

Interaksi Antara Defisiensi Vitamin A dan Anemia Defisiensi Zat Besi pada Anak : Perspektif Biomolekuler dan Patofisiologis

Andy Sulaiman Siregar^{1*}, Arfiany Marina Nasution², Muhammad Natsir Ilvira³

¹ RSUD Tanjung Pura. Kab. Langkat, Sumatera Utara, Indonesia

² Puskesmas Dolok Masihul, Kab. Serdang Bedagai, Sumatera Utara, Indonesia

³ Fakultas Kedokteran, Institut Kesehatan Helvetia, Indonesia

*Korespondensi Penulis: andyslmn@gmail.com

Abstract : Vitamin A Deficiency (VAD) and iron deficiency anemia (IDA) are global nutritional issues affecting children, particularly in developing countries. The interaction between these two conditions can lead to a more complex condition known as Vitamin A Deficiency Anemia (VADA). This study aims to review the molecular relationship between Vitamin A deficiency and iron metabolism leading to VADA, as well as its impact on children's health. The methodology used in this article is a literature review of various clinical studies, epidemiological research, and relevant molecular experiments. The results show that VADA is primarily a functional iron deficiency, where iron absorption is impaired despite overall body iron levels not being critically low. This mechanism involves the regulation of hepcidin, redistribution of iron, and its effects on erythropoiesis. Additionally, therapy with Vitamin A supplementation has been shown to increase erythropoietin and hemoglobin production in children with dual deficiencies. The implications of these findings highlight the need for more integrated therapeutic strategies that consider both Vitamin A and iron status simultaneously. Further research is needed to understand the molecular mechanisms more deeply involved in this interaction and to develop more effective therapies for children with VADA.

Keywords: Vitamin A Deficiency, Iron Deficiency Anemia, VADA, hepcidin, erythropoiesis, Vitamin A supplementation.

Abstrak : Defisiensi Vitamin A dan anemia defisiensi zat besi merupakan masalah gizi global yang memengaruhi anak-anak, terutama di negara-negara berkembang. Interaksi antara keduanya dapat menyebabkan kondisi yang lebih kompleks yang dikenal sebagai anemia defisiensi vitamin A (VADA). Artikel ini bertujuan untuk meninjau hubungan biomolekuler antara defisiensi vitamin A dan metabolisme zat besi yang mengarah pada VADA, serta dampaknya terhadap kesehatan anak. Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah tinjauan literatur dari berbagai penelitian klinis, studi epidemiologi, dan eksperimen biomolekuler yang relevan. Hasil studi menunjukkan bahwa VADA terutama merupakan defisiensi zat besi fungsional, di mana penyerapan besi terganggu meskipun kadar besi tubuh secara keseluruhan tidak terlalu rendah. Mekanisme ini melibatkan pengaturan hepsidin, redistribusi besi, dan pengaruh terhadap eritropoiesis. Selain itu, terapi dengan suplementasi vitamin A telah terbukti meningkatkan produksi eritropoietin dan hemoglobin pada anak-anak dengan defisiensi ganda. Implikasi dari temuan ini adalah perlunya strategi terapi yang lebih terintegrasi yang memperhatikan status vitamin A dan zat besi secara bersamaan. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memahami mekanisme molekuler lebih mendalam yang terlibat dalam interaksi ini dan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif bagi anak-anak dengan VADA.

Kata Kunci: Anemia, Defisiensi Vitamin A, Defisiensi Zat Besi, Hepsidin, Eritropoiesis, suplementasi vitamin A

1. LATAR BELAKANG

Defisiensi vitamin A (*Vitamin A Deficiency*, VAD) dan anemia defisiensi besi hidup berdampingan di seluruh dunia, terutama pada anak-anak dan wanita usia reproduksi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. (Mejia & Erdman Jr, 2025) Terdapat interaksi yang diketahui antara vitamin A dan zat besi, telah dipostulatkan sebelumnya bahwa kekurangan vitamin A mengganggu metabolisme zat besi, yang menyebabkan *Vitamin A Deficiency Anaemia* (VADA) atau anemia defisiensi vitamin A. Kekurangan vitamin A adalah

salah satu gangguan gizi anak yang paling serius dan tersebar luas di negara-negara berkembang. (Safiri et al., 2021) Pengetahuan tentang peran penting vitamin A dalam gizi manusia telah berkembang pesat dalam dekade terakhir. Penelitian terdahulu telah secara meyakinkan menunjukkan bahwa kekurangan vitamin A, bahkan sebelum terbukti secara klinis, berkontribusi terhadap tingkat kematian yang tinggi di kalangan anak. (Mejia & Erdman Jr, 2025; Safiri et al., 2021)

Anemia merupakan salah satu faktor penting yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada anak-anak di Afrika sub-Sahara. (Martinez-Torres et al., 2023) Meskipun anemia biasanya sering disebabkan oleh faktor gizi dan lingkungan, namun penyebabnya bersifat multifaktorial dan juga mencakup kelainan darah bawaan yang diperkirakan umum terjadi di seluruh Afrika sub-Sahara. Hubungan kompleks antara vitamin A dan metabolisme zat besi telah menjadi area penelitian yang penting, terutama mengingat bahwa di seluruh dunia, 5 hingga 10 juta anak mengalami *xerophthalmia* setiap tahun, dan setengah dari mereka menjadi buta, sedangkan 190 hingga 240 juta anak diperkirakan berisiko mengalami defisiensi vitamin A subklinis. (Safiri et al., 2021) Tujuan tulisan ini adalah untuk meninjau literatur terkini tentang mekanisme metabolik yang diusulkan mengenai bagaimana VAD memodulasi metabolisme besi yang menyebabkan anemia.

2. KAJIAN TEORETIS

2.1 Epidemiologi dan Gambaran Klinis

Anemia defisiensi masih menjadi beban dan tantangan global di banyak negara sampai saat ini. Data lebih lanjut tentang frekuensi kekurangan gizi umum lainnya (zat besi, vitamin A) dan penyebab anemia yang diakibatkan penyakit menular (malaria, cacing tambang) saat ini sedang dianalisis. (Peroni et al., 2023; Safiri et al., 2021) Bukti epidemiologis menunjukkan adanya tumpang tindih yang substansial antara kekurangan vitamin A dan anemia kekurangan zat besi pada populasi anak-anak. Penilaian situasi gizi negara menggunakan data dari Survei Gizi Nasional dari tahun 1990-an hingga 2013 menunjukkan pengurangan substansial dalam prevalensi kekurangan zat gizi mikro tertentu berdasarkan indikator berikut: anemia, konsentrasi yodium urin, dan retinol serum. (Acuin et al., 2016) Undang-undang tersebut mengamanatkan fortifikasi garam untuk konsumsi manusia dengan yodium, beras dengan zat besi, minyak goreng dengan Vitamin A, dan tepung dengan zat besi dan Vitamin A.

Manifestasi klinis pada anak telah lama diketahui dan banyak studi yang merangkum dengan sangat jelas dan lengkap pengetahuan tentang konsekuensi kekurangan vitamin A pada kelangsungan hidup anak. Beberapa diantaranya morbiditas yang disebabkan karena penyakit-

penyakit infeksi (terutama diare, campak, dan penyakit pernapasan) serta dapat menyebabkan xerophthalmia, anemia, dan gangguan pertumbuhan. (Roth-Walter et al., 2024) Pada bayi, insidensi ke-kurangan zat besi adalah 73%; kemungkinan akan mengalami transisi menjadi anemia defisiensi besi sangat tinggi. (Zhukovskaya et al., 2019) Anak-anak dengan kondisi kekurangan zat besi rentan terhadap keterlambatan perkembangan, penurunan prestasi sekolah, dan gangguan perilaku. (Zhukovskaya et al., 2019)

2.2 Mekanisme Biomolekuler Interaksi Vitamin A dan Zat Besi

a. Pengaturan Zat Besi yang Dimediasi Hepsidin

Faktor pemicu perkembangan VADA tampaknya adalah peradangan dan infeksi sistemik, yang melepaskan sitokin yang meningkatkan produksi hepsidin oleh hati. (Mejia & Erdman Jr, 2025) VAD juga dapat meningkatkan hepsidin secara langsung tanpa melibatkan peradangan atau infeksi. Peningkatan hepsidin, pada gilirannya, menurunkan zat besi yang bersirkulasi dan mengikat zat besi di depot penyimpanan, sehingga menurunkan regulasi eritropoietin, yang menyebabkan eritropoiesis yang tidak efisien, penurunan produksi hemoglobin (Hb), dan (selanjutnya) anemia.

Hepsidin, pengatur utama homeostasis zat besi sistemik, sangat memengaruhi produksi eritrosit. Kadar hepsidin yang tinggi menghambat penyerapan usus dan daur ulang makrofag, yang menyebabkan anemia eritropoiesis terbatas. Hepsidin adalah protein yang menjaga keseimbangan zat besi dalam tubuh. (Hess et al., 2023) Hal ini dapat menjelaskan hubungan terbalik antara hepsidin dan zat besi. Hepsidin merupakan pengatur penting penyerapan zat besi serta mencegah dampak apa pun terhadap anemia dengan meningkatkan bioavailabilitas (Fe). (Ali et al., 2024; Hess et al., 2023)

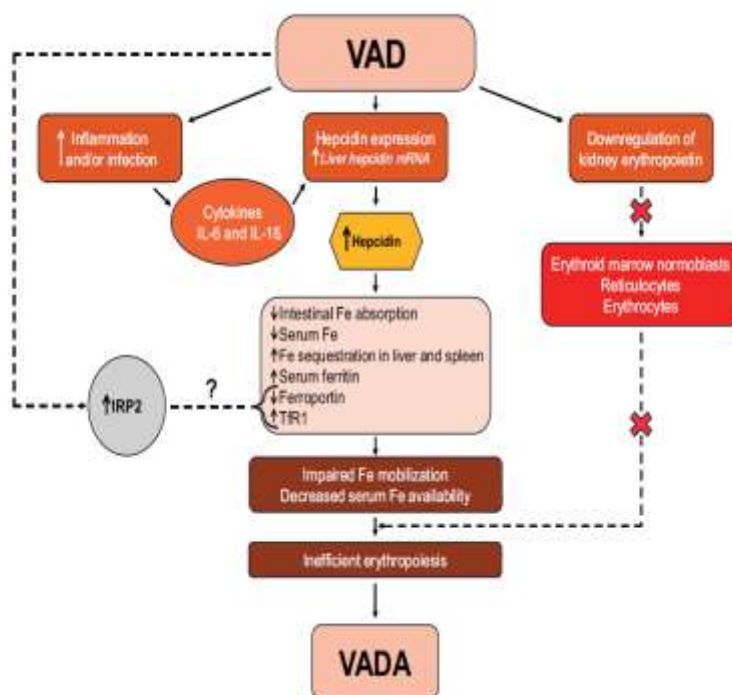
b. Redistribusi dan Penyimpanan Zat Besi

Hal ini menunjukkan bahwa pada VAD, mobilisasi zat besi terganggu dan mineral ini terakumulasi di hati dan limpa, sehingga kurang tersedia untuk eritropoiesis. (Mejia & Erdman Jr, 2025) VADA bukan disebabkan oleh kekurangan zat besi, tetapi karena redistribusi zat besi dalam tubuh. Pemahaman mekanistik ini mengungkapkan bahwa anemia defisiensi vitamin A merupakan defisiensi zat besi fungsional daripada defisiensi zat besi absolut, yang pada dasarnya mengubah pendekatan terapeutik.

c. Keterlibatan *Iron Regulatory Protein 2* (IRP2)

VAD juga dapat mempengaruhi ekspresi *Iron Regulatory Protein 2* (IRP2), dengan demikian mempengaruhi ekspresi gen metabolisme zat besi intraseluler. Jalur molekuler ini memberikan tingkat regulasi lain di mana status vitamin A mempengaruhi homeostasis zat besi

seluler, yang memengaruhi kontrol pasca-transkripsi gen metabolisme zat besi. (Mejia & Erdman Jr, 2025)



Gambar 1. Defisiensi Vitamin A (VAD)

Defisiensi Vitamin A (VAD) dapat memengaruhi eritropoiesis melalui tiga mekanisme berbeda : Peningkatan ekspresi hepsidin hati, stimulasi respons inflamasi (terutama pada infeksi sistemik) dan penurunan produksi eritropoietin oleh ginjal. VAD dapat meningkatkan kadar hepsidin melalui dua cara: peningkatan ekspresi mRNA hepsidin di hati yang mengakibatkan kenaikan kadar hepsidin serum. Yang kedua efek tidak langsung melalui inflamasi/infeksi sistemik, di mana VAD memicu peningkatan sitokin pro-inflamasi (IL-6 dan IL-1 β) sebagai respons imun. Kadar hepsidin yang tinggi menyebabkan : penurunan serum besi aktif metabolik (karena penyerapan besi di usus terhambat); peningkatan feritin serum (karena besi terperangkap di hati dan limpa); penurunan ferroportin hati, sehingga besi menumpuk di dalam sel dan tidak dapat didistribusikan. Peningkatan reseptor transferin 1 (TfR1) sebagai kompensasi kekurangan besi. VAD juga meningkatkan ekspresi IRP2 (*Iron Regulatory Protein 2*), yang selanjutnya meningkatkan ekspresi mRNA reseptor transferrin. Akibatnya menyebabkan mobilisasi besi terganggu sehingga ketersediaan besi untuk eritropoiesis menurun. Kemudian produksi eritropoietin berkurang dan diferensiasi normoblas di sumsum tulang terhambat, sehingga pembentukan retikulosit dan eritrosit tidak optimal. Konsekuensi yang muncul yaitu serum besi aktif yang rendah dan produksi eritropoietin yang tidak

memadai. Kondisi ini menyebabkan eritropoiesis yang tidak efisien, sehingga berkembang menjadi VADA yang ditandai dengan kadar hemoglobin (Hb) rendah, mikrositosis (sel darah merah berukuran lebih kecil). Daftar Singkatan: Hb : Hemoglobin; IL-1 β : Interleukin-1 beta; IL-6: Interleukin-6; IRP2: *Iron Regulatory Protein 2*; TfR1: Transferrin Receptor 1; VAD: *Vitamin A Deficiency*; VADA: *Vitamin A Deficiency Anaemia*. Dikutip dari (Mejia & Erdman Jr, 2025)

3. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan penulis adalah analisis *narrative review*, yaitu metode tinjauan non-sistematis yang dilakukan dengan mengkaji secara mendalam isi beberapa jurnal ilmiah yang relevan terhadap topik yang dibahas. Penulis mengerjakan manuskrip pada periode Juli 2025-Agustus 2025. Penulis melakukan analisis terhadap 20 studi yang relevan. Studi-studi ini dipilih berdasarkan kriteria, yaitu jurnal kesehatan di peroleh dari *Google Scholar*, *PubMed*.. Studi literatur dilakukan pada beberapa jurnal penelitian yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir (2015 –2025), dengan kata kunci Anemia, Defisiensi Vitamin A, Defisiensi Zat Besi, Hepsidin, Eritropoiesis, suplementasi vitamin A, serta merupakan *original research article*. Dari hasil penelusuran, ditemukan 20 jurnal yang sesuai dan kemudian dibahas lebih lanjut.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran literatur yang ditentukan, telah dikaji lebih dalam mengenai interaksi antara defisiensi vitamin A dan anemia defisiensi zat besi pada anak dilihat dari perspektif biomolekuler dan patofisiologis.

4.1 Jalur Patofisiologis

a. Eritropoietin dan Eritropoiesis

Banyak data yang mendukung pentingnya vitamin A untuk eritropoiesis normal. (Mejia & Erdman Jr, 2025) Bukti klinis menunjukkan interaksi kompleks antara vitamin A dan regulasi eritropoietin. In vitro dan pada model hewan, pengobatan vitamin A meningkatkan produksi eritropoietin (EPO), stimulan eritropoiesis. Pada anak-anak yang kekurangan vitamin A dan zat besi, suplementasi vitamin A memobilisasi zat besi dari simpanan yang ada untuk mendukung peningkatan eritropoiesis, efek yang kemungkinan dimediasi oleh peningkatan EPO yang bersirkulasi.(Mejia & Erdman Jr, 2025)

Namun, hubungannya tidak selalu jelas. Vitamin A mengurangi konsentrasi CRP (sebesar 9,6 mg/L; P = 0,011), serum ferritin (sebesar 18,1 mikrogram/L; P = 0,042), dan

eritropoietin (sebesar 194,7 mIU/mL; $P = 0,011$) dan meningkatkan indeks produksi retikulosit (sebesar 0,40; $P = 0,041$). Vitamin A juga memobilisasi zat besi dari simpanan dan merangsang produksi eritrosit baru.(Hess et al., 2023)

b. Mekanisme Mobilisasi Zat Besi

Pengobatan vitamin A meningkatkan volume sel darah rata-rata ($P < 0,001$) dan menurunkan reseptor transferin serum ($P < 0,001$), yang menunjukkan peningkatan eritropoiesis pada defisiensi zat besi. Vitamin A menurunkan feritin serum ($P < 0,02$), yang menunjukkan mobilisasi simpanan zat besi di hati. Dihitung dari rasio reseptor transferin terhadap feritin serum, simpanan zat besi tubuh secara keseluruhan tetap tidak berubah.(Roth-Walter, 2022)

c. Mediator Inflamasi

Efek terpenting dari vitamin A dan sulphadoxine pyrimetamin (SP) adalah terjadi penurunan inflamasi yang cepat pada pasien malaria dengan anemia(Yang et al., 2023) Hepsidin, pengatur metabolisme zat besi, terlibat dalam patofisiologi zat besi selama inflamasi.(Ben-David et al., 2022) Secara keseluruhan, kadar hepsidin berkorelasi dengan CRP dan feritin ($r = 0,83$ dan $0,85$).

4.2 Bukti Klinis dari Studi Intervensi

Dari suatu penelitian didapatkan pada awal penelitian, terdapat 54% anak mengalami anemia; 77% memiliki status vitamin A rendah. Pengobatan vitamin A meningkatkan hemoglobin rata-rata sebesar 7 g/L ($P < 0,02$) dan menurunkan prevalensi anemia dari 54% menjadi 38% ($P < 0,01$). Temuan ini menunjukkan kemanjuran klinis suplementasi vitamin A dalam mengatasi anemia pada anak dengan defisiensi ganda.(Roth-Walter, 2022; Yang et al., 2023)

Sedangkan dari studi yang menilai respons biomarker didapatkan pada pasien *Iron Deficiency Anemia* (IDA) memiliki nilai Hgb (6,9-1,7 g/dL), MCV (63,2-7,2 fL), zat besi (16,8-13,5 g/dL), feritin (4,5-4,5 ng/mL), dan hepsidin (3,1-0,8 ng/mL) terendah, dan nilai transferin dan sTfR tertinggi. Pasien AI memiliki nilai feritin (156,2-124,5 ng/mL), CRP (144,694 mg/L), dan hepsidin (74,6-12,3 ng/ml) tertinggi.(Lanser et al., 2021; Martinez-Torres et al., 2023)

4.3 Dasar-Dasar Metabolisme Zat Besi Secara Molekuler

Zat besi merupakan salah satu zat nonorganik terpenting yang memungkinkan kehidupan.(Winter et al., 2014)Zat besi berperan besar dalam transportasi oksigen (misalnya, hemoglobin; -67% dari *Total Iron Binding Capacity* [TIBC]), penyimpanan oksigen jangka pendek (misalnya, mioglobin; -3,5% dari TI), dan pembangkitan energi (misalnya, sitokrom; -

3% dari TIBC). TIBC dikendalikan oleh laju penyerapan zat besi; tidak ada mekanisme fisiologis untuk mengeluarkan kelebihan zat besi. Kekurangan zat besi memiliki banyak konsekuensi buruk, termasuk anemia, dan pada anak-anak, gangguan perilaku dan gangguan pembelajaran. (Lanser et al., 2021)

Oleh karena itu, pengaturan zat besi dan kadar sistemik harus seimbang. (Mogire et al., 2021) Dari beberapa literatur menjelaskan fokus homeostasis pada pengatur sirkuit hepsidin/ferroportin. Pada Anemia akibat inflamasi (AI) didapatkan sebagian besar anemia bersifat ringan hingga sedang, normokromik dan normositik, serta ditandai dengan rendahnya zat besi yang beredar, tetapi kadar protein penyimpanan feritin dan hormon zat besi hepsidin normal dan meningkat. (Lanser et al., 2021)

4.4 Interaksi Vitamin D dan Konteks Mikronutrien yang Lebih Luas

Teradapat interaksi antara vitamin D - zat besi – hepsidin secara lebih luas. Dari beberapa studi terdahulu menjelaskan bahwa vitamin D menghambat transkripsi hormon besi hepsidin sehingga memungkinkan penyerapan zat besi yang efisien, dan kekurangan zat besi mengubah metabolisme vitamin D. Anak-anak dengan kadar 25(OH)D <50 nmol/L memiliki risiko kekurangan zat besi sebesar 80% (OR 1,80 [95% CI 1,40]) dan memiliki kadar hepsidin yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang kadar 25(OH)D >75 nmol/L. (Rachmayani et al., 2025)

Kadar feritin menurun secara signifikan pada kelompok II ($p=0,002$), kadar hepsidin menurun secara signifikan pada semua subjek ($p < 0,001$), dan kadar vitamin D meningkat secara signifikan pada kedua kelompok ($p < 0,001$) setelah suplementasi. Suplementasi vitamin D secara efektif meningkatkan kadar vitamin D pada anak-anak dengan CKD dan secara signifikan mempengaruhi kadar feritin dan hepsidin. (Al-Rawaf et al., 2023)

4.5 Regulasi MikroRNA dan Faktor Genetik dalam Metabolisme Zat Besi

Secara molekuler tingkat lanjut, kontrol zat besi dapat dimediasi oleh mikroRNA. MikroRNA; miR-146a, miR-125b, dan miR-122 secara signifikan meningkat dengan ekspresi hepsidin yang lebih rendah pada masa remaja dengan ID dan IDA dibandingkan dengan subjek yang kelebihan zat besi, sedangkan penurunan regulasi miRNA ini dikaitkan dengan hepsidin yang lebih tinggi. MikroRNA molekuler seperti miR-146a, miR-125b, dan miR-122 terbukti memberikan cara tambahan untuk mengendalikan atau mengatur penyerapan atau metabolisme zat besi seluler baik melalui jalur stres oksidatif atau regulasi ekspresi hepsidin melalui pengaktifan gen yang mengkode aktivator Hfe dan Hju, yang meningkatkan regulasi zat besi. (Hamed et al., 2024)

Genotipe GG dari rs4820268 mengekspresikan lipatan ekspresi gen hepsidin tertinggi, ferroportin serum & simpanan zat besi terendah dibandingkan dengan genotipe AA dan AG (masing-masing $p = 0,05$, $p = 0,05$, $p = 0,03$). GG dari rs855791 memiliki feritin serum lebih rendah daripada AA ($p = 0,04$), simpanan zat besi terendah & hepsidin serum tertinggi dibandingkan dengan genotipe AA dan AG (masing-masing $p = 0,04$, $p = 0,01$). (Hamed et al., 2024)

4.6 Implikasi Terapi dan Manajemen Klinis

Memahami mekanisme VADA akan membantu dalam merancang strategi yang lebih efektif untuk memerangi anemia di seluruh dunia. (Mejia & Erdman Jr, 2025) Pasien IRIDA yang mengalami peradangan dan tidak merespon suplementasi oral menunjukkan respon parsial yang tertunda terhadap pemberian zat besi intravena. (Pagani et al., 2019) Pemahaman ini menyoroti pentingnya menangani status vitamin A pada anak-anak dengan anemia defisiensi besi yang resistan terhadap pengobatan.

Implikasi terapi yang digunakan sebagai strategi untuk anti-inflamasi, terdapat studi yang membandingkan kedua kelompok, vitamin C oral pada kelompok 1 menghasilkan pengurangan yang signifikan secara statistik pada kadar hepsidin [rata-rata 2506,456 1320,53 pg/mL menjadi 1748,396 1432,28 pg/mL ($P = 0,03$)], dan pengurangan yang signifikan pada kadar hs-CRP [rata-rata 8603,236 2547,77 ng/mL menjadi 5611,296 2829,27 ng/mL] ($P = 0,001$) setelah tiga bulan pengobatan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan kebutuhan EPO dan peningkatan kadar hemoglobin diamati pada kelompok studi dengan vitamin C oral.

Selain itu perlu pendekatan kolaborasi pemenuhan mikronutrien dengan upaya-upaya lain yang berhubungan dengan faktor-faktor penyebab anemia lainnya. Meskipun kekurangan zat besi bukan satu-satunya penyebab anemia di negara ini, cukup masuk akal bahwa fortifikasi zat besi pada tepung/bahan makanan, bersama dengan peningkatan pengendalian malaria dan upaya pemberantasan cacingan, memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengurangan anemia. (Peroni et al., 2023) Bukti ini mendukung pendekatan terpadu yang mengatasi berbagai kekurangan zat gizi mikro secara bersamaan.

4.7 Terapi target baru

Saat ini terus dikembangkan terapi-terapi target baru yang berbasis pada modulasi hepsidin. Senyawa antagonis ini dapat bermanfaat bagi IRIDA, sementara agonis meningkatkan eritropoiesis. (Pagani et al., 2019) Model hewan yang dikoreksi tidak hanya memperbaiki tetapi juga mengurangi penghambatan dan memperbaiki kondisi homeostasis. Perawatan baru dengan strategi modifikasi hepsidin dan stabilisator faktor yang dapat diinduksi

hipoksia muncul tetapi kemanjuran terapeutiknya untuk pengobatan anemia akibat inflamasi (AI) pada pasien yang sakit perlu dievaluasi dalam uji klinis. (Winter et al., 2014)

Sedangkan pendekatan pengobatan yang lebih personal juga terus dikembangkan. Dengan menggunakan miRNA yang bersirkulasi sebagai penanda molekuler dan hepsidin serum dapat memberikan cara tambahan untuk mengendalikan atau mengatur zat besi seluler serta dikaitkan sebagai penanda berharga dalam mendiagnosis dan mengobati kasus dengan defisiensi zat besi yang berbeda. (Al-Rawaf et al., 2023)

4.8 Kesenjangan Penelitian dan Arah Masa Depan

Secara pemahaman mekanistik, perhatian diarahkan pada mekanisme kerja vitamin A yang masih belum jelas dan pada area penelitian penting untuk masa depan. Namun, penulis beranggapan bahwa pada pemahaman kita yang masih terbatas tentang mekanisme molekuler yang menyebabkan status protein memengaruhi fungsi yang bergantung pada vitamin A. Meskipun ada kemajuan yang signifikan, masih ada beberapa kesenjangan dalam pemahaman kita tentang hubungan molekuler antara vitamin A dan metabolisme zat besi. (Mejia & Erdman Jr, 2025)

Masih diperlukan banyak studi lebih lanjut yang dapat menjelaskan profil biokimia spesifik terkait etiologi pada pasien anak dengan anemia akibat penyebab berbeda menggunakan kombinasi biomarker laboratorium, termasuk hepsidin, yang dapat membantu para dokter mengobati anemia. Penelitian di masa depan harus berfokus pada pengembangan algoritma klinis praktis yang menggabungkan penilaian status vitamin A dan zat besi. (Behairy et al., 2021; Rachmayani et al., 2025)

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Interaksi antara defisiensi vitamin A dan anemia defisiensi besi pada anak-anak merupakan jaringan biomolekuler kompleks yang melibatkan regulasi hepsidin, redistribusi besi, modulasi eritropoietin, dan jalur inflamasi. Studi hewan, epidemiologi, dan studi klinis terkini mendukung gagasan ini. Bukti menunjukkan bahwa anemia defisiensi vitamin A terutama merupakan defisiensi zat besi fungsional yang ditandai dengan penyerapan zat besi, bukan penipisan zat besi secara absolut. Pemahaman mekanistik ini memiliki implikasi yang mendalam bagi strategi pengobatan, yang menunjukkan bahwa penanganan status vitamin A mungkin penting untuk mengatasi anemia defisiensi zat besi yang resistan terhadap pengobatan pada anak-anak. Kombinasi anemia defisiensi besi dan defisiensi besi dengan patologi komorbid sering memperburuk masalah kognitif dan memerlukan pendekatan yang cermat terhadap pilihan strategi koreksi terapeutik. Pendekatan terapeutik di masa depan harus

mempertimbangkan sifat terintegrasi dari defisiensi mikronutrien dan menargetkan beberapa jalur secara bersamaan untuk mengoptimalkan hasil pada anak-anak yang terkena dampak. Peran mikroRNA, polimorfisme genetik, dan profil biomarker yang dipersonalisasi yang muncul menawarkan jalan yang menjanjikan untuk mengembangkan pendekatan pengobatan presisi guna mengatasi tantangan kesehatan global yang signifikan serta memengaruhi jutaan anak di seluruh dunia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga tulisan ini dapat terselesaikan dengan baik. Ucapan terima kasih yang tulus disampaikan kepada pihak RSUD Tanjung Pura Langkat, Puskesmas Dolok Masihul Kab. Sergai dan FK INKES Helvetia Medan, yang telah memberikan izin dan dukungan dalam pelaksanaan penulisan ilmiah ini. Tidak lupa penulis berterima kasih kepada para pembimbing, rekan sejawat, serta semua pihak yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan saran berharga baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga tulisan ini dapat berjalan dengan lancar.

DAFTAR REFERENSI

- Acuin, C. C. S., Perlas, L., Duante, C., Serafico, M., Ducay, A. J., & Capanzana, M. (2016). Reducing Micronutrient Deficiencies in a Decentralized Setting: Lessons in Food Fortification from the Philippines. *The FASEB Journal*, 30(S1). https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.892.16
- Ali, N. F., Alfatlawi, W. R., Algebori, A. M., & Tahir, N. T. (2024). Correlation of Hepcidin with Some Biochemical Parameters in Iraqi Children with Growth Hormone Deficiency. *Baghdad Science Journal*, 21(6), 2039. <https://doi.org/10.21123/bsj.2023.8047>
- Al-Rawaf, H. A., Gabr, S. A., Iqbal, A., & Alghadir, A. H. (2023). Circulating microRNAs and hepcidin as predictors of iron homeostasis and anemia among school children: a biochemical and cross-sectional survey analysis. *European Journal of Medical Research*, 28(1), 595. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01579-5>
- Behairy, M. A., Gharib, A., Zaki, M., & Sharabasy, R. El. (2021). Effect of oral vitamin C on serum hepcidin level, iron status and inflammation among hemodialysis patients with functional iron deficiency anaemia. *Journal of Renal Endocrinology*, 7(1), e16–e16. <https://doi.org/10.34172/jre.2021.16>
- Ben-David, Y., Koren, A., Colodner, R., & Levin, C. (2022). Characterization of acquired anemia in children by iron metabolism parameters. *Scientific Reports*, 12(1), 2721. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06574-0>
- Hamed, H. M., Bostany, E. El, Motawie, A. A., Abd Al-Aziz, A. M., Mourad, A. A., Salama, H. M., Kamel, S., Hassan, E. M., Helmy, N. A., El-saeed, G. S., & Elghoroury, E. A. (2024). The association of TMPRSS6 gene polymorphism with iron status in Egyptian

- children (a pilot study). *BMC Pediatrics*, 24(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04573-w>
- Hess, S. Y., Owais, A., Jefferds, M. E. D., Young, M. F., Cahill, A., & Rogers, L. M. (2023). Accelerating action to reduce anemia: Review of causes and risk factors and related data needs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1523(1), 11–23. <https://doi.org/10.1111/nyas.14985>
- Lanser, L., Fuchs, D., Kurz, K., & Weiss, G. (2021). Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis—Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. *Nutrients*, 13(11), 3732. <https://doi.org/10.3390/nu13113732>
- Martinez-Torres, V., Torres, N., Davis, J. A., & Corrales-Medina, F. F. (2023). Anemia and Associated Risk Factors in Pediatric Patients. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, Volume 14*, 267–280. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S389105>
- Mejia, L. A., & Erdman Jr, J. W. (2025). Impact of Vitamin A Deficiency on Iron Metabolism and Anemia: A Historical Perspective and Research Advances. *Nutrition Reviews*, 83(3), 577–585. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuae183>
- Mogire, R. M., Muriuki, J. M., Morovat, A., Mentzer, A. J., Webb, E. L., Kimita, W., Ndungu, F. M., Macharia, A. W., Cutland, C. L., Sirima, S. B., Diarra, A., Tiono, A. B., Lule, S. A., Madhi, S. A., Prentice, A. M., Bejon, P., Pettifor, J. M., Elliott, A. M., Adeyemo, A., ... Atkinson, S. H. (2021). *Vitamin D deficiency and its association with iron deficiency in African children*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.14.21260499>
- Pagani, A., Nai, A., Silvestri, L., & Camaschella, C. (2019). Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
- Peroni, D. G., Hufnagl, K., Comberiati, P., & Roth-Walter, F. (2023). Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1032481>
- Rachmayani, A. M. D., Aras, J., Rauf, S., & Lawang, A. (2025). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Hepcidin and Ferritin Levels in Children with CKD. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 31(2), 140–144. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v31i2.2455>
- Roth-Walter, F. (2022). Iron-Deficiency in Atopic Diseases: Innate Immune Priming by Allergens and Siderophores. *Frontiers in Allergy*, 3. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.859922>
- Roth-Walter, F., Berni Canani, R., O'Mahony, L., Peroni, D., Sokolowska, M., Vassilopoulou, E., & Venter, C. (2024). Nutrition in chronic inflammatory conditions: Bypassing the mucosal block for micronutrients. *Allergy*, 79(2), 353–383. <https://doi.org/10.1111/all.15972>
- Safiri, S., Kolahi, A.-A., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Karamzad, N., Bragazzi, N. L., Sullman, M. J. M., Abdollahi, M., Collins, G. S., Kaufman, J. S., & Grieger, J. A. (2021). Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>
- Winter, W. E., Bazydlo, L. A. L., & Harris, N. S. (2014). The Molecular Biology of Human Iron Metabolism. *Laboratory Medicine*, 45(2), 92–102. <https://doi.org/10.1309/LMF28S2GIMXNWHMM>

Yang, J., Li, Q., Feng, Y., & Zeng, Y. (2023). Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Potential Risk Factors in Bone Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 6891. <https://doi.org/10.3390/ijms24086891>

Zhukovskaya, E., Karelin, A., & Rumyantsev, A. (2019). Neurocognitive Dysfunctions in Iron Deficiency Patients. In *Iron Deficiency Anemia*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82620>