

## Polimorfisme Gen Transferin P570s terhadap Kadar Hemoglobin (Hb) pada Remaja Putri Pondok Pesantren Di Yogyakarta

*Transferrin P570s. Gene Polymorphism Against Hemoglobin (Hb) Levels in Adolescent Girls Islamic Boarding Schools In Yogyakarta*

Siti Wahyuningsih<sup>1\*</sup>, Sri Wahyuni<sup>2</sup>, Arta Farmawati<sup>3</sup>,  
Ahmad Hamim Sadewa<sup>4</sup>, Zainal Arifin Nang Agus<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Gizi Program Sarjana Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Respati Yogyakarta,

<sup>2</sup>Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh Lhokseumawe-Aceh,

<sup>3,4</sup>Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

<sup>5</sup>Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

\*Email : sitiwahyuningsih81@gmail.com

### Abstrak

**Latar Belakang:** Anemia pada remaja putri merupakan salah satu masalah gizi. Polimorfisme gen transferin P570S mempunyai efek pada glikosilasi transferin sehingga dapat mempercepat degradasi transferin. Hal ini dapat menyebabkan penurunan fungsi transferin dan mengganggu homeostasis Fe. **Tujuan:** Mengkaji polimorfisme gen transferin P570S terhadap status besi serta kemungkinan sebagai faktor risiko anemia defisiensi besi pada remaja putri. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah *case control*. Delapan puluh satu remaja putri yang tinggal di pondok pesantren diikutsertakan dalam penelitian ini. Pengambilan sampel darah digunakan untuk pemeriksaan biokimia darah dan untuk mendeteksi adanya polimorfisme gen transferin P570S. Frekuensi genotip subyek polimorfisme antar kelompok dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi square* dan dihitung *Odds Ratio (OR)*. Perbandingan rerata kadar Hb antar kelompok genotip dianalisis secara statistik menggunakan uji *One way ANOVA*. **Hasil:** Polimorfisme gen transferin P570S pada subyek anemia mempunyai frekuensi genotip CC=68,4%, CT=26,3%, TT=5,3%, frekuensi alel C=81,6% dan alel T=18,4%. Nilai *Odds ratio (OR)* polimorfisme gen transferin P570S pada genotip polimorfik sebesar 0,783 dan pada alel T adalah 0,991. Subyek anemia dengan genotip polimorfik mempunyai rerata kadar Hb 11,45 sedangkan *wild type* 11,6 (p=0,000). Subyek ADB dengan genotip polimorfik mempunyai rerata kadar Hb 11,45 sedangkan *wild type* 11,6 (p=0,190). **Kesimpulan:** Frekuensi genotip polimorfik gen transferin P570S pada remaja putri di pondok pesantren yang menderita anemia sebesar 31,6% dan ADB sebesar 35,7%. Rerata kadar Hb pada subyek dengan genotip polimorfik lebih rendah dibandingkan *wild type*.

**Kata kunci:** polimorfisme gen transferin p570s; kadar hemoglobin; remaja

### Abstract

**Background:** Anemia in adolescent girls is one of the nutrients problem. *Transferrin P570S gene polymorphism has an effect on glycosylated transferrin so it can accelerate the degradation transferrin. This can cause a decrease in transferrin function and interfere Fe homeostasis. The lack of Fe intake is one cause of the anemia. Objectives:* To investigate correlation P570S transferrin gene polymorphisms with iron status as risk factor for iron deficiency anemia in adolescent girls. **Methods:** *Design of this study was case control. Eighty one adolescent girls living in the boarding school were included in this study. Blood samples used for biochemical examination of the blood and to detect the presence of P570S transferrin polymorphism. Genotype frequencies between groups were analyzed*

using Chi square test and calculated the Odds Ratio (OR). Comparison of the mean rate of hemoglobin between genotype groups were analyzed statistically using One-way ANOVA test. **Results:** *Transferrin P570S polymorphism frequency in anemic girls with the CC was 68.4%, CT was 26.3%, TT was 5.3%, C allele frequency= 81.6% and T allele= 18.4%. The odds ratio (OR) P570S transferrin gene polymorphisms for polymorphic genotypes of 0.783 and for the T allele is 0.991. On the subject of anemia with polymorphic genotypes have hemoglobin levels 11.45 while wild type 11.6 (p= 0.000). On the subject of IDA with polymorphic genotypes have hemoglobin levels 11.45 while wild type genotype 11.6 (p= 0.190). Conclusion: Genotype frequencies P570S transferring gene polymorphism in adolescent girls at the boarding school who suffer anemia of 31.6% and 35.7% of IDA. The mean hemoglobin levels in subjects with polymorphic genotype lower than the wild type.*

**Keywords:** *P570S transferrin gene polymorphism; hemoglobin levels; adolescent*

## PENDAHULUAN

Masalah gizi pada hakikatnya adalah masalah kesehatan masyarakat, namun penanggulangannya tidak dapat dilakukan dengan pendekatan medis dan pelayanan kesehatan saja (Supariasa I,dkk 2012). Anemia merupakan salah satu masalah gizi sebagai akibat dari kondisi patologis yang berhubungan dengan faktor gizi dan non gizi (Kurniawan, YIA dkk, 2006).

Secara global, prevalensi anemia pada wanita tidak hamil sebesar 30,2%. Penduduk Asia Tenggara mempunyai risiko tertinggi terkena anemia karena dua diantara tiga anak-anak prasekolah dan setengah dari seluruh wanita terkena anemia. Di Indonesia, prevalensi anemia pada wanita usia produktif tidak hamil sebesar 33,1% (WHO, 2008). Prevalensi anemia pada remaja putri masih merupakan masalah karena tingginya angka prevalensi yang ditunjukkan oleh beberapa penelitian. Penelitian terbaru mengenai anemia pada remaja putri di Yogyakarta yang merupakan hasil penelitian Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta dan Fakultas Kedokteran UGM tahun 2012 menunjukkan bahwa 34% dari 280 remaja putri/siswi SMA mengalami anemia (Pemerintah Kota Yogyakarta, 2013).

Remaja putri merupakan kelompok yang rentan terkena anemia karena berada pada masa pertumbuhan yang membutuhkan zat gizi yang lebih tinggi termasuk zat besi. Siklus menstruasi setiap bulan merupakan salah satu faktor penyebab remaja putri mudah terkena anemia defisiensi besi (Sediaoetama, Djaeni A, 2006). Remaja memerlukan lebih banyak besi untuk mengganti besi yang hilang bersama darah haid (Knutson, M.D.,et al, 2005).

Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya anemia defisiensi besi adalah asupan zat besi (Fe) yang rendah, absorpsi Fe rendah, asupan komponen polifenol tinggi, kebutuhan Fe tinggi, kehilangan darah banyak, infeksi parasit, infeksi serta defisiensi makronutrien dan mikronutrien. Anemia defisiensi besi dapat menimbulkan beberapa gangguan kesehatan antara lain meningkatnya angka kematian pada persalinan dan anak-anak, menghambat perkembangan fisik dan kognitif, menurunkan performa fisik, konsentrasi belajar dan produktifitas kerja (WHO, 2008).

Kadar hemoglobin (Hb) merupakan indikator anemia yang paling reliabel dibanding pengukuran klinis lainnya. Pengukuran kadar Hb secara berkala dapat

menunjukkan indikator terjadinya defisiensi besi. Wanita usia >15 tahun disebut anemia apabila memiliki kadar Hb < 12g/dL (WHO, 2008).

Kondisi defisiensi besi merupakan suatu keadaan penurunan konsentrasi besi dalam tubuh, baik pada penyimpanan, sirkulasi, maupun dalam bentuk ikatan dengan heme sehingga dapat menyebabkan penurunan konsentrasi sel darah merah. Adanya defisiensi besi menunjukkan gangguan dalam homeostasis besi (Knutson, M.D., et al, 2005).

Transferin merupakan salah satu jenis protein yang berfungsi sebagai pengangkut Fe di dalam tubuh. Pada individu normal, sejumlah besi ekstraseluler bersirkulasi dalam plasma dengan cara terikat protein transferin yang memiliki afinitas tinggi terhadap besi (Hentze, M.W., et al, 2004). Transferin serum pada manusia merupakan glikoprotein sirkulasi utama yang terlibat dalam metabolisme Fe dan mengekspresikan reseptor transferrin (Sun, H., H. Li, P.J. Sadler, 1999; Namekata, K, et al, 1997).

Gen transferin merupakan gen yang mengkode protein transferin yang berfungsi dalam pengangkutan Fe. Beberapa polimorfisme pada gen transferin antara lain rs1867504, rs4525863, rs1830084, rs3811658, rs1880669, rs1358024, rs6794945 dan rs3811647 (Benyamin, B., et al, 2009; Constantine, C.C., et al; Pichler I, et al, 2011). Salah satu polimorfisme gen transferin yang penting adalah P570S. Polimorfisme gen transferin P570S memiliki perubahan satu basa C→T pada nukleotida pertama kodon 570 yang menyebabkan satu substitusi asam amino pada posisi 570 (Prolin→Serin, P570S) pada TfC2 (Yang, F., et al, 1984).

Polimorfisme gen transferin dapat mengubah homeostasis Fe di dalam tubuh (Lee, P.L., et al, 2002). Hasil *Genomewide Association Study* (GWAS) menunjukkan bahwa polimorfisme P570S mempunyai efek pada glikosilasi transferin dengan bentuk glikosilasi yang tetap. Kemungkinan polimorfisme ini mempercepat degradasi transferin (Kutalik, Z., et al, 2011; van Rensburg, S.J., et al, 2004; Hoefkens, P., et al, 1997). Hal ini dapat menyebabkan penurunan fungsi transferin dan mengganggu homeostasis Fe.

Frekuensi alel polimorfisme gen transferin P570S menunjukkan berbagai variasi dari 1% di beberapa suku Indian Amerika dan di Eropa frekuensinya bervariasi antara 9% dan 20% serta lebih dari 30% dalam beberapa populasi Indonesia dan India Asia (Beckman, L.E., et al, 1998).

Pondok pesantren merupakan salah satu lembaga pendidikan yang lebih menekankan pada pendidikan agama Islam dan mempunyai satu ciri khas yaitu adanya asrama bagi para santri (Dhofier, Z, 1994). Terdapat beberapa masalah gizi yang terjadi di pondok pesantren, salah satunya adalah anemia. Hasil penelitian Basuki (2000) terhadap beberapa remaja putri di Surabaya menunjukkan 87,5% santriwati menderita anemia. Penelitian mengenai masalah anemia yang berkaitan dengan faktor genetik di pondok pesantren belum banyak dilakukan, sehingga tidak tersedia data yang banyak.

Pentingnya peran gen transferin pada homeostasis Fe dalam tubuh menjadi salah satu kandidat gen yang mempengaruhi kejadian anemia, terutama berkaitan dengan status zat besi pada remaja putri. Dengan mengetahui penyebab anemia defisiensi besi pada remaja putri diharapkan dapat mengurangi angka kejadian ADB pada remaja. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui analisis polimorfisme gen transferin P570S dengan kadar Hb pada remaja putri di pondok pesantren.

## METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik bersifat *case control*, yang dilaksanakan dalam 2 tahap yaitu penelitian lapangan dan penelitian laboratorium. Penelitian lapangan untuk memperoleh sampel darah remaja putri dan data kuesioner. Penelitian laboratorium untuk analisis genetik menggunakan PCR-RFLP dan pemeriksaan kimia darah. Penelitian lapangan berlokasi di pondok pesantren di Yogyakarta, sedangkan analisis PCR-RFLP dan pemeriksaan kimia darah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UGM dan Laboratorium Parahita Yogyakarta.

Populasi dan subyek yang digunakan pada penelitian ini adalah remaja putri yang tinggal di pondok pesantren di wilayah Yogyakarta. Subyek penelitian adalah remaja putri dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: usia 14-19 tahun, Etnis Jawa, sudah menstruasi, bersedia ikut serta dan menandatangani *informed consent* dan *informed assent*. Kriteria eksklusi: menderita penyakit kronis, sedang menstruasi pada saat pengambilan darah, menderita anemia berat  $Hb \leq 7g/dL$ ). Jumlah subyek penelitian yang dipakai dalam penelitian ini sebesar 81 orang.

Pemeriksaan kadar Hb dilaksanakan di Laboratorium Parahita dengan mesin *automated hematology analyzer* (Sysmex XT 2000i). Pemeriksaan genotip pada subyek dilakukan dengan beberapa tahapan meliputi pengambilan sampel darah sebanyak 10 ml, isolasi DNA, amplifikasi gen transferin P570S dengan mesin PCR merk Horizontal Mini Sub DNA (Bio-Rad Lab). Produk PCR direstriksi dengan enzim *BstEII* merk ThermoScientific dan dilanjutkan dengan elektroforesis produk digesti.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program *software* komputer dengan tingkat kemaknaan 5% ( $p < 0,05$ ). Karakteristik subyek penelitian dianalisis secara statistik menggunakan *Independent Sample T-Test* jika data terdistribusi normal dan jika data masih tidak terdistribusi normal adalah menggunakan *Mann Whitney Test*. Perbedaan rerata kadar Hb subyek penelitian dianalisis secara statistik menggunakan *Mann Whitney Test*.

Frekuensi genotip subyek polimorfisme antar kelompok dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi square* dan dihitung *Odds Ratio (OR)*. Perbandingan rerata kadar Hb antar kelompok genotip dianalisis secara statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis*.

## HASIL

Subyek dalam penelitian ini adalah remaja putri yang tinggal di pondok pesantren di wilayah Yogyakarta. Subyek diambil dari 4 pondok pesantren yang berada di wilayah Yogyakarta, yaitu Panti Asuhan Putri Wahyun Asror Yayasan Pondok Pesantren Modern dan Yatim Piatu Madania, Panti Asuhan Yatim Putri Islam RM Suryowinoto, Panti Asuhan Darun Najah Pondok Pesantren Al-Fadhillah dan Pondok Pesantren Islamic Center Bin Baz II Yayasan At-Taurotz II. Dari keempat pondok pesantren tersebut diperoleh 116 remaja putri yang bersedia menandatangani *informed consent*. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi maka diperoleh subyek penelitian sebanyak 81 orang yang terdiri dari 19 subyek anemia dan 62 subyek tidak anemia. Karakteristik subyek penelitian yang diamati meliputi usia, berat badan tinggi badan dan IMT dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik subyek anemia dan tidak anemia**

Karakteristik Subyek	Anemia (n=19)	Tidak anemia (n=62)	P CI; 95%
Usia remaja putri	16 {4} <sup>a</sup>	16 {5} <sup>a</sup>	0,504*
Berat badan	49,88±6,44 <sup>b</sup>	45,97±6,86 <sup>b</sup>	0,031(0,37; 7,44)**
Tinggi badan	153,58±6,13 <sup>b</sup>	150,77±4,88 <sup>b</sup>	0,042(0,10; 5,52)**
IMT	21,20 {8,2} <sup>a</sup>	19,45 {15,2} <sup>a</sup>	0,047*

Keterangan: <sup>a</sup> Nilai median dan *range*, <sup>b</sup> nilai mean±SD, \**Mann-Whitney Test* \*\**Independent sample t-test*, p<0,05 berbeda bermakna

Usia remaja putri subyek anemia dan tidak anemia tidak berbeda bermakna (p=0,504). Berat badan dan tinggi badan pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda bermakna (p=0,031 dan p=0,042). Indeks Massa Tubuh (IMT) pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda bermakna (p=0,047). Perbedaan rerata kadar Hb antar subyek anemia dan tidak anemia dapat dilihat pada Tabel 3.

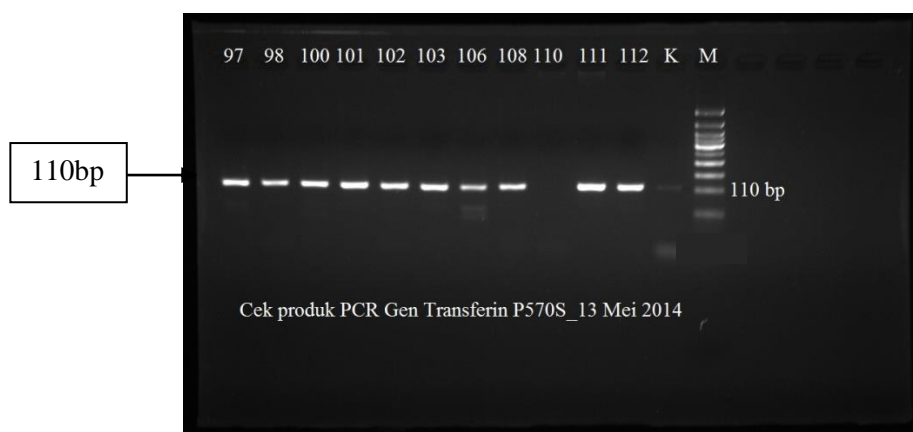
**Tabel 3 Perbedaan rerata kadar Hb antar subyek anemia dan tidak anemia**

Variabel	Nilai (median{range})		P
	Anemia (n=19)	Tidak anemia (n=62)	
Kadar Hb (g/dL)	11,60 {4,4}	13,25 {3,3}	0,000*

Keterangan: \**Mann-Whitney Test*, p<0,05 berbeda bermakna. Hb=*Hemoglobin*

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar Hb Hemoglobin (Hb), pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda bermakna (p=0,000). Rerata kadar Hb pada subyek anemia lebih rendah bermakna dibandingkan pada subyek tidak anemia.

Pemeriksaan genotip pada subyek dilakukan dengan beberapa tahapan dan diperoleh gambaran genotip dan alel subyek. Produk PCR yang dihasilkan memiliki ukuran 110 bp (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil elektroforesis produk PCR gen Transferin P570S

Produk PCR didigesti (dipotong) dengan enzim *BstEII* sehingga dapat diketahui genotipnya. Hasil elektroforesis produk digesti dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Hasil *genotyping* gen Transferin P570S yang dilakukan dengan metode PCR-RFLP. M=marker; K=H<sub>2</sub>O; DNA dipotong dengan *BstEII*; CC= *wild type*; CT= varian heterozigot; TT= varian homozigot

Alel gen transferin P570S didigesti dengan enzim *BstEII* pada 110 bp menjadi 89 bp dan 21 bp. Pada genotip CC (*wild type*) tampak 2 pita dengan panjang 89 dan 21 bp. Genotip CT (varian heterozigot) ada jika terbentuk 2 pita pada sisi pemotongan 110 bp dan 89 bp. Genotip TT (varian homozigot) tidak terpotong oleh enzim *BstEII* (hanya terdapat satu pita pada 110 bp) (Lekana-Douki, J.B., et al, 2009). Pada penelitian ini 64,20% subyek memiliki genotip CC (*wild type*) dan 35,80% subyek memiliki genotip varian (homozigot dan heterozigot).

Distribusi frekuensi genotip pada subyek anemia dan tidak anemia dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Distribusi frekuensi genotip pada subyek anemia dan tidak anemia**

Genotip	Anemia (n=19)	Tidak anemia (n=62)	P CI; 95%
Polimorfik	6 (31,58%)	23 (37,10%)	0,661*
<i>Wild type</i>	13 (68,42%)	39 (62,90%)	OR=0,783** (0,262-2,342)

Keterangan: \*Uji *Pearson Chi-Square*,  $p < 0,05$  berbeda bermakna, \*\**Odds ratio (OR)*

Berdasarkan hasil analisis *Chi Square* menunjukkan bahwa distribusi frekuensi genotip polimorfik dan *wild type* pada subyek anemia dan tidak anemia tidak berbeda bermakna secara statistik dengan nilai  $p=0,661$ . *Odds Ratio (OR)* genotip polimorfik untuk kejadian anemia sebesar 0,783 (95% CI 0,262-2,342).

Distribusi frekuensi genotip (CC, CT, TT) dan alel (C, T) gen transferin P570S pada subyek anemia dan tidak anemia dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 6. Distribusi genotip (CC, CT, TT) dan alel (C, T) gen transferin P570S pada subyek anemia dan tidak anemia**

Variabel		Anemia n=19	Tidak anemia n=62	P (OR(CI;95%))
Genotip	CC	13 (68,4%)	39 (62,9%)	1,000*
	CT	5 (26,3%)	23 (37,1%)	
	TT	1 (5,3%)	0 (0%)	
CT+TT		6 (31,6%)	23 (37,1%)	0,661** OR=0,783*** (0,262-2,342)
Alel	C	31 (81,60%)	101 (81,40%)	0,986**
	T	7 (18,40%)	23 (18,60%)	OR=1,008*** (0,395; 2,574)

Keterangan: \*Uji Kolmogorof Smirnov, \*\*Uji *Pearson Chi-Square*,  $p < 0,05$  berbeda bermakna, \*\*\**Odds ratio (OR)*

Distribusi frekuensi genotip dan alel pada subyek anemia dan tidak anemia secara statistik berdasarkan analisis *Chi-Square* tidak berbeda bermakna dengan nilai  $p > 0,05$ .

Pada subyek anemia terdapat 6 (31,6%) subyek yang mempunyai genotip CT dan TT. Semua subyek anemia dengan genotip CT dan TT mengalami defisiensi besi. Pada subyek tidak anemia terdapat 23 (37,1%) subyek yang mempunyai genotip CT dan TT. Berdasarkan perhitungan *odds ratio (OR)* alel T untuk kejadian anemia sebesar 0,991 (95% CI 0,395-2,574).

Perbedaan rerata kadar Hb antar genotip pada subyek anemia dan tidak anemia dapat dilihat pada Tabel 8.

**Tabel 8. Perbedaan rerata kadar Hb antar genotip pada subyek anemia dan tidak anemia**

Variabel	Nilai Mean ( $\pm$ SD)				P
	Anemia		Tidak Anemia		
	<i>Wild type</i> n=13	Polimorfik n=6	<i>Wild type</i> n=39	Polimorfik n=23	
Kadar Hb (g/dL)	11,38 $\pm$ 0,46	10,68 $\pm$ 1,74	13,31 $\pm$ 0,78	13,19 $\pm$ 0,87	0,000*

Keterangan: \* Uji *Kruskal Wallis*,  $p < 0,05$  berbeda bermakna

Rerata kadar Hb antara genotip (*wild type* dan polimorfik) pada subyek anemia dan tidak anemia secara statistik menunjukkan ada perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Kadar Hb pada subyek anemia yang membawa alel T menunjukkan lebih rendah dibandingkan dengan subyek yang lain.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa usia remaja putri subyek anemia dan tidak anemia tidak berbeda bermakna ( $p=0,504$ ). Hal ini menunjukkan bahwa dalam pengambilan subyek penelitian ini diharapkan terjadi *matching* antar kelompok, sehingga subyek penelitian ini lebih homogen. Berat badan dan tinggi badan pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda bermakna ( $p=0,031$  dan  $p=0,042$ ). Indeks Massa Tubuh (IMT) pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda bermakna ( $p=0,047$ ). Subyek anemia mempunyai IMT lebih besar dibandingkan dengan yang tidak anemia. Hal ini menunjukkan bahwa status gizi subyek anemia lebih baik dibandingkan yang tidak anemia.

Kebutuhan besi tubuh berhubungan dengan berat badan. Peningkatan berat badan mempengaruhi kebutuhan tubuh terhadap besi. Setiap kilogram penambahan berat badan diperlukan peningkatan besi tubuh sebanyak 35–45 mg. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan rendahnya status besi dengan obesitas pada remaja (Afrianti, D., dkk, 2012). Kadar besi secara bermakna mempunyai korelasi negatif dengan skor-Z IMT, yaitu setiap peningkatan skor-Z IMT terdapat penurunan kadar besi (Pinhas-Hamiel O, et al, 2003). Penelitian lain yang dilakukan oleh pada tikus mengenai pengaruh kegemukan terhadap kandungan besi tubuh menunjukkan bahwa pada usia yang sama, kebutuhan besi tikus gemuk lebih tinggi daripada tikus tidak gemuk yang terlihat dari penyerapan besi makanan yang  $\pm$  dua kali lipat lebih banyak pada tikus gemuk (Erickson JC, et al, 2006).

Berdasarkan analisis statistik menunjukkan rerata kadar Hb pada subyek anemia dan tidak anemia berbeda secara signifikan ( $p<0,05$ ). Rerata kadar Hb pada subyek anemia lebih rendah dibandingkan subyek tidak anemia.

Hal ini sesuai dengan pendapat Walmsley *et al.* (1999) bahwa secara berurutan perubahan laboratorium pada defisiensi besi meliputi (1) penurunan simpanan besi, (2) penurunan feritin serum, (3) penurunan besi serum disertai meningkatnya transferin serum, (4) peningkatan *Red cell Distribution Width* (RDW), (5) penurunan *Mean Corpuscular Volume* (MCV), dan (6) penurunan hemoglobin (Walmsley, R.N., et al, 1999).

Anemia terjadi melalui tahapan defisiensi Fe sebagai berikut: deplesi/ penipisan penyimpanan Fe (tahap I) ditandai dengan penurunan cadangan Fe yang tercermin dari berkurangnya konsentrasi serum feritin dan kadar *soluble Transferrin Receptor* (sTfR) masih normal. Selanjutnya terjadi peningkatan absorpsi Fe akibat menurunnya level Fe tubuh. Manifestasi keadaan ini menimbulkan eritropoiesis defisiensi Fe (defisiensi Fe tanpa anemia/ tahap II), cadangan Fe menipis dan produksi Hb terganggu. Kadar sTfR meningkat pada jaringan yang mengalami defisiensi besi. Reseptor transferin (TfR) memediasi pengambilan seluler besi dari besi yang terikat pada transferin. Reseptor transferin banyak ditemukan pada sel-sel yang mempunyai kebutuhan Fe yang tinggi seperti pada eritrosit yang belum *mature*. Kadar sTfR serum digunakan sebagai marker dari eritropoiesis sumsum tulang dan produksi sel darah merah karena merefleksikan kompartemen fungsional besi. Meskipun kadar Hb di atas *cut off point* kategori anemia, namun terjadi pengurangan transferrin saturasi yaitu jumlah suplai Fe ke sumsum tulang tidak cukup, meningkatnya kadar eritrosit protoporfirin karena kekurangan Fe untuk membentuk Hb. Di akhir tahapan defisiensi Fe (tahap III), anemia ditandai dengan kadar Hb di bawah *range* normal (Bakta, IM, 2007). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada subyek anemia ( $n=19$ ) ditemukan genotip CC sebesar 68,4%, CT sebesar 26,3% dan



genotip TT sebesar 5,3%, sedangkan pada subyek tidak anemia (n=62) ditemukan genotip CC sebesar 62,9%, CT sebesar 37,1% dan genotip TT 0%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian<sup>14</sup> dengan tidak ditemukan genotip TT pada etnis Afrika dan Amerika (genotip TT=0%) dan frekuensi alel T paling tinggi ditemukan pada etnis Asia yaitu 21,3%. Hal tersebut terjadi karena perbedaan populasi berkaitan dengan perbedaan ras yang telah diketahui mempengaruhi genetik individu.

Pada penelitian ini frekuensi genotip CC, CT dan TT menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara subyek anemia dan tidak anemia ( $p=1,000$ ). Pada kedua subyek penelitian frekuensi alel C lebih tinggi dibandingkan alel T. Frekuensi alel pada subyek anemia dan tidak anemia menunjukkan tidak berbeda bermakna ( $p=0,986$ ) dengan *Odds ratio* (OR) alel T sebesar 0,991. Hal ini menunjukkan bahwa alel T tidak memiliki risiko untuk mengalami anemia.

Studi mengenai hubungan langsung fungsi gen transferin P570S dengan anemia defisiensi besi belum dilakukan. Penelitian lain mengenai polimorfisme ini menunjukkan bahwa alel T melindungi terjadinya anemia pada penderita malaria dengan mencegah terjadinya defisiensi besi. Alel T meningkatkan *up take* Fe sebagai kompensasi penggunaan Fe oleh parasit pada kejadian malaria (Lekana-Douki, J.B., 2009).

Berdasarkan hukum keseimbangan *Hardy-Weinberg* diperoleh genotip CC sebanyak 54, genotip CT sebanyak 24 dan genotip TT sebanyak 3. Nilai *Pearson Chi Square* menunjukkan tidak berbeda bermakna antara hasil penelitian dengan yang diharapkan dengan persamaan *Hardy-Weinberg*, dengan nilai  $p=0,510$ . Terpenuhi hukum *Hardy-Weinberg* tersebut karena distribusi genotip tersebar merata di dalam populasi.

Berdasarkan hasil penelitian ini, frekuensi genotip polimorfisme gen transferin P570S tidak berbeda bermakna antara subyek anemia dan tidak anemia ( $p=0,661$ ), begitu pula dengan frekuensi alel C dan T ( $p=0,986$ ). Frekuensi genotip TT dan alel T lebih rendah dibanding genotip CC dan alel C. Hasil penelitian menunjukkan bahwa genotip TT kurang berisiko mengalami anemia (OR=0,991). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Lee, P.L., et al (2002) yang menunjukkan bahwa genotip CT dan TT pada polimorfisme gen transferin P570S mempunyai kadar normal pada pemeriksaan feritin, saturasi transferin, *Non Iron Binding Capacity* (NIBC), hemoglobin dan nilai MCV dibanding pada genotip *wild type* (CC).

Hasil penelitian pada populasi Gabonese menunjukkan bahwa frekuensi genotip CT dan TT pada populasi Gabonese dengan anemia tanpa malaria 15 kali lebih besar dibandingkan pada anemia berat dengan malaria, sehingga polimorfisme ini berkaitan dengan menurunkan risiko terjadinya anemia berat dengan malaria. Polimorfisme P570S mempunyai efek protektor untuk terjadi anemia selama malaria (Lekana-Douki, J.B., et al, 2009). Hal ini dapat diasumsikan bahwa polimorfisme P570S mencegah defisiensi besi selama menderita malaria melalui mekanisme pertahanan dengan meningkatkan *iron up-take* sebagai kompensasi Fe yang digunakan oleh parasit. Polimorfisme P570S dapat mempertahankan struktur dan *iron-binding properties* dibandingkan dengan *wild type* dan tidak mempunyai perbedaan *iron-binding capacity* (Zatta P, et al, 2005).

Rerata kadar Hb antar genotip (*wild type* dan polimorfik) pada subyek anemia dan tidak anemia secara statistik menunjukkan ada perbedaan bermakna ( $p<0,05$ ). Kadar Hb pada subyek anemia yang membawa alel T menunjukkan lebih rendah dibandingkan dengan subyek yang lain. Adanya alel T menyebabkan afinitas transferin lebih rendah

sehingga meskipun di dalam sirkulasi banyak kemampuan mengikat Fe itu rendah (Bla'zquez L, et al, 2007).

Polimorfisme gen transferin P570S mempengaruhi glikosilasi transferin dengan bentuk glikosilasi yang tetap (Kutalik, Z., 2001; van Rensburg, S.J., et al, 2004). Salah satu fungsi glikosilasi adalah mengatur masa hidup protein, semakin sedikit glikosilasi menyebabkan makin tinggi *clearance* protein dari sirkulasi (van Rensburg, S.J., et al, 2004). Meskipun perubahan parsial glikosilasi pada transferin tidak mempengaruhi pengikatan reseptornya, tetapi perubahan tersebut mempercepat degradasi transferin. Transferin merupakan protein pembawa mineral yang terlikosilasi sehingga jika polimorfisme ini terjadi, maka akan mempengaruhi homeostasis besi. Jika terjadi polimorfisme ini menyebabkan penurunan glikosilasi transferin sehingga transferin cepat terdegradasi (masa hidup lebih rendah). Hal ini menyebabkan transport Fe terganggu sehingga suplai Fe ke *Reticulo Endothelial System* (RES) berkurang yang mengakibatkan sintesis Hb menurun (van Rensburg, S.J., et al, 2004; 17. Hoefkens, P., et al, 1997).

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Frekuensi genotip polimorfisme gen transferin P570S pada remaja putri di pondok pesantren yang menderita anemia sebesar 31,6%. Rerata kadar Hb pada subyek dengan genotip TT dan CT lebih rendah dibandingkan genotip CC.

## DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2018). Laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional Tahun 2018. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, p. 198. Retrieved from [http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan\\_Nasional\\_RKD2018\\_FINAL.pdf](http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf)
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2019). Laporan Riset Kesehatan Dasar Provinsi Jawa Barat Tahun 2018. In Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Bahjuri, P., Ardhiantie, Arifi, M. dzulfikar, Trisnantoro, L., Handono, D., Kurniawan, M. F., ... Nirmalasari, E. (2017). Modul Sinkronisasi RPJMD-RPJMN Bidang Kesehatan dan Gizi Masyarakat. 129.
- Brander, R. L., Pavlinac, P. B., Walson, J. L., John-Stewart, G. C., Weaver, M. R., Faruque, A. S. G., Kotloff, K. L. (2019). *Determinants of linear growth faltering among children with moderate-to-severe diarrhea in the Global Enteric Multicenter Study. BMC Medicine, 17*(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1441-3>
- Ernawati, F., Prihatini, M., & Yuriestia, A. (2016). Gambaran Konsumsi Protein Nabati Dan Hewani Pada Anak Balita Stunting Dan Gizi Kurang Di Indonesia (*The Profile of Vegetable - Animal Protein Consumption of Stunting and Underweight Children Under Five Years Old in Indonesia*). *Nutrition and Food Research, 39*(2), 95–102. <https://doi.org/10.22435/pgm.v39i2.6973>.
- Firman, A. N., & Mahmudiono, T. (2018). Kurangnya Asupan Energi dan Lemak yang Berhubungan dengan Status Gizi Kurang pada Balita Usia 25-60 Bulan. *The Indonesian Journal of Public Health, 13*(1), 48–58.

- Heryani, E. (2021). *The Effect of Nutrition Food Diversity Assistance on Weight Gain of Undernourished Toddlers at Jambi City. First International Conference on Health, Social Sciences and Technology (ICOHSST 2020)*, 278–281. Atlantis Press.
- Joseph, S. A., Casapía, M., Blouin, B., Maheu-Giroux, M., Rahme, E., & Gyorkos, T. W. (2014). *Risk factors associated with malnutrition in one-year-old children living in the Peruvian Amazon. PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(12), e3369–e3369. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003369>
- Kartasapoetra, G., & Marsetyo, H. (2008). Ilmu gizi: Korelasi gizi, kesehatan, dan produktivitas kerja.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020). Indikator Program Kesehatan Masyarakat Dalam RPJMN dan Renstra Kementerian Kesehatan Tahun 2020-2024. *Kemendes RI*.
- Khamis, A. G., Mwanri, A. W., Ntwenya, J. E., & Kreppel, K. (2019). *The influence of dietary diversity on the nutritional status of children between 6 and 23 months of age in Tanzania. BMC Pediatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1897-5>
- Lestari, N. D. (2016). Analisis Determinan Gizi Kurang pada Balita di Kulon Progo. *Yogyakarta*, 1(1), 15–21.
- Moursi, M. M., Arimond, M., Dewey, K. G., Trè, S., Ruel, M. T., & Delpeuch, F. (2008). *The Journal of Nutrition Community and International Nutrition Dietary Diversity Is a Good Predictor of the Micronutrient Density of the Diet of 6-to 23-Month-Old Children in Madagascar 1-3. J. Nutr*, 138, 2448–2453. <https://doi.org/10.3945/jn.108.093971>
- Muhoozi, G. K. M., Atukunda, P., Mwadime, R., Iversen, O., & Westerberg, A. C. (2016). *Nutritional and developmental status among 6-to 8-month-old children in southwestern Uganda: a cross-sectional study*. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.30270>
- Pratiwi, R. H., Suyatno, S., & Aruben, R. (2015). Faktor-faktor yang berhubungan dengan berat-kurang (*underweight*) pada balita di perkotaan dan perdesaan Indonesia berdasarkan data Riskesdas tahun 2013. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 3(2), 127–137.
- Rahim, F. K. (2014). Faktor risiko *underweight* balita umur 7-59 bulan. *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 9(2), 115–121.
- Rodríguez, L., Cervantes, E., & Ortiz, R. (2011). *Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(4), 1174–1205.
- Scaglioni, S., Arrizza, C., Vecchi, F., & Tedeschi, S. (2011). *Determinants of children's eating behavior. The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(suppl\_6), 2006S–2011S.
- Utami, N. W., & Rahmawati, D. (2020). Frekuensi Makan, Asupan Energi Dan Protein Terhadap Status Gizi Pada Balita Di Puskesmas Minggir Sleman. *INVOLUSI: Jurnal Ilmu Kebidanan*, 10(2), 56–61.
- Yunitasari, A. R., Sartika, R. A. D., Setiarini, A., & Irwan, R. B. (2020). *Household Factors Associated with Underweight in Children 24-59 Month in Urban and Rural in Indonesia. 16(1)*, 140–151.

