkan kadar hemoglobin (World Health Organization, 2016; Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Angka kejadian anemia di Indonesia cukup tinggi, berdasarkan as tahun 2018, anemia pada remaja sebesar 32% (Kementrian an Republik Indonesia, 2021; Kementerian kesehatan Republik



Indonesia, 2018). Angka kejadian anemia di Nusa Tenggara Barat cukup tinggi, pada penelitian yang dilakukan oleh Shinta et al. (2019) pada 121 anak usia kurang dari 2 tahun di Lombok, Nusa Tenggara Barat didapatkan 69,4% responden menderita defisiensi besi, 92,6% menderita anemia, dan 63,6% menderita anemia defisiensi besi (Shinta et al., 2019).

Pada awalnya, anemia defisiensi besi dikaitkan dengan faktor asupan makanan dan/atau faktor lingkungan lain seperti infeksi. Baru-baru ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa selain faktor makanan dan lingkungan terdapat kontribusi genetik pada defisiensi zat besi, yaitu sekitar 20-30% variabilitas konsentrasi besi disebabkan oleh faktor genetik (Tanaka et al., 2010). Studi *Genome-wide association* (GWA) melaporkan sejumlah varian genetik pada genom manusia dan hewan yang mempengaruhi konsentrasi zat besi. Studi pada tikus mutan menunjukkan bahwa gen transmembrane protease serrin 6 (TMPRSS6) menyebabkan hilangnya domain katalitik matriptase-2 yang secara bersamaan meningkatkan kadar hepsidin di hati. Peningkatan kadar hepsidin menyebabkan anemia mikrositik yang parah karena penyerapan zat besi di usus rendah (Gichohi-Wainaina et al., 2015). Adanya temuan anemia defisiensi besi pada tikus menyebabkan penyelidikan lebih lanjut TMPRSS6 pada manusia dengan anemia defisiensi besi berat (Srinivasan et al., 2009). Baru-baru ini, studi GWA mengidentifikasi beberapa varian nukleotida tunggal (*Single nucleotide polymorphisms/SNPs*) dari PRSS6 yang mempengaruhi fenotip sel darah merah mikrositik.



Beberapa SNP dari TMPRSS6 telah diidentifikasi terkait dengan anemia defisiensi besi. Di antara SNP ini, rs855791 dan rs4820268 memiliki hubungan terkuat baik pada indeks sel darah merah atau parameter besi terutama pada populasi Asia (Chambers et al., 2009).

Pada Penelitian sebelumnya yang dilakukan di Lombok pada anak usia kurang dari 2 tahun menunjukkan bahwa di antara anak-anak di bawah dua tahun, di mana anemia dan defisiensi besi lazim terjadi, varian alel (A) dan (G) pada rs855791 dan rs4820268 dari gen TMPRSS6 berkaitan dengan konsentrasi serum ferritin (SF) yang lebih rendah, tetapi hubungannya masih lebih lemah dibandingkan dengan asupan zat besi. Peneliti menyarankan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah rekomendasi zat besi yang lebih tinggi perlu diberikan berdasarkan karakteristik genetik, terutama untuk anak-anak yang mengalami mutasi pada TMPRSS6 diharapkan dapat meningkatkan status zat besi mereka (Shinta et al., 2019).

Dari latar belakang diatas, belum ada penelitian sebelumnya yang melaporkan pengaruh gen TMPRSS6 rs 4820268 pada indikator status zat besi pada remaja putri di Lombok, terutama remaja putri yang mendapatkan tablet tambah darah. Selain itu, sebagian besar penelitian yang melaporkan pengaruh faktor genetik pada status zat besi tidak menyertakan pengaruh



an tablet zat besi secara bersamaan. Oleh karena itu, penelitian ini n untuk mengetahui apakah alel minor gen TMPRSS6 pada 68 berhubungan dengan konsentrasi hemoglobin, serum ferritin dan

soluble transferrin receptor (sTfR) pada remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, di mana prevalensi anemia dan defisiensi besi masih tinggi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh polimorfisme gen *TMPRSS6* pada rs4820268 pada status zat besi remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh polimorfisme gen *TMPRSS6* pada rs4820268 pada status zat besi remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis dan mengukur angka kejadian anemia, defisiensi besi, dan anemia defisiensi besi pada remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.



- b. Menganalisis dan mengukur pengaruh polimorfisme TMPRSS6 pada rs4820268 terhadap kadar hemoglobin remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.
- c. Menganalisis dan mengukur pengaruh polimorfisme TMPRSS6 pada rs4820268 terhadap kadar serum ferritin remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.
- d. Menganalisis dan mengukur pengaruh polimorfisme TMPRSS6 pada rs4820268 terhadap kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan mengenai pengaruh polimorfisme gen TMPRSS6 pada rs4820268 pada status zat besi remaja putri yang mendapatkan tablet zat besi di Mataram, Lombok, Indonesia.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian dapat menjadi rekomendasi pada pemberian tablet zat besi pada subyek dengan polimorfisme gen TMPRSS6 pada rs4820268.



BAB II

Tinjauan Pustaka

2.1 Anemia Defisiensi Besi

Anemia adalah istilah yang menunjukkan kadar sel darah merah, hemoglobin dan hamatokrik dibawah normal. Kata anemia berasal dari istilah yang berarti “*without blood*”. Istilah ini biasanya digunakan untuk kondisi dimana level hemoglobin cukup rendah dan disebabkan oleh banyak faktor. Beberapa anemia disebabkan oleh faktor genetik seperti *sickle cell anemia* dan *thalassemia*. Anemia yang lain biasanya disebabkan oleh adanya defisiensi zat-zat mikronutrien. Ada tiga jenis anemia yang berhubungan dengan defisiensi mikronutrien yaitu: anemia defisiensi besi (anemia mikrositik), anemia pernisiiosa, dan anemia makrositik (Thompson et al., 2011).

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang terjadi karena menurunnya ketersediaan besi untuk eritropoiesis, yang disebabkan cadangan besi kosong (*depleted iron store*), selanjutnya mengakibatkan pembentukan hemoglobin berkurang. Anemia defisiensi besi ditandai oleh anemia mikrositik hipokromik dan hasil laboratorium yang menunjukkan cadangan besi kosong. Hal ini disebabkan karena tubuh manusia mempunyai keterbatasan kemampuan dalam hal penyerapan besi dan



tubuh dapat mengalami kehilangan besi yang berlebihan yang diakibatkan perdarahan (Fitriany and Saputri, 2018).

Sel darah merah yang disintesis dalam kondisi rendah zat besi ukurannya lebih kecil dibanding sel darah merah normal (mikrositik). Sel darah merah jenis ini juga mengandung hemoglobin yang lebih rendah untuk mengangkut oksigen ataupun untuk mentransfer elektron dalam menghasilkan energi. Gejala yang ditimbulkan dari anemia mikrositik adalah rendahnya performa kerja, kelelahan, kulit yang pucat, menurunnya sistem imun, menurunnya fungsi saraf dan kognitif, dan menurunnya ingatan (Thompson et al., 2011).

World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 2 milyar penduduk dunia, atau sekitar 30% dari total penduduk, menderita anemia. Banyak dari kasus tersebut disebabkan oleh defisiensi zat besi yang berasal dari daerah yang miskin sumber zat besi, dan juga disebabkan oleh kekambuhan penyakit-penyakit infeksi seperti Malaria, HIV/AIDS, infeksi cacing tambang, dan infeksi lain seperti TBC (World Health Organization, 2011b). Anemia ditetapkan apabila kadar Hb remaja putri < 12 mg/dL. Defisiensi besi ditetapkan apabila kadar serum ferritin (SF) < 15 µg/L dan *soluble transferrin receptor* (sTfR) > 8,5 mg/L. Anemia defisiensi

ditetapkan berdasarkan kombinasi dari anemia dan defisiensi besi dan kriteria Hb < 12 mg/dL, SF < 15 µg/L dan sTfR > 8,5 mg/L (World



Health Organization, 2020; World Health Organization, 2011a, Shinta et al., 2019).

2.2 Anemia pada Remaja Putri dan Pemberian Zat Besi

Masa remaja adalah masa terjadinya pertumbuhan dan perkembangan yang cepat baik secara fisik, psikologis dan intelektual. Menurut WHO remaja adalah penduduk dengan rentang usia 10-19 tahun. Kekurangan zat besi adalah salah satu jenis kekurangan nutrisi yang paling umum, baik di negara maju maupun berkembang dan dilaporkan sebagai penyebab utama anemia pada wanita dan anak di bawah 5 tahun. Lebih dari 50% wanita usia reproduksi (15-49 tahun) dilaporkan sebagai penderita anemia. Defisiensi zat besi terjadi karena terganggunya keseimbangan antara penyerapan besi, penggunaan, dan penyimpanan dalam tubuh. Zat besi sangat penting untuk sejumlah besar proses dalam tubuh, yang paling penting adalah eritropoiesis karena zat besi merupakan komponen hemoglobin, ditemukan dalam sel darah merah. Adanya penurunan status zat besi karena penurunan penyerapan dari makanan atau kehilangan darah yang berlebihan akan menyebabkan pembentukan sel darah merah yang tidak mencukupi, hal tersebut dapat mengakibatkan anemia defisiensi besi (ADB) (Lone et al., 2021).

Anemia defisiensi besi berkontribusi pada 75% dari semua jenis anemia di dunia ketiga, berdampak pada 30% dari populasi. Pada wanita



usia subur, penyebab anemia defisiensi besi yang paling sering adalah hilangnya zat besi dalam darah karena menstruasi atau kehamilan. Anemia defisiensi besi juga dapat disebabkan oleh pola makan yang buruk atau penyakit usus tertentu yang mempengaruhi cara tubuh menyerap zat besi. Kondisi ini biasanya dapat diobati dengan suplemen zat besi (Al Hassan, 2015). Anemia pada remaja putri masih menjadi masalah berat di kalangan masyarakat. Wanita memiliki risiko lebih tinggi terkena anemia, terutama wanita muda. Hal ini disebabkan oleh kebiasaan diet yang ketat untuk mencegah kenaikan berat badan, sehingga mengakibatkan malnutrisi akibat tidak terpenuhinya asupan nutrisi penting bagi tubuh. Sedangkan pada masa remaja terjadi peningkatan kebutuhan zat besi akibat pertumbuhan dan menstruasi. Oleh karena itu sangat penting untuk memberikan solusi cerdas terhadap kejadian anemia (Deivita et al., 2021). Kondisi ini akan bertambah berat jika asupan zat gizi dalam tubuh rendah. Salah satu penyebab anemia adalah kurangnya asupan zat besi pada makanan yang ditandai dengan kadar Hb yang rendah (Madestria et al., 2021).

Angka kejadian anemia di Indonesia cukup tinggi, berdasarkan Riskesdas tahun 2018, terdapat 48,9% kasus anemia, dengan konsentrasi anemia pada remaja sebesar 32% (Kemenkes, 2021, Kemenkes, 2016, ita et al., 2021). Kelompok umur paling rentan terkena pada usia 15-tahun. Status gizi sangat berpengaruh terhadap kejadian anemia, dan



remaja putri merupakan sasaran intervensi terbaik (Deivita et al., 2021). Berdasarkan kondisi tersebut, pemerintah Indonesia mengatasi anemia pada remaja putri dengan memberikan satu tablet besi per minggu sepanjang tahun untuk meningkatkan kadar hemoglobin (WHO, 2016; Kemenkes, 2021). Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan anemia diantaranya asupan makanan yang rendah, kehilangan zat besi dalam jumlah banyak melalui darah dan keringat, makan makanan yang tinggi serat, rendahnya asam lambung, absorpsi zat besi yang tidak bagus karena usus yang tidak sehat, kehilangan darah seperti di kamar operasi dan menstruasi (Thompson et al., 2011). Kurangnya asupan zat besi pada makanan biasanya ditandai dengan kadar hemoglobin yang rendah (Madestria et al., 2021). Selain asupan makanan, anemia defisiensi besi juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan seperti infeksi dan juga faktor genetik (Tanaka et al., 2010).

Asupan nutrisi yang tidak cukup pada masa remaja akan dapat meningkatkan resiko terjadinya anemia. Adapun zat gizi yang dibutuhkan untuk mencegah terjadinya anemia pada remaja putri diantaranya adalah: zat besi, asam folat, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C dan protein (Thompson et al., 2011; Nora al Hassan, 2015).



Pada penelitian anemia yang dilakukan pada 268 mahasiswi di *ah University*, Saudi Arabia, peneliti melaporkan sebanyak 171 rek (64%) menderita anemia dengan sebaran 45% menderita anemia

ringan (10 - 11 g/dL), 49% anemia sedang (7 – 10 g/dL) dan 6% anemia berat (<7 g/dL) (Nora Al Hasan, 2015).

Penelitian lain yang dilakukan pada 2150 orang remaja putri dan putra Indonesia di Kabupaten Klaten dan Lombok Barat. Dari penelitian tersebut dilaporkan prevalensi anemia pada remaja putri sebesar 19% dan laki-laki 5%. Pada analisis multivariat, dilaporkan bahwa konsumsi makanan kaya zat besi hewani secara signifikan berhubungan dengan rendahnya risiko anemia (rasio prevalensi [PR]: 0,59; 95% CI: 0,36-0,97) di antara remaja putri, sedangkan asupan vitamin yang lebih tinggi, buah-buahan dan sayur-sayuran kaya vitamin A berhubungan dengan penurunan risiko anemia (PR: 0,41; 95% CI: 0,20-0,85) di antara remaja laki-laki (Knijff et al., 2021).

Pada penelitian yang dilakukan pada siswa SMP di Parigi Sulawesi Tengah, peneliti mengembangkan media edukasi asupan tablet besi melalui video beserta modifikasi kemasan tablet besi, penelitian dilakukan dengan metode quasi eksperimen pretest posttest dengan jumlah subyek sebesar 62 siswa pada masing-masing kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Di dapatkan hasil penelitian, pada kelompok perlakuan (video + modifikasi kemasan tablet besi) nilai $p = 1 < 0,05$. Artinya ada perbedaan pengetahuan, sikap, dan tujuan a perempuan pada pretest-posttest, sedangkan pada kelompok rol (video) diperoleh nilai $p = 0,001 < 0,05$ yang menunjukkan adanya



perbedaan pengetahuan, sikap, dan tujuan siswa. siswa perempuan dalam pretest-posttest. Pada penelitian ini di dapatkan pengembangan media edukasi asupan tablet besi melalui video beserta modifikasi kemasan tablet besi memberikan pengaruh yang signifikan terhadap pengetahuan, sikap, dan tujuan remaja putri dalam mengkonsumsi suplemen zat besi (Madestria et al., 2021). Adapun beberapa faktor yang membuat remaja tidak mengkonsumsi tablet zat besi sesuai anjuran diantaranya disebabkan karena faktor lupa, rasa dan bau yang tidak enak, dan merasa tidak perlu mengkonsumsi tablet besi.

2.3 Metabolisme Zat Besi

Zat besi adalah komponen dari hampir semua organisme hidup yang mempunyai peran metabolisme yang penting, terutama dalam reaksi transfer elektron. Sebagian besar zat besi dalam tubuh manusia terdapat didalam hemoglobin pada sel darah merah yang bersirkulasi, yang mengandung kira-kira 1 mg zat besi per 1 ml sel yang dikemas. Sejumlah kecil zat besi terdapat dalam mioglobin dan beberapa enzim. Besi disimpan di dalam sel dalam bentuk feritin dan bersirkulasi dalam plasma yang terikat pada transferrin. Dalam keadaan normal, sedikit zat besi yang digugurkan dari tubuh. Kandungan zat besi tubuh dikendalikan dengan regulasi penyerapan zat besi dari makanan. Penyerapan zat besi



meningkat dengan adanya defisiensi besi dan menurun bila ada kelebihan zat besi.

Penyerapan besi anorganik melibatkan ferrireduktase dan pengangkut besi divalen, DMT-1, pada membran apikal luminal gastrointestinal dari enterosit, ferroportin dan hephaestin, yang terletak pada membran enterosit basolateral, yang berkontak dengan darah. Berbeda dengan unsur besi, besi heme diserap melalui jalur yang berbeda, yang masih belum dipahami dengan baik.

Homeostasis besi sistemik diatur oleh hepsidin (hormon peptida hepatic), yang mengatur konsentrasi besi plasma, penyerapan besi yang berasal dari makanan, dan pelepasan besi dari makrofag yang terlibat dalam daur ulang dan penyimpanan besi dan dari hepatosit yang menyimpan besi. Ferroportin pengekspor besi seluler berfungsi sebagai reseptor untuk hepsidin dan dihancurkan ketika kompleks terbentuk. Hal ini mengganggu transportasi dari sel mukosa usus, dari makrofag dan dari hepatosit ke dalam plasma, dan menurunkan penyerapan dan pelepasan zat besi dari simpanan. Hepsidin menurunkan kadar besi plasma dengan menyebabkan besi diasingkan di dalam sel, terutama di makrofag atau enterosit, yang terakhir kemudian ditumpahkan bersama dengan besi

; diserapnya. Begitu besi memasuki plasma, besi diikat oleh transferin, ; setelah membentuk kompleks dengan reseptor transferin, gangkut logam ke dalam sel. Reseptor transferin diinternalisasi



bersama dengan transferin terikat dan besi, dan besi dilepaskan di dalam sel ke dalam vakuola yang diasamkan. Reseptor transferin kemudian mendaur ulang ke permukaan sel.

Homeostasis besi seluler sebagian besar dicapai melalui regulasi posttranskripsi dari protein kunci yang terlibat dalam transportasi, penyimpanan, dan pemanfaatan besi. Sintesis protein ini diatur dengan mengikat salah satu protein pengatur besi (IRP) ke elemen responsif besi (IRE) yang terletak di dalam struktur loop batang dari messenger ribonucleic acids (mRNA) yang sesuai. IRP-1 adalah aconitase sitoplasma yang berikatan dengan IRE saat tidak dikomplekskan dengan besi dan tidak berikatan saat ada besi; IRP-2, protein yang terkait erat, tidak stabil karena adanya zat besi. Ketika IRP berikatan dengan IRE pada ujung 5' mRNA, mereka mencegah translasi; ketika mereka mengikat pada ujung 3', mereka menstabilkan mRNA (Ganz, 2016).

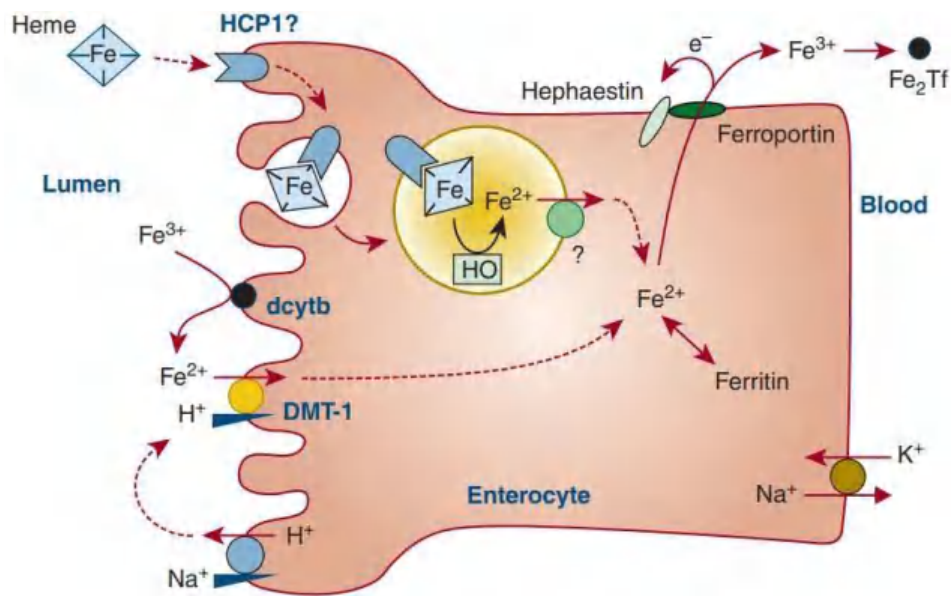
2.4 Absorpsi besi di usus

Zat besi biasanya masuk ke dalam tubuh melalui saluran cerna, sebagian besar melalui enterosit duodenum. Jumlah besi yang diserap biasanya diatur dengan ketat sesuai dengan kebutuhan tubuh.



opoiesis aktif dan/atau defisiensi besi meningkatkan penyerapan, antara itu kelebihan zat besi dan peradangan sistemik menurunkan penyerapan (Ganz, 2016). Penyerapan besi di usus merupakan penentu

dari kandungan besi di dalam tubuh. Asupan besi rata-rata pada setiap individu sekitar 15 mg besi per hari dan kurang lebih 10% akan di absorpsi. Apabila terdapat peningkatan kebutuhan zat besi, misalnya pada pemulihan karena kehilangan darah, maka absorpsi zat besi dapat meningkat hingga 20 kali lipat. Hal ini menggambarkan bahwa duodenum, sebagai tempat besi di absorpsi, memiliki kapasitas cadangan yang besar untuk absorpsi besi (Suega, 2015). Penyerapan besi ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 2. 1 Skema penyerapan zat besi dari usus dan transfer ke plasma oleh sel vili usus (Ganz, 2016)



Zat besi dalam makanan sebagian besar di absorpsi pada bagian simal usus halus, dekat *gastro-duodenal junction*. Sel-sel di bagian

proksimal duodenum terpolarisasi dan diatur oleh vili yang berbentuk seperti jari-jari yang menonjol ke arah lumen usus untuk memaksimalkan permukaan penyerapan zat besi. Setiap sel penyerapan, atau enterosit, memiliki *microvilus brush border* di permukaan apikalnya (luminal). Sebagian besar besi non heme pada makanan tersedia dalam bentuk feri (Fe^{3+}). Fe^{3+} direduksi menjadi Fe^{2+} oleh asam askorbat dan ferireduktase *brush border* seperti sitokrom B duodenal (dcytb). Iklim mikro yang bersifat asam pada *brush border* menyediakan gradien potensial elektrokimia H^+ untuk mendorong pengangkutan Fe^{2+} ke dalam enterosit melalui divalent metalion transporter (DMT-1), transporter besi yang juga digunakan untuk transfer besi di endosomal dalam siklus transferin. DMT-1 juga dapat berkontribusi pada penyerapan ion logam penting nutrisi lainnya (Mn^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , dan Pb^{2+}). Heme dapat diambil oleh endositosis, dan Fe^{2+} dibebaskan di dalam endosom/lisosom, tetapi identitas molekuler dari protein yang terlibat, termasuk heme carrier protein 1 (HCP1), belum dijelaskan secara lengkap. Ekspor Basolateral Fe^{2+} dapat dimediasi oleh ferroportin yang berasosiasi dengan hephaestin (Suega, 2015; Ganz, 2016).



Zat besi heme makanan lebih mudah di absorpsi dari pada besi non-heme. Besi heme juga dapat meningkatkan penyerapan zat besi non-heme. Penyerapan zat besi non-heme sangat dipengaruhi oleh komponen

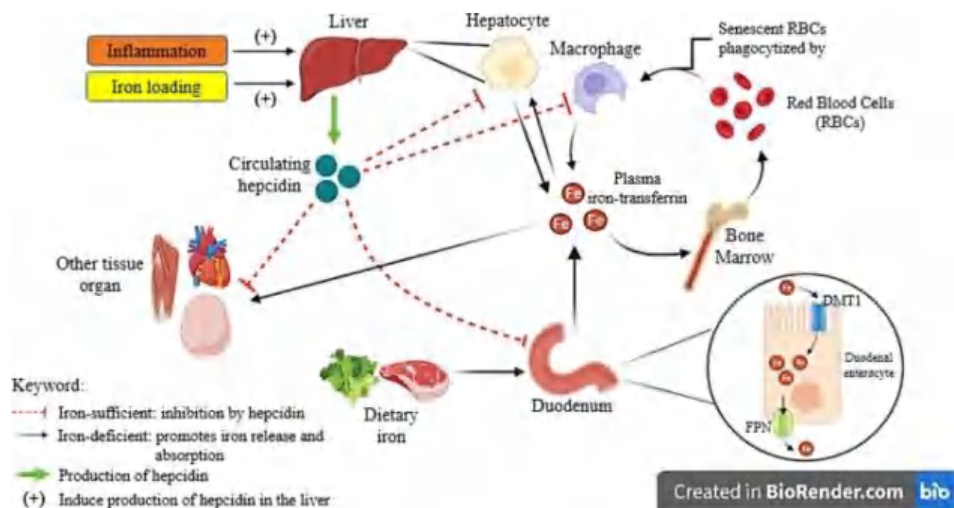
makanan pengikat zat besi. Kompleks oksalat, fitat dan fosfat dapat menghambat penyerapan zat besi, sedangkan hidrokuinon, askorbat, laktat, piruvat, suksinat, fruktosa, sistein dan sorbitol dapat meningkatkan penyerapan zat besi (Ganz, 2016).

Penemuan hepsidin sebagai zat yang penting pada homeostasis besi telah membawa penemuan lebih lanjut mengenai transportasi utama besi dalam tubuh dan proses regulasi zat besi (Mohd Atan et al., 2022). Zat besi dari makanan diserap melalui enterosit (ditunjukkan dalam lingkaran), terutama di duodenum. Besi makanan yang diserap kemudian dikeluarkan ke sirkulasi melewati membran basolateral melalui ferroportin (FPN). Zat besi kemudian diangkut ke seluruh jaringan tubuh dengan berikatan dengan transferin yang beredar dalam peredaran darah. Sebagian besar zat besi digunakan di sumsum tulang untuk memproduksi hemoglobin dan sel darah merah. Saat menua, sel darah merah akan difagositosis oleh makrofag dan zat besi akan dilepaskan ke plasma sesuai kebutuhan tubuh. Hepsidin peptida yang diturunkan dari hati mengatur asupan dan distribusi zat besi tubuh dengan mengikat FPN membran plasma pada enterosit, makrofag, dan sel-sel tubuh lainnya dan merangsang internalisasi dan penghancurannya. Dalam tubuh yang kekurangan zat besi, konsentrasi hepsidin menjadi rendah, merangsang penyerapan dan pengiriman

besi ke plasma, dan ke organ jaringan lainnya. Dalam tubuh yang cukup zat besi, konsentrasi hepsidin lebih tinggi, sehingga menghambat pelepasan zat besi dari cadangan, membatasi penyerapan zat besi ke dalam plasma dan



penyerapan zat besi ke dalam jaringan organ. Efek pada metabolisme zat besi dimediasi oleh hepsidin, sitokin inflamasi dapat meningkatkan produksi hepsidin, sehingga akan menurunkan regulasi ekspresi ferroportin di enterosit usus, makrofag, dan hepatosit, sehingga menghambat penyerapan zat besi dan mobilisasi zat besi dari simpanan ke dalam sirkulasi (Chaparro & Suchdev, 2019). Regulasi zat besi dijelaskan seperti pada gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Regulasi Zat Besi (Mohd Atan et al., 2022)

2.5 Hemoglobin

Hemoglobin adalah suatu metaloprotein, yaitu protein yang mengandung zat besi di dalam sel darah merah dan mempunyai pigmen berwarna merah. Hemoglobin berfungsi sebagai pengangkut oksigen ke seluruh tubuh (Hoffbrand & Moss, 2016). Hemoglobin merupakan protein

globulin yang mengandung heme yang paling banyak dipelajari, namun belum sepenuhnya dipahami. Hemoglobin merupakan salah satu protein utama yang dipelajari dengan kristalografi sinar-X, yang dengannya Max



Perutz mendapatkan Hadiah Nobel Kimia pada tahun 1962 (Ahmed et al., 2020). Hemoglobin dapat ditemukan pada sejumlah proses yang melibatkan transportasi, katalitik, dan fungsi sinyal (Kosmachevskaya dan Topunov, 2018). Pada studi yang berkaitan dengan struktur hemoglobin memberikan sejumlah besar data yang menawarkan tentang mekanisme molekuler yang luar biasa di balik fungsi fisiologis Hb (Ahmed et al., 2020).

Hemoglobin adalah senyawa protein yang kaya akan kandungan zat besi dan memiliki afinitas (daya gabung) terhadap oksigen membentuk senyawa oxihemoglobin di dalam sel darah merah. Zat besi dengan rangka *protoporphyrin* dan globin (tetra phirin) menyebabkan warna darah menjadi merah. Hemoglobin sebagai protein khusus yang terdapat dalam sel darah merah merupakan 90% dari bagian sel tersebut. Setiap sel darah merah mengandung sekitar 640 miliar hemoglobin (Hoffbrand & Moss, 2016).

Sintesis heme sebagian besar terjadi di mitokondria melalui serangkaian reaksi biokimia yang dimulai dengan kondensasi glisin dan suksinil koenzim A di bawah aksi enzim pembatas kecepatan δ -aminolaevulinic acid (ALA) sintase. Pyridoxal phosphate (vitamin B6) adalah koenzim untuk reaksi ini. Pada akhirnya, protoporphyrin bergabung dengan besi dalam bentuk besi (Fe^{2+}) untuk membentuk heme (Hoffbrand & Moss, 2016).

Sel darah merah dalam peredaran darah arteri sistemik membawa dari paru-paru ke jaringan dan kembali ke paru-paru dalam darah vena



yang mengandung CO₂. Saat molekul hemoglobin memuat dan membongkar O₂, rantai globin setiap individu bergerak satu sama lain. Kontak α1β1 dan α2β2 menstabilkan molekul. Ketika O₂ dilepaskan, rantai β ditarik terpisah, memungkinkan masuknya metabolit 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG) yang menghasilkan afinitas molekul yang lebih rendah untuk O₂. Gerakan ini bertanggung jawab atas bentuk sigmoid dari kurva disosiasi hemoglobin dan O₂. P50, yaitu tekanan parsial O₂ di mana setengah hemoglobin tersaturasi dengan O₂, pada darah normal adalah 26,6 mmHg. Dengan peningkatan afinitas O₂, kurva bergeser ke kiri (P50 jatuh) sedangkan dengan penurunan afinitas untuk O₂, kurva bergeser ke kanan (yaitu P50 naik). Secara *in vivo*, pertukaran O₂ terjadi sekitar 95% saturasi darah arteri dengan tekanan O₂ arteri rata-rata 95 mmHg dan 70% saturasi darah vena dengan rata-rata tekanan O₂ vena sebesar 40 mmHg. Posisi normal kurva bergantung pada konsentrasi 2,3-DPG, ion H⁺ dan CO₂ dalam sel darah merah dan pada struktur molekul hemoglobin. Tingginya konsentrasi 2,3-DPG, H⁺ atau CO₂, dan adanya hemoglobin sabit (Hb S), menggeser kurva ke kanan (oksigen lebih mudah dilepaskan) sedangkan hemoglobin janin (Hb F) – yang tidak dapat mengikat 2,3-DPG - dan hemoglobin abnormal tertentu yang terkait dengan polisitemia menggeser kurva ke kiri karena mereka melepaskan O₂ lebih sedikit dari

anya (Hoffbrand & Moss, 2016).

Untuk membawa hemoglobin agar mempunyai kontak erat dengan
gan dan untuk kelancaran pertukaran gas, sel darah merah, dengan



diameter 8 μm , harus dapat: melewati mikrosirkulasi yang diameter minimumnya adalah 3,5 μm berulang kali untuk mempertahankan hemoglobin dalam keadaan tereduksi (besi) dan untuk mempertahankan keseimbangan osmotik meskipun konsentrasi protein (hemoglobin) tinggi di dalam sel. Satu perjalanan mengitari tubuh memakan waktu 20 detik dan total perjalanan selama 120 hari umurnya diperkirakan mencapai 480 km (300 mil). Sel darah merah berbentuk cakram bikonkaf dengan kemampuan menghasilkan energi adenosin trifosfat (ATP) melalui jalur glikolitik anaerobik (Embden Meyerhof) dan menghasilkan daya pereduksi, yaitu nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) melalui jalur ini dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) tereduksi oleh heksosa monofosfat shunt (Hoffbrand & Moss, 2016). Berikut adalah kriteria anemia berdasarkan kadar hemoglobin menurut WHO (World Health Organization, 2011a):

Tabel 2. 1 Kriteria Anemia menurut WHO

Populasi	Normal (mg/dl)	Anemia ringan (mg/dl)	Anemia sedang (mg/dl)	Anemia berat (mg/dl)
Anak 6-59 bulan	$\geq 11,0$	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	$< 7,0$
Anak 5 – 11 tahun	$\geq 11,5$	11,0 – 11,4	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Anak 12 – 14 tahun	$\geq 12,0$	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Wanita usia ≥ 15 i) (tidak hamil)	$\geq 12,0$	11,0 – 11,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$
Wanita hamil	$\geq 11,0$	10,0 – 10,9	7,0 – 9,9	$< 7,0$
Laki-laki (≥ 15 ii)	$\geq 13,0$	11,0 – 12,9	8,0 – 10,9	$< 8,0$



2.6 Ferritin

Ferritin adalah protein yang terdiri dari 24 subunit polipeptida serupa atau identik yang disusun sebagai 12 dimer membentuk dodecahedron seperti bola berongga dengan rongga yang mampu menyimpan hingga 4.500 atom Fe sebagai polimer oksida besi hidrat. Besi disimpan baik sebagai ferritin atau sebagai hemosiderin. Ferritin larut dalam air, sedangkan hemosiderin tidak larut dalam air.

Ferritin terdiri dari dua subunit; subunit H (tipe berat) dan L (ringan). Subunit H memiliki aktivitas feroksidase, sehingga memungkinkan ferritin mengambil atau melepaskan zat besi dengan cukup cepat. Ferritin yang kaya akan subunit H lebih mudah menyerap besi, tetapi lebih sedikit mempertahankannya daripada ferritin yang tersusun oleh subunit L. Sebagian besar penyimpanan besi di hati dan limpa sebagai ferritin yang sebagian besar mengandung subunit L.

Ferritin ditemukan di hampir semua sel tubuh dan juga dalam cairan jaringan. Di dalam plasma, ferritin hadir dalam konsentrasi kecil dalam bentuk glikosilasi dan sebagian besar terdiri dari subunit L. Kecuali dalam kondisi peradangan, konsentrasi ferritin plasma (serum) biasanya berkorelasi dengan simpanan besi total tubuh (Kaushansky et al., 2016).

Sebagian kecil ferritin tubuh bersirkulasi dalam serum, yaitu konsentrasi yang terkait dengan jaringan, terutama retikuloendotelial dan simpanan besi. Kisaran normal pada pria lebih tinggi daripada wanita.

Da anemia defisiensi besi, serum ferritin sangat rendah sedangkan



serum ferritin yang meningkat menunjukkan kelebihan besi atau pelepasan ferritin yang berlebihan dari jaringan yang rusak atau respons fase akut (misalnya peradangan). Serum ferritin normal atau meningkat pada anemia gangguan kronis (Hoffbrand & Moss, 2016). Konsentrasi serum ferritin, mencerminkan simpanan besi dan inflamasi, meningkat pada inflamasi akut tetapi menurun pada defisiensi besi. Dengan demikian, serum ferritin berguna dalam diagnosis diferensial pada pasien dengan konsentrasi besi serum yang rendah. Penyimpanan besi yang menurun pada pasien dengan peradangan yang menyertai dapat menyebabkan kadar ferritin dalam level menengah, karena ferritin adalah protein fase akut dan sitokin inflamasi meningkatkan sintesis ferritin. Dalam situasi ini, defisiensi besi harus dicurigai jika konsentrasi ferritin kurang dari 60 mcg/L (Kaushansky et al., 2016). Berikut adalah kriteria defisiensi besi / *iron deficiency* berdasarkan kadar serum ferritin (World Health Organization, 2020):

Tabel 2. 2 Kriteria Serum Ferritin Menurut WHO

Populasi	Defisiensi zat besi	
	Normal (µg/L)	Individu dengan infeksi dan inflamasi
Bayi 0 -23 bulan	< 12	<30
Bayi <5 tahun (24 – 59 bulan)	< 12	<30
Anak – anak 5 - <10 tahun	< 15	<70
Orang tua 10 - <20 tahun	< 15	<70
Orang tua 20 – 59 tahun	< 15	<70
Orang tua ≥ 60 tahun	< 15	<70



2.7 Soluble transferrin reseptor

Zat besi di dalam plasma dibawa oleh transferin untuk dikirim ke sel melalui interaksi dengan reseptor membran tertentu yaitu reseptor transferin. Reseptor transferin terlarut atau *soluble transferrin receptor* (sTfR) adalah monomer reseptor transferin yang kehilangan 100 asam amino pertamanya, dan bersirkulasi dalam bentuk transferin dan kompleks reseptornya. Eritroblas dan retikulosit merupakan sumber utama sTfR. Konsentrasi sTfR dalam serum berguna untuk mendiagnosis defisiensi besi, terutama pada pasien dengan penyakit kronis. Parameter baru sTfR dilaporkan menjadi penanda pengganti penyimpanan zat besi sumsum tulang. Konsentrasi sTfR menggambarkan status fungsional zat besi, sedangkan feritin mencerminkan status penyimpanan zat besi (Iriani et al., 2015)

Soluble transferrin receptor protein adalah rantai tunggal polipeptida 85 kDa yang dapat diukur pada serum manusia, berasal dari reseptor transferin, sebuah transmembrane protein seluler 190 kDa, terutama diekspresikan dalam sel yang membutuhkan zat besi. Reseptor transferin terdiri dari 2 monomer disulfida 95 kDa, masing-masing mengandung 760 asam amino, dan disusun menjadi 3 bagian utama: domain besar ekstraseluler terminal-C terdiri dari 671 asam amino, domain transmembrane terdiri dari 28 asam amino, dan domain toplasma terminal-N terdiri dari 61 asam amino. Pembelahan proteolitik oleh matriks metalloproteinase antara arginin-100 dan



leucine-101 dari domain ekstraseluler membentuk sTfR (Infusino et al., 2012).

Kadar sTfR meningkat dengan peningkatan kebutuhan sumsum eritroid akan zat besi tetapi peradangan mungkin memiliki efek supresif langsung pada sTfR. Akibatnya, sTfR meningkat pada defisiensi besi, tetapi, tidak seperti serum ferritin dan transferin, sTfR tidak berubah atau menurun oleh penyakit kronis, infeksi dan peradangan yang terjadi bersamaan (Infusino et al., 2012; Kaushansky et al., 2016). Defisiensi besi ditentukan apabila kadar sTfR > 8,5 mg/L (Shinta et al., 2019).

2.8 Status gizi

Status gizi individu dapat didefinisikan sebagai hasil akhir antara asupan gizi yang diterima dengan gizi yang diperlukannya. Status gizi juga mencerminkan pemanfaatan zat gizi untuk mempertahankan cadangan dan mengkompensasi kehilangan suatu zat gizi (Fernández-Lázaro & Seco-Calvo, 2023). Status gizi juga didefinisikan sebagai kemampuan tubuh untuk mencerna, menyerap dan menggunakan zat gizi tersebut (Khan et al., 2022). Status gizi sangat bergantung pada tingkat konsumsi dari pangan yang dibutuhkan oleh tubuh, komposisi serta perbandingannya satu sama lain untuk memenuhi nutrisi yang diperlukan (Kadir, 2019).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi status gizi dari seseorang. Menurut Indrasari et al., (2020) konsumsi energi serta



aktivitas fisik mempengaruhi status gizi pada remaja. Dengan melakukan aktivitas fisik dapat membantu proses metabolisme di dalam tubuh. Jenis aktivitas fisik yang dilakukan remaja umumnya memiliki tingkatan aktivitas fisik ringan hingga sedang. Hal itu disebabkan karena sebagian besar waktu digunakan untuk belajar di sekolah dengan kondisi duduk. Aktivitas fisik yang kurang akan menyebabkan lemak di tubuh menumpuk dan tidak menutup kemungkinan untuk menyebabkan peningkatan berat badan. Sehingga peran pola makan atau konsumsi energi sangat penting dengan memperhatikan keseimbangan energi yang masuk dengan aktivitas fisik yang dilakukan (Indrasari et al., 2020).

Selain itu status gizi pada remaja juga dipengaruhi oleh pengetahuan mengenai gizi, bahan pangan serta dukungan dari lingkungan keluarganya (Aulia, 2021; Uramako, 2021). Tingkat pengetahuan gizi seorang remaja akan berpengaruh terhadap sikap dan perilaku dalam memilih makanan. Remaja dengan tingkat pengetahuan tentang gizi yang tinggi akan memilih makanan sesuai dengan kebutuhannya yang akan berakibat pada status gizi. Sedangkan remaja dengan tingkat pengetahuan zat gizi yang rendah cenderung akan memilih makanan dengan kandungan lemak yang tinggi dengan vitamin serta mineral yang rendah, seperti *junk food* dan *snack*, menyebabkan tidak terpenuhinya kebutuhan gizi yang optimal bagi pertumbuhannya (Aulia, 2021). Ketersediaan bahan pangan serta



dukungan dari lingkungan keluarga juga mengambil andil besar terhadap status gizi berkaitan dengan macam, jumlah dan komposisi makanan yang dikonsumsi setiap harinya (Uramako, 2021).

Status gizi diketahui memiliki hubungan dengan kadar hemoglobin dari individu. Pada penelitian yang dilakukan tahun 2021, didapatkan hasil yaitu apabila status gizinya tinggi maka kadar hemoglobin juga akan meningkat dan menurunkan risiko kejadian anemia. Individu dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) *overweight* dan *obese* memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan dengan IMT normal dan *underweight* (Kamruzzaman, 2021).

Selain itu individu dengan IMT *overweight* dan *obese* diketahui memiliki kadar serum ferritin yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan IMT normal. (Shattnawi et al., 2018). Remaja dengan IMT *obese* juga memiliki *Soluble Transferrin Receptor* (sTfR) yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak *obese*. Namun untuk mekanisme dari peningkatan serum ferritin serta sTfR tersebut belum sepenuhnya terjawab. Pengetahuan sebelumnya mengaitkan obesitas dengan proses inflamasi yang mengakibatkan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa dan menstimulasi IL-6 dan CRP untuk meningkatkan produksi hepcidin sehingga degradasi dari ferroportin meningkat menyebabkan penurunan penyerapan zat besi di enterosit (Febrianti et al., 2014).



tinggi badan dan berat badan dengan menggunakan kurva CDC (Indonesian Pediatric Society, 2013). Interpretasi BB/TB berdasarkan klasifikasi Waterlow adalah sebagai berikut:

- < 70% : gizi buruk
- 70 – 90% : gizi kurang
- >90 – 110% : gizi baik
- >110 – 120% : gizi lebih
- >120% : obese



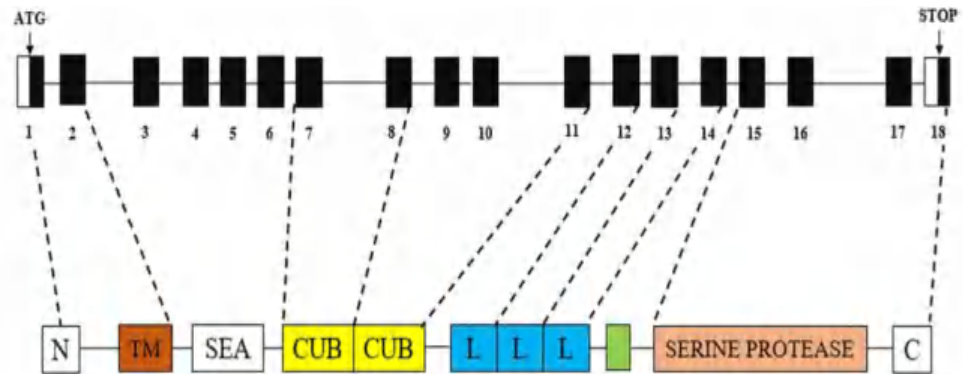
2.9. Pengaruh polimorfisme gen TMPRSS6 terhadap kadar hemoglobin, serum ferritin, sTfR dan anemia defisiensi besi

Perbedaan urutan DNA antara individu, keluarga, dan populasi disebut sebagai polimorfisme genetik. Variasi genetik yang paling umum di antara manusia adalah polimorfisme nukleotida tunggal atau *Single nucleotide polymorphisms* (SNP). Polimorfisme nukleotida tunggal didefinisikan sebagai nukleotida berbeda (khususnya basa nitrogen) yang ditemukan pada lokus yang sama pada gen yang sama di antara individu yang berbeda. Misalnya, dalam suatu populasi, molekul DNA untuk beberapa individu mungkin memiliki pasangan basa T-A pada lokasi nukleotida tertentu, sementara yang lain mungkin memiliki pasangan basa C-G pada lokasi yang sama. Rata-rata, SNP dapat ditemukan pada setiap 300–1000 bp dalam genom (Ismail and Essawi, 2012).

Gen TMPRSS6 yang terletak pada kromosom 22 terdiri dari 18 ekson dengan 17 intron intervensi, di mana batas domain protein MT-2 sesuai dengan persimpangan intron ekson di semua spesies. Domain CUB pertama dikodekan oleh ekson 7 dan 8, sedangkan domain CUB kedua dikodekan oleh ekson 9 hingga ekson 11. Ekson 12, 13 dan 14 mengkodekan tiga domain LDLR MT-2. Akhirnya, ekson 15 hingga 18 mengkodekan domain serin protease, termasuk domain aktivasi seperti yang ditunjukkan pada Gambar. 2.3, yang menggambarkan struktur gen



TMPRSS6 pada kromosom 22 dan domain protein matriptase-2 (MT-2) yang dikodekan (Ramsay et al., 2009).



Gambar 2. 3. Struktur Gen TMPRSS6 pada Kromosom 22 dan Domain Protein Matriptase-2 (Mohd Atan et al., 2022)

Struktur gen TMPRSS6 pada kromosom 22 dan domain protein MT-2 yang dikodekan. Gambar 2.3 menunjukkan organisasi genom TMPRSS6, dengan kotak hitam dan putih masing-masing mewakili area pengkodean dan non-kode. Pada panel bawah adalah protein yang dikodekan. Garis putus-putus menunjukkan batas pengkodean ekson untuk masing-masing domain struktural protein MT-2, yang meliputi transmembran (TM), satu SEA, dua CUB, tiga reseptor LDL kelas A (L), aktivasi (kotak biru), dan seperti trypsin. domain serin protease (kotak merah) (Mohd Atan et al., 2022).

Pada proses biologis pada manusia memerlukan zat besi dalam jumlah yang cukup besar salah satunya pada eritropoiesis, produksi sel darah merah. Komponen utama eritrosit yang bersirkulasi adalah hemoglobin, yang memiliki empat gugus heme dan mengikat molekul oksigen untuk mentransportasinya ke seluruh tubuh. Ketika menua,



makrofag memfagosit eritrosit, membuat besi tersedia untuk digunakan kembali. Untuk mengatasi kelangkaan zat besi tubuh yang tersedia secara biologis dan kehilangan zat besi tubuh non-spesifik seperti melalui pelepasan sel-sel usus dan kehilangan darah, penyerapan zat besi yang ketat dari makanan oleh enterosit dan pelepasannya dari penyimpanan makrofag dan hepatosit sangat penting dalam mempertahankan tingkat zat besi. zat besi tubuh (Mohd Atan et al., 2022).

Sel darah merah atau eritrosit mengandung hemoglobin, yang merupakan tetramer kaya akan zat besi, terdiri dari dua rantai alfa-globin dan beta-globin. Indeks sel darah merah meliputi hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), *mean corpuscular volume* (MCV), dan *red blood cell width* (RDW). Beberapa varian TMPRSS6 yang umum telah dikaitkan dengan beberapa sifat sel darah merah. Mutasi pada TMPRSS6 berhubungan dengan IRIDA, ditandai dengan anemia mikrositik dan hipokromik dengan saturasi transferin rendah (Hu et al., 2021).

Sebuah penelitian dengan sampel wanita yang sudah mengalami menstruasi menunjukkan bahwa wanita dengan genotipe TX memiliki korelasi terbalik antara Hb dengan skor *pictorial blood-loss assessment* (PBAC) atau grafik bergambar penilaian kehilangan darah. Sebaliknya, korelasi tersebut secara statistik tidak signifikan dengan

homozigot C ($R^2=0,062$, $p = 0,15$). Pada saat kehilangan darah saat



menstruasi, kehilangan zat besi akan lebih besar dan setelah mengalami anemia defisiensi besi, secara umum sesuai dengan konsep tersebut. Sebuah studi berbasis populasi menunjukkan bahwa rs855791, varian genetik TMPRSS6 berhubungan dengan kerentanan terhadap anemia defisiensi besi pada wanita lanjut usia (Pei et al., 2014).

Dalam studi populasi di Irak, pasien dewasa dengan anemia defisiensi besi yang memiliki mutase gen TMPRSS6 pada rs855791 menunjukkan hubungan yang signifikan dengan anemia defisiensi besi. Frekuensi genotipe mutan (TT) polimorfisme TMPRSS6 rs855791 lebih tinggi pada pasien anemia defisiensi besi. Genotipe polimorfisme TMPRSS6 C/T dan risiko anemia defisiensi besi mempunyai hubungan yang signifikan secara statistik ($P \leq 0.038$). Hasil lain menunjukkan bahwa rata-rata Hb, MCV, MCH, dan MCHC pada pasien anemia defisiensi besi secara signifikan lebih rendah dibandingkan rata-rata pada kelompok kontrol ($P \leq 0,00$). Rendahnya konsentrasi Hb, MCV, MCH, dan MCHC akibat ketidakseimbangan homeostatis besi (haem rendah menurunkan sintesis Hb) yang menyebabkan Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (Hoshe et al., 2023).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shinta et al. (2019) pada anak usia kurang dari 2 tahun, menemukan bahwa gen TMPRSS6 memiliki hubungan dengan status hemoglobin dan zat besi pada populasi dengan anemia yang tinggi. Polimorfisme gen SNP TMPRSS6 rs855791 dan rs4820268 serta asupan zat besi mempunyai hubungan dengan



status zat besi, khususnya pada konsentrasi serum ferritin. Serum ferritin merupakan indikator status zat besi, yang sensitif terhadap defisiensi besi pada tahap awal dan dapat menunjukkan adanya penurunan zat besi. Frekuensi alel minor SNP rs855791 dan rs4820268 cenderung lebih rendah di Afrika dibandingkan pada populasi Eropa dan Asia. Asupan zat besi mempunyai hubungan yang lebih signifikan pada kadar serum ferritin daripada polimorfisme rs855791 dan rs4820268. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa gen maupun asupan zat besi mempunyai hubungan dengan status zat besi (Shinta et al., 2019).

Reseptor transferin mempunyai peranan tersendiri dalam mensintesis hepsidin sebagai respons terhadap peningkatan zat besi dalam tubuh. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa varian TMPRSS6 rs855791 TT dikaitkan dengan penyerapan zat besi yang rendah di semua model pengendalian. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) dikaitkan dengan penyerapan zat besi fraksional sebagai salah satu dari beberapa faktor bersama-sama dengan serum Hepsidin, Hb, dan Transferrin dalam varian TT, dengan variabilitas penyerapan zat besi sebesar 38% (Buerki et al., 2021).

SNP pada TMPRSS6 dan beberapa gen dilaporkan mempunyai hubungan positif dengan status SF, simpanan besi (IS), sTfR, Hb, total α -binding capacity (TIBC), unsaturated iron-binding capacity, nochromatosis (HFE) dan ferroportin. Masing-masing biomarker zat besi ini memiliki kelebihan dan keterbatasan, Hb digunakan



sebagai skrining biomarker untuk defisiensi besi, tetapi kurang sesuai untuk menilai status besi, SF tetap menjadi indikator status besi yang optimal tanpa adanya infeksi atau peradangan, dan sTfR untuk mengukur defisiensi besi seluler, terutama pada eritropoiesis dengan defisiensi besi dan tidak terpengaruh oleh adanya infeksi dan peradangan yang terjadi bersamaan (Piao et al., 2017).

Dalam sebuah penelitian di Afrika Selatan, yang berfokus pada perempuan kulit hitam, ditemukan bahwa 61% populasi memiliki konsentrasi sTfR yang tinggi (>8,3 mg/L). Sekitar 30 SNP diselidiki, dan hubungannya ditemukan signifikan pada gen TF dan SF, sTfR, dan BI. Pada genotip heterozigot rs1799852 konsentrasi sTfR secara signifikan lebih tinggi ($P = 0,03$) dibandingkan genotip tipe liar yang homozigot. Model regresi linier berganda rs1799852 dan rs3811647 menjelaskan sekitar 13% variasi konsentrasi sTfR setelah penyesuaian usia, daerah tempat tinggal, dan proporsi asupan zat besi heme (Gichohi-Wainaina et al., 2015).

Anemia defisiensi besi adalah defisiensi zat gizi terbanyak di dunia. Anemia adalah penyakit multifaktorial, dengan tingkat morbiditas yang tinggi. Polimorfisme TMPRSS6 pada rs4820268 dilaporkan memainkan peran penting dalam homeostasis besi dalam tubuh manusia.

Polimorfisme rs4820268 berkaitan erat dengan kadar zat besi, dan beberapa parameter darah, yang mengarah ke anemia defisiensi besi (one et al., 2021). TMPRSS6 mengkodekan matriptase-2 (protease



serin transmembran 6). Matriptase-2 adalah komponen penting dari jalur yang mendeteksi adanya kekurangan zat besi, menekan transkripsi hepsidin di hati dengan membelah hemojuvelin yang terikat membran, dan memungkinkan peningkatan penyerapan zat besi dari makanan (Lee et al., 2012).

Peran Tmprss6 dalam regulasi besi pertama kali dijelaskan dengan adanya asosiasi mutasi genetik Tmprss6 yang ditemukan pada pasien penderita anemia defisiensi besi refraktori besi, *Iron refractory iron deficiency anemia* (IRIDA), yaitu suatu kondisi yang berhubungan dengan rendahnya sirkulasi besi, peningkatan kadar hepsidin dan tidak responsif terhadap terapi besi oral (Finberg et al., 2008). Pada studi menggunakan model tikus mutan yang diinduksi secara kimiawi (topeng) menunjukkan adanya anemia mikrositik di mana cacat penyambungan menyebabkan produksi protein Tmprss6 yang tidak aktif secara katalitik (Du et al., 2008).

Studi pada tikus mutan menunjukkan bahwa gen Tmprss6 menyebabkan hilangnya domain katalitik matriptase-2 yang secara bersamaan meningkatkan kadar hepsidin di hati. Peningkatan kadar hepsidin menyebabkan anemia mikrositik yang parah karena rendahnya penyerapan zat besi di usus (Gichohi-Wainaina et al., 2015). Penelitian lain Tmprss6 pada tikus juga menegaskan bahwa tidak adanya protease menyebabkan anemia yang terkait dengan



peningkatan kadar hepsidin (Folgueras et al., 2008). Dalam model ini, hilangnya fungsi enzimatis dikaitkan dengan peningkatan kadar serum hepsidin, hormon hepatik yang disekresikan menurunkan kandungan zat besi tubuh melalui oklusi dan degradasi ferroportin (FPN), menghasilkan IRIDA (Beliveau, 2019).



2.10 Study pada gen Tmprss6

Berikut adalah studi Polimorfisme Tmprss6 pada status hematologi pada manusia

Tabel 2. 3 Studi Polimorfisme Tmprss6 Pada Status Hematologi Pada Manusia

No	Penulis	Tahun	Karakteristik Sampel	Variabel yang diteliti	Hasil
1	Lee et al., 2012	2012	48 wanita rawat jalan yang tidak hamil dan mengalami defisiensi besi dan penurunan kadar besi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mengidentifikasi hubungan Tmprss6 K253E, A736V, dan Y739Y dengan fenotipe besi, eritrosit, dan pica pada wanita dengan defisiensi atau penurunan kadar zat besi ▪ mengukur usia, <i>transferrin saturation</i> (TS), <i>Serum ferritin</i> (SF), Hb, <i>Mean Corpuscular volume</i> (MCV), pica, dan Tmprss6 (dikotomis) atau genotipe mutasi (trikotomi) sebagai variabel untuk analisis. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 46 wanita berkulit putih; 2 berkulit hitam. 58,3% mengalami defisiensi besi. 45,8% menderita pica (pagophagia, setiap kasus). ▪ Frekuensi alel adalah 41,7% (K253E), 36,5% (A736V), dan 39,6% (Y739Y). Frekuensi K253E lebih besar pada wanita dengan TS $\geq 10\%$ ($p=0,0001$). Y739Y lebih sering pada wanita dengan TS $\geq 10\%$ ($p=0,0135$). ▪ Rata-rata TS juga lebih rendah pada wanita positif untuk Y739Y (masing-masing $6\pm 4\%$ vs $13\pm 16\%$; $p=0,0021$). Dalam regresi berganda, baik genotipe K253E, A736V, maupun Y739Y tidak terkait secara signifikan dengan variabel lain. ▪ Frekuensi Tmprss6 K253E lebih besar pada wanita dengan TS $\geq 10\%$. Frekuensi Y739 lebih besar pada wanita dengan TS $\geq 10\%$. Berarti TS lebih rendah pada wanita dengan Y739Y. Kami mengamati tidak ada hubungan signifikan lainnya dari Tmprss6 K253E, A736V, atau Y739Y dengan fenotipe besi, eritrosit, atau pica.



2	Alfred et al., 2013	2013	Caerphilly Prospective Study (CaPS) merekrut 2512 laki-laki berusia 45 hingga 59 tahun pada 1979-1983 dari okota Caerphilly, Wales Utara, dan desa sekitarnya. English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) ang mengumpulkan pria dan wanita ≥50 tahun yang telah berpartisipasi pada survei kesehatan di England pada 1998, 1999, atau 2001. Lothian Birth Cohort 1921 (LBC1921) partisipan yang lahir tahun 1921. seluruhnya dikumpulkan	mengumpulkan dari seluruh studi dengan total 20,528 partisipan yang berusia 44 hingga 90 tahun sebagai bagian dari Healthy Ageing across the Life Course (HALCyon). Genotyping ada yang menggunakan Kbioscienc dan Illumina Metabochip.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terdapat bukti bahwa alel A dari rs4820268 (TMPRSS6) berkaitan dengan berat rendah (P = 0.02) dan BMI (P = 0.01). ▪ Tidak terdapat bukti hubungan genotip dengan aktivitas fisik, status rokok, konsumsi alkohol, atau posisi sosioekonomi (P>0.07). Alel T dari rs2282679 (GC) berkaitan dengan rendahnya skor mengingat kata disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin (P=.0.03)
3	Dina Danquah et al., 2014	2014	survey cluster sample pada anak-anak dengan penyakit yang sering terjadi di bawah usia 5 tahun d Butare dan sekitar area ruralnya. Difokuskan pada 545 anak pada rural. Dipilih 25 rumah	mengeksplorasi TMPRSS6 736(V) berkaitan dengan Anemia dan defisiensi besi diantara anak Afrika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kebanyakan orang tua pasien merupakan peternak dengan tidak ada edukasi formal dengan aset dan pemasukan yang rendah. P. falciparum ditemukan 1 dari 6 anak dengan TMPRSS6(V) alel diobservasi pada 17.8% (frekuensi alel 0.096). ▪ Defisiensi besi terjadi pada 17.5%. level feritin ditemukan rendah pada anak ≤ 2 tahun (mean, 67.1; 95% CI, 56.4-77.8 ng/ml).



			tangga secara acak pada 24 desa yang terpilih dan 1 anak dipilih secara acak 1 anak per rumah tangga.		
4	Sung-Nan Pei et al., 2014	2014	67 orang dengan anemia defisiensi besi (ADB) atau iron deficiency anemia (IDA) dan 107 orang sehat sbg kontrol	<ul style="list-style-type: none"> mengukur jumlah darah lengkap, TMPRSS6 genotipe rs855791, dan jumlah menstruasi. Kehilangan darah menstruasi dievaluasi dengan grafik penilaian kehilangan darah bergambar 	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat lebih sedikit homozigot rs855791 C pada kelompok IDA dibandingkan pada kelompok sehat (11,9% vs 25,2%, $p = 0,03$). Rasio odds (OR) homozigot C yang memiliki IDA versus subjek non-CC yang memiliki IDA adalah 0,4 (95% CI, 0,17 – 0,95, $p = 0,04$). Ketika analisis dibatasi pada subjek penelitian dengan menoragia, perbedaan ini menjadi lebih menonjol (9,6% vs. 28,6%, $p = 0,01$; OR, 0,27, 95% CI, 0,09 – 0,77, $p = 0,01$). Pada wanita dengan genotipe non-CC, terdapat korelasi terbalik antara kadar hemoglobin dan hilangnya menstruasi ($p < 0,001$); namun, hubungan ini tidak ditemukan pada genotipe CC ($p = 0,15$)
5	Gichohi-Wainaina et al., 2015	2015	partisipan diambil dari Kaneba BioBank di Medical Research Council Unit The Gambia di London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) yang melibatkan 3116 partisipan pregenotip dan 1695 memenuhi kriteria. Dilakukan	menilai efek 3 TMPRSS6 SNP yang tersering dengan rs4820268 dan rs2235321, dan tinggi pada LD di rs4820268 pada Asia, secara individual atau dikombinasi terhadap respon dosis tinggi besi oral pada dewasa sehat Gambia.	<ul style="list-style-type: none"> Didapatkan 30 SNP dalam 12 gen dari 686 individu. Terdapat 2 SNP yang gagal analisis yaitu rs198846 dan rs5756504. Sebanyak 14% populasi memiliki konsentrasi SF yang rendah dengan 611% memiliki konsentrasi sTfR diatas rata-rata. Lebih dari 1/2 (57%) dari populasi mengalami overweight atau obese dan hampir 1/2 (43%) memiliki inflamasi dengan konsentrasi CRP > 5 mg/L.



			seleksi berdasarkan rs22353221, rs855791 dan rs4820268		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terdapat perbedaan MAF untuk rs482692 (4-fold) dan rs2413450 (-fold) pada populasi dibandingkan 1000 Genome Project. terdapat hubungan yang signifikan antara investigasi SNP dengan marker status besi. hubungan tersebut hanya ditemukan di gen TF dan SF, sTfR, dan BI.
6	Donker et al., 2016	2016	21 pasien IRIDA beserta keluarga, IRIDA fenotip (anemia mikrositik hipokromik), TSAT < 10%, tdk ada inflamasi, Hb & MCV tidak atau sebagian responsif terhadap zat besi oral. IRIDA Genotip varian TMPRSS6 mono atau bi-alelik yang— mungkin— mempengaruhi fungsi, selanjutnya disebut “cacat”	Analisis Hb, RBC, SI, Serum hepcidin, Gen TMPRSS6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9 wanita dan 5 pria terdiagnosa dgn bi-alelik TMPRSS6 defect. Pasien sisanya, 7 orang wanita, mono-allelic TMPRSS6 defect. ▪ IRIDA adalah penyakit yang heterogen secara genotip dan fenotip. Tingginya proporsi pasien perempuan, dan adanya perbedaan fenotipe antara probandus dan kerabat dengan genotipe yang sama, menunjukkan adanya interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor didapat dalam patogenesis IRIDA
7	De Falco et al	2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasien <i>Celiac Disease</i> dewasa (usia 18-45 tahun) ▪ n=505 pasien CD, ▪ 539 subyek kontrol yang sesuai usia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perbedaan distribusi alel dan frekuensi genotipe antara pada pasien dan kontrol ▪ Distribusi frekuensi alel dan genotipe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pasien CD dengan mutasi H63D menunjukkan kadar Hb, MCV, besi serum, dan ferritin yang lebih tinggi subyek tanpa mutasi HFE. ▪ terdapat penurunan nilai hepsidin pada subjek anemia dibandingkan dengan subjek nonanemik saat follow-up (1,22 6 1,14 vs 2,08 2,15, P<0,001) ▪ Penatalaksanaan terapeutik suplementasi besi pada CD dapat bergantung pada genotipe TMPRSS6 yang dapat



					memprediksi IDA persisten meskipun suplementasi besi dan GFD
8	Batar et al., 2018	2018	<ul style="list-style-type: none"> 150 sampel dengan anemia defisiensi besi dan 100 sampel adalah kontrol (orang sehat) menganalisis distribusi genotipe dengan menggunakan Teknik <i>real time PCR</i> 	untuk menyelidiki hubungan SNP rs855791, rs4820268, rs5756506, rs2235324, rs2413450, rs2111833, rs228919, dan rs733655 pada gen Tmprss6 dengan kerentanan terhadap kejadian anemia defisiensi besi dan parameter klinis terkait zat besi.	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ditemukannya perbedaan statistik untuk semua SNP antara pasien dan kontrol ($P > 0,05$) Pada pasien anemia defisiensi besi (ADB), variasi rs855791 dan rs2413450 berhubungan dengan peningkatan RBC ($P = 0,03$) dan TIBC ($P = 0,04$), masing-masing Tidak ditemukan perbedaan kadar hepsidin yang signifikan pada pasien ADB dibandingkan dengan kontrol ($P = 0,32$). Hasil studi menunjukkan bahwa variasi Tmprss6 mungkin bukan faktor risiko ADB. Namun, polimorfisme Tmprss6 dikaitkan dengan peningkatan banyak parameter hematologi terkait besi.
9	Dewi Shinta et al	2019	<ul style="list-style-type: none"> Anak usia 6-17 bln n = 121 	<ul style="list-style-type: none"> serum ferritin (SF) soluble transferrin receptor (sTfR) Hemoglobin (Hb) the <i>Tmprss6</i> gene at rs855791 and rs4820268 	<ul style="list-style-type: none"> Tmprss6 menurunkan SF 4,50 g/L per copy minor allele (A) dari rs855791 Tmprss6 menurunkan SF 5,00 µg/L per copy minor allele (G) dari rs4820268 tdk ada hubungan antara rs855791 dan rs4820268 ($p = 0,38$) dengan soluble transferrin receptor (sTfR) and hemoglobin (Hb) concentration (rs855791; $p = 0,38$ and $p = 0,13$, rs4820268; $p = 0,17$ and $p = 0,33$)
10	Al Jamea et al., 2021	2021	<ul style="list-style-type: none"> Saudi Female (12-49 th) 32 sampel dengan anemia def besi 32 sampel dengan IRIDA 	<ul style="list-style-type: none"> Investigasi hematologi, profil besi, kadar serum hepsidin Transkripsi gen Tmprss6 	<ul style="list-style-type: none"> Studi pertama yang menyelidiki varian genetik gen Tmprss6 pada pasien wanita Saudi dengan anemia defisiensi besi (ADB). Data yang dihasilkan akan berfungsi sebagai referensi untuk studi masa depan tentang ADB pada populasi Arab



			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 34 individu sebagai kontrol ▪ Gen Tmprss6 diamplifikasi, diurutkan, dan dianalisis 		
11	Jallow et al., 2021	2021	partisipan diambil dari Kaneba BioBank di Medical Research Council Unit The Gambia di London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) yang melibatkan 3116 partisipan pregenotip dan 1695 memenuhi kriteria. Dilakukan seleksi berdasarkan rs22353221, rs855791 dan rs4820268	menilai efek 3 Tmprss6 SNP yang tersering dengan rs4820268 dan rs2235321, dan tinggi pada LD di rs4820268 pada Asia, secara individual atau dikombinasi terhadap respon dosis tinggi besi oral pada dewasa sehat Gambia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sebanyak 251 individu dilibatkan dalam studi ini. Terdapat 80 (31,9%) partisipan mengalami anemia dan 54 (64%) merupakan wanita. ▪ Dari 80, didapatkan 30 (37.5%) dengan defisiensi besi, secara keseluruhan 11.9% dari studi populasi defisiensi besi. ▪ Plasma iron meningkat secara signifikan pada seluruh grup genotip setelah pemberian besi. ▪ Tidak terdapat perbedaan signifikan antara genotip dari SNP individu dan antara heterozigot dobel dan grup referensi. terdapat perbedaan signifikan antara genotip dari individu SNP pada hepcidin. ▪ Karier alel homozigot mayor memiliki konsentrasi hepcidin yang lebih tinggi daripada individu dengan alel minor. ▪ Terdapat perbedaan yang signifikan diantara genotip dari setiap SNP pada TIBC dan UIBC pada baseline, namun perbedaannya tidak terdeteksi dalam 2 dan 5 jam setelah pemberian besi. ▪ Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara genotip dari setiap SNP pada TSAT, transferin, feritin, atau sTfR. varian Tmprss6 yang sering memengaruhi hepcidin, tetapi tidak pada postprandial status (proksi dari absorpsi besi oral).



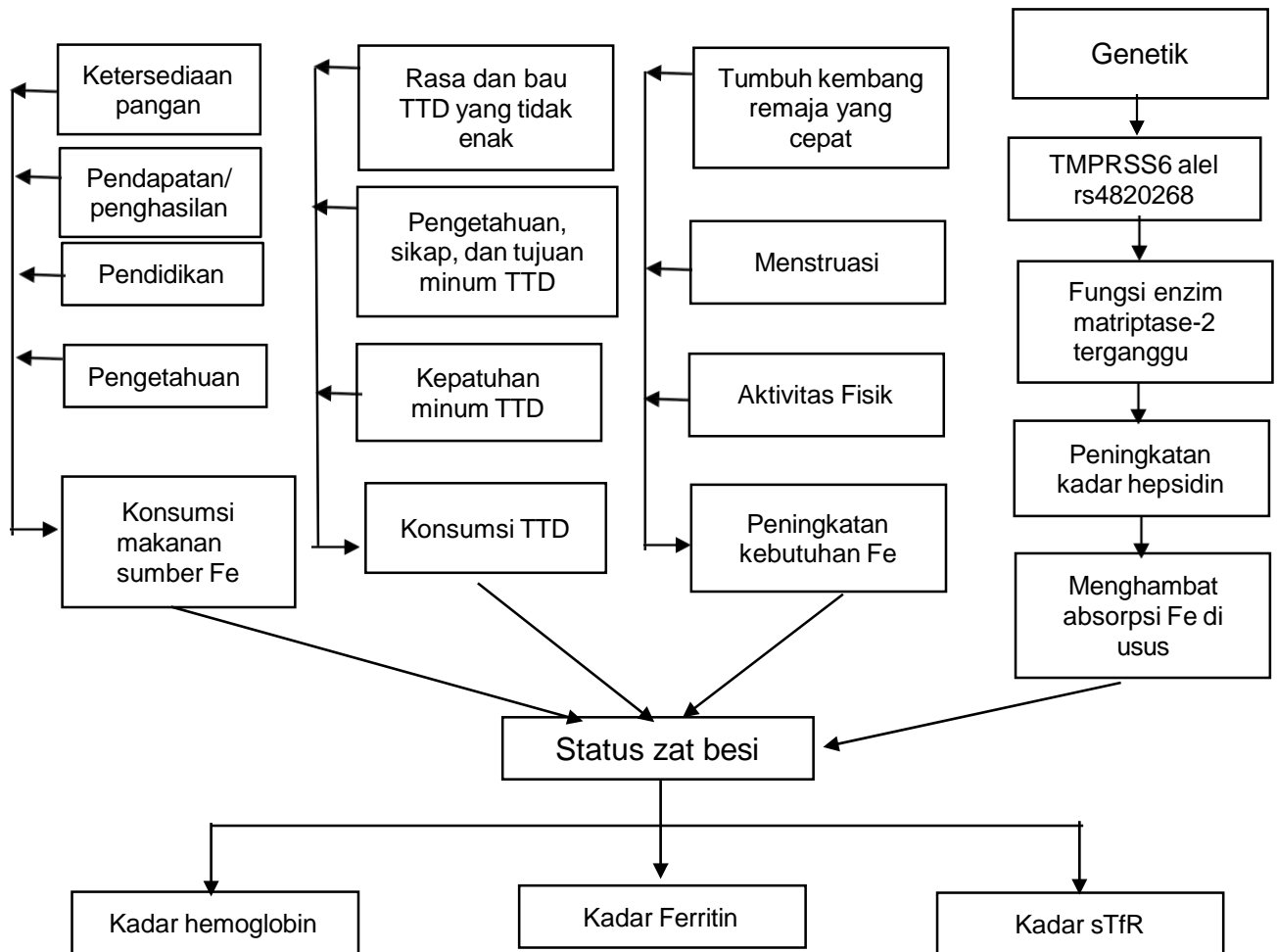
					Sepertinya, variasi genetik pada gen Tmprss6 merupakan kontributor yang penting terhadap perbedaan dari status besi.
12	Lone et al., 2021	2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terdapat 113 sampel pada kelompok kasus dan ▪ 136 sampel pada kelompok kontrol. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hitung darah lengkap (CBC) ▪ parameter besi dianalisis untuk studi asosiasi. ▪ analisis Genotipe berbasis PCR-RFLP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polimorfisme Tmprss6 rs855791 (T > C) secara signifikan terkait dengan patogenesis anemia defisiensi besi (ADB) seperti yang diamati pada model kodominan dan model resesif (P <0,05, OR: 1,5 dan 95% CI: 0,9, 2,6, P <0,05, ATAU: 0,5 dan 95% CI: masing-masing 0,2, 0,9). ▪ Wanita lanjut usia pada kelompok kasus (30-49 tahun) ditemukan lebih rentan terhadap ADB (P <0,05, AOR: 2,1 dan 95% CI: 1,0, 4,2). Parameter paling signifikan yang terkait dengan ADB adalah jumlah sel darah merah (RBC) dan hematokrit (Hct%) (P <0,05, AOR: 16,5, 95% CI: 7,6, 35,9 dan P <0,05, AOR: 10,1, 95% CI: 2,5, 41,6, masing-masing).
13	Sharma et al., 2021	2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studi ini menscreening 231 kasus anemia mikrositik hipokromik pd anak (0,6-12 tahun) selama periode Sep 2019-Des 2020 ▪ mengidentifikasi 17 kasus anemia defisiensi besi refraktori yang tidak dapat dijelaskan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kadar hepsidin ▪ Rasio TSAT/Hepsidin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analisis genetik gen Tmprss6 oleh NGS menunjukkan variasi pada 15/17 (88%) kasus. 10/15 kasus dengan variasi menyimpan situs sambatan umum INDEL yang tercatat sebagai SNP patogen (MAF-0,19) pada studi asosiasi kasus-kontrol dalam kombinasi dengan SNP missense lain yang diketahui dengan rasio odds 6,38 dan risiko relatif 2,66 (p- <0,01).



14	van der Staaij et al., 2022	2022	20 IRIDA, 36 pasien IDA sbg kontrol. Kriteria IDA: tidak mendapatkan TTD dalam 3 bulan, C-reaktive protein level < 10 mg/dL	TSAT/hepcidin rasio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 pasien dengan IRIDA yang berhubungan dengan TMPRSS6 bergabung dalam penelitian ini, 11 orang pasien (7 perempuan dan 4 laki2) dgn bi allelic pathogenic TMPRSS6 variant), 9 orang pasien, 8 wanita dan 1 pria dengan monoallelic pathogenic TMPRSS6 variant. IRIDA rasio TSAT/hepcidin lebih rendah dibanding klp kontrol. ▪ Rasio TSAT/hepcidin adalah indikator yang sangat baik dalam membedakan IRIDA dengan IDA (yang tidak berhubungan dengan TMPRSS6 pada awal pemeriksaan diagnostik IDA) dengan syarat tidak adanya terapi zat besi dalam 3 bulan terakhir dan tidak adanya peradangan sedang hingga berat
15	Sawsan Hashim Hoshe et al., 2023	2023	terdiri dari 100 subjek penelitian yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pertama (50) dengan IRIDA dan kelompok kedua (50) merupakan individu sehat	mengukur distribusi dari meand dan SD pada parameter hemotologi (Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC, Iron, dan Ferritin), melihat model genetik yang berbeda dengan genotyping	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara genotip polimorfisme TMPRSS6 dan risiko IRIDA. ▪ Terdapat interaksi yang diobservasi antara TMPRSS6 C/T genotip dengan mean dari Hb, MCV, MCH, MCHC dengan grup pasien IRIDA ketika dibandingkan dengan individu normal.



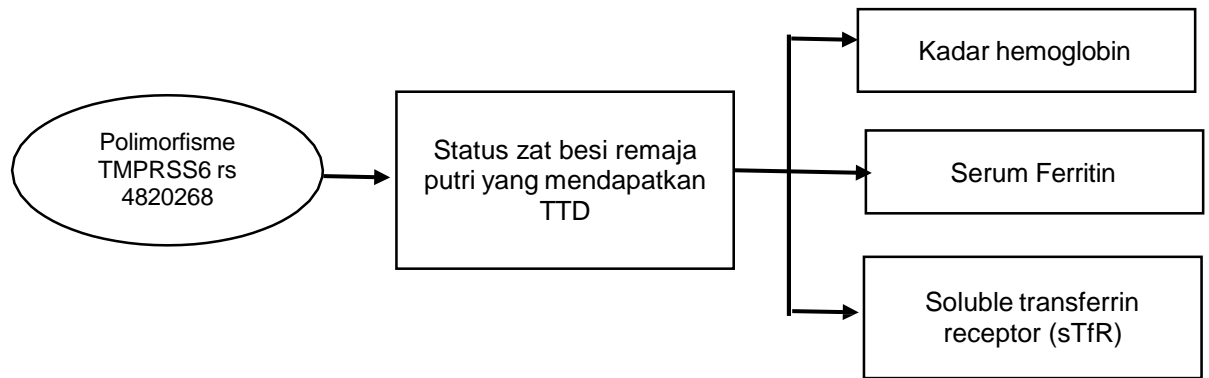
2.11. Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

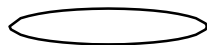


2.12 Kerangka Konsep

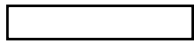


Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

Keterangan:



: Variabel bebas (Independen)



: Variabel terikat (Dependen)



: Hubungan variable bebas dan terikat

2.13 Hipotesa penelitian

Polimorfisme TMPRSS6 rs4820268 mempengaruhi perbedaan kadar hemoglobin, serum ferritin dan soluble transferrin receptor pada remaja putri yang mendapatkan suplementasi zat besi.

