

Efektivitas Fortifikasi Pangan terhadap Kadar Hemoglobin pada Remaja: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Effectiveness of Food Fortification to Anemia in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ulfatul Karomah^{1*}, Ni Made Putri Kusuma Dewi¹, Likke Prawidya Putri²

¹Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Peminatan Gizi dan Kesehatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Kebijakan dan Manajemen Kesehatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 08-09-2024

Accepted: 28-12-2024

Published online: 31-12-2024

*Koresponden:

Ulfatul Karomah

ulfatulkaromah@gmail.com



DOI:

10.20473/amnt.v8i3SP.2024.466-477

Tersedia secara online:

<https://ejournal.unair.ac.id/AMNT>

Kata Kunci:

Fortifikasi Zat Besi, Remaja, Anemia, Hemoglobin, Meta-Analisis

ABSTRAK

Latar Belakang: Anemia masih menjadi masalah global dengan hampir 2 miliar orang di dunia mengalami anemia pada tahun 2021. Populasi yang rentan mengalami anemia adalah remaja putri. Anemia banyak terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. Fortifikasi pangan merupakan strategi penanggulangan anemia yang dinilai paling efektif, ekonomis, dan mampu menjangkau masyarakat luas.

Tujuan: Mengetahui efektivitas berbagai bahan pangan yang difortifikasi zat besi (Fe) baik ditambahkan atau tidak dengan zat gizi mikro lain terhadap anemia pada remaja di negara berpendapatan rendah dan menengah.

Metode: Penelitian ini mengacu pada protokol PRISMA dan kaidah PICO. Database yang digunakan adalah PubMed, Scopus, Science Direct, dan Cochrane. Partisipan penelitian adalah remaja berusia 10-18 tahun yang menerima intervensi makanan yang difortifikasi Fe. Pembandingnya adalah remaja yang diberikan makanan yang tidak difortifikasi atau plasebo. Luaran yang dilihat adalah kadar hemoglobin (Hb).

Diskusi: Dari 482 studi yang diperoleh, sepuluh studi memenuhi syarat, dan delapan studi dilanjutkan ke meta-analisis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa rata-rata perubahan Hb lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan kontrol. Namun variasi antar studi heterogen ($I^2=97%$, $p\text{-value}<0,01$). Nilai beda rerata tertinggi adalah fortifikasi pada kecap kedelai dengan fortifikan 40 mg NaFeEDTA, nilai Standardized Mean Difference (SMD)=2,88 mg/dL, sedangkan yang terendah adalah fortifikasi pada beras dengan nilai SMD=0,01 mg/dL.

Kesimpulan: Studi ini dapat menjadi referensi untuk membuat program intervensi fortifikasi berbasis bahan pangan untuk mencegah anemia pada remaja di negara berkembang dan negara berpenghasilan menengah ke atas.

PENDAHULUAN

Anemia masih menjadi masalah global dengan hampir 2 miliar orang di dunia mengalami anemia pada tahun 2021. Anemia terjadi lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki¹. Anemia umumnya disebabkan oleh Anemia Defisiensi Besi (ADB) yang mempengaruhi 30% populasi. Penyebab ADB antara lain gangguan saluran cerna yang menyebabkan perdarahan, menstruasi pada perempuan, kurangnya asupan zat besi dalam makanan, dan gangguan penyerapan zat besi dalam tubuh². Anemia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu. Selain itu, individu yang mengalami anemia dapat menurunkan produktivitas kerja karena kelelahan dan sesak napas saat beraktivitas³.

Populasi yang rentan terhadap anemia adalah wanita usia subur dan remaja putri. Anemia banyak terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah⁴. Ada empat strategi utama untuk mengatasi anemia menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)

pada tahun 2006, yaitu suplementasi zat besi, fortifikasi, edukasi gizi, dan keanekaragaman makanan. Fortifikasi makanan merupakan strategi yang dianggap paling efektif, ekonomis, dan mampu menjangkau populasi yang luas⁵. Fortifikasi makanan adalah proses penambahan zat gizi mikro ke dalam makanan olahan⁶. Senyawa besi yang dipilih untuk fortifikasi makanan biasanya merupakan senyawa yang paling banyak tersedia di alam seperti *Ferric Sodium Ethylenediaminetetraacetic Acid* (NaFeEDTA), *ferrous sulfate*, *ferrous fumarate*, dan *elemental iron powder*. Bahan makanan yang digunakan untuk fortifikasi adalah bahan makanan pokok yang sering dikonsumsi masyarakat seperti tepung terigu, tepung jagung, beras, produk susu, garam, dan gula⁷.

Saat ini, tinjauan yang berkaitan dengan pengaruh fortifikasi berbagai bahan makanan terhadap anemia pada remaja perempuan masih terbatas. Beberapa ulasan meneliti efek fortifikasi spesifik dari bahan makanan tertentu terhadap anemia pada seluruh

populasi atau populasi tertentu seperti ibu hamil⁸. Hasil dari praktik fortifikasi dapat bervariasi dari satu negara ke negara lain, tergantung pada pola diet lokal dan peraturan terkait fortifikasi di negara tersebut⁹. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti pengaruh fortifikasi berbagai jenis bahan pangan yang berhubungan dengan kondisi anemia pada remaja melalui pendekatan tinjauan sistematis dan meta-analisis. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai rekomendasi untuk program fortifikasi pangan dalam rangka menurunkan prevalensi anemia pada remaja putri di negara berkembang dan negara berpenghasilan rendah dan menengah.

METODE

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengacu pada protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Basis data yang digunakan adalah PubMed, Scopus, Science Direct, dan Cochrane. Kata kunci yang digunakan dalam setiap database tercantum dalam Tabel 1.

Kriteria Inklusi

Partisipan yang terlibat dalam penelitian ini adalah remaja perempuan berusia 10-18 tahun. Jika ada penelitian yang melibatkan anak sekolah di bawah batas usia tersebut, studi tersebut dimasukkan dalam tinjauan ini. Hal ini didasarkan pada beberapa penelitian yang menemukan rentang usia responden yang luas, tidak spesifik pada usia 10-18 tahun. Terdapat rentang usia yang lebih muda di bawah 10 tahun, atau lebih tua dari 18 tahun. Namun, ketika terdapat responden usia 10-18 tahun dimasukkan, artikel tersebut tetap dimasukkan. Beberapa penelitian juga terbatas, tidak ada pembagian efektivitas fortifikasi pada berbagai kategori usia yang terlibat. Selain itu, penelitian terkait fortifikasi khususnya di negara berpenghasilan rendah dan menengah masih jarang dilakukan. Oleh karena itu, penulis memasukkan kategori usia dengan tujuan untuk menjangkau artikel terkait efektivitas fortifikasi makanan pada rentang usia remaja. Intervensi yang dilakukan adalah pemberian bahan makanan yang difortifikasi dengan zat besi. Bahan makanan yang diberikan meliputi beras, biskuit, tepung, makanan ringan, dan lain-lain. Durasi intervensi setidaknya 12 minggu. Tidak ada batasan tahun dalam tinjauan ini. Semua artikel yang memenuhi kriteria inklusi, bahkan yang berasal dari tahun-tahun sebelumnya, diambil. Kelompok kontrol adalah peserta yang diberi makanan yang tidak difortifikasi atau plasebo. Hasil yang diukur adalah kadar Hemoglobin (Hb). Jenis penelitian yang termasuk dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental seperti *Randomized Control Trials* (RCT) dan quasi eksperimental. Lokasi penelitian yang dipilih adalah negara berpenghasilan rendah dan

menengah (LMIC) dan negara berpenghasilan menengah ke atas (UMIC). Bahasa yang dipilih adalah bahasa Inggris. Artikel yang terpilih dalam bentuk teks lengkap dan akses terbuka.

Kriteria Eksklusi

Artikel tidak disertakan jika tidak memiliki akses terbuka atau jika memerlukan pembayaran, serta jika artikel tersebut merupakan artikel tesis atau disertasi, prosiding, artikel tinjauan seperti tinjauan sistematis, meta-analisis, atau jika hasilnya tidak menjawab pertanyaan penelitian. Intervensi dalam bentuk bubuk mikronutrien tidak disertakan. Populasi dengan penyakit kritis atau komorbiditas juga tidak diikutsertakan.

Strategi Pencarian Literatur

Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) digunakan untuk memfasilitasi pencarian literatur. Pertanyaan penelitian dalam tinjauan sistematis ini adalah "Bagaimana efektivitas fortifikasi zat besi pada makanan terhadap anemia pada remaja?". Pencarian literatur dan proses penulisan tinjauan dilakukan antara tanggal 15 Oktober dan 22 Desember 2023. Proses pencarian literatur tercantum pada Gambar 1.

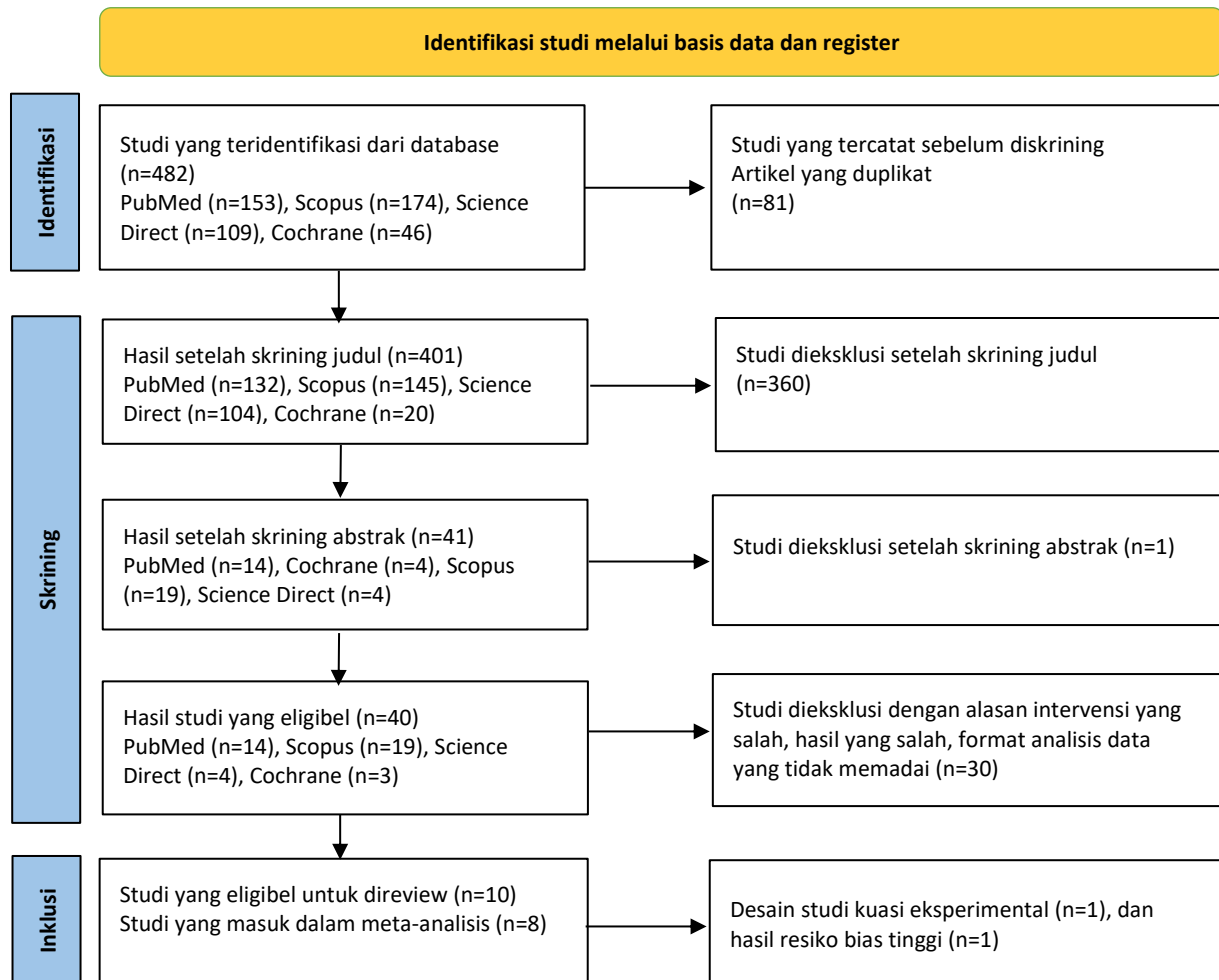
Proses Seleksi, Data Ekstraksi, dan Analisis

Proses skrining artikel dilakukan oleh dua orang secara independen menggunakan aplikasi Rayyan. Tahapan proses penyaringan dimulai dengan pengecekan duplikasi artikel. Setelah itu, dilakukan penyaringan judul dan abstrak. Tahap selanjutnya adalah penyaringan teks lengkap. Jika terdapat hasil yang berbeda, kedua penulis berdiskusi untuk menentukan keputusan artikel. Artikel yang terpilih sesuai dengan kriteria inklusi kemudian diekstraksi. Data yang diekstrak meliputi nama penulis, tahun penelitian, lokasi penelitian, desain penelitian, populasi, jenis intervensi, bahan makanan yang difortifikasi, zat yang difortifikasi, hasil penelitian, dan risiko bias. Penilaian risiko bias dilakukan sesuai dengan desain penelitian yang digunakan, jika desain penelitian adalah *Randomized Controlled Trial* maka digunakan instrumen *Cochrane Risk of Bias Tool*, jika desain penelitian adalah quasi eksperimen maka digunakan instrumen MINORS. Penilaian risiko bias dilakukan oleh satu orang. Hasil penilaian risiko bias tercantum dalam Tabel 2. Meta-analisis efek intervensi disajikan dalam bentuk perbedaan rata-rata, 95% *Confident Interval* (CI). Analisis menggunakan perangkat lunak R Studio 4.2.2. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk forest plot. *Funnel plot* dilakukan untuk melihat adanya bias publikasi. Efek acak digunakan ketika heterogenitas tinggi ($\text{Chi Square } p\text{-value} < 0,1$ dan $I^2 > 30\%$)⁹. Analisis subkelompok dilakukan untuk mencari sumber-sumber yang heterogen.

Tabel 1. Kata kunci yang digunakan saat pencarian artikel di database

Database	Kata Kunci	Total Studi
PubMed	Adolescent* AND "Food, Fortified"[Mesh] AND "Anemia"[Mesh]	153
Science Direct	Adolescent* AND Food, Fortified AND Anemia AND Randomized Controlled Trial	9
Scopus	Adolescent* AND "food fortified" AND anemia AND "Randomized Controlled Trial"	174
Cochrane	Adolescent* AND (Iron Food Fortified) AND Hemoglobin* AND Randomized Controlled Trial	46

*simbol *truncation* digunakan untuk menangkap semua kemungkinan variasi dari sebuah kata
“..” memastikan hasil pencarian mengandung frasa yang tepat



Gambar 1. Diagram alir proses pemilihan artikel

DISKUSI

Berdasarkan hasil penelusuran literatur, didapatkan sepuluh penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Dari sepuluh penelitian tersebut, lokasi penelitian adalah India (n=2), Haiti (n=1), Kamboja (n=2), Bangladesh (n=1), Brasil (n=1), dan Cina (n=3). Desain penelitian ini adalah *Randomized Control Trial* (RCT) dengan sembilan penelitian (90%) dan kuasi-eksperimental dengan satu penelitian (10%). Populasi termuda berusia 6 tahun dan tertua berusia 21 tahun. Durasi intervensi bervariasi dari satu studi ke studi lainnya. Durasi paling cepat adalah 12 minggu, sedangkan yang paling lama adalah 72 minggu. Intervensi yang diberikan berupa pemberian bahan makanan yang difortifikasi kepada remaja perempuan. Bahan makanan yang digunakan dalam penelitian ini termasuk selai kacang, beras, kecap, kecap ikan, tepung, jagung, dan minuman. Fortifikasi Fe (zat besi) diberikan dalam bentuk

elemental, kernel, NaFeEDTA, elektrolit besi, dan FeSO₄. Rincian penelitian yang memenuhi syarat dirangkum dalam Tabel 2.

Studi yang terpilih setelah ekstraksi kemudian dianalisis. Sebelum analisis, penilaian risiko bias dilakukan. Sembilan penelitian menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool* yang diklasifikasikan menjadi risiko bias rendah, beberapa kekhawatiran (*some concern*), dan tinggi. Sementara itu, satu penelitian menggunakan alat *Minors* karena desain penelitiannya adalah kuasi-eksperimental. Hasil penilaian risiko bias dari sembilan penelitian tersebut tercantum dalam Gambar 2 dan 3. Sepuluh studi yang dinilai risiko biasnya, terdapat empat studi dengan hasil risiko bias rendah (satu studi desain kuasi-eksperimental), lima studi dengan hasil risiko bias sedang, dan satu studi dengan hasil risiko bias tinggi. Oleh karena itu, hanya delapan studi yang dianalisis secara meta.

Tabel 2. Karakteristik studi penelitian yang termasuk dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis yang diperoleh dari basis data penelusuran literatur

No	Penulis Pertama, Tahun	Negara	Desain Studi	Sasaran	Tipe Intervensi	Bahan Pangan	Senyawa Zat Besi per 100 gram	Durasi dan Frekuensi	Hasil	Resiko Bias
1	Lakshmi, 2016 ¹⁰	India	Double-blind placebo control randomized trial	Remaja (12–18) tahun N=80	Zat besi (Fe)	Minuman	N/A	Durasi: 12 minggu Frekuensi: pada hari yang bergantian	Fortifikasi ekstrak akar bit memiliki dampak tinggi pada konsentrasi Hb (<i>p-value</i> <0,0001)	Tinggi
2	Lannotti, 2016 ¹¹	Haiti	Cluster, randomized longitudinal study	Anak-anak (3-16) tahun N=321	Fe + vitamin dan mineral (Fe, Ca, Co, I, Mg, Mn, K, Se, Na, Zn, Vit A, Vit B complex, Vit C, D, E, K)	Selai kacang	N/A 22 mg	Durasi: 26 minggu Frekuensi: satu per hari sekolah	Snack difortifikasi (Vita Mamba) menunjukkan efek positif pada peningkatan konsentrasi Hb	Rendah
3	Perignon, 2016a ¹²	Kamboja	Double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled trial	Anak usia sekolah (6–16) tahun N= 445	Fe + vitamin dan mineral (Fe, Zn, Vit B1, Vit B9)	Nasi	N/A 10.67 mg	Durasi: 24 minggu Frekuensi: Enam hari/minggu	Beras fortifikasi (URO) tidak meningkatkan Hb	Some Concern
4	Perignon, 2016b ¹²	Kamboja	Double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled trial	Anak usia sekolah (6–16) tahun N= 464	Fe + vitamin dan mineral (Fe, Zn, Vit B1, Vit B9, Vit A, Vit B3, Vit B12)	Nasi	N/A 7.55 mg	Durasi: 24 minggu Frekuensi: Enam hari/minggu	Beras fortifikasi (NutriRice) tidak meningkatkan Hb	Some Concern
5	Perignon, 2016c ¹²	Kamboja	Double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled trial	Anak usia sekolah (6–16) tahun N= 454	Fe + vitamin dan mineral (Fe, Zn, Vit B1, Vit B9, Vit A, Vit B3, Vit B12, Vit B6)	Nasi	N/A 7.46 mg	Durasi: 24 minggu Frekuensi: Enam hari/minggu	Beras fortifikasi (URN) secara signifikan meningkatkan Hb	Some Concern
6	Muthayya, 2012 ¹³	India	Randomized, double-blind, controlled	Anak usia sekolah (6-15) tahun N= 379	Zat besi (Fe)	Tepung	NaFeEDTA 6 mg	Durasi: 28 minggu Frekuensi: enam kali/hari, setiap makan siang (kecuali pada hari sekolah)	Fortifikasi tepung meningkatkan Hb	Rendah
7	Lu'cia HS, 2008 ¹⁴	Brazil	Quasi-experimental	Remaja (7-14) tahun N= 362	Zat besi+ Vitamin (B9)	Tepung	Elemental Fe powder 9,8 mg	Durasi: 16 minggu Frekuensi: enam	Fortifikasi Tepung Jagung telah meningkatkan Hb	Kualitas tinggi (MINORS)*

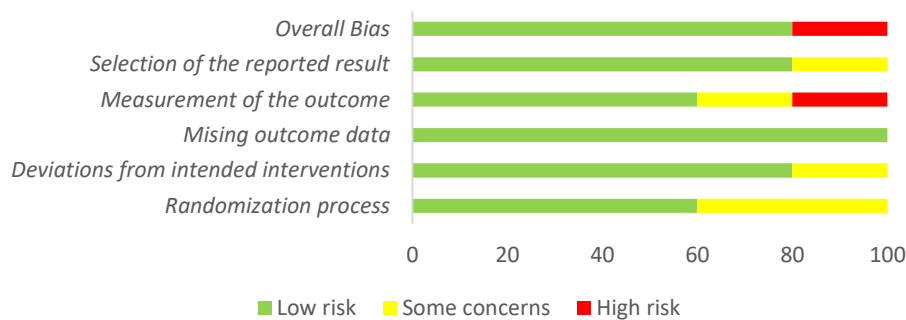
No	Penulis Pertama, Tahun	Negara	Desain Studi	Sasaran	Tipe Intervensi	Bahan Pangan	Senyawa Zat Besi per 100 gram	Durasi dan Frekuensi	Hasil	Resiko Bias
								kali/hari, setiap makan siang (kecuali pada hari sekolah)		
8	P Longfils, 2008a ¹⁵	Kamboja	Randomized double-blinded, placebo-controlled, longitudinal intervention trial	Anak usia sekolah (6-21) tahun N=46	Zat besi (Fe)	Kecap Ikan	FeSO ₄ +citrate 10 mg	Durasi: 21 minggu Frekuensi: Enam hari/minggu Total 114 hari	Kecap ikan yang diperkaya meningkatkan konsentrasi Hb	Some Concern
9	P Longfils, 2008b ¹⁵	Kamboja	Randomized double-blinded, placebo-controlled, longitudinal intervention trial	Anak usia sekolah (6-21) tahun N=47	Zat besi (Fe)	Kecap Ikan	NaFeEDTA 10 mL	Durasi: 21 minggu Frekuensi: enam hari/minggu Total 114 hari	Kecap ikan yang diperkaya meningkatkan konsentrasi Hb	Some Concern
10	S. M. Ziauddin Hyder, 2007 ¹⁶	Bangladesh	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Remaja (9-18) tahun N=482	Fe + vitamin dan mineral (Fe, Vit A, I, Zn, Vit C, B12, B9, Vit B 12, Vit B 6, Vit E, B3)	Minuman	Elemental 3,5 mg	Durasi: 48 minggu Frekuensi: enam hari/minggu	Minuman yang difortifikasi meningkatkan konsentrasi Hb (<i>p-value</i> <0,01)	Rendah
11	Jing Sun BD, 2007a ¹⁷	China	Control Trial	Anak usia sekolah (11-18) tahun N=106	Zat besi (Fe)	Tepung	Elemental 6 mg	Duration: 24 weeks Frequency: every day	Peningkatan kadar hemoglobin yang diperkaya tepung (<i>p-value</i> <0,05)	Some Concern
12	Jing Sun BD, 2007b ¹⁷	China	Control Trial	Anak usia sekolah (11-18) tahun N= 107	Zat besi (Fe)	Tepung	NaFeEDTA 2 mg	Durasi: 24 minggu Frekuensi: setiap hari	Tepung yang diperkaya meningkatkan kadar hemoglobin secara signifikan (<i>p-value</i> <0,01)	Some Concern
13	Jing Sun BD, 2007c ¹⁷	China	Control Trial	Anak usia sekolah (11-18) tahun N=96	Zat besi (Fe)	Tepung	FeSO ₄ 3 mg	Durasi: 24 minggu Frekuensi: setiap hari	Peningkatan kadar hemoglobin yang diperkaya tepung (<i>p-value</i> <0,01)	Some Concern
14	Junshi Chen, 2005 ¹⁸	China	Randomized, double-blinded, controlled intervention trial	Remaja putri (7-18) tahun N=381	Zat besi (Fe)	Kecap kedelai	Elemental Fe 29,6 mg/100 ml	Durasi: 72 minggu Frekuensi: enam hari/minggu	Kecap yang difortifikasi memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi	Some Concern

No	Penulis Pertama, Tahun	Negara	Desain Studi	Sasaran	Tipe Intervensi	Bahan Pangan	Senyawa Zat Besi per 100 gram	Durasi dan Frekuensi	Hasil	Resiko Bias
									secara signifikan (p -value<0,001)	
15	Junsheng, 2002a ¹⁹	China	Randomized Trial	Anak usia sekolah (11-17) tahun N=62	Zat besi (Fe)	Kecap kedelai	NaFeEDTA 10 mg	Durasi: 12 minggu Frekuensi: setiap hari saat makan siang	Kecap yang difortifikasi secara signifikan meningkatkan kadar hemoglobin (p -value<0,01)	Some Concern
16	Junsheng, 2002b ¹⁹	China	Randomized Trial	Anak usia sekolah (11-17) tahun N=77	Zat besi (Fe)	Kecap kedelai	NaFeEDTA 40 mg	Durasi: 12 minggu Frekuensi: setiap hari saat makan siang	Kecap yang difortifikasi secara signifikan meningkatkan kadar hemoglobin (p -value<0,01)	Some Concern

*Studi nomor 7 menggunakan alat risiko bias MINORS karena desain penelitiannya adalah kuasi-eksperimental sementara yang lain menggunakan alat risiko bias Cochrane *Some concern* berarti terdapat beberapa kekhawatiran terhadap resiko bias

Author	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Laksmi, 2016	+	!	+	-	!	-	+
Lannotti, 2016	+	+	+	+	+	+	!
Perignon, 2016	!	+	+	+	+	!	-
Muthayya, 2012	+	+	+	+	+	+	
P Longfils, 2008	+	+	+	!	+	!	D1 Randomisation process
S.M.Ziauddin, 2007	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Jing Sun, 2007	!	+	+	+	+	!	D3 Missing outcome data
Junshi, 2005	!	+	+	+	+	!	D4 Measurement of the outcome
Junsheng, 2002	+	!	+	!	+	!	D5 Selection of the reported result

Gambar 2. Hasil penilaian risiko bias untuk studi tentang efektivitas fortifikasi makanan terhadap anemia pada remaja menggunakan *Cochrane Bias Tool*



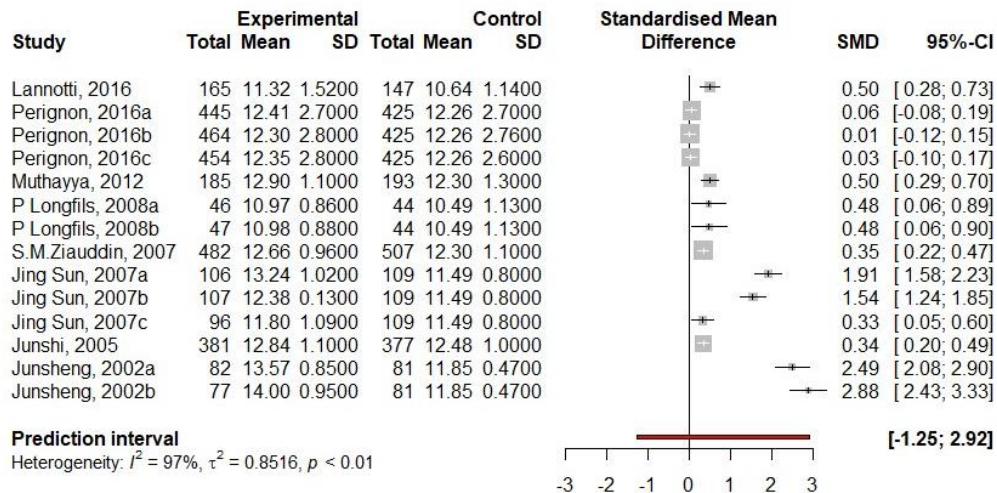
Gambar 3. Presentase risiko penilaian bias untuk studi dalam tinjauan Cochrane tentang efektivitas fortifikasi makanan terhadap anemia pada remaja

Forest Plot

Delapan penelitian dengan desain RCT setelah dilakukan analisis data, diperoleh *Forest Plot* seperti tertera pada Gambar 3. Pada Gambar 3. menunjukkan bahwa variasi antar penelitian bersifat heterogen, ditandai dengan nilai I^2 sebesar 97% dan nilai $p\text{-value} < 0,01$, artinya H_0 ditolak atau data tidak homogen. Data yang diperoleh bersifat heterogen, sehingga digunakan model *random effect*. Oleh karena itu, penulis melakukan analisis sub-kelompok untuk mendeteksi sumber heterogenitas. Intervensi fortifikasi dengan nilai beda mean tertinggi diperoleh dari penelitian Junsheng et al, 2002b yaitu fortifikasi kecap dengan 40 mg NaFeEDTA dengan SMD=2,88 mg/dL. Besar efek terendah adalah

penelitian Perignon, 2016b dengan nilai SMD=0,01 mg/dL yaitu fortifikasi beras.

Data yang terlalu heterogen dapat disebabkan oleh perbedaan bahan pangan yang digunakan untuk intervensi antar penelitian. Beberapa penelitian menggunakan beras, tepung, kecap, kecap ikan, jagung, atau bahkan dalam bentuk minuman. Selain itu, durasi penelitian juga ditengarai menjadi penyebab data yang heterogen. Ada penelitian yang durasinya 12 minggu, 21 minggu, 24 minggu, 28 minggu, 48 minggu, dan 72 minggu. Zat fortifikan juga diduga mempengaruhi intervensi. Beberapa intervensi menggunakan NaFeEDTA, unsur Fe, FeSO4, kernel, dan elektrolit besi.

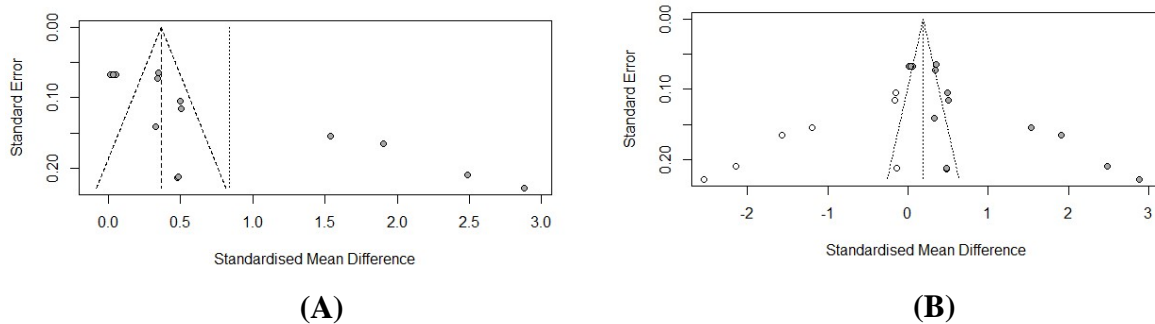


Gambar 4. Forest plot pengaruh fortifikasi Fe pada makanan terhadap peningkatan Hb pada delapan penelitian terpilih. Penyajian dalam bentuk perbedaan rata-rata antara kelompok eksperimen dan kelompok kontrol. Nilai SMD yang lebih tinggi berarti terjadi peningkatan Hb yang lebih tinggi pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Random effect* digunakan karena heterogenitas tinggi (nilai p -value < 0,01 dan $I^2=97\%$)

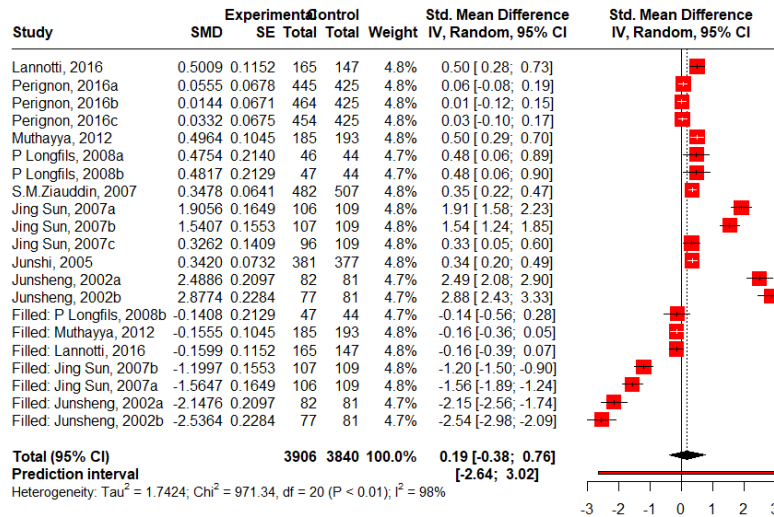
Funnel Plot

Adanya bias publikasi dalam penelitian dapat dilihat dari *funnel plot*. Dari *funnel plot* pada Gambar 5, dapat dilihat bahwa distribusi penelitian tidak simetris, yang dibuktikan dengan nilai p pada Egger's test = 0,0010.

Hal ini mengindikasikan adanya bias publikasi pada studi yang dianalisis. Sehingga, penulis mencoba melakukan *trim and fill*. Setelah dilakukan *trim and fill*, hasilnya simetris dengan nilai $p=0,91$.



Gambar 5. Funnel plot pengaruh fortifikasi Fe pada bahan makanan terhadap hemoglobin sebelum *trim and fill* (A). Poin-poinnya adalah menyebar dan tidak simetris dan setelah dipotong dan diisi (B) titik-titiknya menjadi simetris



Gambar 6. Forest Plot pengaruh fortifikasi Fe pada bahan makanan terhadap hemoglobin setelah trim and fill. Pada gambar tersebut terlihat bahwa distribusi nilai SMD tidak hanya di sebelah kanan tetapi merata di sebelah kiri juga.

Analisis Subkelompok

Analisis subkelompok dilakukan berdasarkan durasi intervensi, bahan makanan yang digunakan untuk fortifikasi, serta zat fortifikasi yang digunakan dan jumlah sampel. Tabel 3 menunjukkan bahwa nilai I² setelah dilakukan analisis subkelompok dengan berbagai kategori

diperoleh nilai I² sebesar 97% sehingga meskipun dilakukan analisis subkelompok hasilnya tetap heterogen. Namun, pada analisis sub-kelompok berdasarkan bahan makanan, kelompok nasi dan kecap ikan memiliki nilai I²=0.

Tabel 3. Analisis subkelompok berdasarkan makanan, durasi intervensi, fortifikasi, dan total sampel

Analisis Subkelompok	I ²	p-diff antara Subkelompok	Total Common/Random Effect Model and 95% CI	Perbedaan Subkelompok
Analisis subkelompok (1) berdasarkan bahan pangan				
Selai kacang	-	-	0,5 [0,28-0,73]	X ² =42,28 p-value<0,001*
Nasi	0	91	0,03 [-0,04-0,11]	
Tepung	96	<0,001*	1,06 [0,3-1,82]	
Kecap ikan	0	98	0,48 [0,18-0,77]	
Minuman	-	-	0,35 [0,22-0,47]	
Kecap kedelai	99	<0,001*	1,89 [0,33-3,45]	
Analisis subkelompok (2) berdasarkan durasi intervensi				
>24 minggu	0	42	0,39 [0,31-0,47]	X ² =132,77 p-value<0,001*
13-24 minggu	97	<0,001*	0,6 [0,09-1,1]	
12 minggu	36	21	0,84 [0,35-1,33]	
Analisis subkelompok (3) berdasarkan zat fortifikan				
NaFeEDTA	98	<0,001*	1,42 [0,52-2,32]	X ² =4,33 p=0,04*
Lainnya	93	<0,001*	0,4 [0,06-0,74]	
Analisis subkelompok (4) berdasarkan total sampel				
≥100	96	<0,001*	0,55 [0,15-0,94]	X ² =2,37 p=0,12
<100	97	<0,001*	0,84 [0,35-1,33]	

CI=Confidence Interval, *heterogenitas tinggi

Hasil meta-analisis efek acak menunjukkan bahwa makanan yang difortifikasi secara signifikan dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada remaja putri, tetapi heterogenitas penelitian masih tinggi. Setelah dilakukan analisis subkelompok dengan berbagai

kelompok termasuk bahan makanan yang digunakan untuk fortifikasi, zat fortifikasi, durasi pemberian, dan jumlah sampel, sebagian besar nilai I² tetap berada di atas 30%. Hal ini menunjukkan bahwa data yang diperoleh bersifat heterogen. Namun, pada analisis subkelompok

berdasarkan bahan makanan, kelompok nasi dan kecap ikan memiliki nilai $I^2=0$. Dapat disimpulkan bahwa fortifikasi zat besi pada nasi dapat meningkatkan kadar Hb sebesar 0,03 [-0,04-0,11] mg/dL dibandingkan kelompok kontrol. Sedangkan fortifikasi zat besi pada kecap ikan dapat meningkatkan kadar Hb sebesar 1,89 [0,33-3,45] mg/dL. Hasil yang sama juga ditemukan pada meta analisis penelitian Sadighi, 2018 dan 2019, dimana makanan yang difortifikasi zat besi (gandum, jagung, beras, kedelai, kacang-kacangan) dapat meningkatkan kadar Hb pada wanita, anak-anak, bayi/balita dan ibu hamil jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai 3,360 g/L, $I^2=99,9\%$ dan 4,45 g/L, $I^2=83\%^{8,20}$.

Fortifikasi zat besi dapat meningkatkan hemoglobin dengan mekanisme yang sama dengan penyerapan zat besi pada makanan lain. Jadi peningkatannya bertahap tidak seperti suplementasi zat besi yang cepat dalam meningkatkan hemoglobin^{21,22}. Ada dua sumber utama zat besi dalam tubuh yaitu zat besi dari makanan yang dimakan dan zat besi dari daur ulang eritrosit yang sudah tua. Zat besi diangkut oleh mitokondria untuk disintesis menjadi gugus heme, sementara yang lainnya disimpan dalam bentuk ferritin²¹. Fortifikasi membutuhkan waktu yang lebih lama sehingga pendekatan fortifikasi bertujuan untuk jangka panjang. Beberapa kriteria agar fortifikasi dapat berhasil adalah pemilihan bahan pangan yang meliputi kebiasaan makan, pola makan, kondisi geografis dan status sosial ekonomi. Idealnya, bahan pangan yang dipilih tidak mengubah kebiasaan makan masyarakat sehingga dapat dikonsumsi secara rutin yang berdampak pada peningkatan kadar zat besi dalam tubuh²².

Telah diketahui bahwa ketersediaan hayati zat besi dalam makanan yang dikonsumsi tergantung pada susunan kimianya. Dua bentuk zat besi yang ada adalah heme dan non heme²³. Sementara itu, fortifikasi makanan biasanya melibatkan zat besi non-heme, sehingga penyerapannya akan lebih maksimal jika dikombinasikan dengan asam askorbat. Asam askorbat, yang juga dikenal sebagai Vitamin C, dapat membantu mengubah zat besi dari bentuk ferri ke bentuk besi, sehingga lebih mudah diserap oleh tubuh. Sayuran dan buah-buahan merupakan sumber yang kaya akan Vitamin C²⁴. Asam askorbat juga dapat meningkatkan penyerapan senyawa besi yang kurang larut, seperti besi fumarat dan unsur besi^{23,25}. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi diet juga mempengaruhi penyerapan fortifikasi zat besi. Sebaliknya, fortifikasi seperti NaFeEDTA akan terhambat jika konsumsinya bersamaan dengan asam fitat yang terlalu tinggi. Meskipun NaFeEDTA baik dikombinasikan dalam bahan makanan yang mengandung asam fitat, namun penyerapannya akan menurun jika asam fitat sangat tinggi²⁶. Hal ini dapat menjelaskan efek yang berbeda pada kadar hemoglobin, meskipun bahan makanan dan zat penguatnya sama.

Efektivitas fortifikasi yang bervariasi pada bahan makanan sebagian disebabkan oleh tingkat ketersediaan hayati zat fortifikasi²⁷. NaFeEDTA dan FeSO₄ pada kecap ikan, penyerapan zat besi sebesar 3,3% dan 3,1%, sedangkan ketika difortifikasi dengan kecap asin, penyerapan zat besi meningkat sebesar 6,7% dan 7,9%. Jadi dapat dilihat bahwa fortifikasi lebih tinggi ketika diberi kecap asin daripada kecap ikan²⁸. Sejauh ini, telah

diketahui bahwa NaFeEDTA cocok sebagai bahan tambahan makanan pada sereal dan kacang-kacangan yang mengandung asam fitat. Ketersediaan hayati NaFeEDTA yang ditambahkan ke beras dalam penelitian lain juga menunjukkan nilai penyerapan yang tinggi dibandingkan dengan senyawa Fe lainnya^{29,30}. Namun, kekurangannya adalah baunya yang menyengat, sehingga jika dicampur dengan nasi akan mengurangi daya terimanya²⁶. Oleh karena itu, NaFeEDTA lebih cocok untuk ditambahkan ke dalam kecap atau kecap ikan. Selain itu, NaFeEDTA juga tidak menyebabkan pengendapan peptida. Kerugiannya adalah NaFeEDTA sering kali dapat menyebabkan perubahan warna pada bahan makanan yang difortifikasi^{5,31}. Sedangkan fortifikasi makanan yang memiliki ukuran efek terendah dalam penelitian ini adalah fortifikasi pada beras¹². Hasil serupa ditemukan dalam tinjauan lain di mana fortifikasi beras dengan zat besi saja atau dalam kombinasi dengan zat gizi mikro lainnya menghasilkan sedikit atau tidak ada perubahan konsentrasi hemoglobin pada populasi yang berusia lebih dari 2 tahun³². Kajian lain menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan terhadap kadar feritin atau transferin serum. Hal ini mungkin disebabkan oleh durasi intervensi atau kurangnya fortifikasi Fe pada beras³³. Karakteristik bahan makanan yang digunakan untuk fortifikasi juga menentukan mudah atau tidaknya zat fortifikasi Fe dimasukkan. Proses fortifikasi pada tepung lebih mudah dibandingkan pada beras. Premiks mikronutrien hanya ditambahkan ke tepung selama proses penggilingan, sedangkan rafeice menggunakan biji-bijian dengan teknologi yang kompleks³⁴.

Hasil yang bervariasi dalam penelitian ini mungkin juga disebabkan oleh karakteristik subjek yang berbeda. Meskipun rentang usia antara 10-18 tahun dan ada yang di bawah dan di atas usia tersebut, namun perbedaan status gizi juga berpengaruh terhadap metabolisme zat gizi di dalam tubuh. Remaja termasuk dalam kategori usia pertumbuhan, dimana pada usia tersebut terjadi pertumbuhan dan perkembangan yang pesat³⁵. Hal ini mengakibatkan metabolisme makanan di dalam tubuh masih baik namun akan berbeda ketika status gizi berlebihan atau kekurangan. Remaja dengan obesitas cenderung mengalami gangguan homeostasis zat besi³⁶. Hal ini menjadi tantangan ke depan dalam memberikan fortifikasi makanan namun tetap memperhatikan kondisi status gizi subjek.

Kelebihan dari meta-analisis ini adalah adanya perbandingan efektivitas berbagai jenis bahan makanan yang difortifikasi Fe di negara LMIC dan UMIC. Kelemahan dari penelitian ini adalah belum dilakukannya analisis sub-kelompok berdasarkan negara dan usia partisipan karena terbatasnya jumlah penelitian yang diperoleh sehingga kurang mewakili wilayah dan keterbatasan data usia. Selain itu, bias publikasi terjadi karena pada penelitian ini semua studi menunjukkan perbedaan mean yang positif antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Tidak adanya temuan studi dengan hasil negatif mengindikasikan kurangnya pencarian studi dari berbagai sumber atau database. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan berbagai sumber database dan literatur yang bersifat *grey literature* agar bias publikasi tidak terjadi. Selain itu, untuk meminimalisir heterogenitas yang tinggi pada hasil meta analisis, penelitian

selanjutnya dapat lebih fokus pada bahan makanan tertentu seperti beras, terigu, atau kecap pada populasi tertentu. Kemudian, jika ingin mengambil cakupan bahan makanan yang lebih luas, mungkin fortifikasi yang digunakan lebih spesifik dan lebih difokuskan apakah fortifikasi tersebut hanya mengandung zat besi atau campuran dari beberapa mikromineral. Hal ini dapat memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh tentang strategi pencegahan anemia. Tingkat kepatuhan mengkonsumsi makanan yang difortifikasi juga penting untuk dilihat agar diperoleh informasi efektivitas fortifikasi makanan berdasarkan tingkat kepatuhan konsumsi.

KESIMPULAN

Fortifikasi bahan pangan dengan Fe dapat meningkatkan kadar hemoglobin pada remaja. Ukuran efek tertinggi ditemukan pada fortifikasi NaFeEDTA dalam kecap. Sedangkan effect size terendah ditemukan pada fortifikasi Fe pada beras. Efektivitas fortifikasi yang bervariasi pada bahan pangan antara lain disebabkan oleh tingkat ketersediaan hayati zat fortifikasi. Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis ini dapat menjadi acuan untuk membuat program intervensi berbasis fortifikasi pangan untuk mencegah anemia pada remaja putri di negara berkembang dan negara berpenghasilan menengah ke bawah dan menengah ke atas.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Gadjah Mada yang telah menyediakan fasilitas database untuk pencarian literatur dan semua pihak yang terlibat dalam penyusunan tinjauan sistematis dan meta-analisis ini.

KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam artikel ini. Penelitian ini tidak menerima hibah dari lembaga pendanaan mana pun baik dari sektor publik, komersial, maupun nirlaba.

KONTRIBUSI PENULIS

UK: merumuskan desain penelitian, mencari artikel, menyaring artikel, menganalisis data, menulis-review, dan mengedit; NMPKD: membantu dalam mencari artikel, menyaring artikel, dan menilai artikel; LPP: melakukan supervisi artikel dari awal desain penelitian, pencarian, penyaringan, penilaian, penulisan, dan pengeditan.

REFERENSI

1. Global Health Metrics (2019). Anaemia - Level 1 Impairment. *Lancet* **396**, S208-209 (2020). <https://www.healthdata.org/>
2. Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A. & Brookes, M. J. Iron Deficiency Anaemia: Pathophysiology, Assessment, Practical Management. *BMJ Open Gastroenterol.* **9**, e000759 (2022). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>
3. Warner MJ, K. M. *Iron Deficiency Anemia*. (In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;; 2023).
4. Eberwein, J. D. *et al.* An Investment Framework for Nutrition in Kenya. *An Investment Framework for Nutrition in Kenya* at <https://doi.org/10.1596/26282> (2016).
5. Kaur, N., Agarwal, A. & Sabharwal, M. Food Fortification Strategies to Deliver Nutrients for The Management of Iron Deficiency Anaemia. *Curr. Res. Food Sci.* **5**, 2094–2107 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.10.020>
6. De-Regil, L. M., Suchdev, P. S., Vist, G. E., Walleser, S. & Peña-Rosas, J. P. Home Fortification of Foods with Multiple Micronutrient Powders for Health and Nutrition in Children Under Two Years of Age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD008959 at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008959.pub2> (2011).
7. Hurrell, R. F. Iron Fortification Practices and Implications for Iron Addition to Salt. *J. Nutr.* **151**, 3S-14S (2021). <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa175>
8. Sadighi, J., Nedjat, S. & Rostami, R. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public Health Nutr.* **22**, 3465–3484 (2019). <https://doi.org/10.1017/S1368980019002179>
9. West SL, Gartlehner G, Mansfield AJ, *et al.* *Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity [Internet]*. (Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2010). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53310/>
10. Lakshmi, E., Easwaran, P. & Saraswathy, E. An Intervention Study to Combat Iron Deficiency Anaemia in Adolescent Girls - Food Fortification Strategy. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia* **13**, 1141–1146 (2016). <https://doi.org/10.13005/bbra/2144>
11. Lannotti, L. *et al.* Fortified Snack Reduced Anemia in Rural School-Aged Children of Haiti: A Cluster-Randomized, Controlled Trial. *PLoS One* **11**, e0168121 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168121>
12. Perignon, M. *et al.* Impact of Multi-Micronutrient Fortified Rice on Hemoglobin, Iron and Vitamin A Status of Cambodian Schoolchildren: a Double-Blind Cluster-Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **8**, 29 (2016). <https://doi.org/10.3390/nu8010029>
13. Muthayya, S. *et al.* Iron Fortification of Whole Wheat Flour Reduces Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia and Increases Body Iron Stores in Indian School-Aged Children 1-4. *J. Nutr.* **142**, 1997–2003 (2012). <https://doi.org/10.3945/jn.111.155135>
14. Miglioranza, L. H. S. *et al.* Effectiveness of Fortification of Corn Flour-Derived Products with Hydrogen-Reduced Elemental Iron on Iron-Deficiency Anaemia in Children and Adolescents in Southern Brazil. *Public Health Nutr.* **12**, 244–248 (2009).

- <https://doi.org/10.1017/S1368980008003704>
15. Longfils, P. *et al.* A Comparative Intervention Trial on Fish Sauce Fortified with NaFe-EDTA and FeSO₄+citrate in Iron Deficiency Anemic School Children in Kampot, Cambodia. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **17**, 250–7 (2008). <https://doi.org/10.6133/apjcn.2008.17.2.10>
 16. Ziauddin Hyder, S. M. *et al.* A Multiple-Micronutrient-Fortified Beverage Affects Hemoglobin, Iron, and Vitamin A Status and Growth in Adolescent Girls in Rural Bangladesh. *J. Nutr.* **137**, 2147–2153 (2007). <https://doi.org/10.1093/jn/137.9.2147>
 17. Sun, J. *et al.* Effects of Wheat Flour Fortified with Different Iron Fortificants on Iron Status and Anemia Prevalence in Iron Deficient Anemic Students in Northern China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **16**, 116–121 (2007). <https://doi.org/10.6133/apjcn.2007.16.1.15>
 18. Scrimshaw, N. S. & Gleason, G. R. Commentary on “Studies on the Effectiveness of Nafeedta-Fortified Soy Sauce in Controlling Iron Deficiency: A Population-Based Intervention Trial”. *Food Nutr. Bull.* **26**, 187–189 (2005). <https://doi.org/10.1177/156482650502600202>
 19. Huo, J. *et al.* Therapeutic Effects of NaFeEDTA-Fortified Soy Sauce in Anaemic Children in China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **11**, 123–127 (2002). <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2002.00277.x>
 20. Athe, R., Dwivedi, R., Pati, S., Mazumder, A. & Banset, U. Meta-Analysis Approach on Iron Fortification and Its Effect on Pregnancy and Its Outcome Through Randomized, Controlled Trials. *J. Fam. Med. Prim. Care* **9**, 513 (2020). https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_817_19
 21. Liberal, A., Pinela, J., Vívar-Quintana, A. M., Ferreira, I. C. F. R. & Barros, L. Fighting Iron-Deficiency Anemia: Innovations in Food Fortificants and Biofortification Strategies. *Foods* **9**, 1871 (2020). <https://doi.org/10.3390/foods9121871>
 22. Shubham, K. *et al.* Iron Deficiency Anemia: A Comprehensive Review on Iron Absorption, Bioavailability and Emerging Food Fortification Approaches. *Trends Food Sci. Technol.* **99**, 58–75 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>
 23. Piskin, E., Cianciosi, D., Gulec, S., Tomas, M. & Capanoglu, E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega* **7**, 20441–20456 (2022). <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>
 24. Yin, X. *et al.* Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology. *Antioxidants* **11**, 153 (2022). <https://doi.org/10.3390/antiox11010153>
 25. Sabatier, M. *et al.* Impact of Ascorbic Acid on the In Vitro Iron Bioavailability of a Casein-Based Iron Fortificant. *Nutrients* vol. 12 at <https://doi.org/10.3390/nu12092776> (2020).
 26. Teucher, Olivares & Cori. Enhancers of Iron Absorption: Ascorbic Acid and other Organic Acids. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **74**, 403–419 (2004). <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.6.403>
 27. Degerud, E. M., Manger, M. S., Strand, T. A. & Dierkes, J. Bioavailability of Iron, Vitamin A, Zinc, and Folic Acid when Added to Condiments and Seasonings. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1357**, 29–42 (2015). <https://doi.org/10.1111/nyas.12947>
 28. Fidler, M. C., Davidsson, L., Walczyk, T. & Hurrell, R. F. Iron Absorption from Fish Sauce and Soy Sauce Fortified with Sodium Iron EDTA. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, 274–278 (2003). <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.274>
 29. Trinidad, T. P. *et al.* The Effect of Different Iron Fortificants on Iron Absorption from Iron-Fortified Rice. *Food Nutr. Bull.* **23**, 203–208 (2002). <https://doi.org/10.1177/15648265020233S140>
 30. Hackl, L. S. *et al.* Micronutrient-Fortified Rice can be a Significant Source of Dietary Bioavailable Iron in Schoolchildren from Rural Ghana. *Sci. Adv.* **5**, eaau0790 (2019). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau0790>
 31. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Group of Experts [Meeting Held in Geneva from 11 to 15 October 1971]. at <https://iris.who.int/handle/10665/40977> (2006).
 32. Peña-Rosas, J. P. *et al.* Fortification of Rice with Vitamins and Minerals for Addressing Micronutrient Malnutrition. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, (2019). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009902.pub2>
 33. Ramaswamy, G. *et al.* Effect of Iron-Fortified Rice on the Hemoglobin Level of The Individuals Aged more than Six Months: A Meta-Analysis of Controlled Trials. *J. Fam. Med. Prim. Care* **11**, 7527–7536 (2022). https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_409_22
 34. Piccoli, N. B. *et al.* Rice Fortification: Its Potential for Improving Micronutrient Intake and Steps Required for Implementation at Scale. *Food Nutr. Bull.* **33**, 360–372 (2012). <https://doi.org/10.1177/15648265120334s312>
 35. Viner RM, Allen NB, P. G. *Puberty, Developmental Processes, and Health Interventions.* (The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525269/> doi: 10.1596/978-1-4648-0423-6_ch9
 36. González-Domínguez, Á. *et al.* Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 5529 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21155529>