

**“HEPSIDIN”
PERANANNYA DALAM HOMEOSTASIS
BESI DAN SEBAGAI BIOMARKER
ANEMIA**

**Penulis:
Putri Engla Pasalina, S.ST, M.Keb**



GET PRESS INDONESIA

**“HEPSIDIN”
PERANANNYA DALAM HOMEOSTASIS BESI DAN SEBAGAI
BIOMARKER ANEMIA**

Penulis : Putri Engla Pasalina, S.ST, M.Keb

ISBN :

Editor : Oktavianis, M.Biomed.

Penyunting: Mila Sari, M.Si.

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd.

Penerbit: GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi:

Jl. Palarik RT 01 RW 06, Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah, Padang, Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul “Hepsidin, Peranannya Dalam Homeostasis Besi dan Sebagai Biomarker Anemia” dapat diselesaikan. Buku ini berisikan bahasan tentang Konsep Hepsidin, Metabolisme Besi, Homeostasis Besi dan Peranan Hepsidin, Konsep Anemia, Konsep Biomarker dan Potensi Hepsidin Sebagai Biomarker Anemia.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, Juli 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL.....	vi
BAB 1 KONSEP HEPSIDIN	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Definisi Hepsidin	1
1.3 Struktur Hepsidin.....	2
1.4 Fungsi Hepsidin	3
1.6 Patofisiologi Regulasi Hepsidin.....	9
1.7 Regulator Positif Hepsidin.....	14
1.8 Regulator Negatif Hepsidin	24
1.9 Mediator Lain dari Regulasi <i>Hamp</i>	33
1.10 Batasan Kadar Hepsidin.....	34
BAB 2 METABOLISME BESI	37
2.1 Pendahuluan	37
2.2 Protein yang terlibat dalam Metabolisme Besi	38
2.3 Protein Pengatur Zat Besi	38
2.4 Zat Besi di Tubuh.....	39
2.5 Pemain Kunci dalam Metabolisme Besi	41
2.6 Proses Metabolisme Besi	44
2.7 Peredaran Besi	47
2.8 Penyerapan Zat Besi di Usus.....	49
2.9 Ekspor Besi di Usus	52

2.10 Transportasi dan Impor Besi	52
2.11. Penyimpanan Besi Intraseluler	55
2.12 Ketidakseimbangan Zat Besi – Sumber berbagai Patologi	56
BAB 3 HOMEOTASIS BESI DAN PERANAN HEPSIDIN	59
3.1 Pendahuluan.....	59
3.2 Definisi Homeostasis besi	60
3.3 Homeostasis Besi Sistemik	60
3.4 Homeostasis Zat +Besi Seluler	61
3.5 Peranan Hepsidin Dalam Homeostasis Besi Secara Umum	64
3.6 Hepsidin Sebagai Pengatur Zat Besi Sistemik.....	66
3.7 Sumbu Hepsidin-Ferroportin Dalam Pengaturan Homeostasis Besi Sistemik	70
BAB 4 KONSEP ANEMIA	77
4.2 Definisi dan Batasan Anemia	78
4.3 Etiologi Anemia	82
4.4 Epidemiologi Anemia.....	85
4.5 Patofisiologi Anemia	86
4.6 Diagnosis Anemia	91
4.7 Dampak Anemia	96
BAB 5 KONSEP BIOMARKER.....	99
5.1 Pendahuluan.....	99
5.2 Definisi Biomarker	100
5.3 Kegunaan Biomarker	101
5.4 Uji Biomarker Agar Memenuhi Syarat.....	102

BAB 6 POTENSI HEPSIDIN SEBAGAI BIOMARKER	
ANEMIA	105
6.1 Pendahuluan	105
6.2 Gambaran Hepsidin Pada Kondisi Fisiologis dan Patologis.....	105
6.3 Gangguan Kelebihan Zat Besi Karena Kekurangan Hepsidin Atau Resistensi Terhadap Hepsidin.....	107
6.3 Gangguan Pembatasan Zat Besi Karena Kelebihan Hepsidin Atau Kekurangan Ferroportin	110
6.4 Penggunaan Hepsidin Untuk Diagnostik	114
DAFTAR PUSTAKA	118
BIODATA PENULIS.....	122
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Struktur hepsidin	3
Gambar 1. 2. Mekanisme yang terlibat dalam regulasi sintesis hepcidin.....	7
Gambar 1. 3. Pengatur positif dan negatif hepsidin	32
Gambar 2. 1. Metabolisme Besi.....	40
Gambar 2. 2. Pemain Kunci Metabolisme Besi.	42
Gambar 2. 3. Siklus zat besi.....	48
Gambar 2. 4. Pengaturan penyerapan dan ekspor zat besi oleh enterosit.....	50
Gambar 3. 1. Homeostasis zat besi seluler.....	63
Gambar 3. 2. Mekanisme absorpsi besi di intestinal pada kondisi kadar serum besi yang rendah dan besi serum yang tinggi.....	65
Gambar 3. 3. Peran hepsidin pada homeostasis besi normal	66
Gambar 3. 4. Hepsidin, pengatur utama penyerapan dan sekresi zat besi.	67
Gambar 3. 5. Pengaturan hepsidin dan homeostasis zat besi.	69
Gambar 3. 6. Pengaturan homeostasis zat besi sistemik oleh hepsidin dan ferroportin.....	74
Gambar 6. 1. Hepsidin dalam Kondisi Fisiologis dan Patologis.	106

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1. Protein yang terlibat dalam pengangkutan besi dan regulasi hepsidin.....	7
Tabel 1. 2. Mekanisme Molekuler Regulasi Hepsidin	10
Tabel 1. 3. Rentang Kadar Hepsidin per 5 Tahun Kelompok Usia pada Populasi Sehat.....	35
Tabel 4. 1. Kadar hemoglobin pada setiap populasi.....	80
Tabel 4. 2. Penyebab Anemia dan Klasifikasinya	85
Tabel 4. 3. Penyebab Umum dan Klasifikasi Anemia	91
Tabel 6. 1. Pengaturan dan disregulasi hepsidin dalam kondisi fisiologis dan patologis.....	115

BAB 1

KONSEP HEPSIDIN

1.1 Pendahuluan

Uji kadar besi adalah salah satu metode awal untuk mengidentifikasi anemia. Diantaranya uji kadar feritin serum, soluble transferrin receptor (sTfR), dan indeks tambahan seperti saturasi transferrin dan kadar transferrin. Namun, masing-masing uji tersebut memiliki keterbatasan: kadar ferritin meningkat pada pasien dengan koeksistensi peradangan, dan kadar sTfR dipengaruhi oleh aktivitas eritropoietik (Pasalina & Faisal, 2021; Pasricha et al., 2011).

Hepsidin, suatu parameter baru yang dapat mendeteksi anemia, ditemukan pada tahun 2004. Pengukuran hepsidin dapat digunakan untuk diagnosis anemia penyakit kronis dan inflamasi, anemia yang berhubungan dengan penyakit ginjal kronis dan hemodialisis, hemochromatosis genetik, dan anemia defisiensi besi. Pengukuran hepsidin dapat menjadi tes yang bermanfaat untuk membedakan anemia kronis (ACD) dan anemia kekurangan mangan (IDA). Selain itu, karena hepsidin ditemukan pada urin, pemeriksaan anemia dapat dilakukan pada media urin tanpa perlu melakukan prosedur invasif yang memerlukan pengambilan darah (Kwapisz et al., 2009; Pasricha et al., 2011).

1.2 Definisi Hepsidin

Hepsidin berasal dari kata “hep” dan “cidin”. “Hep” berarti tempat sintesis di hepatosit dan “cidin” yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba secara invitro. Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Studi

selanjutnya pada tikus memberikan informasi lengkap dari struktur, fungsi, dan regulasi hepsidin. Awalnya hepsidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai Liver-Expressed Anti-microbial Peptide (LEAP-1), selanjutnya diisolasi dari urin manusia dan diberi nama Hepatic Antimicrobial Peptide (HAMP). (Kwapisz et al., 2009; Rishi et al., 2015)

Hepsidin adalah hormon kunci yang terlibat dalam pengendalian homeostasis besi di tubuh. Hepsidin merupakan pengatur utama homeostasis besi sistemik, sangat mempengaruhi produksi eritrosit. Kadar hepsidin yang tinggi menghalangi penyerapan zat besi di usus dan daur ulang zat besi makrofag, menyebabkan eritropoiesis terbatas zat besi dan anemia. Tingkat hepsidin yang rendah mendukung pasokan zat besi sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin dan produksi sel darah merah (Pagani et al., 2019)

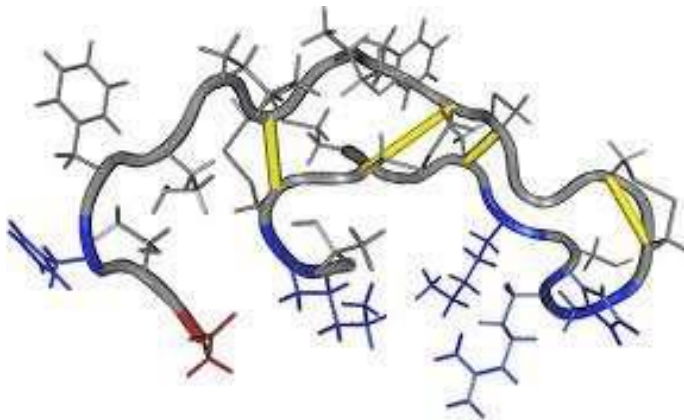
Hepsidin adalah hormon peptida yang dikode oleh gen *Hepcidin Antimicrobial Peptide (HAMP)*, yang mengontrol kadar zat besi sistemik dengan menghambat penyerapan zat besi usus dan daur ulang zat besi (Pasricha et al., 2017). Hepsidin adalah hormon peptida 25 asam amino yang menghambat masuknya zat besi ke dalam kompartemen plasma dari tiga sumber utama zat besi: penyerapan makanan di duodenum, pelepasan zat besi daur ulang dari makrofag, dan pelepasan zat besi yang disimpan dari hepatosit. (Tomas Ganz, Ph.D., M.D. and Elizabeta Nemeth et al., 2014)

1.3 Struktur Hepsidin

Gen hepsidin manusia (HAMP) terletak pada kromosom 19q13.1. Panjangnya 2637 pasangan basa dan terdiri dari tiga ekson dan dua intron. Gen ini mengandung situs pengikatan untuk faktor pengatur seperti HNF3 β , C/EBP β dan NF- κ B. [21]. HAMP mengkodekan prekursor hepsidin – preprohepsidin, yang merupakan protein 84 asam amino yang terdiri dari peptida pemimpin 24 aa di N-terminal, proregion 35 aa, dan peptida matang 20 atau 25 aa di C-terminal. Preprohepsidin dibelah

menjadi 60 aa prohepsidin yang selanjutnya diproses di terminal amino dan menghasilkan hepsidin. (Kwapisz et al., 2009)

Ada tiga bentuk hepsidin: peptida 25 aa, 22 aa, dan 20 aa. Ketiga bentuk tersebut dapat dideteksi dalam urin, tetapi hanya hepsidin-25 dan hepsidin-20 yang terdapat dalam serum manusia. Struktur hepsidin-25, yang merupakan bentuk utama hepsidin, mengandung delapan residu sistein yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Analisis struktur hepsidin dengan spektroskopi NMR menunjukkan bahwa peptida ini membentuk jepit rambut sederhana yang distabilkan oleh empat ikatan disulfida antara dua untai anti-paralel. Jembatan disulfida visinal yang tidak biasa ditemukan pada belokan jepit rambut mungkin memainkan peran fungsional yang signifikan (Kwapisz et al., 2009)



Gambar 1. 1. Struktur hepsidin (Elnabaheen, EM, 2017)

1.4 Fungsi Hepsidin

Hepsidin mengatur secara negatif aliran besi terutama yang memasuki kompartemen plasma yang terdiri dari penyerapan zat besi makanan di duodenum, pelepasan zat besi daur ulang dari makrofag, dan pelepasan simpanan zat besi dari

hepatosit. Zat besi dan hepsidin saling mengatur melalui putaran umpan balik endokrin klasik. Ketika zat besi berlimpah, lebih banyak hepsidin diproduksi oleh hepatosit, membatasi penyerapan zat besi lebih lanjut dan pelepasan zat besi dari simpanan. Ketika zat besi dalam kondisi kurang, hepatosit memproduksi lebih sedikit hepsidin, sehingga menghasilkan lebih banyak zat besi memasuki plasma. Bentuk spesifik zat besi yang meningkatkan sintesis hepsidin meliputi transferin plasma berbeda dan simpanan besi di hepatosit (Nemeth & Ganz, 2023).

Selain regulasi oleh zat besi ekstraseluler dan hepatik, hepsidin juga diatur secara homeostatis oleh kebutuhan eritropoietik akan zat besi, serta selama kehamilan untuk memenuhi peningkatan kebutuhan zat besi ibu dan janin. Selama eritropoiesis aktif, produksi hepsidin ditekan, sehingga meningkatkan ketersediaan zat besi untuk sintesis hemoglobin. Penekan eritropoietik utama hepsidin (faktor eritroid) adalah eritroferon, hormon yang disekresikan oleh eritroblas yang distimulasi eritropoietin dan bekerja pada hati untuk menurunkan produksi hepsidin. Selama trimester kedua dan ketiga kehamilan, hepsidin sangat ditekan, memungkinkan peningkatan mobilisasi zat besi untuk perkembangan janin dan perluasan jumlah eritrosit ibu. Sinyal penekan kemungkinan berasal dari plasenta tetapi belum dikarakterisasi secara molekuler. (Nemeth & Ganz, 2023).

Fungsi lain hepsidin adalah sebagai mediator imunitas bawaan, konsisten dengan kemungkinan asal usul evolusinya sebagai peptida antimikroba. Selama infeksi dan kejadian inflamasi lainnya, produksi hepsidin dirangsang oleh interleukin (IL)-6 dan sitokin lainnya. Peningkatan konsentrasi hepsidin menyebabkan retensi zat besi dalam makrofag, yang menangkai peningkatan daur ulang zat besi dari jaringan yang rusak selama infeksi. Memperlambat masuknya zat besi ke dalam plasma dan cairan ekstraseluler memungkinkan transferin untuk menyapu NTBI, spesies zat besi yang sangat mudah diserap oleh bakteri gram negatif dan mikroba lainnya serta merangsang pertumbuhannya yang cepat. (Nemeth & Ganz, 2023)

Sel kardiomyosit, sel dendritik, dan keratinosit yang juga mengekspresikan mRNA hepsidin, memiliki autokrin dan

parakrin yang berpengaruh pada distribusi zat besi lokal. Hepsidin kardiomyosit tampaknya mempertahankan zat besi dasar homeostasis jantung, dan hepsidin sel keratinosit dan dendritik memfasilitasi respons lokal terhadap infeksi dan peradangan (Nemeth & Ganz, 2023).

1.5 Sintesis, Sekresi dan Ekspresi Gen Hepsidin

Hepsidin diproduksi terutama oleh hepatosit. Jaringan dan sel lain telah terbukti mengekspresikan hepsidin, meskipun dalam tingkat yang jauh lebih kecil. (Collins et al., 2008) Jenis sel seperti kardiomyosit, sel dendritik, dan keratinosit juga mengekspresikan mRNA hepsidin, dan sumber hepsidin ini memiliki autokrin dan parakrin yang berpengaruh pada distribusi zat besi lokal. (Nemeth & Ganz, 2023). Biosintesis autokrin hepsidin telah terbukti meningkatkan retensi zat besi dan menurunkan ekspresi ferroportin dalam monosit dan makrofag (Collins et al., 2008)

Hati manusia awalnya mensintesis hepsidin sebagai preprohepsidin yang terdiri dari 84 asam amino. Asam amino pertama dari preprohepsidin mengandung sinyal penargetan retikulum endoplasma yang dibelah untuk menghasilkan prohepsidin. Pembelahan enzimatik lebih lanjut dari prohepsidin menghasilkan hepsidin yang terdiri dari 25 asam amino bioaktif. Hepsidin bioaktif dilepaskan ke dalam plasma dan diekskresikan ke dalam urin. Kadar hepsidin urin meningkat tajam setelah pemberian suplemen zat besi oral dan meningkat 50 hingga 1000 kali lipat pada pasien dengan kelebihan zat besi sekunder. (Collins et al., 2008)

Produksi hepsidin dikendalikan dengan berbagai metode. Hati sering kali memproduksi peptida sebagai respons terhadap berbagai penyebab. Peradangan menyebabkan lebih banyak zat besi intraseluler dan ekstraseluler disimpan, yang meningkatkan kadar hepsidin dalam darah. Sebaliknya bila kebutuhan zat besi tinggi, seperti peningkatan eritropoiesis, maka kadar hepsidin menjadi rendah. Hepsidin memperoleh kembali produksi zat

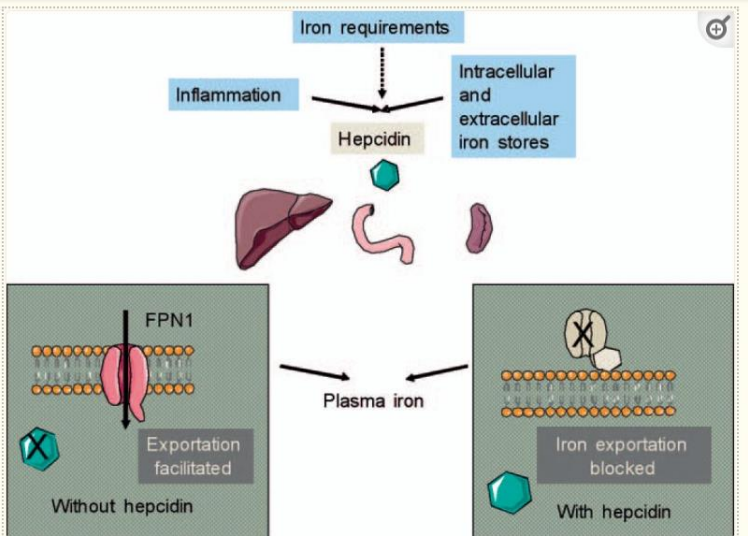
besi dari hepatosit, makrofag dari ferroportin (FPN1). (Adilah et al., 2023)

Ekspresi hepsidin diatur oleh status zat besi, dorongan eritropoietik, hipoksia, dan peradangan. Akumulasi zat besi di hati menstimulasi sinyal protein morfogenetik tulang-6 (BMP6), yang memungkinkan respons homeostatis terhadap pemuatan zat besi dengan menginduksi ekspresi hepsidin melalui faktor transkripsi SMAD3–5. Sitokin inflamasi seperti interleukin-6 meningkatkan kadar hepsidin melalui aktivasi STAT36 (Pasricha et al., 2017)

Beberapa sinyal yang mencerminkan penyimpanan dan konsentrasi zat besi sistemik, aktivitas eritropoietik dan pertahanan host untuk mengatur produksi hepsidin, sehingga memengaruhi homeostasis zat besi. Hepatosit telah berevolusi sebagai produsen utama hormon hepsidin, mungkin karena lokasinya di atas sistem vena porta yang menyalurkan zat besi yang diserap di usus, karena keterlibatannya dalam penyimpanan zat besi, atau karena kedekatannya dengan sel Kupffer yang merasakan patogen dan mendaur ulang eritrosit. Produksi hepsidin diatur oleh zat besi, sehingga lebih banyak hepsidin diproduksi oleh hepatosit ketika zat besi melimpah, membatasi penyerapan dan pelepasan zat besi lebih lanjut dari penyimpanan. Bila tubuh kekurangan zat besi, hepatosit memproduksi lebih sedikit atau tidak sama sekali hepsidin, sehingga lebih banyak zat besi yang masuk ke dalam plasma. Baik transferin plasma diferik maupun zat besi yang tersimpan dalam hepatosit dapat merangsang sintesis hepsidin, melalui mekanisme yang berbeda. (Tomas Ganz, Ph.D., M.D. and Elizabeta Nemeth et al., 2014)

Hepsidin dikode oleh gen *Hepcidin Antimicrobial Peptide (HAMP)* yang terletak pada kromosom 19q13. Ekspresi gen HAMP, 19q13 juga ditemukan pada tikus, babi, burung dan ikan. Ekspresi gen HAMP terdeteksi terutama di hati, tetapi juga di jantung, otak, paru-paru, kelenjar prostat, amandel, kelenjar ludah dan trakea. (Kwapisz et al., 2009). Hepsidin ditemukan dalam darah dalam bentuk matang dan pro-hormon

(Prohepsidin). Prohepsidin secara selektif berikatan dengan STAT3 pada promotor gen HAMP, diduga bahwa prohepsidin mempengaruhi ekspresi gennya sendiri, yang menunjukkan adanya loop autoregulasi gen hepsidin (Adilah et al., 2023)



Gambar 1. 2. Mekanisme yang terlibat dalam regulasi sintesis hepcidin. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Hepsidin terutama diproduksi oleh hati, sebagai respons terhadap berbagai mekanisme berbeda. Dengan adanya peradangan serta dalam situasi dengan peningkatan simpanan zat besi intraseluler dan ekstraseluler, konsentrasi hepcidin meningkat. Sebaliknya, ketika kebutuhan zat besi tinggi, seperti pada peningkatan eritropoiesis, kadar hepcidin menjadi rendah. Hepsidin menghalangi ekspor besi dari hepatosit, makrofag, dan juga dari enterosit, dengan mengikat ferroportin (FPN1) yang memungkinkan internalisasi dan degradasi (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Tabel 1. 1. Protein yang terlibat dalam pengangkutan besi dan regulasi hepsidin(Collins et al., 2008)

Protein	Properti	Peranan dan Kaitan dengan Hepsidin
Ferroportin	Protein transmembran	Reseptor hepsidin dan pengekspor zat besi
HFE	Mutasi titik tunggal bertanggung jawab atas sebagian besar kelebihan zat besi	Mutasi pada HFE dikaitkan dengan produksi hepsidin yang rendah; fungsi pastinya tidak diketahui
Reseptor transferin 2 (TfR2)	Homolog dengan TfR1; banyak diekspresikan di hati	Dapat merasakan tingkat zat besi plasma melalui HFE
BMP6	Anggota superfamili TGF β sitokin; ekspresinya diinduksi oleh zat besi	Mengikat reseptor BMP I dan II, menginduksi fosforilasi protein SMAD
HJV	Protein yang terikat membran dan larut	Berfungsi sebagai koreseptor BMP untuk mengaktifkan SMAD
SMAD (Small Madness)	Mediator seluler aktivasi transkripsi	SMAD yang diaktifkan menginduksi transkripsi hepsidin
JAK	Terlibat dalam jalur pensinyalan yang mengatur pengangkutan ferroportin; respons transkripsi	Dapat memfosforilasi ferroportin; mengaktifkan STAT3 ¹ sebagai respons terhadap IL-6
STATS 3	Mediator seluler aktivasi transkripsi	STAT3 yang diaktifkan menginduksi transkripsi hepsidin

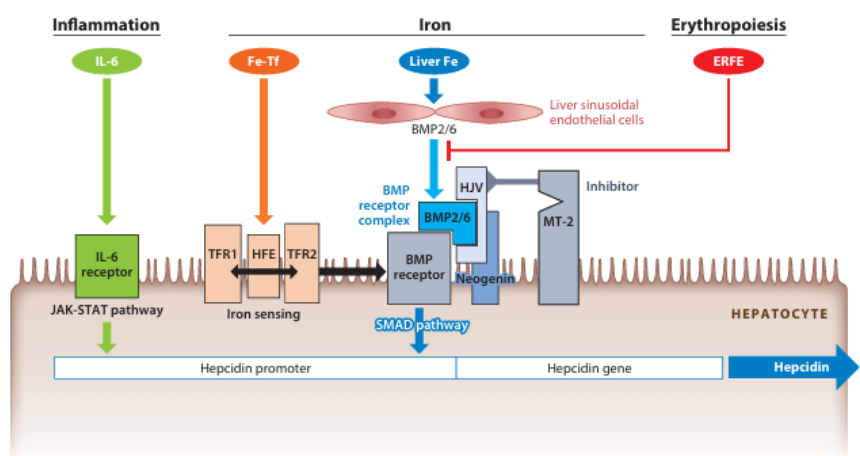
1.6 Patofisiologi Regulasi Hepsidin

1.6.1 Zat Besi Mengatur Transkripsi Hepsidin Di Hepatosit

Seperti hormon lainnya, hepsidin diatur secara umpan balik oleh zat yang konsentrasinya dikontrol oleh hepsidin, yaitu zat besi. Baik zat besi ekstraseluler, dalam bentuk transferin-besi, dan zat besi hepatik intraseluler mengatur sintesis hepsidin, meskipun mekanisme penginderaan zat besi intraseluler masih belum diketahui. Kedua mekanisme penginderaan tersebut bertemu pada jalur *Bone Morphogenetic Protein (BMP)* untuk meningkatkan transkripsi. Jalur BMP mengatur banyak proses, termasuk morfogenesis embrionik, perkembangan dan remodeling tulang, dan perbaikan jaringan. (Nemeth & Ganz, 2023)

Pada hepatosit, reseptor BMP ALK2 dan -3, serta ligan BMP2 dan -6, terbukti secara spesifik mengatur hepsidin, bersama dengan koreseptor yang berlabuh di membran, hemojuvelin. Pengikatan ligan BMP ke reseptor mengaktifkan fosforilasi SMAD 1/5/8 dan meningkatkan transkripsi hepsidin. Aktivitas jalur BMP menetapkan garis dasar hepsidin dan selanjutnya dimodulasi oleh konsentrasi zat besi. Dua reseptor transferin, TFR1 dan TFR2, bersama dengan protein membran HFE (yang berinteraksi dengan kedua reseptor), berfungsi sebagai sensor zat besi ekstraseluler (transferin diferik). Interaksi HFE dengan TFR1 dimodulasi oleh holotransferin: Saat HFE dan holotransferin mengikat ke situs yang tumpang tindih pada TFR1, peningkatan konsentrasi holotransferin menggantikan HFE dari asosiasinya dengan TFR1. HFE kemudian diperkirakan berinteraksi dengan reseptor BMP ALK3 dan menstabilkannya, sehingga mempotensiasi pensinyalan BMP. Pengikatan holotransferin ke TFR2 mencegah degradasi TFR2 dan juga dapat meningkatkan interaksi TFR2 dengan reseptor BMP. Interaksi struktural yang memungkinkan sensor zat besi untuk mendorong pensinyalan BMP dan transkripsi hepsidin masih harus dijelaskan (Nemeth & Ganz, 2023).

Setidaknya dua jenis sel yang berbeda di hati diperlukan untuk regulasi hepsidin normal. Sel endotel sinusoidal berfungsi sebagai sumber BMP2 dan BMP6, yang diperlukan untuk regulasi hepsidin di hepatosit yang terletak di ruang sempit Disse (Gambar 2.1). Selain respons terhadap holotransferrin, hepatosit juga dapat meningkatkan sintesis hepsidin sebagai respons terhadap zat besi intraseluler yang tersimpan. Mekanismenya tidak diketahui, tetapi ekspresi BMP6 terbukti berkorelasi positif dengan pemuatan zat besi, yang menunjukkan bahwa konsentrasi BMP6 dapat mencerminkan kadar zat besi intraseluler hepatosit atau sel endotel sinusoidal (Nemeth & Ganz, 2023)



Tabel 1. 2. Mekanisme Molekuler Regulasi Hepsidin (Nemeth & Ganz, 2023)

Zat besi mengatur hepsidin melalui dua mekanisme yang berbeda. Zat besi ekstraseluler dalam bentuk holotransferrin (Fe-Tf) dirasakan oleh dua reseptor transferin (TFR1 dan TFR2). Pengikatan Fe-Tf ke reseptornya mendorong interaksi protein hemokromatosis (HFE) dengan TFR2 alih-alih TFR1, dan kompleks HFE/TFR2 kemudian membuat reseptor protein morfogenetik tulang (BMP) peka terhadap ligannya BMP2 dan-6 atau heterodimer BMP2/6. HFE juga dapat secara langsung

menstabilkan reseptor BMP dengan mencegah ubiquitinasi. Hemojuvelin (HJV), koreseptor BMP yang terhubung dengan membran, memperkuat aktivasi reseptor BMP. Setelah diaktifkan, reseptor BMP memulai pensinyalan SMAD, yang meningkatkan transkripsi hepsidin. Peningkatan zat besi intraseluler di hati meningkatkan produksi BMP6 dan-2 oleh sel endotel sinusoid hati, yang akhirnya menyebabkan aktivasi reseptor BMP pada hepatosit. Dalam kondisi zat besi rendah, konsentrasi Fe-Tf rendah dan zat besi intraseluler rendah menyebabkan penurunan pensinyalan jalur BMP dan penurunan ekspresi mRNA hepsidin. Lebih jauh, protease matriptase-2 (MT-2) distabilkan dalam kondisi zat besi rendah dan menghambat serta membelah HJV dan molekul lain dari jalur BMP, sehingga semakin menurunkan pensinyalan SMAD. Kiri: Peradangan merangsang produksi hepsidin dengan meningkatkan transkripsi hepsidin melalui jalur interleukin (IL)-6-JAK-STAT. Kanan: Aktivasi eritropoiesis menyebabkan peningkatan produksi eritroferon (ERFE) oleh eritroblas. ERFE kemudian menghambat sinyal BMP dengan mengikat BMP2/6 dan mengganggu interaksinya dengan reseptor BMP, sehingga menurunkan hepsidin dan membuat lebih banyak zat besi tersedia untuk eritropoiesis. (Nemeth & Ganz, 2023)

1.6.2 Aktivitas Eritropoietik Menekan Sintesis Hepsidin Melalui Eritroferon

Prekursor eritropoietik di sumsum tulang merupakan konsumen utama zat besi dari holotransferin. Secara tepat, perluasan populasi prekursor eritroid, seperti setelah pendarahan atau pemberian eritropoietin, menekan hepsidin melalui mediator yang dilepaskan oleh sumsum tulang. Penelitian selama dekade terakhir telah mengidentifikasi eritroferon sebagai faktor eritroid utama yang memediasi penekanan hepsidin sebagai respons terhadap pendarahan atau eritropoietin eksogen. Mekanisme homeostatis dapat menjadi patologis pada penyakit dengan eritropoiesis yang tidak efektif, di mana prekursor eritrosit berkembang pesat tetapi mengalami apoptosis daripada menjadi eritrosit. Mekanisme ini, yang

sebagian dimediasi oleh eritroferron, bertanggung jawab atas rendahnya hepsidin pada β -thalassemia. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa eritroferrone menekan transkripsi hepsidin dengan mengganggu pensinyalan BMP, mungkin di ruang Disse tempat eritroferrone dapat berinteraksi dengan BMP2 dan-6 dan mengganggu aksesnya ke reseptor BMP (Gambar 2.1) (Nemeth & Ganz, 2023)

Namun, mekanisme lain juga dapat berkontribusi terhadap penekanan hepsidin setelah stimulasi eritropoietik. Salah satu mekanisme alternatif tersebut adalah peningkatan ekspresi TFR1 yang bergantung pada eritropoietin pada eritroblas, yang menyebabkan penipisan cepat dari plasma ligan pilihannya, transferin diferik. Karena transferin diferik juga merangsang transkripsi hepsidin melalui reseptor transferin TFR1 dan TFR2 pada hepatosit, penipisan transferin diferik diharapkan dapat menurunkan sekresi hepsidin dengan mengurangi pensinyalan SMAD (Nemeth & Ganz, 2023)

1.6.3 Penekanan Hepsidin Selama Kehamilan Sangat Penting untuk Perkembangan Embrionik Normal

Selama trimester kedua dan ketiga kehamilan manusia, sejumlah besar zat besi harus dimobilisasi untuk mendukung pertumbuhan janin dan eritropoiesis serta untuk memperbanyak eritrosit ibu. Hal ini tampaknya dicapai melalui penekanan fisiologis produksi hepsidin, mungkin oleh hormon plasenta yang belum diketahui. Peningkatan aktivitas hepsidin ibu yang tidak tepat pada kehamilan tikus menyebabkan hasil janin yang buruk, termasuk anemia defisiensi besi pada embrio dan penurunan berat embrio. Pada kehamilan manusia, peningkatan hepsidin ibu dikaitkan dengan berat badan lahir sangat rendah dengan odd ratio 3 (Nemeth & Ganz, 2023)

1.6.4 Peradangan Meningkatkan Sintesis Hepsidin Melalui IL-6 dan Mediator Lainnya

Produksi hepsidin meningkat selama infeksi dan penyakit inflamasi sistemik, yang mencerminkan peran hepsidin sebagai mediator imunitas bawaan. Dalam konteks ini, sintesis hepsidin oleh hepatosit diatur secara transkripsi oleh IL-6 melalui jalur pensinyalan STAT-3; pensinyalan BMP bersinergi dengan IL-6 untuk meningkatkan hepsidin (Gambar 2.1). Hepsidin yang meningkat bertanggung jawab atas hipoferremia yang berkembang lebih awal selama infeksi atau pada penyakit inflamasi (Nemeth & Ganz, 2023).

Respons hepsidin inflamasi kemungkinan berevolusi untuk mencegah pembentukan NTBI selama infeksi, ketika risiko kelebihan saturasi transferin lebih tinggi karena eritropoiesis dihambat (mengurangi konsumsi besi plasma) dan daur ulang zat besi dari sel yang rusak oleh makrofag meningkat. Dengan demikian, peran hepsidin dalam pertahanan tubuh adalah untuk memblokir produksi NTBI guna mencegah pertumbuhan cepat mikroba ekstraseluler yang bergantung pada NTBI. Namun, penyerapan zat besi dan hipoferemia akibat hepsidin yang diinduksi peradangan juga membatasi ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis dan berkontribusi terhadap anemia peradangan (juga dikenal sebagai anemia penyakit kronis) (Nemeth & Ganz, 2023).

1.6.5 Gangguan Klirens Hepsidin di Ginjal Menyebabkan Akumulasinya

Karena ukurannya yang kecil (2,7 kD) dan ikatan yang rendah dengan protein plasma lainnya, hepsidin mudah melewati membran glomerulus dan, seperti protein kecil lainnya, kemudian diserap dan didegradasi di tubulus proksimal. Sebagian kecil hepsidin yang disaring masuk secara utuh ke dalam urin, di mana ia mudah dideteksi dan berkorelasi dengan kadar hepsidin yang beredar. Penyakit ginjal kronis (CKD) mengganggu klirens hepsidin, yang menyebabkan akumulasinya dalam plasma, di mana ia dapat berkontribusi pada penyerapan

zat besi dalam makrofag dan membatasi ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis. Seiring dengan peningkatan peradangan dan gangguan produksi eritropoietin, mekanisme ini dapat berkontribusi secara signifikan terhadap anemia CKD. Hepsidin dibersihkan secara efisien selama hemodialisis, tetapi tingkat produksinya yang tinggi mengembalikan konsentrasi pradialisis dalam hitungan jam. (Nemeth & Ganz, 2023)

1.7 Regulator Positif Hepsidin

Dua rangsangan utama yang diketahui meningkatkan sintesis hepsidin di hati adalah status zat besi tubuh dan peradangan. (Rishi et al., 2015)

1.7.1 Pengaturan Hepsidin Yang Dimediasi Oleh Zat Besi

a. Jalur BMP–SMAD

Eksresi hepsidin yang tinggi pada hepatosit dan studi tentang regulasinya telah menunjukkan bahwa hati adalah pusat kendali untuk regulasi homeostasis zat besi sistemik. Jalur yang paling sering dipelajari yang memengaruhi transkripsi hepsidin sebagai respons terhadap peningkatan kadar zat besi tubuh adalah jalur protein morfogenetik tulang (BMP)–sma dan jalur induk terhadap decapentaplegik (SMAD). BMP termasuk dalam superfamili sitokin transforming growth factor- β (TGF- β). BMP telah terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan, proliferasi sel, diferensiasi sel, dan apoptosis. Sekarang telah ditetapkan dengan baik bahwa jalur BMP–SMAD memiliki peran sentral dalam regulasi hepsidin sebagai respons terhadap kadar zat besi tubuh.

Hubungan antara jalur SMAD dan metabolisme zat besi ditemukan ketika ditunjukkan bahwa tikus dengan delesi *Smad4* spesifik hepatosit, mengembangkan kelebihan zat besi yang parah. Hati tikus ini mengalami supresi kadar mRNA HAMP sebanyak 100 kali lipat, yang menunjukkan bahwa SMAD4 terlibat dalam regulasi

transkripsi *Hamp*. Diusulkan bahwa jalur TGF- β -BMP terlibat dalam regulasi hepsidin, karena hepatosit tipe liar menunjukkan peningkatan kadar mRNA *Hamp* sebagai respons terhadap pengobatan dengan TGF- β atau BMP4, sedangkan respons ini dihapuskan pada hepatosit *Smad4*^{-/-}. (Rishi et al., 2015)

Baru-baru ini telah ditunjukkan pada tikus bahwa BMP6 adalah ligan BMP dominan yang bertanggung jawab untuk regulasi hepsidin *in vivo*. Awalnya ditunjukkan bahwa pada tikus, transkrip *Bmp6* diatur serupa dengan *Hamp* hati sebagai respons terhadap kondisi zat besi makanan yang berbeda. Studi selanjutnya menunjukkan bahwa tikus *Bmp6* null mengembangkan akumulasi zat besi yang cepat dan masif di hati yang terkait dengan pengurangan yang nyata dalam ekspresi *Hamp* hati. Juga ditunjukkan bahwa nukleus hepatosit tikus *Bmp6* null memiliki lebih sedikit fosfo-SMAD1/5/8 (pSMAD1/5/8) dibandingkan dengan tikus tipe liar yang diberi diet kontrol atau diet yang diperkaya zat besi, yang menunjukkan bahwa itu adalah cacat pada jalur pensinyalan BMP-SMAD yang bertanggung jawab untuk transkripsi hepsidin yang berkurang. Tikus yang diobati dengan BMP6 menunjukkan pengurangan zat besi serum dan saturasi TF yang bergantung pada dosis bersamaan dengan peningkatan ekspresi *Hamp* hati, yang selanjutnya mendukung konsep bahwa BMP6 diperlukan untuk regulasi *Hamp* yang tepat. (Rishi et al., 2015)

b. Molekul yang terlibat dalam regulasi hepsidin yang dimediasi oleh BMP-SMAD

Terobosan besar dibuat ketika ditunjukkan bahwa hemojuvelin (HJV), protein yang bermutasi pada sebagian besar kasus HH juvenil, bertindak sebagai koreseptor BMP. Ini mengonfirmasi peran HJV dalam regulasi hepsidin dan konsisten dengan laporan yang menunjukkan bahwa pasien dengan HH tipe 2A memiliki kadar hepsidin rendah. Juga ditunjukkan bahwa HJV bertindak melalui jalur BMP

daripada jalur TGF- β karena ada atau tidaknya HJV tidak memengaruhi aktivitas elemen promotor responsif TGF- β . Hepatosit yang kekurangan HJV memiliki respons tumpul terhadap pengobatan BMP2, yang menunjukkan bahwa HJV bertindak melalui atau berperan dalam jalur pensinyalan BMP-SMAD [1]. Dengan menggunakan hepatosit primer dari tikus dan garis sel hepatoma, ditunjukkan bahwa BMP2, 4 dan 9 dapat menginduksi transkripsi hepsidin secara independen dari *Hfe*, *Tfr2* atau *Il6* (interleukin 6). BMP9 juga diduga merupakan stimulator hepsidin yang paling poten. Perlakuan tikus dengan BMP2 juga menurunkan ekspresi hepsidin di hati dan kadar zat besi serum. Hasil ini menunjukkan bahwa pensinyalan BMP-SMAD merupakan jalur penting dalam pengaturan homeostasis zat besi. (Rishi et al., 2015)

Saran bahwa *Tmprss6* yang diekspresikan di hati bertindak sebagai pengatur hulu jalur BMP-SMAD menambahkan lapisan lain ke jalur pengatur yang kompleks ini. Pasien dan tikus dengan mutasi pada gen *TMPRSS6* mengembangkan IRIDA. Telah dibuktikan bahwa penyebab anemia ini adalah kadar hepsidin yang tinggi. Silvestri dkk. menunjukkan bahwa matriptase-2 membelah HJV dan akibatnya menekan pensinyalan melalui jalur BMP-SMAD yang mengakibatkan berkurangnya transkripsi *Hamp*. Dalam penelitian baru-baru ini, ditunjukkan bahwa penurunan kadar zat besi intraseluler menyebabkan peningkatan kadar protein *TMPRSS6* dalam sel HepG2. Kadar protein *TMPRSS6* meningkat karena penurunan degradasi protein yang dimediasi lisosomal dan bukan karena peningkatan kadar mRNA *Tmprss6*. Hasil-hasil ini menunjukkan regulasi protein *TMPRSS6* yang dimediasi zat besi yang baru. (Rishi et al., 2015)

Hati dianggap sebagai pusat pengaturan zat besi sistemik dan diyakini memediasi pengaturan ini dengan

memodulasi jumlah *HAMP* yang diproduksi sebagai respons terhadap status zat besi tubuh. Kontrol ekspresi hepsidin melibatkan molekul yang dapat merasakan kadar zat besi yang bersirkulasi dan menyampaikan pesan-pesan ini melalui jalur transduksi sinyal ke nukleus untuk mengatur transkripsi hepsidin. Diperkirakan menjadi pusat mekanisme penginderaan zat besi ini adalah protein terkait HH HFE dan TFR2 dan TFR1 klasik. Telah disarankan bahwa interaksi antara molekul-molekul ini penting bagi sel untuk merasakan kadar holo-TF. Studi awal menghubungkan HFE, protein kelas I MHC (major histocompatibility complex) atipikal dengan metabolisme zat besi dengan mengidentifikasi interaksi dengan TFR1 ; namun, mekanisme yang bertanggung jawab untuk mengatur homeostasis zat besi tidak segera terlihat. Dengan meningkatnya kadar holo-TF, HFE digantikan dari kompleks HFE-TFR1, sebuah langkah yang dianggap penting untuk memulai kaskade sinyal yang menghasilkan transkripsi hepsidin. (Rishi et al., 2015)

Interaksi HFE dengan TFR1 telah dikarakterisasi dengan baik dan domain dan asam amino yang bertanggung jawab untuk interaksi ini telah dipetakan. Studi awal gagal mendeteksi interaksi antara domain ekstraseluler HFE manusia dan TFR2. Namun, penelitian selanjutnya, yang melibatkan ekspresi berlebihan HFE dan TFR2 dalam lini sel mampu mendeteksi interaksi antara kedua protein ini. Pembentukan kompleks multi-protein (terdiri dari HFE, TFR2, HJV) pada permukaan hepatosit juga telah disarankan. Berbeda dengan penelitian ini, penelitian lain menggunakan tikus knockout ganda *Hfe*^{-/-} - *Tfr2*^{-/-} dan tikus transgenik yang mengekspresikan berlebihan *Hfe* yang ditandai myc telah menyarankan bahwa HFE dan TFR2 tidak perlu berinteraksi untuk mengatur sintesis hepcidin. Untuk mendukung hal ini, dengan menggunakan uji ligasi kedekatan yang baru dikembangkan, kami juga gagal mendeteksi interaksi antara kedua protein ini, dalam garis

sel hepatoma tikus yang secara stabil mengekspresikan HFE dan TFR2 (Rishi et al., 2015).

HFE dan TFR2 juga diperkirakan memodulasi ekspresi hepsidin melalui jalur yang terkait dengan BMP-SMAD. Tikus *Hfe*^{-/-} dan manusia dengan HH terkait *HFE* telah terbukti memiliki defisiensi dalam pensinyalan BMP-SMAD meskipun kadar BMP6 meningkat secara tepat. Studi-studi ini menunjukkan bahwa HFE terlibat dalam modulasi pensinyalan BMP-SMAD hilir BMP6. Konsisten dengan ini, sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa HFE berinteraksi dengan reseptor BMP tipe I ALK3 (kinase mirip aktivin 3), menstabilkan protein di permukaan sel dan meningkatkan pensinyalan BMP untuk meningkatkan ekspresi hepsidin. Tikus yang kekurangan TFR2 juga telah terbukti memiliki kadar pSMAD1/5/8 yang berkurang di hati yang menunjukkan bahwa TFR2 juga memodulasi jalur BMP-SMAD untuk mengatur hepsidin. Baru-baru ini disarankan bahwa TFR2 terlibat dalam peningkatan regulasi BMP6 oleh zat besi dan bahwa kadar BMP6 yang rendah secara tidak tepat pada tikus *Tfr2*^{-/-} mungkin bertanggung jawab atas berkurangnya pensinyalan BMP-SMAD dan rendahnya hepsidin. Atas dasar kemajuan terbaru ini, kami mengusulkan model baru untuk peran HFE dan TFR2 dalam regulasi HAMP. Sebagai respons terhadap peningkatan saturasi TF, TFR2 memulai kaskade pensinyalan yang menghasilkan sintesis *BMP6*. Protein BMP6 kemudian disekresikan dan berinteraksi dengan reseptor BMP (BMPR). HFE diperlukan untuk mengangkut BMPR tipe I ke permukaan dan karenanya diperlukan untuk interaksi yang tepat antara BMP dan reseptornya. Dengan tidak adanya TFR2 yang berfungsi, BMP6 tidak diproduksi dengan tepat sebagai respons terhadap peningkatan kadar zat besi dan karenanya menghasilkan respons *HAMP* yang tidak tepat. Bila HFE tidak berfungsi, BMPR tipe I tidak terlokalisasi dengan baik pada permukaan hepatosit sehingga mengakibatkan gangguan

pensinyalan SMAD dan karenanya kadar *HAMP* menjadi rendah (Rishi et al., 2015).

Tampaknya ada lebih dari satu jalur yang terlibat dalam regulasi hepsidin sebagai respons terhadap kadar zat besi. Respons terhadap perubahan akut dan tiba-tiba dalam saturasi TF (zat besi ekstraseluler) tampaknya melibatkan HFE dan TFR2 yang mungkin merasakan kadar saturasi TF dan meningkatkan sensitivitas BMPR terhadap kadar zat besi. Sebagai respons terhadap kelebihan zat besi makanan kronis *Hfe*^{-/-}, *Tfr2*^{-/-}, *Bmp6*^{-/-} dan *Hjv*^{-/-}, tikus menunjukkan peningkatan kadar mRNA hepsidin. Hal ini menunjukkan bahwa selain pensinyalan BMP mungkin ada jalur lain yang terlibat dalam mengatur kadar hepsidin sebagai respons terhadap kadar zat besi intraseluler. (Rishi et al., 2015)

c. Pengaturan oleh BMP6

Dalam beberapa tahun terakhir, jalur BMP-SMAD telah ditunjukkan sebagai jalur dominan yang bertanggung jawab untuk mengatur *HAMP* sebagai respons terhadap zat besi. Meskipun ada sejumlah penelitian yang mendefinisikan peran jalur ini dalam pengaturan metabolisme zat besi, rincian molekuler tentang bagaimana peningkatan kadar zat besi menginduksi *Bmp6* tidak diketahui. Hati adalah organ heterogen yang terdiri dari berbagai jenis sel yang mana hepatosit membentuk sekitar 70% sel dan sisanya terdiri dari sel non-parenkim (NPC), termasuk sel endotel sinusoidal hati (LSEC), sel stellate hati (HSC), sel Kupffer (KC) dan sel lainnya. Telah disarankan bahwa dalam hepatosit kadar BMP6 berkorelasi dengan simpanan zat besi dan tidak diatur oleh zat besi serum atau saturasi TF. (Rishi et al., 2015)

Semakin banyak bukti yang menunjukkan regulasi BMP6 yang lebih rumit sebagai respons terhadap peningkatan zat besi. Baru-baru ini disarankan bahwa

ekspresi BMP6 sebagai respons terhadap zat besi serum dimediasi oleh NPC dan bahwa feritin juga mungkin terlibat. Transkrip *BMP6* sebagian besar diproduksi di NPC, terutama LSEC dan HSC, yang menunjukkan bahwa BMP6 dapat bertindak secara parakrin untuk memengaruhi transkripsi *Hamp* di hepatosit tetangga.

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa hepatosit primer dapat merespons pengobatan holo-TF sedangkan pada percobaan sebelumnya hepatosit primer dan lini sel hepatosit immortal tidak meningkatkan hepsidin sebagai respons terhadap pengobatan holo-TF. Hasil dari studi ini dan studi lainnya telah menunjukkan interaksi antara tipe sel yang berbeda di hati. Sasaki et al. sebelumnya menunjukkan bahwa ketika lini sel turunan hepatoma manusia HepG2 dikultur bersama dengan lini sel makrofag manusia THP1 (protein Tamm-Horsfall 1) (dengan atau tanpa kontak), mereka dapat menginduksi produksi HAMP sebagai respons terhadap pengobatan holo-TF.(Rishi et al., 2015)

Studi-studi ini menunjukkan bahwa peran 'penginderaan zat besi' hati sebenarnya dapat menjadi fungsi dari beberapa jenis sel: NPC dan hepatosit dapat merasakan kadar zat besi dan merespons dengan melepaskan BMP6, yang kemudian memulai serangkaian peristiwa dalam hepatosit yang mengarah pada produksi hepsidin. Komunikasi antarsel ini tampaknya menjadi salah satu mekanisme yang memediasi peningkatan regulasi *Bmp6* sebagai respons terhadap zat besi, tetapi jalur molekuler sebenarnya yang mendasari produksi BMP6 sebagai respons terhadap zat besi serum atau simpanan zat besi hati masih harus diidentifikasi.(Rishi et al., 2015)

1.7.2 Pengaturan Hepsidin Oleh Inflamasi

Jalur pensinyalan utama kedua yang diketahui berperan dalam regulasi transkripsi *HAMP* adalah jalur JAK (Janus

kinase)-STAT3 (transduser sinyal dan pengaktif transkripsi 3); stimulus untuk regulasi ini terutama datang melalui sitokin inflamasi (Rishi et al., 2015).

Peradangan dan metabolisme zat besi

Telah diketahui bahwa kadar serum besi dapat lebih rendah pada pasien dengan peradangan kronis dan ini dapat menyebabkan ACD. Wawasan pertama tentang bagaimana ini dapat dimediasi diberikan oleh penemuan peran hepsidin dalam metabolisme besi, di mana Pigeon et al. menunjukkan bahwa pengobatan hepatosit dengan lipopolisakarida (LPS) menyebabkan peningkatan kadar *Hamp*. Selanjutnya, dengan menggunakan hepatosit primer manusia, ditunjukkan bahwa HAMP adalah protein fase akut tipe II, karena diinduksi oleh pengobatan dengan interleukin 6 (IL6) tetapi tidak dengan sitokin yang terlibat dalam respons tipe I termasuk faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) atau IL1 α . Studi lebih lanjut menetapkan bahwa respons terhadap sinyal inflamasi ini tidak dimediasi oleh KC di hati, di mana bahkan setelah penipisan KC, hati mampu meningkatkan hepsidin sebagai respons terhadap pengobatan IL6. Bukti bahwa promotor *HAMP* mengandung situs pengikatan STAT3 memberikan bukti lebih lanjut untuk mekanisme regulasi *HAMP* selama peradangan. Pietrangelo et al. , menggunakan tikus transgenik di mana jalur pensinyalan IL6-gp130 (glikoprotein 130 kD) utama telah terganggu, mengonfirmasi bahwa STAT3 adalah faktor transkripsi utama yang memediasi induksi hepsidin oleh IL6. Jalur JAK-STAT3 bekerja dengan cara yang sama dengan jalur BMP-SMAD, di mana pengikatan ligan sitokin, misalnya IL6, ke reseptor menginduksi kaskade pensinyalan yang menghasilkan fosforilasi STAT3. STAT3 yang terfosforilasi kemudian ditranslokasi ke nukleus tempat ia mengikat faktor transkripsi dan kofaktor spesifik jaringan untuk memediasi aktivasi transkripsi atau represi gen target. Sebelumnya, menggunakan model tikus transgenik dengan penghapusan STAT3 spesifik hepatosit ditunjukkan bahwa respons hipoferemik terhadap peradangan,

yang melibatkan induksi hepsidin, dimediasi langsung melalui hepatosit daripada melibatkan jenis sel lain (Rishi et al., 2015).

Peningkatan kadar hepsidin sebagai respons terhadap infeksi tampaknya telah berevolusi sebagai mekanisme pertahanan untuk melindungi inang dari infeksi. Sebagian besar mikroorganisme membutuhkan zat besi untuk pertumbuhan dan perkembangbiakannya, sehingga membatasi pelepasan zat besi ke dalam darah dengan meningkatkan kadar hepsidin akan mengakibatkan terbatasnya ketersediaan zat besi bagi agen infeksius. Memang beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan hasil yang mendukung hipotesis ini. Telah ditunjukkan oleh laboratorium kami bahwa peningkatan simpanan zat besi mengakibatkan hasil penyakit yang lebih buruk pada skistosomiasis dan bahwa kekurangan zat besi menyebabkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik pada anak-anak penderita malaria. Telah ditunjukkan bahwa pada anak-anak, kekurangan zat besi menurunkan prevalensi parasitemia dan malaria berat. Hasil ini telah memulai diskusi baru tentang pengobatan pasien yang menderita *Anemia Chronic Disease (ACD)*, meskipun konsekuensi negatif anemia dapat merugikan kesehatan pasien, terapi zat besi untuk melawan kekurangan zat besi dapat mendukung patogen dan menyebabkan patologi yang lebih buruk, sehingga memerlukan pemantauan yang lebih dekat dan lebih cermat terhadap pasien tersebut. (Rishi et al., 2015)

Telah disarankan bahwa ada beberapa interaksi/hubungan silang antara jalur BMP-SMAD dan JAK-STAT. Tikus yang kekurangan SMAD4 dalam hepatosit tidak menunjukkan peningkatan kadar mRNA hepsidin ketika diobati dengan IL6, yang menunjukkan bahwa jalur regulasi hepsidin yang dimediasi peradangan dan zat besi mungkin berpotongan di SMAD4. Selanjutnya, ditunjukkan bahwa garis sel hepatoma manusia, ikan zebra dan tikus yang diobati sebelumnya dengan penghambat reseptor tipe I BMP memiliki respons hepsidin yang berkurang terhadap pengobatan IL6. Baru-baru ini, ditunjukkan bahwa reseptor tipe I BMP Alk3 diperlukan untuk respons hepsidin yang dimediasi. Tikus yang kekurangan Alk 3

tidak mampu meningkatkan kadar mRNA hepsidin atau mengurangi saturasi TF serum sebagai respons terhadap ekspresi berlebihan IL6 (injeksi adenovirus yang mengekspresikan IL6) atau injeksi IL6 murine rekombinan.(Rishi et al., 2015)

Perlakuan LPS pada tikus meningkatkan fosforilasi SMAD secara serupa pada tikus tipe liar dan tikus *Bmp6*^{-/-}. Peningkatan kadar pSMAD1/5/8 ini tampaknya tidak bekerja melalui ligan BMP mana pun karena kadar mRNA *Bmp2*, *Bmp4*, *Bmp5*, *Bmp6*, *Bmp7*, dan *Bmp9* tidak berbeda antara tikus kontrol dan tikus yang diberi LPS. Kadar mRNA anggota superfamili TGF- β lainnya, aktivin B, terbukti meningkat pada hewan yang diobati dengan LPS. Perlakuan sel hepatoma manusia dan hepatosit primer tikus dengan aktivin B menginduksi peningkatan mRNA hepsidin dan kadar pSMAD1/5/8. Pengamatan ini menunjukkan bahwa aktivin B dapat menjadi ligan BMP yang terlibat dalam hubungan silang antara jalur BMP-SMAD dan regulasi hepsidin yang dimediasi inflamasi.(Rishi et al., 2015)

Ada beberapa bukti yang menunjukkan adanya hubungan silang antara penginderaan besi dan jalur inflamasi yang mengatur hepsidin. Awalnya ditunjukkan bahwa HFE diperlukan untuk memediasi respons hepsidin inflamasi, karena tikus yang kekurangan HFE tidak dapat meningkatkan hepsidin sebagai respons terhadap LPS. Penelitian selanjutnya membantah hal ini dan menunjukkan bahwa HFE tidak diperlukan untuk peningkatan transkripsi hepsidin yang dimediasi LPS dan IL6. Dalam penelitian sebelumnya yang diterbitkan oleh laboratorium kami, ditunjukkan bahwa tikus yang kekurangan *Tfr2* atau *Tfr2* dan *Hfe* mengalami penurunan respons hipoferemik setelah injeksi LPS. Meskipun tikus ini dapat meningkatkan hepsidin sebagai respons terhadap LPS, respons hipoferemik yang tidak memadai dikaitkan dengan kadar hepsidin basal yang lebih rendah. (Rishi et al., 2015)

1.8 Regulator Negatif Hepsidin

Proses fisiologis seperti eritropoiesis, yang membutuhkan pasokan zat besi yang konstan, bertindak sebagai pengatur negatif hepsidin. Penekanan *HAMP* merupakan mekanisme untuk menyediakan lebih banyak zat besi guna mempertahankan homeostasis normal.(Rishi et al., 2015)

1.8.1. Kontrol eritroid oleh hepsidin

Salah satu fungsi zat besi yang paling penting adalah sebagai komponen penting dari protein pengangkut oksigen hemoglobin dan mioglobin. Zat besi sangat penting untuk pembentukan dan pematangan sel darah merah (eritropoiesis). Anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi dalam makanan adalah salah satu gangguan gizi yang paling umum di dunia. Kebutuhan zat besi ini menunjukkan bahwa eritropoiesis sendiri dapat terlibat dalam pengaturan jumlah zat besi yang tersedia secara hayati dalam sirkulasi. Hal ini terbukti terjadi pada penelitian tikus, di mana, penekanan eritropoiesis dengan iradiasi atau polisitemia pasca transfusi secara dramatis meningkatkan kadar hepsidin, yang menunjukkan bahwa eritropoiesis dapat menekan ekspresi *Hamp*. Secara fisiologis, ini penting bagi tubuh dalam kasus pendarahan atau hemolisis, di mana terjadi kehilangan darah yang cepat dan kemudian peningkatan besar dalam permintaan zat besi untuk memproduksi lebih banyak sel darah merah untuk meringankan kondisi tersebut. Dalam situasi seperti itu, peningkatan masuknya zat besi dari usus dan pelepasan zat besi dari makrofag dan simpanan hati akan diperlukan untuk memenuhi permintaan eritropoietik. Ini hanya dapat dipertahankan jika kadar fisiologis *Hamp* tetap rendah. Pengaturan eritroid terhadap sintesis *Hamp* ini diyakini mengesampingkan pengaturan oleh simpanan zat besi, seperti yang terlihat pada pasien dengan anemia pemuatan zat besi seperti talasemia, di mana eritropoiesis yang tidak teratur mampu menekan *Hamp* bahkan dengan adanya kelebihan zat besi. Ini menunjukkan bahwa 'pengatur eritroid' yang diusulkan, yang

seharusnya mempertahankan kadar zat besi sebagai respons terhadap permintaan eritropoietik, memberikan pengaruhnya dengan memodulasi kadar hepsidin.(Rishi et al., 2015)

a. Eritropoietin dan hepsidin

Salah satu molekul sinyal utama yang memediasi eritropoiesis adalah eritropoietin (EPO); diproduksi terutama di ginjal dan diperlukan untuk eritropoiesis yang tepat, karena membantu pematangan dan perkembangan eritroblas pada tahap perkembangan selanjutnya. Ketika subjek manusia diobati dengan EPO, kadar hepsidin yang bersirkulasi menurun tiba-tiba dalam waktu 24 jam dengan supresi maksimal pada 72 jam, ini menunjukkan bahwa EPO dapat memengaruhi hepsidin. Pada tikus yang diobati dengan inhibitor eritropoiesis, peningkatan kadar EPO atau pengobatan dengan PHZ (fenilhidrazina) tidak menyebabkan supresi *Hamp*. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun EPO dapat mengatur *HAMP*, ia tidak bekerja secara langsung dan karena itu tidak dapat menjadi pengatur eritroid yang telah lama dicari.(Rishi et al., 2015)

b. Pengatur eritroid

Dihipotesiskan bahwa faktor eritroid ini adalah molekul yang disekresikan oleh eritroblas. Analisis mikroarray eritroblas primer manusia dilakukan untuk mengidentifikasi molekul yang merespons peningkatan permintaan ini. Studi-studi ini mengidentifikasi dua pengatur eritroid potensial, faktor diferensiasi pertumbuhan 15 (GDF15) dan modulator pensinyalan BMP gastrulasi terpin 1 (TWSG1). Kadar GDF15 pada pasien yang menderita β -thalassemia simptomatik secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol normal. Pada pengobatan hepatosit manusia primer atau sel HuH7 dengan konsentrasi tinggi GDF15 (mirip dengan yang ditemukan pada pasien dengan thalassemia) transkripsi hepcidin dihambat. Demikian pula hepcidin ditekan dalam sel yang dikultur dalam serum dari pasien thalassemia.

TWSG1 juga terbukti menghambat sintesis hepsidin dalam sel HuH7 dan hepatosit manusia primer dengan menghambat sinyal BMP-SMAD. Berdasarkan kedua penelitian ini dan pola ekspresi kedua molekul tersebut, sebuah model diusulkan untuk regulasi eritroid hepsidin yang tidak tepat pada talasemia, di mana TWSG1 (diproduksi pada eritroblas awal) bertindak secara tidak langsung dengan menghambat jalur BMP-SMAD dan GDF15 yang diproduksi pada eritroblas akhir bertindak secara langsung untuk menghambat hepsidin, meskipun mekanisme pensinyalan tidak diketahui (Rishi et al., 2015).

Selanjutnya ditunjukkan bahwa tikus knockout *Gdf15* yang menjalani dua kali flebotomi berturut-turut tidak menunjukkan perbedaan kadar hepsidin dibandingkan dengan tikus tipe liar, hasil ini menunjukkan bahwa GDF15 bukanlah faktor eritroid atau efeknya dapat diatasi oleh jalur lain yang terlibat dalam regulasi hepsidin (Rishi et al., 2015).

Penambahan paling baru pada daftar regulator eritroid potensial adalah produk gen *Fam132b*, disebut sebagai eritroferon (ERFE). Molekul ini juga dikenal sebagai mionektin atau anggota keluarga protein terkait C1q/TNF 15 (CTRP15). ERFE telah diusulkan menjadi regulator eritroid hepsidin spesifik eritropoiesis stres. Mirip dengan GDF15 dan TWSG1, ERFE diekspresikan dalam eritroblas dan setelah pengobatan EPO, kadar mRNA *Fam132b* hanya meningkat pada organ eritropoietik tikus dewasa (sumsum tulang dan limpa). Tikus yang kekurangan *Fam132b* memiliki supresi hepsidin yang tumpul sebagai respons terhadap flebotomi dibandingkan dengan tikus tipe liar yang menunjukkan bahwa *Fam132b* diperlukan untuk supresi hepsidin setelah kehilangan darah. Tingkat *Fam132b* ditemukan meningkat pada model tikus β -thalassemia intermedia, sekali lagi menunjukkan bahwa itu dapat memainkan peran dalam penekanan hepcidin pada anemia pemuatan besi. Hasil

terbaru dari laboratorium kami menggunakan tikus *Tmprss6-Hfe-Tfr2* triple knockout dan *Tmprss6-Tfr2* double knockout telah menunjukkan bahwa meskipun tingkat *Fam132b* lebih tinggi pada tikus-tikus ini, mereka tidak dapat menekan tingkat *Hamp*. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa ERFE dapat menjadi pengatur eritroid potensial dari *HAMP* dalam beberapa kondisi (thalassemia) dan tidak pada yang lain (IRIDA). Meskipun hasil-hasil ini menjanjikan, mereka perlu diverifikasi dalam studi manusia. Mekanisme molekuler yang mendasari aksi ERFE masih belum diketahui, meskipun tampaknya regulasi *HAMP*-nya *tidak* terkait dengan jalur penginderaan besi atau pensinyalan BMP-SMAD.(Rishi et al., 2015)

1.8.2 Hipoksia dan Sumbu Hepsidin

Fungsi utama zat besi dalam hemoglobin adalah mengikat oksigen; oleh karena itu kadar oksigen jaringan bergantung pada ketersediaan zat besi untuk membentuk hemoglobin. Telah lama diketahui bahwa kondisi hipoksia meningkatkan eritropoiesis dan karenanya meningkatkan ketersediaan oksigen. Mirip dengan eritropoiesis, terbukti bahwa kadar *HAMP* menurun dalam kondisi hipoksia (Rishi et al., 2015).

a. Faktor-faktor yang dapat menginduksi hipoksia dan regulasi hepsidin

Mediator utama regulasi hipoksia gen adalah faktor transkripsi hypoxia-inducible factor (HIF). Ada tiga subunit HIF yang diketahui: HIF1 α , HIF2 α dan HIF3 α . Di hadapan oksigen, subunit ini dimodifikasi oleh prolil dehidrogenase (PHD) dan mengalami degradasi proteasomal oleh penekan tumor, faktor von Hippel-Lindau (VHL). Dalam kondisi kekurangan oksigen, PHD dinonaktifkan yang mengarah ke stabilisasi subunit HIF. Subunit kemudian translokasi ke nukleus dan mengikat translokator reseptor nuklir hidrokarbon aril atau HIF1 β (ARNT/HIF1 β) membentuk heterodimer. Heterodimer kemudian

mengikat elemen responsif hipoksia (HRE) dalam DNA dan mengatur gen target spesifik hipoksia, salah satunya adalah *EPO*.

Bukti langsung pertama untuk keterlibatan HIF dalam regulasi *Hamp* diberikan pada tikus dengan *delesi Hif1 α* spesifik hepatosit. Tidak seperti tikus tipe liar, tikus ini tidak menunjukkan penurunan *Hamp* sebagai respons terhadap defisiensi besi atau hipoksia. Kadar HIF1 α pada tikus tipe liar dengan defisiensi besi juga terbukti meningkat, yang menunjukkan pentingnya HIF1 α dalam represi *Hamp* yang dimediasi hipoksia. Dengan menggunakan CHIP, ditunjukkan bahwa HIF1 α mengikat tiga putatif HRE dalam promotor *Hamp* dan mengurangi ekspresi *Hamp* pada sel manusia [sel ginjal embrionik manusia (HEK)293] dan jaringan hati tikus. Bahasa Indonesia: Dengan menggunakan knockout spesifik sel epitel intestinal dari *Hif1 α* dan *Hif2 α* ditunjukkan bahwa *Hif2 α* diperlukan untuk penyerapan zat besi, karena tikus yang kekurangan *Hif2 α* dalam epitel intestinal mengalami defisiensi zat besi yang nyata, ditandai dengan rendahnya kadar zat besi di hati dan serum. Menariknya, tikus-tikus ini juga memiliki *Hamp* hati yang lebih rendah dibandingkan dengan hewan tipe liar. Berbeda dengan penelitian-penelitian ini yang menunjukkan efek langsung dari subunit HIF α pada protein terkait metabolisme zat besi, penelitian lain menunjukkan bahwa respons ini tidak langsung. Meskipun Volke et al. mendapatkan pengurangan kadar *Hamp* sebagai respons terhadap hipoksia, knockdown baik *HIF1 α* , *HIF2 α* atau keduanya tidak menyebabkan peningkatan kadar *HAMP*. Menariknya, induksi hipoksia menyebabkan penurunan kadar mRNA *TFR2* dan ini berkorelasi dengan penurunan *HAMP*.(Rishi et al., 2015)

Hipoksia juga meningkatkan tingkat mRNA *furin* melalui HIF1 α pada sel HepG2 dan Hepa-1 (hepatoma tikus). *Furin* adalah protease yang terbukti

membelah HJV dalam retikulum endoplasma untuk melepaskan HJV terlarut (sHJV). sHJV dianggap sebagai antagonis terhadap regulasi BMP-SMAD dari hepsidin; ia bekerja dengan mengikat BMP dan mengurangi interaksi reseptor–ligan baik *in vivo* maupun *in vitro*. Silvestri dkk. juga menunjukkan bahwa kadar furin meningkat dalam kondisi hipoksia dan defisiensi besi dan berhipotesis bahwa ini bisa menjadi salah satu mekanisme tidak langsung dari represi *Hamp* yang dimediasi hipoksia. Hipoksia juga terbukti mengatur kadar *TMPRSS6*, yang seperti dibahas di atas, merupakan pengatur negatif pensinyalan BMP-SMAD. Pada kondisi hipoksia atau kekurangan zat besi, kadar mRNA *TMPRSS6* meningkat pada sel Hep3B, namun peningkatan ini tidak ditemukan pada sel yang *HIF1 α -nya* diturunkan, sehingga hal ini bisa jadi merupakan efek tidak langsung lain dari HIF1 α . (Rishi et al., 2015)

Dengan menggunakan tikus knockout *Hif2 α* spesifik hepatosit, ditunjukkan bahwa dalam kondisi defisiensi besi HIF2 α tidak diperlukan untuk represi hepsidin, namun tikus dengan HIF2 α aktif secara konstitutif (tikus knockout ganda *Vhlh/Hif1 α*) memiliki kadar hepsidin yang lebih rendah di hati mereka. Bertentangan dengan hasil yang ditunjukkan oleh Silvestri et al. dan Lakhal et al., tidak ada perubahan pada kadar mRNA *Tmprss6* dan penurunan kadar *furin* pada tikus-tikus ini. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa pengurangan kadar mRNA *Hamp* bukan karena penekanan sinyal BMP-SMAD pada tikus-tikus ini. Para penulis juga menyarankan bahwa represi ini dimediasi melalui peningkatan dorongan eritropoietik pada tikus-tikus, karena suntikan serum eritropoietin penetral selama lima hari berturut-turut meningkatkan kadar *Hamp*. (Rishi et al., 2015)

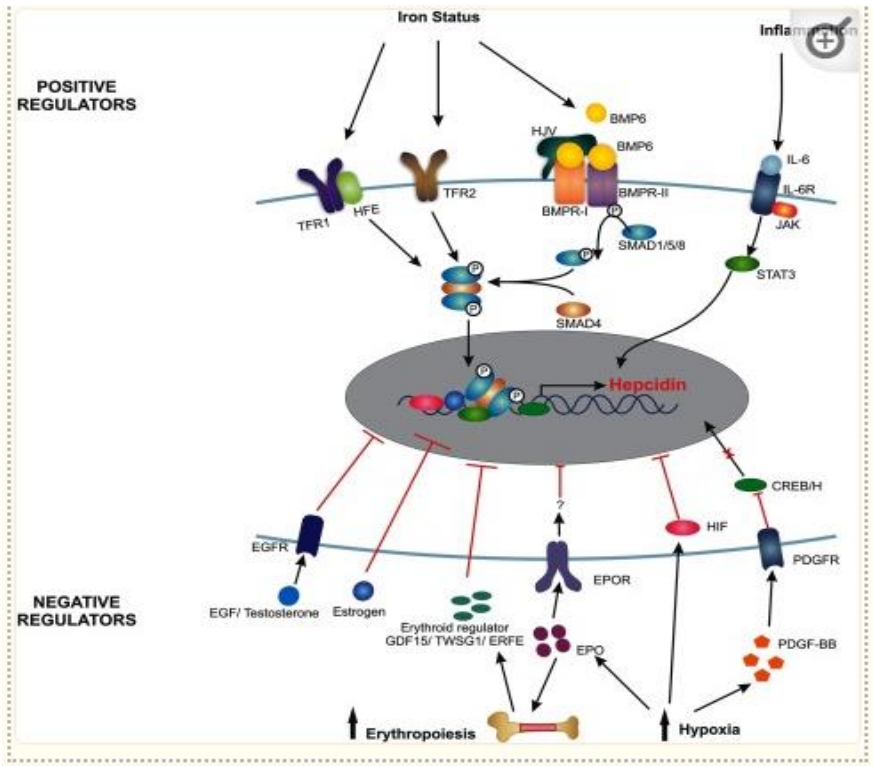
b. Hipoksia dan faktor pertumbuhan (Growth Factor)

Pada relawan manusia yang mengalami kondisi hipoksia selama 6 jam, kadar hepsidin menurun. Kadar sitokin lain juga diukur dan secara mengejutkan kadar IL6 meningkat pada subjek ini. Selain itu, peningkatan faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF)-BB juga diamati. Ada korelasi signifikan antara peningkatan PDGF-BB dan kadar *HAMP* yang menunjukkan bahwa PDGF-BB dapat menjadi mediator hipoksia dari represi *HAMP*. Pengobatan dengan EPO tidak meningkatkan kadar PDGF-BB dan pengobatan tikus normoksik dan hipoksia dengan penghambat reseptor kinase PDGF meningkatkan kadar *Hamp* pada tikus, yang menunjukkan bahwa hipoksia memediasi efek ini melalui jalur PDGF. Tikus hipoksia tidak menunjukkan perubahan apa pun pada kadar pSMAD1/5/8 atau pSTAT3, yang menunjukkan bahwa peningkatan *Hamp* tidak dimediasi melalui jalur BMP-SMAD atau JAK-STAT. Tikus hipoksia menunjukkan penurunan kadar protein pengikat penambah CAAT α (C/EBP α), protein pengikat elemen respons AMP siklik (CREB) dan CREB-H. Penyuntikan PDGF-BB tidak menunjukkan penurunan kadar mRNA hepsidin hati pada tikus knockout CREB-H yang menunjukkan bahwa CREB-H diperlukan untuk penurunan regulasi hepsidin yang dimediasi PDGF-BB. Sebelumnya CREB-H juga diduga berperan dalam induksi hepsidin yang dimediasi stres retikulum endoplasma. (Rishi et al., 2015)

Studi-studi ini telah menambah pemahaman kita tentang efek hipoksia pada metabolisme zat besi. Sekarang menjadi fakta yang diterima secara luas bahwa hipoksia meningkatkan ketersediaan zat besi dengan mengurangi kadar hepsidin. Studi-studi yang disebutkan di atas menunjukkan bahwa ada banyak mediator dan jalur potensial yang dapat memediasi represi hipoksia hepsidin. Kita masih belum jelas tentang mekanisme molekuler yang tepat yang mendasari represi ini, apakah itu adalah efek

langsung dari hipoksia atau konsekuensi tidak langsung melalui peningkatan dorongan eritropoietik atau keduanya masih belum jelas. Juga tidak jelas apakah itu adalah efek yang dimediasi melalui molekul HIF1 α , HIF2 α atau keduanya. Pengamatan bahwa hipoksia dapat menyebabkan perubahan dalam transkrip dan kadar protein molekul penginderaan zat besi (*Tfr2*, *HJV* dan *Tmprss6*) juga menunjukkan hubungan yang lebih dalam antara hipoksia dan metabolisme zat besi.(Rishi et al., 2015)

Telah diusulkan juga bahwa represi (penekanan) *HAMP* dalam kondisi hipoksia, anemia dan eritropoeisis adalah melalui faktor transkripsi umum homolog atonal 8 (ATOH8). Ekspresi *ATOH8* dalam sel HEK293T meningkatkan fosforilasi SMAD1/5/8 dan kadar *HAMP*. Tikus yang diobati dengan EPO, PHZ atau terpapar hipoksia selama 24 atau 72 jam menunjukkan penurunan mRNA *Atoh8* dan kadar protein. Dengan menggunakan CHIP, ditunjukkan bahwa ATOH8 mengikat elemen E-box dalam promotor *HAMP*, maka *ATOH8* berpotensi mengatur *HAMP* baik secara langsung (mengikat promotor) dan tidak langsung (meningkatkan fosforilasi SMAD 1/5/8 (Rishi et al., 2015).



Gambar 1. 3. Pengatur positif dan negatif hepcidin
(Rishi et al., 2015)

BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMPR-I, bone morphogenetic protein receptor-I; BMPR-II, bone morphogenetic protein receptor-II; CREB/H, cAMP response-element binding protein/H; EGF, epidermal growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; EPO, erythropoietin; EPOR, erythropoietin receptor; ERFE, erythroferrone; GDF15, growth differentiation factor 15; HFE, hemochromatosis protein; HIF, hypoxia-inducible factor; HJV, hemojuvelin; IL6, interleukin 6; IL-6R, interleukin 6 receptor; JAK, Janus kinase; PDGF-BB, platelet-derived growth factor-BB; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; SMAD1/5/8, sma and mothers against decapentaplegic homologue 1/5/8 complex; SMAD4, sma and mothers against decapentaplegic homologue 4; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; TFR1, transferrin receptor 1; TFR2, transferrin receptor 2; TWIST1, twisted gastrulation BMP signaling modulator 1.

1.9 Mediator Lain dari Regulasi *Hamp*

Penelitian terkini menunjukkan bahwa selain empat rangsangan utama (zat besi, peradangan, eritropoiesis dan hipoksia) terdapat faktor lain yang juga dapat mengatur kadar *HAMP* (Rishi et al., 2015).

1.9.1 Faktor pertumbuhan

Faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) dan faktor pertumbuhan epidermal (EGF) telah terbukti menghambat induksi *HAMP* yang dimediasi oleh zat besi dan BMP6. Pengobatan sel dengan HGF atau EGF tidak mengubah kadar pSMAD1/5/8 tetapi jumlah pSMAD1/5/8 yang ditranslokasi ke nukleus menurun, sehingga mengakibatkan berkurangnya sinyal hilir (Rishi et al., 2015)

1.9.2 Hormon Selain faktor pertumbuhan,

Hormon seperti estrogen dan testosteron telah diketahui mempengaruhi sintesis *HAMP*. Pengobatan sel dengan 17 β -estradiol (E2) menurunkan kadar *HAMP*, hal ini ditunjukkan dimediasi melalui pengikatan langsung ke elemen respons estrogen pada promotor *HAMP*. Dalam studi lain, ditunjukkan bahwa pengobatan sel HuH7 dan HepG2 dengan E2 meningkatkan *HAMP*. Tidak seperti efek estrogen, testosteron telah ditunjukkan mengurangi kadar *HAMP*. Sampai saat ini, tidak jelas apakah penurunan regulasi ini merupakan efek langsung atau tidak langsung (akibat peningkatan eritropoiesis), ketika ditunjukkan bahwa bahkan dengan adanya antibodi penetral EPO, pengobatan testosteron mengurangi kadar *Hamp* pada tikus (Rishi et al., 2015).

1.9.3 Jalur pensinyalan lainnya

Penambahan paling baru pada daftar jalur potensial yang mengatur *HAMP* adalah jalur Ras-RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma), MAPK (mitogen-activated protein kinase), dan

mammalian target of rapamycin (mTOR). Dengan menggunakan pemeriksaan RNAi, komponen jalur Ras-RAF dan mTOR diidentifikasi sebagai penghambat sintesis *HAMP* pada sel HuH7. Jalur Ras-RAF diketahui terkait dengan fungsi seperti proliferasi sel, pertumbuhan dan perkembangan sel, sedangkan jalur mTOR juga terkait dengan nutrisi sel, kadar oksigen dan energi. Hasil ini menekankan pentingnya zat besi dan pengaturannya, karena menghubungkan metabolisme zat besi dengan proses dasar seperti pertumbuhan sel dan energi sel.(Rishi et al., 2015)

Singkatnya, hepsidin adalah molekul pengatur zat besi utama, yang bertanggung jawab atas pengaturan homeostasis zat besi sistemik. Hepsidin diproduksi terutama di hati tetapi dapat memiliki efek pada sel-sel di lokasi tubuh yang jauh. Pengaturan hepsidin ini rumit, dengan sejumlah pengatur positif dan negatif. Hal ini mungkin karena perannya yang luas dalam memodulasi ketersediaan zat besi untuk berbagai proses biologis dan dalam berbagai kondisi penyakit. Beberapa jalur pengaturan utama yang melibatkan zat besi, peradangan, eritropoiesis, hipoksia, faktor pertumbuhan, dan hormon telah dipelajari dan mekanisme pengaturannya telah diuraikan. Namun, kemungkinan besar akan ada lebih banyak lagi faktor dan jalur pengaturan tambahan yang akan ditemukan di masa mendatang dan memperkuat posisi molekul kecil ini sebagai pemain utama dalam banyak proses homeostatik.(Rishi et al., 2015)

1.10 Batasan Kadar Hepsidin

Batasan kadar hepsidin normal yang ditemukan dalam setiap penelitian masih berbeda-beda, sehingga belum bisa ditetapkan berapa batasan normal kadar hormon hepsidin. Penelitian Ilkovska *et al.* 2016 menemukan rentang kadar hepsidin pada populasi sehat yaitu 2,933 - 21,913 ng/ml. (Ilkovska et al., 2016) Hasil ini berbeda dengan kadar hepsidin populasi sehat yang ditemukan oleh Geerts *et al.* 2012 dengan menggunakan kit yang sama yaitu 20.5 - 66 ng / ml. Ashby et al.

juga menemukan hasil yang berbeda yaitu 2 - 56 ng / ml dengan nilai median of 11 ng / ml. (Geerts et al., 2012)

Pada penelitian Ilkovska *et al.* (2016) ditemukan perbedaan kadar hepsidin yang bermakna berdasarkan umur, jenis kelamin dan status menopause pada wanita. Kadar hepsidin laki-laki lebih tinggi daripada kadar hepsidin wanita yaitu $12,34 \pm 7,37$ ng/ml (pria) dan $6,16 \pm 3,2$ ng/ml (wanita). Kadar hepsidin wanita postmenopause yang sehat lebih tinggi daripada wanita premenopause yaitu $7,29 \pm 3,59$ (post menopause) dan $5,51 \pm 2,8$ ng/ml (premenopause) (Ilkovska et al., 2016)

Tabel 1. 3. Rentang Kadar Hepsidin per 5 Tahun Kelompok Usia pada Populasi Sehat

Umur (tahun)	N	Median (ng/ml)	5%	95%
18-24	10	7,9	3	15,3
25-29	20	5,76	3,03	19,1
30-34	9	6,57	2,93	16
35-39	13	14,74	3,25	30,79
40-44	14	6,072	3,42	22,57
45-49	16	6,1	1,23	30,6
50-54	14	8,55	4	20
55-59	15	7,06	2,74	22,01
60	9	10,43	2,13	36,46

(Ilkovska et al., 2016)

BAB 2

METABOLISME BESI

2.1 Pendahuluan

Sebuah revolusi terjadi selama dekade terakhir dalam pemahaman fisiologi serta fisiopatologi metabolisme zat besi. Tujuan dari bab ini adalah untuk merangkum pengetahuan terkini yang telah terakumulasi, sehingga memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme yang terlibat dalam homeostasis besi. Metabolisme zat besi diatur dengan sangat baik. Molekul bebasnya sangat beracun; oleh karena itu, mekanisme pengaturan yang kompleks telah dikembangkan pada mamalia untuk memastikan penyerapan, transportasi, pemanfaatan, dan eliminasi usus yang memadai. 'Ironomics' tentunya akan menjadi pemahaman masa depan tentang gen serta interaksi protein-protein yang terlibat dalam metabolisme zat besi. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Berbagai tes telah dikembangkan untuk mengevaluasi metabolisme zat besi dan simpanan zat besi, dan saat ini pemeriksaan sumsum tulang telah digantikan oleh pengukuran feritin darah. Namun, tes yang lebih canggih juga tersedia, terutama pengukuran transferin (Tf), reseptor transferin terlarut (sTfr) dan hepsidin, yang mencerminkan dinamika metabolisme zat besi. Selain itu, banyak variasi genetik protein, yang secara langsung atau tidak langsung terlibat dalam metabolisme zat besi telah dijelaskan, dan identifikasinya terbukti berguna untuk diagnosis gangguan metabolisme zat besi (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

2.2 Protein yang terlibat dalam Metabolisme Besi

Fisiologi peredaran dan metabolisme besi telah dievaluasi dengan baik selama 20 tahun terakhir, dan beberapa tinjauan komprehensif telah dipublikasikan terkait hal ini. Banyak Cprotein telah diidentifikasi berperan dalam metabolisme zat besi. Beberapa protein seperti feritin atau Tf merupakan muatan utama zat besi darah, sedangkan peptida seperti *iron regulatory proteins (IRPs)*, *hepcidin*, dan *matriptase (Mt2)* merupakan penentu utama regulasi zat besi pada tingkat fisiologis yang berbeda. Seperangkat protein yang berbeda, terutama *divalent metal transporter-1 (DMT1)*, *ferroportin (FPN1)*, dan *transferrin receptors (TfRs)* yang berhubungan dengan ferooksidase seperti sitokrom B duodenum, ceruloplasmin (Cp) dan *heme carrier protein (HCP1)*, merupakan protein yang terlibat dalam transportasi besi membran sel. Protein lain seperti mioglobin (Mb), Hb, dan berbagai enzim lainnya merupakan produk 'akhir' metabolisme zat besi, karena protein tersebut memerlukan zat besi untuk menjalankan fungsinya. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

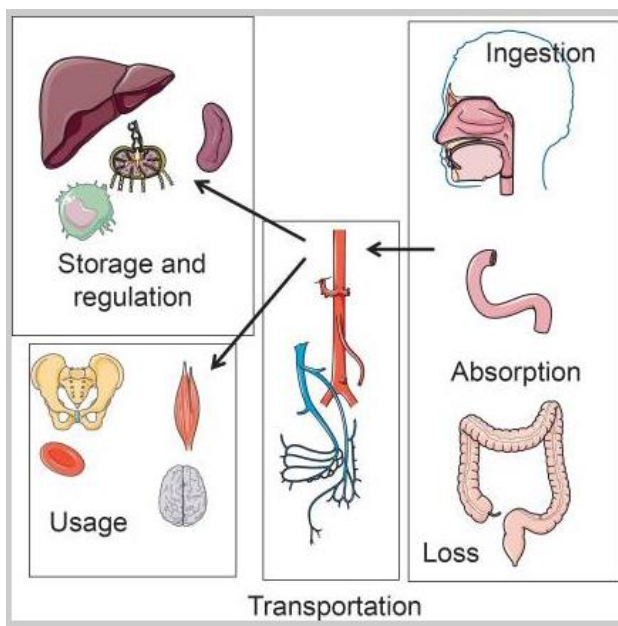
2.3 Protein Pengatur Zat Besi

Zat besi terdapat di berbagai jenis sel, memiliki fungsi spesifik seperti suplai atau penyimpanan zat besi. Sel-sel pengekspor zat besi meliputi enterosit, yang menyerap zat besi dari makanan yang dicerna, makrofag, dan hepatosit, yang keduanya mendaur ulang zat besi sesuai kebutuhan. Selain itu, sel sinsitiotrofoblas plasenta mengangkut zat besi ke dalam sirkulasi janin. Homeostasis besi seluler dipertahankan oleh IRP1 dan IRP2. IRP berikatan dengan elemen responsif besi (IRE) yang terletak di wilayah gen yang belum diterjemahkan dan mRNA yang mengkode protein yang terlibat dalam penyerapan, penyimpanan, pemanfaatan, dan ekspor zat besi. Sistem IRP/IRE dengan demikian secara efektif terlibat dalam penyesuaian sintesis serta penekanan banyak protein yang terlibat dalam berbagai jalur 'ironomi'. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

2.4 Zat Besi di Tubuh

Laki-laki mengandung sekitar 4.000 mg zat besi, dimana 2.500 mg di antaranya berada dalam eritrosit; 1.000 mg disimpan di makrofag limpa dan hati, dan sisanya didistribusikan dalam berbagai protein seperti Mb, sitokrom, atau ferroprotein lainnya. Hanya sekitar 3 mg yang terikat pada Tf plasma dan membentuk kompartemen besi bergerak yang memasok berbagai simpanan besi intraseluler. Gambar 2.1 memperlihatkan tahapan utama metabolisme besi.

Sekitar 1-2 mg zat besi hilang setiap hari, melalui deskuamasi kulit dan enterik serta kehilangan darah ringan. Kehilangan ini diimbangi dengan penyerapan usus. Oleh karena itu, daur ulang besi menyumbang sebagian besar homeostasis besi pada manusia. Situasinya berbeda pada wanita menstruasi dimana terdapat diskusi kontroversial mengenai simpanan zat besi, feritin, dan kadar Hb. Tampaknya nilai Hb dan feritin yang lebih rendah pada wanita menstruasi dianggap sebagai hal yang normal dan bukannya menunjukkan kekurangan zat besi yang meluas. Situasi ini bahkan lebih rumit lagi pada wanita hamil; namun demikian, substitusi zat besi telah terbukti bermanfaat bagi mereka. Demikian pula, peningkatan kebutuhan zat besi terjadi selama masa bayi dan masa kanak-kanak karena tuntutan pertumbuhan dan perkembangan (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

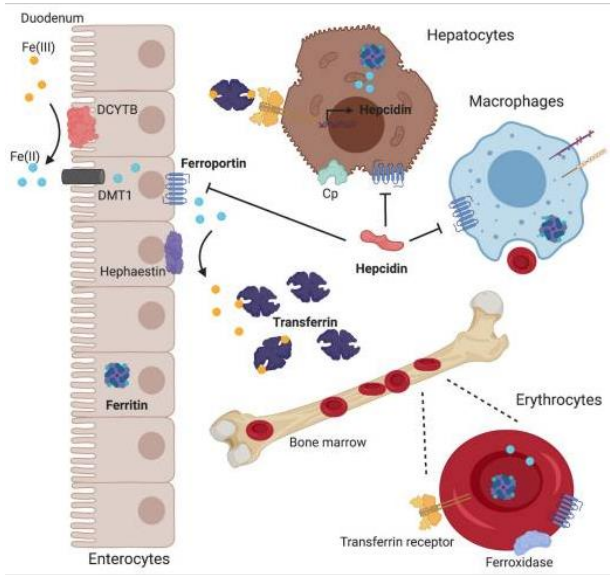


Gambar 2. 1. Metabolisme Besi (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

Laki-laki mengandung sekitar 4.000 mg zat besi, dimana 2.500 mg di antaranya berada dalam eritrosit; 1.000 mg disimpan di makrofag limpa dan hati, dan sisanya didistribusikan dalam berbagai protein seperti mioglobin, sitokrom, atau ferroprotein lainnya. Sekitar 1-2 mg zat besi hilang setiap hari, melalui deskuamasi kulit dan enterik serta kehilangan darah ringan. Kehilangan ini diimbangi dengan penyerapan usus. Oleh karena itu, daur ulang besi menyumbang sebagian besar homeostasis besi pada manusia. Situasinya berbeda pada wanita menstruasi dimana terdapat diskusi tentang simpanan zat besi, feritin dan kadar hemoglobin.

2.5 Pemain Kunci dalam Metabolisme Besi

Tubuh manusia mengandung 3-4 gram zat besi. Sebagian besar digunakan dalam eritrosit untuk mengikat dan mengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Makrofag di limpa, sumsum tulang, dan hati mendaur ulang zat besi dengan mengambil eritrosit tua dan memecahnya untuk menyediakan zat besi bagi proses seperti eritropoiesis. Zat besi yang tersisa disimpan dalam hepatosit, yang berfungsi sebagai unit pengatur untuk mengendalikan kadar zat besi sistemik. Tindakan pengaturan alternatif untuk mengendalikan zat besi tubuh adalah dengan menyesuaikan penyerapannya yang dilakukan oleh enterosit di duodenum. Di enterosit, zat besi disimpan untuk meminimalkan jumlah zat besi yang bersirkulasi, simpanan besi tersebut disebut sebagai feritin, atau diangkut ke sisi basal dan dilepaskan ke aliran darah oleh ferroportin (Fpn), satu-satunya pengekspor zat besi yang diketahui pada tingkat seluler. Setelah dilepaskan, zat besi dimuat ke transferin dan didistribusikan dengan aman ke seluruh tubuh. Zat besi yang terikat transferin dikenali oleh reseptor transferin (TfR), protein terikat membran yang diekspresikan secara luas dan umumnya diekspresikan secara berlebihan pada sel-sel dengan kebutuhan zat besi yang tinggi, seperti tahap peralihan dalam pembentukan sel darah merah seperti eritroblas (lihat Gambar 3.3). (Roemhild et al., 2021)



Gambar 2. 2. Pemain Kunci Metabolisme Besi. (Roemhild et al., 2021)

Zat besi diserap oleh enterosit di duodenum. Zat besi non-heme dalam bentuk ferik direduksi oleh sitokrom b duodenum (DCYTB) menjadi zat besi fero, yang dapat diangkut ke dalam sel oleh transporter ion logam divalen-1 (DMT1). Zat besi fero dilepaskan dari enterosit oleh ferroportin (Fpn) dan dioksidasi oleh hephaestin yang terikat membran, ferroksidase, atau seruloplasmin (Cp). Dalam keadaan feriknya, zat besi dapat dimuat ke transferin, yang memungkinkan pengangkutannya ke seluruh tubuh ke tempat-tempat dengan kebutuhan zat besi yang tinggi, seperti sumsum tulang, tempat produksi eritrosit berlangsung. Eritrosit pikun dikenali dan difagositosis oleh makrofag dan didegradasi secara intraseluler. Zat besi yang diperoleh sebagai bagian dari proses ini disekresikan, disimpan di dalam feritin, atau digunakan sebagai bagian dari kumpulan zat besi labil. Hepsidin, pengatur utama metabolisme zat besi, diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit, yang produksinya diatur oleh simpanan zat besi dan kadar zat besi plasma. Hepsidin mengikat Fpn dan dengan demikian memulai internalisasi dan degradasinya oleh enterosit, makrofag, dan hepatosit, yang mengakibatkan penurunan kadar zat besi plasma.(Roemhild et al., 2021)

Pengaturan homeostasis zat besi sistemik terutama dilakukan oleh hepsidin, peptida dengan 25 asam amino. Hepsidin mengikat Fpn, memulai internalisasi dan degradasi

pengekspor zat besi dan dengan demikian mengurangi zat besi yang tersedia dalam sirkulasi. Ekspresi gen HAMP, yang mengkode hepsidin, diatur oleh banyak faktor, termasuk protein morfogenetik tulang (BMP), hemojuvelin (HJV), dan protein hemokromatosis manusia (HFE), yang menargetkan reseptor BMP (BMPR) atau TfR pada hepatosit. Selain itu, sitokin inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6) menginduksi biosintesis hepsidin dan mengurangi kadar zat besi plasma sebagai tindakan pencegahan terhadap pertumbuhan bakteri. Untuk memobilisasi zat besi dari penyimpanannya dan meningkatkan ketersediaannya untuk proses seperti eritropoiesis, eritropoietin (EPO) merangsang eritroblas untuk melepaskan protein eritroferon (ERFE), yang menghambat produksi hepsidin dengan mengikat BMP. Peningkatan produksi EPO diamati dalam kondisi kekurangan oksigen, yang dimediasi oleh faktor yang dapat diinduksi hipoksia / *Hipoxia Inducible Factor (HIF)*, yang menyebabkan peningkatan penurunan regulasi hepsidin dan akibatnya meningkatkan pelepasan zat besi.(Roemhild et al., 2021)

Pada tingkat sel, zat besi yang tidak terikat protein disajikan sebagai kumpulan zat besi labil, yang terdiri dari zat besi fero yang diikat oleh khelator zat besi afinitas rendah. Kumpulan zat besi labil mengatur fluks zat besi intraseluler melalui *iron-responsive proteins (IRP)* yang berinteraksi dengan elemen responsif zat besi (IRE) dan mengendalikan translasi mRNA yang mengkodekan feritin, TfR1, Fpn, dan transporter ion logam divalen-1 (DMT1). Selain itu, transkripsi TfR, DMT1, dan Fpn juga dikendalikan oleh HIF melalui pengikatan elemen responsif hipoksia (HRE), yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang kuat. Prolil-4-hidroksilase (PHD), yang mengatur degradasi HIF, sangat bergantung pada Fe^{2+} , menjadikan HIF dan PHD target yang sesuai untuk pengobatan patologi terkait metabolisme zat besi.(Roemhild et al., 2021)

Secara umum, homeostasis zat besi dipengaruhi oleh gangguan pada satu atau lebih pemain utamanya, yang menyebabkan kelebihan atau kekurangan zat besi sistemik.

Kedua kondisi tersebut memiliki efek merugikan pada status kesehatan individu secara keseluruhan. (Roemhild et al., 2021)

2.6 Proses Metabolisme Besi

Zat besi merupakan elemen yang diperlukan untuk berbagai fungsi metabolisme seluler. Karena zat besi bersifat racun jika jumlahnya melimpah, peraturan yang ketat diperlukan untuk menghindari kekurangan zat besi atau kelebihan zat besi. Tubuh orang dewasa mengandung 34 g zat besi. Pola makan orang Barat pada umumnya mengandung sekitar 7 mg zat besi per 1000 kkal; Namun, hanya 12 mg saja biasanya diserap setiap hari. Makanan manusia mengandung dua bentuk zat besi: zat besi heme dan zat besi non-heme. Zat besi heme berasal dari daging dan diserap dengan baik. Enzim pankreas mencerna heme untuk membebaskannya dari molekul globin di lumen usus. Besi kemudian diserap ke dalam enterosit sebagai metalloporphyrin dan didegradasi oleh heme oksigenase-1 untuk melepaskan besi nonheme. (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

Selanjutnya, besi diekspor melalui ferroportin yang terletak pada aspek basolateral enterosit. Zat besi nonheme, yang ditemukan dalam sereal, kacang-kacangan, dan beberapa sayuran, kurang terserap dengan baik. Besi nonheme terdapat dalam bentuk besi ferro (Fe^{2+}) atau besi ferri (Fe^{3+}). Lingkungan lambung yang asam dan makanan tertentu diketahui meningkatkan bioavailabilitas zat besi. Vitamin C misalnya, berfungsi mencegah pengendapan besi besi di duodenum. Makanan lain yang mengandung fitat nabati (biji-bijian) dan tanin (teh nonherbal) diketahui menurunkan penyerapan zat besi nonheme (Johnson Wimbley & Graham, 2011).

Setelah masuknya besi feri (III) ke dalam duodenum, besi tersebut harus direduksi terlebih dahulu menjadi bentuk besi ferro (II) oleh sitokrom b duo-denal sebelum diabsorpsi. Sitokrom b duodenum adalah reduktase yang terletak di perbatasan sikat duodenum dan jejunum proksimal. Setelah

tereduksi, transporter logam divalen 1, satu-satunya importir besi usus yang diketahui saat ini, mengangkut besi ferro (III) dari lumen usus kecil proksimal ke dalam membran apikal enterosit. Setelah masuk ke dalam sel, besi besi dapat disimpan sebagai feritin atau melintasi sel ke aspek basolateral enterosit tempat ferroportin berada. Ferroportin terdapat di mukosa usus kecil proksimal, makrofag, hepatosit, dan sinsitiotrofoblas plasenta. Ferroportin, bersama dengan ceruloplasmin dan hephaestin, memfasilitasi reoksidasi besi besi menjadi besi besi, yang harus dilakukan sebelum diekspor. Transferin mempunyai afinitas yang tinggi terhadap besi besi dan mengikatnya dengan sangat cepat sehingga pada dasarnya tidak ada besi bebas yang bersirkulasi dalam plasma. Pengikatan besi ke transferrin terjadi melalui jalur reseptor apotransferrin. (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

Begitu berada di plasma, besi diangkut melalui transferin ke sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin dan dimasukkan ke dalam eritrosit. Eritrosit normal bersirkulasi selama kurang lebih 120 hari sebelum terdegradasi. Sel darah merah tua ditelan oleh makrofag dalam sistem retikuloendotelial, terutama di limpa dan hati di mana mereka terdegradasi dan dikatabolisme oleh sitosol hemeoksigenase-1 untuk melepaskan besi yang terikat. Daur ulang zat besi heme dari sel darah merah tua merupakan sumber utama zat besi untuk eritropoiesis dan menyumbang 4060 mg zat besi/hari ke sumsum tulang. Beberapa zat besi dari sel darah merah tua juga disimpan di makrofag sebagai feritin (bentuk utama zat besi yang disimpan) atau hemosiderin (bentuk zat besi yang larut dalam air), dan sebagian besar dilepaskan melalui ferroportin ke dalam sel darah merah. plasma terikat pada transferin untuk didaur ulang. Sekitar 70% dari total zat besi tubuh terdapat dalam senyawa heme (misalnya hemoglobin dan mioglobin), 29% disimpan sebagai feritin dan hemo-siderin, <1% dimasukkan ke dalam enzim yang mengandung heme (misalnya sitokrom, katalase, peroksidase) , dan <0,2% ditemukan bersirkulasi dalam plasma terikat dengan transferin. Selama keadaan hemolisis intravaskular, sel darah merah dihancurkan dan

hemoglobin dilepaskan ke dalam plasma. Haptoglobin adalah protein yang disintesis terutama di hati dan berfungsi untuk mengikat hemoglobin bebas. Kompleks hemoglobin-haptoglobin kemudian dihilangkan oleh sistem retikuloendotelial dan zat besi diselamatkan. Potensi pengikatan haptoglobin dibatasi oleh jumlah molekul yang bersirkulasi dan cepat menjadi jenuh dalam keadaan hemolitik sedang hingga berat. (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

Tidak ada mekanisme fisiologis untuk ekskresi zat besi dan hanya 1–2 mg zat besi yang hilang setiap hari sebagai akibat dari pengelupasan sel (yaitu dari lapisan mukosa saluran gastrointestinal, kulit, dan tubulus ginjal). Pada wanita, sekitar 0,006 mg zat besi/kg/hari hilang selama menstruasi normal. Dengan demikian, biasanya kehilangan dan penambahan zat besi seimbang dengan jumlah yang hilang setiap hari yang sama dengan jumlah yang diserap setiap hari. (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

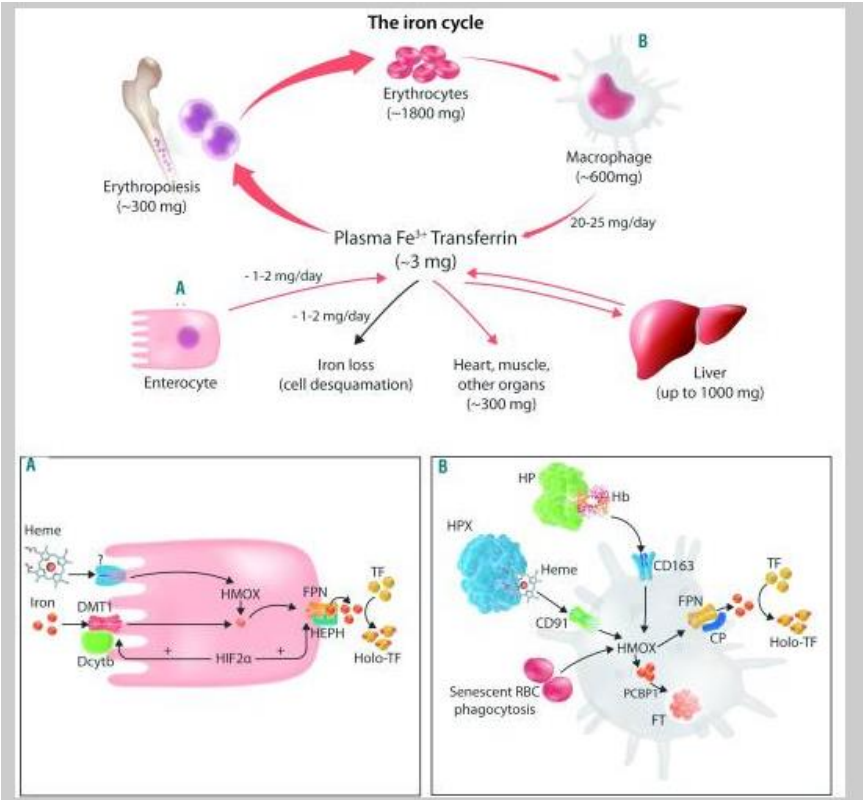
Tubuh memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan zat besi usus tergantung pada kebutuhan zat besi tubuh. Ketika pendulum berayun ke arah lebih banyak zat besi yang hilang daripada yang diserap, simpanan zat besi menjadi habis dan pasien mengalami defisiensi zat besi. Jika proses ini berlanjut, pasien mengalami anemia defisiensi besi. Defisiensi zat besi dikaitkan dengan peningkatan regulasi penyerapan zat besi dari usus melalui peningkatan produksi protein utama, seperti sitokrom b duodenum, transporter logam divalen 1, dan ferroportin. Protein pensinyalan yang dimediasi oleh faktor dan protein pengatur zat besi yang dapat diinduksi hipoksia juga memainkan peran penting dalam regulasi lokal penyerapan zat besi. Faktor pensinyalan yang dapat diinduksi hipoksia meningkatkan ekspresi sitokrom b duodenum dan transporter logam divalen 1; protein pengatur zat besi (hepsidin) meningkatkan ekspresi transporter logam divalen 1 dan ferroportin. Kedua jalur ini sangat penting untuk peningkatan penyerapan zat besi yang terkait dengan defisiensi zat besi. Dalam batas tertentu, peningkatan penyerapan zat besi sebanding dengan tingkat defisiensi zat besi (yaitu sintesis

protein utama, seperti reseptor transferin, transporter logam divalen 1, feritin, dan ferroportin, diatur dengan cara yang bergantung pada zat besi). Sistem ini diperiksa oleh hepsidin, hormon yang disintesis di hati, disekresikan ke dalam darah, dan secara sistemik mengendalikan laju penyerapan zat besi serta mobilisasinya dari penyimpanan. Hepsidin mengikat dan memodulasi fungsi ferroportin secara negatif. Janus kinase 2 diaktifkan setelah hepsidin mengikat ferroportin dan mengakibatkan internalisasi, ubiquitinasi, dan degradasi ferroportin. Dengan demikian, aktivasi Janus kinase 2 dikaitkan dengan pembatasan ekspor zat besi dan akhirnya penurunan eritropoiesis. Ekspresi hepsidin terutama ditekan oleh hipoksia, eritropoietin (hormon yang penting untuk diferensiasi eritrosit), gastrulasi terpilin (protein yang disekresikan oleh prekursor sel darah merah yang belum matang selama tahap awal eritropoiesis), dan faktor diferensiasi pertumbuhan 15/ *growth differentiation factor 15/ GDF 15* (protein yang disekresikan oleh eritroblas selama tahap akhir eritropoiesis). Sintesis hepsidin diatur oleh sitokin inflamasi (terutama interleukin-6), terlepas dari total kadar zat besi dalam tubuh. Hubungan ini kemungkinan besar menjelaskan perkembangan anemia penyakit kronis. (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

2.7 Peredaran Besi

Peredaran zat besi di tubuh merupakan contoh ekonomi sirkular. Hanya 1-2 mg zat besi yang diserap setiap hari di dalam usus, yang mengompensasi kehilangan yang sama; sebagian besar zat besi (20-25 mg/hari) didaur ulang oleh makrofag setelah fagositosis eritrosit. Tempat penyerapan zat besi non-heme yang diatur adalah duodenum: zat besi non-heme diimpor dari lumen oleh transporter logam divalen apikal 1 (DMT1) setelah reduksi dari zat besi ferri menjadi zat besi fero oleh reduktase sitokrom B duodenum (DCYTB). Penyerapan heme melebihi zat besi non-heme, meskipun mekanismenya masih belum jelas. Di dalam enterosit, zat besi yang tidak digunakan

disimpan dalam bentuk feritin - dan hilang dengan pengelupasan mukosa - atau diekspor ke plasma oleh feroportin membran basolateral sesuai dengan kebutuhan tubuh.



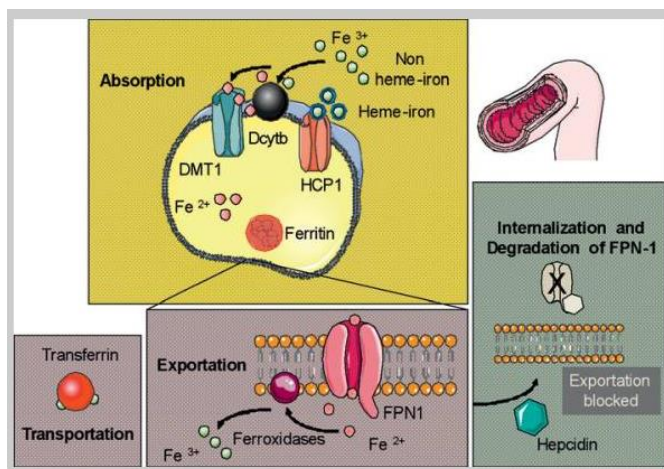
Gambar 2. 3. Siklus zat besi

Zat besi (Fe) beredar dalam keadaan terikat pada transferin untuk dilepaskan ke semua organ/jaringan melalui reseptor transferin 1. Sebagian besar zat besi (20-25 mg) didaur ulang oleh makrofag, yang memfagositosis sel darah merah (RBC) yang sudah tua, dipasok ke sumsum tulang untuk produksi RBC. Penyerapan zat besi harian oleh enterosit duodenum adalah 1-2 mg; jumlah yang sama hilang melalui deskuamasi sel dan kehilangan darah. Zat besi yang berlebih disimpan di hati dan makrofag sebagai cadangan. Anak panah menunjukkan arah. Angka (dalam mg) adalah perkiraan rata-rata. (A) Fokus pada penyerapan zat besi di usus. Transporter logam DMT1 mengambil zat besi fero, yang direduksi oleh DCYTB, di sisi luminal enterosit. Zat besi

yang tidak digunakan di dalam sel disimpan dalam feritin (FT) atau diekspor ke transferin yang bersirkulasi (TF) oleh feroportin (FPN), setelah zat besi fero dioksidasi menjadi zat besi ferri oleh hephaestin (HEPH).¹ Faktor yang dapat diinduksi hipoksia (HIF)-2 α , yang distabilkan oleh hipoksia lokal, merangsang ekspresi transporter apikal (DMT1) dan basolateral (FPN).⁶³ Heme, setelah memasuki sel melalui mekanisme yang tidak diketahui, diubah menjadi zat besi oleh heme oksigenase. (B) Fokus pada proses daur ulang zat besi. Makrofag memulihkan zat besi dari sel darah merah yang difagositosis setelah heme didegradasi oleh heme oksigenase. Makrofag juga memulihkan heme dari kompleks hemoglobin (Hb)-haptoglobin (HP) atau heme-hemopeksin (HPX). 2 Zat besi yang tidak digunakan di dalam sel disimpan dalam FT atau diekspor ke sirkulasi oleh FPN dengan kerja sama seruloplasmin (CP). Yang terakhir adalah rute preferensial dalam kondisi normal. (Camaschella et al., 2020)

2.8 Penyerapan Zat Besi di Usus

Pola makan khas Eropa menyediakan sekitar 15 mg zat besi, dan hanya 10% yang diserap. Penyerapan zat besi adalah hasil dari mekanisme kompleks yang terjadi di bagian atas usus, terutama di duodenum dan jejunum proksimal (Gambar 2.4) (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).



Gambar 2. 4. Pengaturan penyerapan dan ekspor zat besi oleh enterosit.

Baik besi heme maupun non-heme diserap melalui jalur spesifik, termasuk divalent metal transporter-1 (DMT-1) dan protein pembawa heme (HCP1), bekerja sama dengan ferrireductase, duodenal cytochrome B (Dcytb). Di dalam sel, zat besi dapat disimpan di dalam molekul feritin. Logam tersebut diekspor oleh protein ferroportin (FPN1), dan diangkut ke dalam darah melalui transferin. Dengan adanya hepcidin, ferroportin diinternalisasi dan terdegradasi. Dengan demikian, ekspor besi terhambat. Sebaliknya, tanpa adanya hepcidin, ferroportin dipertahankan pada membran sel, dan transportasi besi difasilitasi. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Pada batas enterosit, terdapat berbagai protein impor besi, dan jalur penyerapan spesifik telah dijelaskan untuk dua bentuk ionik besi (Fe^{2+} dan Fe^{3+} ; keduanya merupakan molekul besi non-heme) dan juga untuk besi. terkait dengan heme (besi heme). Besi non-heme dikaitkan dengan berbagai protein penyimpanan, termasuk feritin, sedangkan besi heminik terdapat dalam hemoprotein seperti Mb atau Hb. Pada pH asam di lambung, heme dipisahkan dari hemoprotein, sedangkan besi non-heme menjadi stabil dalam bentuk tereduksinya (Fe^{2+}). Penting untuk dicatat bahwa besi non-heme ditangkap oleh beberapa kompleks yang dapat mengganggu penyerapannya, terutama fitat atau tanin yang berasal dari tumbuhan. Asam

askorbat dan komponen asam lainnya yang berasal dari makanan dapat meningkatkan penyerapan zat besi. Namun demikian, diketahui bahwa terdapat jalur berbeda untuk penyerapan zat besi non-heme dan zat besi heme. Perbedaan ini berpotensi menarik, karena telah terbukti bahwa asupan zat besi heme yang tinggi menyebabkan peningkatan simpanan zat besi dalam tubuh yang secara signifikan berhubungan dengan risiko lebih tinggi terkena diabetes melitus tipe 2. Sebaliknya, total zat besi dari makanan, zat besi non-heme, dan asupan suplemen zat besi tidak berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Beberapa protein penjaga gerbang yang diatur dengan baik diekspresikan dalam enterosit duodenum dan diatur secara berbeda dibandingkan dengan protein yang sama dalam sel hati. DMT1 adalah pengangkut besi ferro (Fe^{2+}) yang paling penting. Sebagai catatan, aktivitas besi reduktase akibat sitokrom B duodenum dan STEAPs (enam antigen epitel transmembran dari protein prostat) terdapat pada tepi sikat duodenum yang memungkinkan reduksi besi ferri (III) menjadi besi ferro (II), sehingga memfasilitasi penyerapannya oleh DMT1. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Zat besi heme merupakan sumber nutrisi penting zat besi pada hewan karnivora dan omnivora yang lebih mudah diserap dibandingkan zat besi non-heme yang berasal dari sayuran dan biji-bijian. Sebagian besar heme diserap di usus proksimal, dengan kapasitas penyerapan menurun di bagian distal, dan peran protein spesifik seperti hephaestin telah diuraikan. HCP1, yang menyajikan homologi dengan transporter logam-tetrasiklin bakteri, memediasi pengambilan heme oleh sel-sel di membran batas sikat luminal enterosit duodenum. MRNA HCP1 telah terbukti sangat diekspresikan di duodenum dan diatur oleh hipoksia dan IRP. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

2.9 Ekspor Besi di Usus

Begitu zat besi terdapat di dalam enterosit, nasibnya bergantung pada kumpulan zat besi di dalam sel. Zat besi harus dikeluarkan dari sel ke sirkulasi, dan protein spesifik, ferroportin (FPN1), telah diidentifikasi dalam fungsi ini. FPN1 adalah protein multipass yang ditemukan di membran basolateral enterosit. Selain itu, FPN1 adalah protein membran ekspor besi unik yang terdapat dalam jumlah besar pada makrofag. Ekspresi FPN1 yang berlebihan diinduksi oleh zat besi seluler, dan ditekan oleh hepcidin. Hepcidin berikatan dengan permukaan sel FPN1 menginduksi internalisasi yang diikuti oleh degradasi lisosom. Akibatnya, pengeluaran zat besi dari enterosit atau makrofag terhambat, menyebabkan berkurangnya penyerapan zat besi oleh enterosit duodenum. Penghapusan gen *FPN1* menghasilkan blok lengkap ekspor besi yang terkait dengan akumulasi logam di dalam enterosit dan makrofag (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

Setelah diekspor oleh FPN1, besi perlu diubah dari bentuk ferro menjadi bentuk ferri oleh feroksidase seperti Cp untuk mengikat besi ke Tf (yang hanya dapat memfiksasi Fe^{3+}). Tanpa aktivitas ferroxidases, FPN1 diinternalisasi dan terdegradasi. Dengan demikian, ferroxidase pada permukaan sel memediasi stabilitas FPN1. Pada manusia dengan aceruloplasminemia, anemia berhubungan dengan gangguan ekspor besi seluler. Seperti disebutkan sebelumnya, HCP1, yang juga merupakan ferroxidase, juga memiliki peran penting selama ekspor zat besi dari enterosit usus dan selanjutnya dimuat ke Tf. Secara struktural, ektodomain HCP1 menyerupai Cp (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

2.10 Transportasi dan Impor Besi

Tf adalah protein utama yang terlibat dalam transportasi besi dalam plasma. Biasanya, antara 20 dan 40% tempat pengikatan protein ditempati oleh besi besi. Nilai diagnostik Tf

baru saja ditinjau. Hal ini terbukti menjadi parameter yang berguna untuk menilai kekurangan zat besi dan kelebihan zat besi. Saturasi Tf merupakan indikator kuat kelebihan zat besi. Namun, dari sudut pandang fisiologis, kapasitas pengikatan zat besi pada Tf plasma sering kali habis, bersamaan dengan pembentukan zat besi tidak terikat Tf/ *non-Tf-bound iron* (NTBI) seperti yang diamati pada pasien yang menerima transfusi. Penelitian menggunakan penelusuran fluoresen dari besi labil dalam vesikel endosom dan sitosol, Kloss-Brandstatter dkk. menunjukkan bahwa fraksi NTBI yang berasal dari serum pasien thalassemia mayor yang mendapat politransfusi memasuki sel melalui endositosis. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Prekursor eritrosit secara terbatas mengambil zat besi dengan menggunakan Tfr, terutama Tfr1, sedangkan hepatosit dan sel non-eritrosit lainnya juga dapat menggunakan NTBI. Besi-Tf berikatan dengan Tfr, dan kompleksnya diinternalisasi di dalam sel oleh vesikel daur ulang endosom. Dengan demikian, siklus Tf bergantung pada perdagangan kompleks Tf-Tfr, yang melibatkan internalisasi kompleks di dalam endosom, diikuti oleh pelepasan besi setelah pengasaman endosom dan daur ulang kompleks Tf-Tfr ke permukaan sel. Masing-masing langkah ini dimediasi oleh jalur spesifik dan mekanisme spesifik. Akhirnya, pada permukaan sel, pada pH netral, Tf berdisosiasi dari Tfr, dan digunakan untuk mengulangi siklus besi. Selain itu, Tfr dibelah dan dilepaskan sebagai bentuk terlarut (sTfr) ke dalam ruang ekstraseluler dan intravaskular. Pelepasan Tfr1 ini telah diketahui selama lebih dari 30 tahun, dan penilaiannya diterima dengan baik sebagai penanda diagnostik eritropoiesis kekurangan zat besi. Baru-baru ini, situs pembelahan serta pembelahan protease membran Tfr1 telah diidentifikasi (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

Zat besi intraseluler digunakan untuk berbagai fungsi; jika tidak digunakan, zat besi tersebut disimpan dalam feritin, atau diekspor oleh feroportin, untuk menjaga cadangan zat besi yang labil dalam batas yang sempit guna menghindari toksisitas. Meskipun semua sel dapat mengimpor, mengekspor, atau

menyimpan zat besi, beberapa memiliki fungsi khusus: misalnya, eritroblas terspesialisasi dalam penyerapan zat besi, makrofag dan enterosit dalam ekspor zat besi, dan hepatosit dalam penyimpanan zat besi. Di dalam sel, sebagian besar zat besi ditransfer ke mitokondria untuk produksi heme dan gugus Fe/S. Heme sangat diperlukan untuk hemoglobin, sitokrom, dan aktivitas enzim. Biogenesis gugus Fe/S merupakan proses yang dilestarikan dari ragi hingga manusia: gugus prostetik ini penting bagi protein yang terlibat dalam pemeliharaan genom, konversi energi, regulasi zat besi, dan translasi protein. Pada eritroblas >80% zat besi diarahkan ke mitokondria melalui mekanisme "*kiss and run*" antara endosom dan mitokondria. Mitoferin 1 dan 2 merupakan pengangkut zat besi dari membran mitokondria bagian dalam, yang pertama penting bagi eritropoiesis ikan zebra dan tikus.(Camaschella et al., 2020)

Feritin dapat menyimpan hingga 4.500 atom zat besi dalam struktur mirip cangkang yang dibentuk oleh 24 rantai, yang terdiri dari rantai berat (H), dengan aktivitas ferroksidase, dan rantai ringan (L). Penyimpanan zat besi oleh feritin memberikan perlindungan dari kerusakan oksidatif, dan juga menyimpan elemen penting untuk kebutuhan di masa mendatang. Penghapusan H-ferritin tidak sesuai dengan kehidupan dan penghapusan kondisionalnya di usus menderegulasi mekanisme halus penyerapan zat besi yang menyebabkan kelebihan zat besi. Mutasi heterozigot L-ferritin jarang terjadi dan terbatas pada 5' *iron regulatory element (IRE)* - yang menyebabkan lepasnya kontrol protein pengatur zat besi *iron regulatory protein (IRP)* dan sintesis feritin tinggi konstitutif pada sindrom hiperferritinemia-katarak. Mutasi dominan yang langka menyebabkan protein memanjang dan neuro-ferritinopati, jenis neurodegenerasi yang disebabkan oleh agregat feritin abnormal di ganglia basal dan area otak lainnya. (Camaschella et al., 2020)

2.11. Penyimpanan Besi Intraseluler

Hanya besi besi yang diangkut ke sitoplasma atau ke mitokondria. Oleh karena itu, wajib untuk mengurangi zat besi besi; keluarga ferrireduktase telah diidentifikasi. Protein ini dikenal dengan akronim STEAP. STEAP 1–4 adalah yang paling relevan, STEAP 3 menjadi sangat penting dalam prekursor eritroid. DMT1 juga merupakan protein penting yang terlibat dalam transportasi besi dari vakuola ke sitoplasma. Dalam makrofag, protein lain (Nramp1) terlibat. Karena toksisitasnya, zat besi di dalam sitoplasma berhubungan dengan protein seperti protein pengikat poli(RC) 1, yang berfungsi sebagai pendamping besi sitosol dalam pengantaran zat besi menjadi feritin. Di dalam molekul feritin, besi disimpan dalam bentuk besi yang berasosiasi dengan anion hidroksida dan fosfat. Setiap molekul feritin dapat menyerap hingga sekitar 4.500 atom besi. Ferritin juga memiliki sifat enzimatik, mengubah besi menjadi besi besi, karena besi diinternalisasi dan diasingkan dalam inti mineral feritin. Ferritin dalam jumlah kecil juga terdapat dalam serum manusia dan meningkat pada kondisi kelebihan zat besi dan peradangan. Ferritin serum miskin zat besi, dan mungkin mengandung subunit 'G' (glikosilasi) yang baru. De Domenico dkk. menunjukkan bahwa sekresi feritin terjadi ketika sintesis feritin seluler terjadi tanpa adanya besi sitosol bebas. Pengamatan menarik dilakukan oleh Mikhael dkk. yang menunjukkan bahwa feritin dalam makrofag bukanlah sumber zat besi yang signifikan untuk fungsi metabolisme sel itu sendiri.. (Waldvogel-Abramowski et al., 2014)

Selama beberapa dekade, serum feritin telah digunakan untuk menilai kelainan zat besi, dan nilainya sebagai penanda zat besi dalam tubuh baru-baru ini ditinjau. Beberapa perubahan genetik pada gen feritin telah dilaporkan, terutama terkait dengan penyakit neurologis tertentu (Waldvogel-Abramowski et al., 2014).

2.12 Ketidakseimbangan Zat Besi – Sumber berbagai Patologi

Zat besi digunakan oleh hampir semua organisme dan penting untuk perkembangan dan kelangsungan hidup mereka. Zat besi merupakan bagian penting dari berbagai enzim yang terlibat dalam banyak proses biologis, termasuk biosintesis DNA, pengangkutan oksigen, dan pembangkitan energi seluler (Roemhild et al., 2021).

Dalam kondisi fisiologis, zat besi berada dalam berbagai keadaan oksidatif, yang di antaranya mengalami osilasi. Zat besi ferri (III) stabil tetapi sulit larut dalam air. Sementara itu, zat besi ferri terikat pada protein yang berfungsi sebagai ligan, seperti transferin, untuk mengatasi masalah kelarutan dan memastikan ketersediaan hayati yang baik. Dengan cara ini, zat besi ferri dapat diangkut dengan aman dalam keadaan tidak aktif akibat redoks. Di sisi lain, zat besi fero (II) larut dalam air, dan reaktivitasnya yang tinggi berkontribusi terhadap potensi destruktifnya. Bila jumlahnya berlebihan, zat besi fero menyebabkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) melalui reaksi Fenton, yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan sel, kematian sel, dan kegagalan organ, yang terutama memengaruhi hati, jantung, pankreas, tiroid, dan sistem saraf pusat (Roemhild et al., 2021).

Kerusakan yang disebabkan oleh zat besi diperparah oleh fakta bahwa tidak ada cara fisiologis untuk mengeluarkan zat besi, selain dari kehilangan darah dan (pada tingkat yang lebih rendah) pengelupasan sel. Untuk mengurangi potensi kerusakan zat besi sekaligus memungkinkan pemanfaatan peran pentingnya dalam fungsi protein, penyerapan, distribusi, dan penggunaan zat besi perlu diatur dengan ketat. Pengaturan zat besi bergantung pada sejumlah kecil pemain penting, seperti ferroportin (Fpn) dan hepsidin (lihat Gambar 3.3). Modifikasi genetik pada pemain kunci tersebut mengakibatkan deregulasi

homeostasis zat besi, yang mengarah pada kondisi patologis parah yang memerlukan perawatan medis intensif, seperti hemokromatosis hereditas (HH) atau beta-thalassemia (Roemhild et al., 2021)

BAB 3

HOMEOTASIS BESI DAN PERANAN HEPSIDIN

3.1 Pendahuluan

Studi tentang penyakit yang terkait dengan kekurangan zat besi atau kelebihan zat besi telah menjadi kunci untuk meningkatkan pemahaman kita tentang homeostasis zat besi dan pengaturannya. Kekurangan zat besi merupakan kekurangan gizi yang paling umum di seluruh dunia. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, diperkirakan 25% dari populasi dunia menderita anemia defisiensi zat besi. Sebagian besar anemia ini disebabkan oleh asupan zat besi yang buruk dari makanan, tetapi penyakit menular dan penyebab peradangan kronis lainnya juga dapat mengurangi penyerapan dan ketersediaan zat besi melalui mekanisme yang akan dibahas nanti. Ketersediaan zat besi yang berkurang menyebabkan eritropoiesis terganggu di sumsum tulang yang menyebabkan anemia, yang ditandai dengan sel darah merah yang lebih kecil yang mengandung lebih sedikit hemoglobin. Pengurangan pasokan oksigen ke jaringan yang disebabkan oleh anemia dapat menyebabkan kelemahan, kelelahan, dan gangguan kognitif.(Wallace, 2016)

Menjaga keseimbangan zat besi memerlukan regulasi ketat pada tingkat seluler, sistemik, dan jaringan. Hepsidin merupakan salah satu protein yang paling berperan dalam homeostasis zat besi. Hepsidin adalah pengatur negatif penyerapan dan daur ulang zat besi, dengan mengikat satu-satunya pengekspor besi seluler yaitu ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasinya, sehingga

mengurangi penghabisan zat besi dari sel target dan mengurangi kadar zat besi serum. Banyak penelitian di bidang metabolisme besi berfokus pada regulasi hepcidin dan interaksinya dengan ferroportin (Wallace, 2016). Pada bab ini, akan dibahas bagaimana mekanisme homeostasis besi dan apa peranan hepsidin didalamnya.

3.2 Definisi Homeostasis besi

Homeostasis besi adalah keseimbangan antara ketersediaan zat besi dalam jumlah yang cukup untuk mempertahankan proses seluler yang vital dan risiko toksisitas jaringan yang berhubungan dengan zat besi.(Kowdley et al., 2021)

3.3 Homeostasis Besi Sistemik

Pengaturan homeostasis zat besi yang luar biasa pada tingkat seluler direplikasi pada tingkat seluruh tubuh. Jika seseorang membutuhkan lebih banyak zat besi, lebih banyak zat besi akan dimobilisasi dari simpanan zat besi tubuh dan akan ada peningkatan penyerapan zat besi usus. Namun, jika tubuh cukup zat besi, proses ini akan turun regulasinya. Pekerjaan ekstensif selama 15 tahun terakhir telah menunjukkan bahwa regulasi ini dimediasi oleh peptida kecil yang berasal dari hati, hepcidin (Gambar 3.1). Variasi dalam permintaan zat besi tubuh dikomunikasikan ke hati,yang mengakibatkan terjadinya modulasi ekspresi hepcidin, yang dikodekan oleh gen peptida antimikroba hepcidin (HAMP). Hepcidin didistribusikan melalui sirkulasi ke situs targetnya dimana ia mengikat protein ekspor zat besi FPN1. Dengan demikian, FPN1 bertindak sebagai reseptor hepcidin. Kompleks ini diubikuitinasi, diinternalisasi, dan didegradasi dengan konsekuensi bahwa kapasitas zat besi untuk dilepaskan ke dalam sirkulasi terhambat. Dengan

demikian, ketika tubuh cukup zat besi, konsentrasi hepcidin tinggi, dan pasokan zat besi ke plasma berkurang. Namun, ketika kebutuhan zat besi tinggi, konsentrasi hepcidin berkurang, dan lebih banyak zat besi memasuki sirkulasi. Sel pengekspor zat besi utama meliputi makrofag, yang mendaur ulang zat besi yang berasal dari heme dari sel darah merah pikun; hepatosit, yang merupakan tempat utama penyimpanan zat besi; dan enterosit usus, yang memfasilitasi asupan zat besi dari makanan. Namun, sebagian besar sel mampu mengekspor zat besi melalui FPN1 dan, dengan demikian, merupakan target hepcidin yang potensial.(Anderson & Frazer, 2017)

3.4 Homeostasis Zat +Besi Seluler

Selain homeostasis zat besi sistemik, kadar zat besi seluler juga diatur oleh sistem canggih yang melibatkan pengikatan TF yang terikat zat besi ke reseptornya (TFR1). Kompleks holo-TF mengandung dua molekul zat besi ferik. Pengikatan TF/TFR1 menyebabkan endositosis kompleks holo yang bergantung pada klathrin, pengasaman endosom berikutnya oleh ATPase vakuolar, dan reduksi zat besi ferik menjadi zat besi fero oleh keluarga metalloreduktase STEAP. Ini diikuti oleh pelepasan zat besi fero dari endosom ke dalam sitoplasma melalui DMT1 dan pengangkutan apo-TF dan TFR1 kembali ke permukaan sel untuk didaur ulang.(Koleini et al., 2021)

Di dalam sitoplasma, zat besi fero dioksidasi menjadi bentuk feronya oleh FTN yang terikat, yang kadarnya berkorelasi erat dengan total kandungan zat besi seluler. Zat besi yang terikat FTN dapat disimpan untuk penggunaan selanjutnya atau didegradasi dan dibuat tersedia untuk reaksi enzimatik. FTN jenuh zat besi didegradasi melalui autofagi yang dimediasi oleh koaktivator reseptor nuklir 4 (dimediasi oleh NCOA4), yang disebut ferritinophagy. Pengikatan NCOA4 ke FTN memfasilitasi pengirimannya ke pra-autofagosom, yang akhirnya menyatu dengan lisosom. Degradasi lisosomal FTN

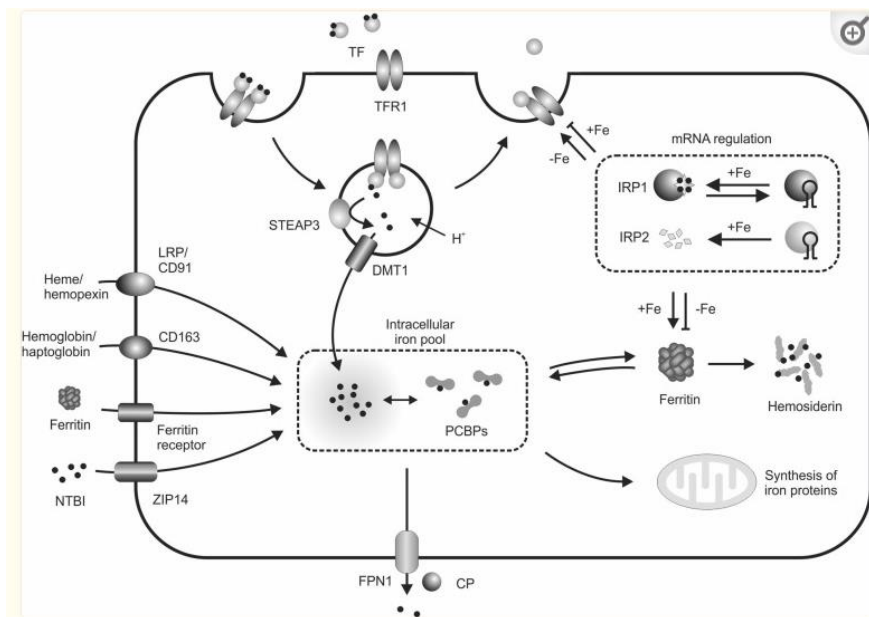
menghasilkan pelepasan kandungan zat besinya, yang kemudian diekspor ke sitosol melalui DMT1 lisosomal.(Koleini et al., 2021)

Homeostasis zat besi seluler diatur secara ketat untuk memaksimalkan pasokan zat besi saat sel mengalami defisit zat besi dan untuk membatasi pasokan zat besi serta meningkatkan penyimpanan saat sel tercukupi zat besi. Pengaturan ini dapat terjadi pada berbagai tingkat, tetapi sistem yang paling dipahami adalah pengikatan protein pengatur zat besi (IRP) IRP1 dan IRP2 yang bergantung pada zat besi ke struktur stem-loop [elemen responsif zat besi (IRE)] di daerah yang tidak diterjemahkan (UTR) dari RNA pembawa (mRNA) yang mengkode berbagai protein terkait zat besi. Saat konsentrasi zat besi seluler rendah, IRP berada dalam konformasi pengikatan mRNA. Pengikatan IRP ke 5' UTR dari mRNA feritin menghambat translasi, sehingga memastikan bahwa sedikit feritin yang diproduksi saat penyimpanan zat besi tidak diperlukan. Bersamaan dengan itu, IRP mengikat IRE dalam 3' UTR mRNA TfR1, sehingga melindungi pesan dari degradasi dan memungkinkan lebih banyak TfR1 diekspresikan pada membran sel. Efek ini, pada gilirannya, memungkinkan sel untuk memaksimalkan asupan zat besinya. Ketika konsentrasi zat besi seluler tinggi, IRP tidak mengikat IRE, sehingga memungkinkan translasi mRNA feritin untuk berlanjut dan mengekspos mRNA TfR1 terhadap degradasi. Kondisi ini membatasi penyerapan zat besi seluler dan meningkatkan penyimpanan. Berbagai mRNA lainnya mengandung IRE, termasuk DMT1, FPN1, 5-aminolevulinic acid synthase 2, dan hypoxia inducible factor 2 α . Efek bersih dari perubahan ini adalah untuk memastikan bahwa sel-sel melakukan respons fisiologis yang tepat terhadap variasi konsentrasi zat besi intraseluler (Anderson & Frazer, 2017).

Fakta bahwa konsentrasi feritin dan TfR1 bervariasi dengan status zat besi memiliki implikasi diagnostik yang penting. Telah dicatat sebelumnya bahwa sejumlah kecil feritin disekresikan dari tempat penyimpanan, dan dengan demikian, konsentrasi feritin dalam serum mencerminkan jumlah zat besi yang disimpan. Sejumlah kecil TfR1 juga dapat hadir dalam serum karena domain ekstraseluler protein dapat dibelah secara

proteolitik di membran plasma. TfR terlarut yang dihasilkan sebanding dengan pelengkap TfR1 permukaan sel dalam tubuh dan merupakan indeks defisiensi zat besi (ID) yang berguna karena konsentrasi TfR1 meningkat saat konsentrasi zat besi rendah (Anderson & Frazer, 2017).

Mode regulasi lainnya kurang dipelajari dengan baik tetapi sangat layak untuk mendapat perhatian lebih lanjut. Pada tingkat transkripsi, faktor-faktor seperti hipoksia, sitokin, dan hormon diketahui mengatur berbagai gen yang berhubungan dengan zat besi. Bahkan zat besi itu sendiri akan memberikan beberapa tingkat regulasi pada berbagai gen yang berhubungan dengan zat besi (Anderson & Frazer, 2017).



Gambar 3. 1. Homeostasis zat besi seluler.

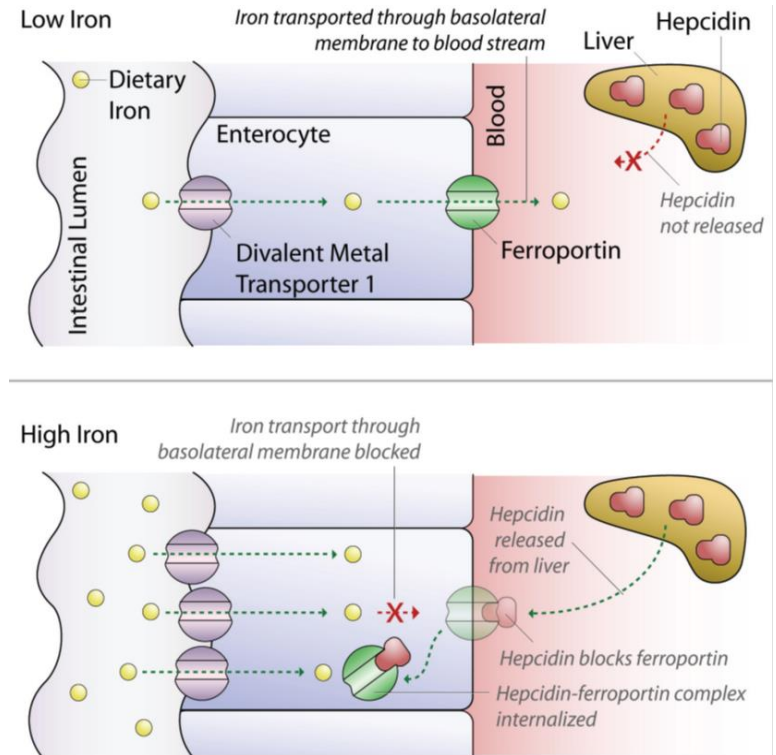
Sel dapat menyerap zat besi dalam berbagai bentuk, tetapi semua sel berinti memiliki kapasitas untuk menggunakan zat besi yang terikat TF. TF Diferik mengikat TfR1 pada membran plasma, dan kompleks tersebut diinternalisasi dalam endosom. Pengasaman endosom, yang disertai dengan reduksi zat besi oleh anggota keluarga protein STEAP, melepaskan zat besi dari TF, yang selanjutnya bergerak melintasi membran endosomal melalui DMT1 dan ke dalam sitoplasma. Bentuk pasti dari kumpulan zat besi sitosolik ini tidak jelas, tetapi setidaknya sebagian zat besi terikat oleh protein PCBP yang bertindak sebagai pendamping zat besi. Kompleks ini dapat menyalurkan zat

besi ke protein yang mengandung zat besi yang baru disintesis (meskipun apakah mereka dapat menyalurkan zat besi ke mitokondria tidak jelas) dan ke protein penyimpanan zat besi feritin. Zat besi yang melebihi kebutuhan seluler dapat diekspor melalui FPN1 dengan oksidase besi CP yang meningkatkan efisiensi proses ini. Beberapa jenis sel dapat menyerap zat besi dalam bentuk lain, termasuk NTBI, atau zat besi yang terkandung dalam feritin, heme, atau hemoglobin. Asupan dan penyimpanan zat besi seluler diatur oleh elemen responsif zat besi dan sistem IRP sehingga konsentrasi zat besi yang rendah mendukung sintesis lebih banyak TFR1 dan menekan ekspresi feritin, sedangkan zat besi seluler yang tinggi menyebabkan peningkatan konsentrasi feritin dan penurunan TFR1. CP, seruloplasmin; DMT1, transporter ion logam divalen 1; FPN1, ferroportin 1; IRP, protein pengatur zat besi; LRP, protein terkait reseptor LDL; mRNA, messenger RNA; NTBI, zat besi yang tidak terikat transferin; PCBP, protein pengikat poli(rC); STEAP, antigen epitel prostat transmembran 6; TF, transferin; TFR1, reseptor transferin 1; ZIP14, protein mirip Zrt/Irt 14 (Anderson & Frazer, 2017)

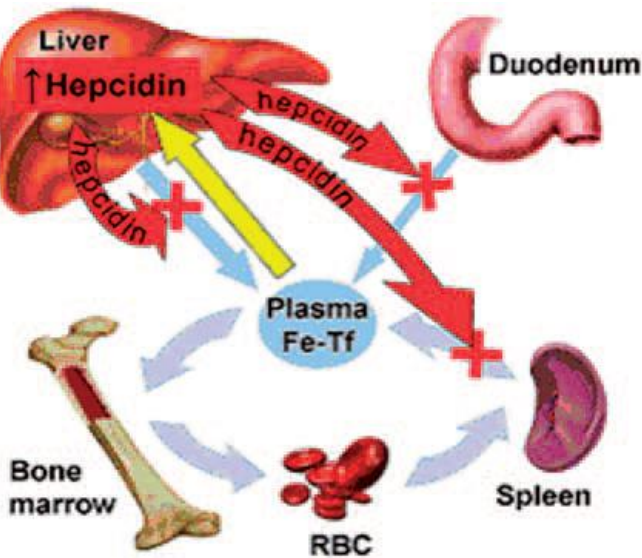
3.5 Peranan Hepsidin Dalam Homeostasis Besi Secara Umum

Hepsidin bertindak sebagai pengatur simpanan zat besi. Menanggapi peningkatan kadar zat besi, hati meningkatkan sintesis hepsidin, dan hepsidin kemudian bekerja di tempat penyerapan zat besi (enterosit duodenum), penyimpanan zat besi (terutama hepatosit) dan daur ulang zat besi (sistem makrofag retikuloendotelial) dan mengurangi pelepasan zat besi dari jaringan-jaringan ini (Rishi et al., 2015)

Dalam kondisi fisiologis, ketika simpanan zat besi cukup atau berlebihan, hepsidin dilepaskan dan berikatan dengan ferroportin usus, sehingga terjadi penyerapan dan degradasi ferroportin. Karena aktivitas ferroportin yang rendah, besi tetap berada di enterosit. Namun, jika persediaan zat besi rendah, produksi dan sekresi hepsidin ditekan, sehingga meningkatkan penyerapan zat besi dari enterosit ke dalam plasma darah (Naigamwalla et al., 2012)



Gambar 3. 2. Mekanisme absorpsi besi di intestinal pada kondisi kadar serum besi yang rendah dan besi serum yang tinggi. (Naigamwalla et al., 2012)



Gambar 3. 3. Peran hepcidin pada homeostasis besi normal (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

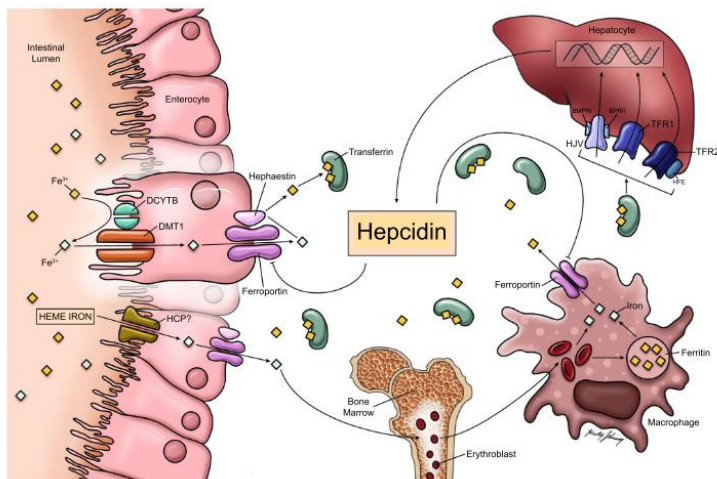
Peningkatan zat besi plasma meningkatkan produksi hepcidin (panah kuning). Kadar hepcidin yang tinggi menghambat aliran zat besi dari enterosit duodenum, makrofag, dan hepatosit ke dalam plasma. Akibatnya konsumsi besi plasma terus berlanjut untuk sintesis hemoglobin, kadar besi plasma menurun dan produksi hepcidin terhenti, sehingga proses homeostatis selesai (Johnson Wimbley & Graham, 2011)

3.6 Hepsidin Sebagai Pengatur Zat Besi Sistemik

Keseimbangan/ homeostasis zat besi dipertahankan melalui kontrol penyerapan zat besi di usus, penyimpanan dan pelepasan dari kompartemen intraseluler di hepatosit dan sel sistem retikuloendotelial (RES), serta penggunaan zat besi oleh mitokondria. Zat besi makanan diserap di duodenum proksimal dan diekspor dari enterosit dan makrofag ke dalam sirkulasi

sistemik melalui feroportin. Feroportin adalah satu-satunya protein transmembran yang diketahui bertanggung jawab untuk mengeksport zat besi, dan ditemukan di makrofag, enterosit, dan hepatosit. Hepsidin mengikat dan mengurangi aktivitas feroportin baik dengan mempromosikan internalisasi dan degradasi lisosomal feroportin atau secara langsung memblokir ekspor zat besi oleh feroportin, yang menyebabkan pengurangan simpanan zat besi yang bersirkulasi dengan mengurangi penyerapan zat besi duodenum dan meningkatkan sekuestrasi zat besi di RES. (Kowdley et al., 2021)

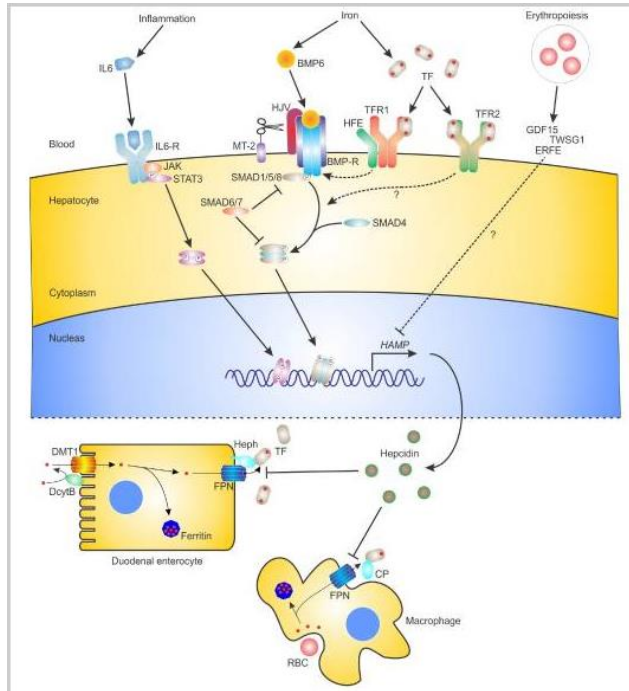
Hepsidin sebagian besar diproduksi di hati sebagai preprotein yang mengandung 84 asam amino dengan urutan sinyal retikulum endoplasma di terminal N dan tempat pembelahan konsensus furin di terminal C. Setelah pembelahan, peptida 25 asam amino yang sekarang bioaktif disekresikan ke dalam sirkulasi, tempat protein memberikan efeknya pada degradasi feroportin dan penyimpanan serta penyerapan zat besi berikutnya. (Kowdley et al., 2021)



Gambar 3. 4. Hepsidin, pengatur utama penyerapan dan sekresi zat besi. (Kowdley et al., 2021). (Keterangan : DCYTB, duodenal cytochrome b- related ferric reductase; DMT1, divalent metallic transporter 1; HCP, heme carrier protein)

Kadar zat besi plasma dikontrol terutama pada tingkat penyerapan oleh enterosit duodenum dan makrofag RES. Zat besi heme juga dapat diserap langsung dari saluran pencernaan melalui protein pembawa, kemungkinan protein pembawa heme. Zat besi non-heme (anorganik) diserap melalui transporter logam divalen 1 setelah konversi dari zat besi ferri (Fe^{3+}) menjadi zat besi fero (Fe^{2+}) melalui reduktase ferri yang berhubungan dengan sitokrom b duodenum. Makrofag RES memperoleh zat besi melalui eritrofagositosis. Keluarnya zat besi dari enterosit dan makrofag RES terjadi melalui protein pengekspor zat besi ferroportin. Besi fero (Fe^{2+}) direduksi kembali menjadi zat besi ferri (Fe^{3+}) melalui hefaestin sebelum diangkut keluar dari enterosit. Zat besi terikat pada transferin saat memasuki plasma, yang kemudian bergerak melalui sirkulasi tempat zat besi tersebut diserap oleh berbagai organ dan digunakan dalam perkembangan eritrosit dan proses biologis lainnya. Pengatur utama kadar zat besi adalah hormon hepsidin, yang diproduksi oleh hepatosit. Saat simpanan zat besi meningkat, hepsidin menghambat aliran zat besi dari enterosit duodenum dan makrofag RES melalui penurunan regulasi ferroportin. Kadar zat besi serum memengaruhi ekspresi hepsidin melalui interaksi protein HFE dengan TFR1/TFR2 bersama dengan BMP6 dan HJV. (Kowdley et al., 2021)

Mekanisme yang mengatur homeostasis zat besi sistemik sebagian besar berpusat pada hati dan melibatkan dua molekul, hepsidin dan ferroportin, yang bekerja sama untuk mengatur aliran zat besi dari sel ke dalam sirkulasi sistemik. Diagram pada gambar 3.2 merangkum pelaku terpenting yang terlibat dalam pengaturan sistemik homeostasis zat besi. (Wallace, 2016)



Gambar 3. 5. Pengaturan hepsidin dan homeostasis zat besi (Wallace, 2016).

Skema yang menunjukkan molekul dan jalur utama yang terlibat dalam pengaturan ekspresi gen hepsidin (HAMP) dalam hepatosit dan fungsi hepsidin dalam mengatur ekspresi permukaan protein pengekspor zat besi ferroportin (FPN) dalam jenis sel lainnya. Molekul dan jalur utama yang bertanggung jawab atas zat besi, peradangan, dan pengaturan eritropoietik HAMP dalam hepatosit digambarkan di bagian atas gambar. Peran hepsidin yang berasal dari hepatosit dalam mengatur penyerapan zat besi dalam enterosit duodenum dan daur ulang zat besi dalam makrofag melalui interaksinya dengan FPN digambarkan di bagian bawah gambar. Lingkaran merah kecil mewakili zat besi. IL-6, interleukin 6; IL-6-R, IL-6 receptor; JAK, Janus kinase; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMP-R, BMP receptor; HJV, hemojuvelin; MT-2, matriptase-2; HFE, haemochromatosis protein; TF, transferrin; TFR1, TF receptor 1; TFR2, TF receptor 2; GDF15, growth differentiation factor 15; TWSG1, twisted gastrulation; ERFE, erythroferrone; SMAD, mothers against decapentaplegic homologue; DMT1, divalent metal transporter 1; DcytB, duodenal cytochrome B; Heph, hephaestin; CP, caeruloplasmin; RBC, red blood cell.

Seperti yang disebutkan sebelumnya, ferroportin merupakan satu-satunya protein pengekspor zat besi seluler yang diketahui. Ferroportin diekspresikan paling tinggi pada makrofag, enterosit duodenum, dan hepatosit, jenis sel penting yang terlibat dalam daur ulang, penyerapan, penyimpanan, dan pengaturan zat besi. Ekspresi ferroportin dapat dikontrol pada tingkat transkripsi, translasi, dan pascatranslasi. mRNA ferroportin mengandung IRE fungsional dalam 5'UTR-nya dan, mirip dengan ferritin H dan L, translasinya ditekan dalam kondisi kekurangan zat besi, dengan akibat pengurangan ekspor zat besi seluler. Transkripsi gen ferroportin makrofag dapat dipromosikan oleh haem dan dihambat oleh rangsangan inflamasi. Pada tingkat sistemik, mekanisme terpenting yang mengatur ferroportin melibatkan hormon pengatur zat besi yang diekspresikan oleh hati, hepcidin. Hepsidin awalnya diidentifikasi dalam plasma dan urin sebagai peptida antimikroba kecil, 25 asam amino, berikatan disulfida tinggi, yang diekspresikan di hati. Segera menjadi jelas bahwa ia juga memainkan peran utama dalam regulasi homeostasis zat besi sistemik. Pada tahun 2004 ditunjukkan bahwa hepsidin berfungsi untuk mengurangi ekspor zat besi seluler dengan mengikat ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasinya. Pengikatan hepsidin ke ferroportin menginduksi ubiquitinasi dan internalisasi cepat kompleks hepsidin-ferroportin, sehingga mengurangi ekspresi permukaan sel dan ekspor zat besi. Sejak penemuan hepsidin pada tahun 2000, menjadi jelas bahwa interaksinya dengan ferroportin sangat penting untuk regulasi zat besi sistemik dan bahwa gangguan pada sumbu hepsidin-ferroportin ini adalah dasar untuk banyak gangguan terkait zat besi.(Wallace, 2016)

3.7 Sumbu Hepsidin-Ferroportin Dalam Pengaturan Homeostasis Besi Sistemik

Studi fisiologis yang dimulai sejak pertengahan tahun 1900-an mendukung keberadaan beberapa regulator yang memodulasi pasokan zat besi untuk mempertahankan simpanan

zat besi yang stabil (stores regulator), menyediakan zat besi yang cukup untuk eritropoiesis (erythroid regulator), dan membatasi ketersediaan zat besi untuk mikroorganisme patogen (inflammatory regulator). Pada tahun 2000-2001, 2 protein kunci diidentifikasi, hepcidin dan ferroportin, yang mulai mengungkap teka-teki tentang bagaimana komunikasi dikoordinasikan di antara organ-organ yang terlibat dalam pemanfaatan, daur ulang, penyimpanan, dan perolehan zat besi untuk mempertahankan homeostasis zat besi sistemik. Hepsidin adalah hormon 25 asam amino yang disintesis dan disekresikan terutama oleh hati, beredar dalam aliran darah, dan diekskresikan oleh ginjal. Peran utama hepsidin dalam regulasi homeostasis zat besi dikenali ketika mutasi atau penghapusan gen ini dikaitkan dengan gangguan kelebihan zat besi hemokromatosis hereditas (HH), yang ditandai dengan penyerapan zat besi makanan yang berlebihan dan pelepasan zat besi dari penyimpanan makrofag yang menyebabkan kelebihan zat besi serum dan jaringan dengan disfungsi organ akibatnya. Sebaliknya, kelebihan hepsidin pada tikus transgenik atau manusia dengan adenoma yang mengekspresikan hepsidin mengakibatkan anemia defisiensi besi. Peran hepsidin sebagai efektor untuk penyimpanan, eritroid, dan regulator inflamasi disarankan oleh peningkatan regulasi ekspresi hepsidin oleh pemuatan zat besi dan inflamasi dan penekanannya oleh dorongan eritropoietik. (Wang & Babitt, 2019)

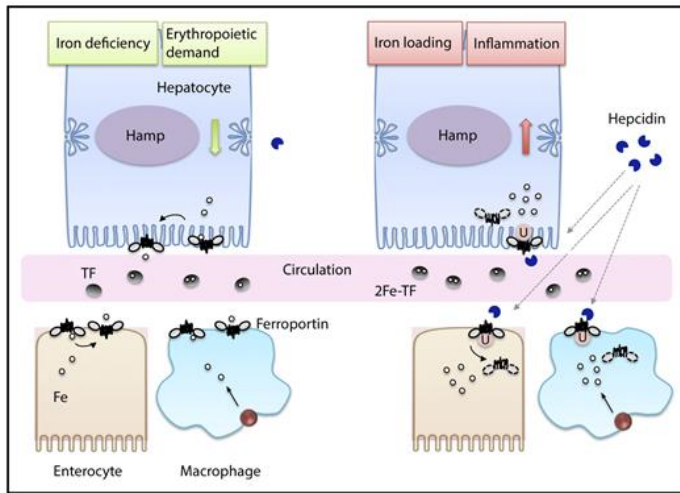
Bertepatan dengan penemuan hepsidin, ferroportin diidentifikasi sebagai protein pengangkut zat besi yang diekspresikan pada permukaan basolateral enterosit duodenum, makrofag retikuloendotelial, hepatosit, dan sinsitiotrofoblas plasenta, tempat ia memainkan peran kunci dalam ekspor zat besi ke dalam plasma. Mutasi ferroportin yang tidak aktif pada ikan zebra mengakibatkan anemia defisiensi besi akibat transportasi zat besi ibu yang tidak memadai ke janin. Penghapusan ferroportin bersyarat dari enterosit usus, makrofag, dan hepatosit pada tikus memperkuat peran fungsional penting ferroportin dalam penyerapan zat besi makanan dan mobilisasi zat besi untuk mempertahankan homeostasis zat besi sistemik.

Penelitian terkini juga menemukan peran lokal ferroportin pada jenis sel lain, termasuk miosit jantung dan sel eritroid, untuk mencegah toksisitas akibat kelebihan zat besi. Mutasi ferroportin pada manusia menyebabkan 2 fenotipe berbeda, satu menyerupai HH klasik dan yang lainnya (disebut penyakit ferroportin) yang bermanifestasi dalam mode dominan autosomal dengan pemuatan zat besi terutama pada makrofag retikuloendotelial dengan kecenderungan penurunan zat besi plasma dan anemia.(Wang & Babitt, 2019)

Tak lama setelah penemuannya, hepsidin dan ferroportin dihubungkan secara fungsional ketika diketahui bahwa hepsidin mengikat ferroportin dan menginduksi internalisasi dan degradasinya. Data dari struktur kristal homolog ferroportin bakteri, pemodelan komputasional, mutasi pasien, dan studi in vitro telah menyempurnakan pemahaman kita tentang bagaimana ferroportin mengangkut zat besi dan bagaimana aktivitasnya diatur oleh hepsidin. Sebagai anggota superfamili fasilitator utama transporter, ferroportin adalah protein domain 12-transmembran yang diorganisasikan menjadi 2 lobus yang dihubungkan oleh loop sitoplasma besar. Dalam model terkini, 2 lobus membentuk rongga sentral yang berisi tempat pengikatan logam, dan aktivitas transpor terjadi melalui perubahan konformasi dari keadaan menghadap ke dalam yang terbuka secara intraseluler ke keadaan menghadap ke luar yang terbuka secara ekstraseluler. Ujung/ terminal N hepsidin berikatan dengan rongga sentral ferroportin, tempat ia berinteraksi dengan hingga 4 heliks. Pengikatan hepsidin memicu ferroportin untuk menjalani perubahan konformasi, ubiquitinasi beberapa residu lisin pada lengkung sitoplasma, endositosis, dan degradasi. Pengikatan hepsidin juga menyumbat ferroportin dan mengganggu ekspor zat besi terlepas dari aktivitas endositosis. Studi-studi ini memberikan penjelasan molekuler untuk patofisiologi HH akibat mutasi hepsidin dan fenotipe pasien yang berbeda akibat mutasi ferroportin. Hilangnya fungsi hepsidin menyebabkan kelebihan zat besi sebagai akibat dari aktivitas ferroportin yang tidak diatur, hiperabsorpsi zat besi makanan, dan pelepasan zat besi berlebih dari simpanan tubuh.

Mutasi feroportin yang mengganggu pengikatan hepsidin atau perubahan konformasi yang diperlukan untuk endositosis dan degradasi mengakibatkan fenotipe perolehan fungsi yang menyerupai HH klasik. Mutasi feroportin yang mengganggu lokalisasi atau fungsi ekspor zat besi mengakibatkan fenotipe hilangnya fungsi dan penyakit feroportin. Pertanyaan yang belum terjawab adalah mengapa mutasi hilangnya fungsi bertindak secara dominan-negatif untuk menyebabkan penyakit dominan-autosomal.(Wang & Babitt, 2019)

Kemampuan hepsidin untuk mengendalikan ekspresi dan aktivitas feroportin juga memberikan penjelasan molekuler tentang bagaimana hepsidin berfungsi sebagai hormon kunci untuk mengoordinasikan sinyal dari zat besi, dorongan eritropoietik, dan peradangan untuk mengendalikan homeostasis zat besi sistemik (Gambar 3.3). Pemuatan zat besi meningkatkan ekspresi hepsidin, sehingga menghambat feroportin dan membatasi masuknya zat besi ke dalam aliran darah untuk mempertahankan kadar zat besi dalam keadaan stabil. Hepsidin diatur tidak hanya oleh "pengatur simpanan" zat besi yang dijelaskan secara klasik tetapi juga oleh peningkatan akut zat besi plasma, bahkan ketika simpanan tidak berubah. Hal ini menjelaskan mengapa konsentrasi zat besi plasma tetap relatif stabil meskipun pergantiannya cepat. Peradangan juga menginduksi hepsidin, sehingga menghambat feroportin untuk membatasi ketersediaan zat besi bagi patogen. Sebaliknya, kekurangan zat besi dan dorongan eritropoietik menekan hepsidin, sehingga meningkatkan feroportin untuk meningkatkan ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis dan fungsi penting lainnya.(Wang & Babitt, 2019).



Gambar 3. 6. Pengaturan homeostasis zat besi sistemik oleh hepsidin dan ferroportin (Wang & Babitt, 2019).

Hepsidin dan ferroportin mengendalikan masuknya zat besi ke dalam sirkulasi dari sumber makanan dan simpanan tubuh untuk mempertahankan homeostasis zat besi sistemik. Kekurangan zat besi dan kebutuhan eritropoietik menekan produksi hepsidin oleh hepatosit (kiri). Dengan tidak adanya hepsidin, ferroportin distabilkan pada permukaan basolateral enterosit duodenum, makrofag pendaaur ulang zat besi, dan hepatosit, tempat ia mengangkut zat besi (Fe) dari ruang intraseluler ke plasma untuk dimuat ke transferin (TF) dan dikirim ke sel darah merah dan jaringan lain. Pemuatan zat besi dan peradangan merangsang produksi dan sekresi hepsidin hepatosit ke dalam sirkulasi, tempat ia mengikat ferroportin untuk menyebabkan ubiquitinasinya (U), endositosis, dan degradasinya (kanan). Pengikatan hepsidin juga mengganggu aktivitas ekspor ferroportin terlepas dari endositosis. Dengan demikian, hepsidin membatasi kelebihan zat besi dan mengisolasi zat besi dari patogen yang menyerang.(Wang & Babitt, 2019)

Setelah penemuan aksis hepsidin-ferroportin, dengan cepat menjadi jelas bahwa produksi hepsidin yang berlebihan atau tidak mencukupi memainkan peran sentral dalam sebagian besar gangguan utama homeostasis zat besi sistemik. Sementara penekanan hepsidin oleh anemia atau hipoksia memiliki peran

fisiologis untuk meningkatkan ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis, penekanan hepsidin yang berlebihan oleh eritropoiesis yang tidak efektif berkontribusi terhadap kelebihan zat besi patologis pada talasemia dan anemia pemuatan zat besi lainnya. Sementara induksi hepsidin mungkin bersifat protektif untuk menyerap zat besi selama infeksi, induksi hepsidin yang berlebihan berkontribusi terhadap eritropoiesis yang dibatasi oleh zat besi dan anemia pada penyakit inflamasi kronis. Ketidakmampuan pemuatan zat besi untuk meningkatkan hepsidin dengan tepat menyebabkan HH karena tidak hanya mutasi pada hepsidin atau ferroportin sendiri tetapi juga penyebab genetik lainnya. Ketidakmampuan defisiensi zat besi untuk menekan hepsidin dengan tepat menyebabkan anemia defisiensi besi refrakter terhadap zat besi (IRIDA). Penargetan fungsi hepsidin dan/atau ferroportin telah menjadi strategi terapi baru yang menarik untuk gangguan zat besi ini, dengan kemanjuran yang ditunjukkan pada banyak model hewan dan banyak kandidat yang sekarang sedang diterjemahkan ke dalam studi klinis. Memahami dasar genetik dan molekuler dari gangguan zat besi ini juga telah menghasilkan wawasan penting tentang bagaimana hepsidin diatur oleh berbagai rangsangannya dan telah membuka peluang terapi tambahan yang menargetkan produksi hepsidin.(Wang & Babitt, 2019)

BAB 4

KONSEP ANEMIA

4.1 Pendahuluan

Sekitar sepertiga penduduk dunia (32,9%) diperkirakan menderita anemia pada tahun 2010. Kelompok penduduk yang paling rentan mengalami anemia adalah anak-anak di bawah usia 5 tahun (42% menderita anemia pada tahun 2016), khususnya bayi dan anak-anak di bawah usia 2 tahun; wanita usia subur (39% menderita anemia pada tahun 2016); dan perempuan hamil (46% menderita anemia pada tahun 2016).

Perempuan secara konsisten memiliki risiko anemia yang lebih besar dibandingkan laki-laki di hampir semua wilayah geografis dan di sebagian besar kelompok umur. Kelompok berisiko lainnya termasuk orang lanjut usia, serta prevalensi anemia pada orang dewasa berusia di atas 50 tahun meningkat seiring bertambahnya usia, meskipun datanya terbatas.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Prevalensi anemia juga bervariasi menurut wilayah geografis. Afrika Sub-Sahara, Asia Selatan, Karibia, dan Oseania memiliki prevalensi anemia tertinggi di semua kelompok umur dan kedua jenis kelamin pada tahun 2010. Di tingkat negara, anemia di kalangan wanita usia subur dan anak di bawah usia 5 tahun berada pada tingkat sedang hingga berat. masalah kesehatan (20% atau lebih besar seperti yang didefinisikan oleh WHO) di sebagian besar negara anggota WHO.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Kemajuan dalam menurunkan anemia secara keseluruhan berjalan lambat dan tidak merata. Untuk semua kelompok umur dan jenis kelamin, anemia diperkirakan mengalami penurunan sekitar tujuh poin persentase antara tahun 1990 dan 2016, dari 40% menjadi 33%.2 Target Gizi

Global WHO tahun 2025 mengenai anemia bertujuan untuk mengurangi anemia pada wanita usia subur sebesar 50% pada tahun 2025. Berdasarkan prevalensi global sebesar 29–38% anemia pada wanita usia subur (masing-masing tidak hamil dan hamil) pada tahun 2011, diperlukan pengurangan sebesar 1,8–2,4 poin persentase per tahun untuk memenuhi target ini.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Bertolak dari fenomena diatas, pentingnya pemahaman kita bersama mengenai anemia secara mendalam. Bab ini akan membahas anemia secara komprehensif sehingga dapat membuka wawasan kita bersama mengenai anemia.

4.2 Definisi dan Batasan Anemia

Anemia adalah penurunan jumlah hemoglobin (Hb) atau hematokrit (HCT) atau sel darah merah. Hal ini adalah presentasi dari kondisi yang mendasarinya dan dapat dibagi lagi menjadi makrositik, mikrositik, atau normositik. Pasien dengan anemia biasanya datang dengan gejala yang tidak jelas seperti lesu, lemah, dan lelah. Anemia berat dapat muncul dengan gejala sinkop, sesak napas, dan berkurangnya toleransi olahraga. Kegiatan ini menguraikan evaluasi dan pengobatan anemia serta menjelaskan peran tim interprofesional dalam menangani pasien dengan kondisi ini. (Turner et al., 2023)

Anemia digambarkan sebagai penurunan proporsi sel darah merah. Anemia bukanlah suatu diagnosis, namun merupakan gejala dari suatu kondisi yang mendasarinya. Gejala yang timbul pada pasien tergantung pada etiologi anemia, tingkat keparahan anemia, dan adanya penyakit penyerta lainnya, terutama adanya penyakit kardiovaskular. Kebanyakan pasien mengalami beberapa gejala yang berhubungan dengan anemia ketika hemoglobin turun di bawah 7,0 g/dL. (Turner et al., 2023)

Anemia juga didefinisikan sebagai berkurangnya jumlah absolut sel darah merah yang bersirkulasi atau suatu kondisi di mana jumlah sel darah merah (dan selanjutnya kapasitas membawa oksigen) tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan fisiologis. Meskipun paling sering didiagnosis dengan konsentrasi Hb yang rendah atau kadar hematokrit yang rendah, anemia juga dapat didiagnosis menggunakan jumlah sel darah merah, volume sel darah rata-rata/ *mean corpuscular volume (MCV)*, jumlah retikulosit darah, analisis film darah, atau elektroforesis Hb.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Pada tingkat populasi dan dalam praktik klinis, konsentrasi Hb adalah metode penilaian hematologi yang paling umum digunakan dan indikator yang paling umum digunakan untuk mendefinisikan anemia. Peran penting Hb untuk membawa oksigen ke jaringan menjelaskan gejala klinis paling umum dari anemia, yang meliputi kelelahan, sesak napas, denyut nadi atau palpitasi, dan pucat pada konjungtiva dan palmar. Tanda-tanda klinis dan riwayat kesehatan digunakan untuk mendiagnosis anemia. Ketika data hematologi tidak tersedia, namun kemampuannya untuk mendeteksi anemia terbatas.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Mendefinisikan konsentrasi Hb yang sangat rendah memerlukan pemahaman bagaimana Hb secara alami bervariasi berdasarkan usia, jenis kelamin, status kehamilan, faktor genetik dan lingkungan, dan, mungkin, ras. Hb bervariasi sesuai usia, paling dramatis pada bulan-bulan pertama kehidupan. Pada bayi baru lahir, konsentrasi Hb normal adalah antara 17 - 21 g/dL, yang merupakan titik tertinggi selama hidup. Konsentrasi Hb kemudian menurun seiring bertambahnya usia. 2-3 bulan pertama kehidupan sebelum meningkat lagi pada masa kanak-kanak dan kemudian menurun pada masa dewasa sebelum menurun lagi pada usia lebih tua. Perbedaan konsentrasi Hb berdasarkan jenis kelamin dimulai pada masa pubertas (karena efek menstruasi pada simpanan zat besi dan , selanjutnya anemia) dan berlanjut sepanjang tahun-tahun reproduksi. Selama kehamilan, karena peningkatan volume darah dan akibat

efek pengenceran, konsentrasi Hb secara alami menurun selama trimester pertama dan kedua, dan meningkat secara bertahap lagi pada trimester ketiga. Selain faktor fisiologis, perilaku dan kondisi lingkungan seperti ketinggian dan merokok juga dapat mempengaruhi konsentrasi Hb.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Erythropoietin (EPO), yang dibuat di ginjal, merupakan stimulator utama produksi sel darah merah (RBC). Hipoksia jaringan merupakan stimulator utama produksi EPO, dan kadar EPO umumnya berbanding terbalik dengan konsentrasi hemoglobin. Dengan kata lain, seseorang yang menderita anemia dengan hemoglobin rendah mengalami peningkatan kadar EPO. Namun, tingkat EPO lebih rendah dari yang diharapkan pada pasien anemia dengan gagal ginjal. Pada anemia penyakit kronis (AOCD), kadar EPO umumnya meningkat, namun tidak setinggi yang seharusnya, menunjukkan defisiensi relatif EPO.(Turner et al., 2023)

Menurut *World Health Organization (WHO)* batasan kadar Hemoglobin (Hgb) normal dan anemia akan sedikit berbeda, dapat dilihat pada tabel berikut: (Chaparro & Suchdev, 2019)

Tabel 4. 1. Kadar hemoglobin pada setiap populasi (Chaparro & Suchdev, 2019)

Populasi	Non Anemia (gr/dL)	Anemia (gr/dL)		
		Ringan	Sedang	Berat
Bayi baru lahir	≥17,0	-	-	-
Anak usia 6–59 bulan	≥11,0	10,0–10,9	7,0–9,9	<7,0
Anak usia 5–11 tahun	≥11,5	11,0–11,4	8,0–10,9	<8,0
Anak usia12–14	≥12,0	11,0–11,9	8,0–10,9	<8,0

Populasi	Non Anemia (gr/dL)	Anemia (gr/dL)		
		Ringan	Sedang	Berat
tahun				
Wanita tidak hamil (usia ≥ 15 tahun)	$\geq 12,0$	11,0–11,9	8,0–10,9	$< 8,0$
Wanita hamil	$\geq 11,0$	10,0–10,9	7,0–9,9	$< 7,0$
Pria (usia ≥ 15 tahun)	$\geq 13,0$	11,0–12,9	8,0–10,9	$< 8,0$

Berdasarkan rentangnya, adapun batasan kadar hemoglobin setiap populasi : (Turner et al., 2023)

- 13,5 hingga 18,0 g/dL pada pria
- 12,0 hingga 15,0 g/dL pada wanita
- 11,0 hingga 16,0 g/dL pada anak-anak
- 17 hingga 21 g/dL pada bayi baru lahir.
- Ibu hamil berbeda setiap trimesternya.

Anemia berat (didefinisikan oleh WHO sebagai Hb $< 7,0$ g/dL pada anak di bawah usia 5 tahun dan Hb $< 8,0$ g/dL pada semua kelompok umur lainnya , meskipun definisi lain, termasuk Hb $< 5,0$ g/dL juga digunakan). Anemia berat ini sangat penting dipertimbangkan secara klinis, karena dapat mengakibatkan gagal jantung dan kematian. (Chaparro & Suchdev, 2019)

4.3 Etiologi Anemia

Anemia memiliki beberapa etiologi yang dapat dikaitkan dengan salah satu dari 3 proses:(Freeman & Morando, 2018)

- a. Penurunan produksi sel darah merah (RBC): Karena sel darah merah memiliki rentang hidup terbatas yaitu 90 hingga 120 hari, hematopoiesis harus menjadi proses yang berkelanjutan untuk mengimbangi pengurangan alami ini. Setiap proses yang mengganggu hematopoiesis dapat menyebabkan hilangnya massa sel darah merah dari waktu ke waktu, yang menyebabkan anemia.
- b. Peningkatan kerusakan sel darah merah: Setiap proses yang menghancurkan sel darah merah atau secara signifikan memperpendek rentang hidup sel sedemikian rupa sehingga hematopoiesis tidak dapat mengimbangi kerusakan akan menyebabkan anemia.
- c. Kehilangan darah: Setiap kehilangan darah, mikroskopis atau makroskopis yang melebihi hematopoiesis akan menyebabkan anemi

Penurunan produksi sel darah merah (RBC): Karena sel darah merah memiliki rentang hidup terbatas yaitu 90 hingga 120 hari, hematopoiesis harus menjadi proses yang berkelanjutan untuk mengimbangi pengurangan alami ini. Setiap proses yang mengganggu hematopoiesis dapat menyebabkan hilangnya massa sel darah merah dari waktu ke waktu, yang menyebabkan anemia.

Peningkatan kerusakan sel darah merah: Setiap proses yang menghancurkan sel darah merah atau secara signifikan memperpendek rentang hidup sel sedemikian rupa sehingga hematopoiesis tidak dapat mengimbangi kerusakan akan menyebabkan anemia.

Kehilangan darah: Setiap kehilangan darah, mikroskopis atau makroskopis yang melebihi hematopoiesis akan menyebabkan anemia.

Etiologi anemia tergantung pada apakah anemia tersebut hipoproliferatif (yaitu jumlah retikulosit terkoreksi $<2\%$) atau hiperproliferatif (yaitu, jumlah retikulosit terkoreksi $>2\%$). Anemia hipoproliferatif dibagi lagi berdasarkan volume sel rata-rata menjadi anemia mikrositik (MCV <80 fl), anemia normositik (MCV 80-100 fl), dan anemia makrositik (MCV >100 fl). Jenis anemia berdasarkan etiologinya secara rinci yaitu : (Turner et al., 2023)

1) Anemia Mikrositik Hipoproliferatif (MCV <80 fl)

- Anemia defisiensi besi/ *Iron Deficiency Anemia (IDA)*
- Anemia penyakit kronis/ *Anemia Chronic Disease (ACD)*
- Anemia sideroblastik (mungkin juga berhubungan dengan peningkatan MCV, yang mengakibatkan populasi sel dimorfik)
- Thalassemia
- Lead poisoning

2) Anemia Normositik Hipoproliferatif (MCV 80-100 fl)

- Anemia penyakit kronis
- Gagal ginjal
- Anemia aplastik
- Aplasia sel darah merah murni
- Proses mielofibrosis atau miofistisik
- Mieloma multipel

Anemia makrositik dapat disebabkan oleh kelainan hipoproliferatif, hemolisis, atau keduanya. Oleh karena itu, penting untuk menghitung koreksi jumlah retikulosit ketika mengevaluasi pasien dengan anemia makrositik. Pada anemia makrositik hipoproliferatif, jumlah retikulosit dikoreksi adalah $<2\%$, dan MCV lebih besar dari 100 fl. Namun jika jumlah retikulosit $> 2\%$, anemia hemolitik harus dipertimbangkan. (Turner et al., 2023)

3) Anemia Makrositik Hipoproliferatif (MCV>100 fL)

- Alkohol
- Penyakit hati
- Hipotiroidisme
- Defisiensi folat dan vitamin B12
- Sindrom mielodisplastik/*Myelodysplastic syndrome (MDS)*
 - Anemia refrakter/*Refractory anemia (RA)*
 - Anemia refrakter dengan sideroblas bercincin/*Refractory anemia with ringed sideroblasts (RA-RS)*
 - Anemia refrakter dengan ledakan berlebih/*Refractory anemia with excess blasts (RA-EB)*
 - Anemia refrakter dengan ledakan berlebih dalam transformasi
 - Leukemia mielomonositik kronis/*Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)*
- Drug-induced
 - Diuretics
 - Chemotherapeutic agents
 - Hypoglycemic agents
 - Antiretroviral agents
 - Antimicrobials
 - Anticonvulsants

4) Anemia hemolitik

Hemolytic Anemia (HA) terbagi menjadi penyebab ekstravaskular dan intravaskular.

- Hemolisis ekstravaskuler: sel darah merah dikeluarkan sebelum waktunya dari sirkulasi oleh hati dan limpa. Jumlah ini merupakan mayoritas kasus HA
 - Hemoglobinopati (sel sabit, talasemia)
 - Enzimopati (defisiensi G6PD, defisiensi piruvat kinase)

- Cacat membran (sferositosis hereditas, eliptositosis hereditas)
- Akibat obat-obatan
- Hemolisis intravaskular: lisis sel darah merah dalam sirkulasi, dan lebih jarang terjadi.
 - *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*
 - *Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA)*
 - Reaksi transfusi
 - *Anemia hemolitik mikroangiopatik (MAHA)*
 - *Disseminated Intravascular Coagulation/ DIC*
 - Infeksi
 - Gigitan/racun ular

Secara ringkas, klasifikasi anemia berdasarkan penyebabnya dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4. 2. Penyebab Anemia dan Klasifikasinya (Chaparro & Suchdev, 2019)

Increased RBC loss/destruction				Deficient/defective erythropoiesis		
Blood loss		Excessive hemolysis				
Acute	Chronic	Acquired	Hereditary	Microcytic	Normocytic, normochromic	Macrocytic
Postpartum hemorrhage	• Heavy menstrual bleeding • Gastrointestinal blood loss (hookworm infection, ulcers, schistosomiasis) • Urinary blood loss (schistosomiasis)	• Immune mediated • Microangiopathic • Infection (malaria) • Hypersplenism	• Hemoglobin disorders (sickle cell disorders and thalassemias) • Enzymopathies (G6PD deficiency)	• Iron deficiency • Anemia of inflammation (chronic disease) • Thalassemias - Vitamin A deficiency	• Anemia of inflammation (chronic disease) • Renal disease • Bone marrow failure (aplastic anemia, leukemia)	• Folate deficiency • Vitamin B12 deficiency

^aNot all potential causes of anemia are identified in this list. Causes that are bolded are discussed in the text and are considered more prevalent causes at the population level in low- and middle-income countries. This table is adapted from Ref. 40.

4.4 Epidemiologi Anemia

Anemia adalah penyakit yang sangat umum yang mempengaruhi sepertiga populasi global. Dalam banyak kasus,

penyakit ini ringan dan tanpa gejala dan tidak memerlukan manajemen. Prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih sering terjadi pada wanita usia subur, wanita hamil, dan lansia. Prevalensinya lebih dari 20% pada individu yang berusia lebih dari 85 tahun. Insiden anemia adalah 50%-60% di panti jompo. Pada lansia, sekitar sepertiga pasien mengalami defisiensi nutrisi sebagai penyebab anemia, seperti zat besi, folat, dan folat. kekurangan vitamin B12. Pada sepertiga pasien lainnya, terdapat bukti gagal ginjal atau peradangan kronis. (Turner et al., 2023)

Secara klasik, anemia defisiensi besi ringan terjadi pada wanita usia subur, biasanya disebabkan oleh asupan zat besi yang buruk dan kehilangan zat besi setiap bulannya karena siklus menstruasi. Anemia juga sering terjadi pada pasien lanjut usia, seringkali disebabkan oleh gizi buruk, terutama zat besi dan asam folat. Kelompok lainnya yang berisiko mencakup pecandu alkohol, populasi tunawisma, dan mereka yang mengalami penelantaran atau pelecehan. Anemia yang baru terjadi, terutama pada mereka yang berusia di atas 55 tahun, perlu diselidiki dan harus dianggap sebagai kanker. Hal ini terutama berlaku pada pria dari segala usia yang menderita anemia. Selain usia dan jenis kelamin, ras juga merupakan faktor penentu anemia yang penting, dengan prevalensi yang meningkat pada orang Amerika keturunan Afrika. (Turner et al., 2023)

4.5 Patofisiologi Anemia

Beberapa bagian tubuh terlibat dalam patofisiologi anemia secara umum, yaitu sebagai berikut : (Freeman & Morando, 2018)

a. Sel Darah Merah (RBC)

Sel darah merah dilepaskan dari sumsum tulang sebagai retikulosit. Retikulosit memiliki jaringan RNA ribosom (rRNA) dan dalam jangka waktu 24 jam akan matang menjadi sel darah merah dewasa. Jumlah retikulosit relatif dapat digunakan untuk mengukur apakah sumsum tulang merespons anemia dengan tepat dengan meningkatkan produksi. Sel darah merah mengandung 2 rantai alfa dan 2 rantai beta dan satu gugus heme yang mengikat oksigen secara reversibel. Meskipun ada beberapa kemungkinan varian genetik yang menyebabkan perubahan konfigurasi rantai ini, sebagian besar tidak menyebabkan konsekuensi klinis. Namun, penyakit sel sabit dan varian talasemia dari rantai alfa dan beta merupakan penyebab anemia. Varian genetik dalam membran sel, metabolisme sel, dan morfologi sel merupakan penyebab anemia tambahan.

b. Sumsum Tulang

Sumsum tulang belakang memerlukan waktu sekitar 21 hari untuk mengubah sel induk pluripoten menjadi retikulosit yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Rangsangan awal untuk produksi retikulosit adalah pelepasan eritropoietin oleh ginjal, dan eritropoietin yang berkelanjutan diperlukan untuk transformasi sel induk pluripoten menjadi proeritroblas. Tahap awal ini memerlukan waktu sekitar 10 hingga 15 hari. Langkah berikutnya bergantung pada zat besi dan memerlukan waktu 3-4 hari, di mana zat besi ditambahkan ke proeritroblas, membentuk bagian heme dan melengkapi pembentukan retikulosit.

c. Ginjal

Ginjal memiliki peran ganda dalam patofisiologi anemia. Pertama, ginjal bertanggung jawab atas produksi 90% eritropoietin yang dibutuhkan untuk merangsang transformasi sumsum tulang dari sel induk pluripoten menjadi proeritroblas. Gangguan pada produksi dan pelepasan eritropoietin akan menyebabkan anemia. Kedua, anemia akut yang berhubungan dengan kehilangan darah akut menyebabkan hipotensi, yang menyebabkan stimulasi reseptor regang, yang kemudian mengirimkan sinyal ke bagian otak melalui saraf glossopharyngeal dan vagus yang menyebabkan beberapa efek hilir, termasuk hormon antidiuretik (ADH), juga dikenal sebagai arginine vasopressin (AVP) atau sekresi vasopresin. Sebagai respons, ginjal menyerap kembali air, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan perfusi ginjal. Sebagai respons langsung terhadap penurunan perfusi ginjal, sistem renin-angiotensin menjadi aktif, yang menyebabkan peningkatan tonus vaskular dan stimulasi aldosteron dan akibatnya peningkatan volume intravaskular.

d. Sistem Saraf Pusat (SSP)

Medula, korteks serebral, dan kelenjar pituitari mengoordinasikan respons terhadap anemia kehilangan darah akut dan perubahan volume yang diakibatkannya dengan meningkatkan tonus simpatik dan mengeluarkan ADH.

Patofisiologi anemia sangat bervariasi tergantung pada penyebab utamanya. Misalnya pada anemia hemoragik akut, yang dimaksud adalah pemulihan volume darah dengan cairan intraseluler dan ekstraseluler yang mengencerkan sisa sel darah merah (sel darah merah), yang mengakibatkan anemia. Suatu kondisi pengurangan proporsional dalam plasma dan sel darah

merah menghasilkan hemoglobin dan hematokrit yang tidak normal. (Turner et al., 2023)

Sel darah merah diproduksi di sumsum tulang dan dilepaskan ke sirkulasi. Sekitar 1% sel darah merah dikeluarkan dari peredaran setiap hari. Ketidakseimbangan produksi hingga pembuangan atau penghancuran sel darah merah menyebabkan anemia. Mekanisme utama yang terlibat dalam anemia tercantum di bawah ini: (Turner et al., 2023)

1) Peningkatan penghancuran sel darah merah

- Kehilangan darah
- Akut- perdarahan, pembedahan, trauma, menoragia
- Kronis- perdarahan menstruasi berat, kehilangan darah kronis pada saluran cerna (saat terjadi serangan cacing tambang, bisul, dll.), keluarnya urin (BPH, karsinoma ginjal, schistosomiasis)
- Anemia hemolitik
- Didapat- diperantarai kekebalan, infeksi, mikroangiopati, terkait transfusi darah, dan sekunder akibat hipersplenisme
- Keturunan- enzimopati, kelainan hemoglobin (sel sabit), kelainan metabolisme sel darah merah (defisiensi G6PD, defisiensi piruvat kinase), cacat pada produksi membran sel darah merah (sferositosis dan eliptositosis hereditas)

2.) Defisiensi/cacat eritropoiesis

- Mikrositik
- Normositik, normokromik
- Makrositik

Pada tingkat biologis, anemia berkembang karena ketidakseimbangan kehilangan eritrosit dibandingkan produksinya; hal ini dapat disebabkan oleh eritropoiesis yang tidak efektif atau kurang (misalnya karena kekurangan nutrisi,

peradangan, atau kelainan genetik Hb) dan/atau kehilangan eritrosit yang berlebihan (akibat hemolisis, kehilangan darah, atau keduanya). Anemia sering diklasifikasikan berdasarkan mekanisme penyebab biologis (misalnya IDA, anemia hemolitik, dan anemia inflamasi (AI)) dan/atau morfologi sel darah merah. Tabel 4.2 menampilkan daftar sebagian dari beberapa anemia umum dan mekanisme biologis yang mendasari terjadinya anemia serta parameter sel darah merah yang mencirikan gejalanya dan membedakannya satu sama lain. Kebanyakan anemia memiliki gambaran sel darah merah yang khas, yang dapat memberikan wawasan dalam diagnosis anemia.. Namun, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.2, berbagai faktor dapat menyebabkan morfologi sel darah merah yang serupa. Selain itu, karena anemia dapat disebabkan oleh banyak hal, bahkan pada individu yang sama, manifestasi hematologi dari suatu penyebab tertentu dapat ditutupi oleh penyebab lain. Misalnya, ciri anemia yang disebabkan oleh kekurangan vitamin B12 atau folat adalah anemia makrositik. Defisiensi yang terjadi bersamaan, yang menyebabkan mikrositosis, mungkin menutupi seluruh efek defisiensi B12 atau folat. Meskipun terdapat indeks dalam praktik klinis untuk membedakan etiologi anemia berdasarkan parameter sel darah merah (misalnya, IDA versus β -thalassemia—keduanya menyebabkan hipokromia dan mikrositosis), keandalannya dalam membedakan penyebab bervariasi.(Chaparro & Suchdev, 2019)

Tabel 4. 3. Penyebab Umum dan Klasifikasi Anemia (Chaparro & Suchdev, 2019)

Increased RBC loss/destruction				Deficient/defective erythropoiesis		
Blood loss		Excessive hemolysis				
Acute	Chronic	Acquired	Hereditary	Microcytic	Normocytic, normochromic	Macrocytic
Postpartum hemorrhage	• Heavy menstrual bleeding • Gastrointestinal blood loss (hookworm infection, ulcers, schistosomiasis) • Urinary blood loss (schistosomiasis)	• Immune mediated • Microangiopathic • Infection (malaria) • Hypersplenism	• Hemoglobin disorders (sickle cell disorders and thalassemias) • Enzymopathies (G6PD deficiency)	• Iron deficiency • Anemia of inflammation (chronic disease) • (chronic disease) • Thalassemias • Vitamin A deficiency	• Anemia of inflammation (chronic disease) • Renal disease • Bone marrow failure (aplastic anemia, leukemia)	• Folate deficiency • Vitamin B12 deficiency

4.6 Diagnosis Anemia

Anamnesis yang dibutuhkan terkait riwayat pasien yaitu: (Turner et al., 2023)

- Pendarahan yang jelas- per rektum atau pendarahan menstruasi yang banyak, tinja berwarna hitam, wasir
- Riwayat diet menyeluruh
- Konsumsi zat bukan makanan
- Kotoran besar atau berlemak dengan bau busuk menunjukkan malabsorpsi
- Riwayat pembedahan menyeluruh, dengan konsentrasi pada pembedahan perut dan lambung
- Riwayat keluarga hemoglobinopati, kanker, gangguan perdarahan
- Perhatian yang cermat terhadap obat yang diminum setiap hari.

Gejala anemia cukup bervariasi. Secara klasik tergantung pada tingkat kehilangan darah. Gejala biasanya meliputi hal berikut: (Turner et al., 2023)

- Kelemahan
- Kelelahan
- Kelesuan
- Kaki gelisah
- Sesak napas, terutama saat beraktivitas, mendekati sinkop
- Nyeri dada dan berkurangnya toleransi olahraga- dengan anemia yang lebih parah
- Pica- keinginan untuk makan zat yang tidak biasa dan bukan makanan
- Anemia ringan mungkin tidak menunjukkan gejala

Adapun tanda klinis anemia yang ditemukan yaitu : (Turner et al., 2023)

- Kulit mungkin terasa dingin saat disentuh
- Takipnea
- Hipotensi (ortostatik)
- HEENT:
 - Konjungtiva pucat
 - “Boxcars” atau “sosisaging” vena retina: menunjukkan hiperviskositas yang dapat dilihat pada myelofibrosis
 - Penyakit kuning- peningkatan bilirubin terlihat pada beberapa hemoglobinopati, penyakit hati dan bentuk hemolisis lainnya
 - Limfadenopati: sugestif terhadap limfoma atau leukemia
 - Glossitis (radang lidah) dan cheilitis (bengkak di sudut mulut): defisiensi zat besi/folat, alkoholisme, anemia pernisiiosa

- Pemeriksaan abdomen:
 - Splenomegali: hemolisis, limfoma, leukemia, mielofibrosis
 - Hepatomegali: alkohol, mielofibrosis
 - Bekas luka akibat gastrektomi: penurunan permukaan serap dengan hilangnya ileum terminal menyebabkan defisiensi vitamin B12
 - Bekas luka akibat kolesistektomi: Kolesterol dan batu empedu berpigmen yang umum terlihat pada anemia sel sabit adalah sferositosis herediter
- Kardiovaskular:
 - Takikardia
 - Murmur aliran sistolik
 - Anemia berat dapat menyebabkan gagal jantung output tinggi
- Pemeriksaan neurologis: Penurunan proprioception/getaran: defisiensi vitamin B12
- Kulit:
 - Pucat pada selaput lendir/dasar kuku atau lipatan palmar: menunjukkan hemoglobin <9 mg/dL
 - Petechiae: trombositopenia, vaskulitis
 - Dermatitis herpetiformis (kekurangan zat besi akibat malabsorpsi- penyakit Celiac)
 - Koilonychia (sendok kuku): kekurangan zat besi
- Pemeriksaan rektal dan panggul: Pemeriksaan ini biasanya diabaikan dan kurang efektif dalam mengevaluasi anemia. Jika seorang pasien mengalami perdarahan rektum yang banyak, seseorang harus mengevaluasi adanya wasir atau massa keras yang menunjukkan adanya neoplasma sebagai penyebab perdarahan

Rangkaian pengujian laboratorium dan pencitraan yang mungkin relevan dalam evaluasi anemia meliputi: (Freeman & Morando, 2018)

- a. Hitung darah lengkap (CBC):
 - Meliputi hemoglobin, hematokrit, volume sel darah rata-rata (MCV), hemoglobin sel darah rata-rata (MCH), dan konsentrasi hemoglobin sel darah rata-rata (MCHC).
- b. Jumlah retikulosit:
 - Berfungsi sebagai perkiraan produksi sel darah merah sumsum tulang.
- c. Profil besi:
 - Meliputi serum zat besi, feritin dan total kandungan pengikat zat besi (TIBC).
- d. Apusan darah tepi:
 - Evaluasi mikroskopis morfologi sel darah merah.
- e. Kreatinin serum:
 - Berfungsi untuk membantu evaluasi fungsi ginjal.
- f. Tes fungsi tiroid:
 - Termasuk kadar tiroksin (T4) dan hormon perangsang tiroid (TSH).
- g. Layar koagulasi:
 - Meliputi waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT), waktu protrombin/rasio normalisasi internasional (PT/INR), dan waktu trombin (TT).
- h. Tes fungsi hati (LFT):
 - Panel LFT dapat bervariasi tetapi harus mencakup kalsium, transaminase, protein total, bilirubin, albumin, dan alkali fosfatase.
 - Tes tambahan yang dapat memberikan informasi tentang fungsi hati meliputi laktat dehidrogenase (LDH), gamma-glutamil transferase (GGT), 5'-nukleotidase.
- i. Profil hemolisis:
 - Profilnya mengandung haptoglobin, laktat dehidrogenase (LDH), dan bilirubin tidak langsung.
- j. Profil makrositosis:
 - Profilnya mengandung vitamin B-12, folat, asam metilmalonat, dan homosistein.

- k. Elektroforesis hemoglobin:
 - Mengevaluasi rantai asam amino hemoglobin.
- l. Sonogram perut:
 - Mengevaluasi ukuran limpa
- m. Analisis sumsum tulang:
 - Konsultasi hematologi diperlukan untuk memperolehnya.

Pendekatan anemia meliputi identifikasi jenis anemia:

(Turner et al., 2023)

1. Hitung darah lengkap (CBC) termasuk diferensial
2. Hitung jumlah retikulosit terkoreksi = persen retikulosit x (HCT pasien/HCT normal)
 Untuk HCT normal, gunakan 45% pada pria dan 40% pada wanita
 Jika hasil > 2 berarti hemolisis atau kehilangan darah akut, sedangkan hasil < 2 berarti hipoproliferasi.
3. Setelah menghitung jumlah retikulosit, periksa MCV.
 - MCV (<80 fl)
 - Defisiensi zat besi- penurunan zat besi serum, persen saturasi zat besi, dengan peningkatan kapasitas pengikatan zat besi total (TIBC), kadar transferin, dan reseptor transferin terlarut
 - Keracunan timbal - bintik basofilik pada apusan darah tepi, sideroblas berbentuk cincin di sumsum tulang, peningkatan kadar timbal
 - AOCD- mungkin normositik
 - Thalassemia- Jumlah sel darah merah mungkin normal/tinggi, MCV rendah, sel target, dan bintik basofilik terdapat pada apusan tepi. Thalassemia alfa dibedakan dari talasemia beta melalui elektroforesis Hgb normal pada talasemia alfa. Peningkatan Hgb A2/HgbF terlihat pada sifat talasemia beta.

- Anemia sideroblastik- peningkatan zat besi serum dan transferin dengan sideroblas bercincin di sumsum tulang
- MCV (90-100fl)
 - Gagal ginjal: BUN/Kreatinin
 - Anemia aplastik - minta paparan obat, periksa infeksi (EBV, hepatitis, CMV, HIV), tes keganasan hematologi dan hemoglobinuria nokturnal paroksismal (PNH)
 - Myelofibrosis/myelophthisis- periksa biopsi sumsum tulang
 - Mieloma multipel- elektroforesis serum dan urin
 - Aplasia sel darah merah murni- tes Parvovirus B19, singkirkan timoma
- MCV (>100 fl)
 - Kadar B12/folat- Defisiensi B12 dan folat dapat dibedakan dengan peningkatan kadar metilmalonat dan homosistein pada defisiensi B12 dan hanya peningkatan kadar homosistein pada defisiensi folat. Kadar metilmalonik relatif normal.
 - MDS- PMN hiposegmentasi pada apusan tepi, biopsi sumsum tulang
 - Hipotiroidisme- TSH, T4 bebas
 - Penyakit hati- periksa fungsi hati
 - Alkohol- kaji asupan alkohol
 - Narkoba

4.7 Dampak Anemia

Anemia mempunyai dampak yang signifikan terhadap kesehatan manusia, serta pembangunan sosial dan ekonomi. Pada tahun 2010, anemia menyumbang 68,4 juta tahun hidup dengan disabilitas, atau 9% dari total beban disabilitas global

dari semua kondisi. Anemia telah dikaitkan dengan hasil kesehatan dan pembangunan yang negatif, termasuk kematian neonatal dan perinatal, berat badan lahir rendah, dan dampak negatif lainnya. kelahiran prematur, 5,38 dan keterlambatan tumbuh kembang anak. (Chaparro & Suchdev, 2019)

Dampak negatif anemia terhadap hasil kesehatan dan pembangunan timbul dari dampak penurunan pengiriman oksigen ke jaringan (yang dapat mempengaruhi banyak sistem organ), serta dampak yang berkaitan dengan penyebab utama anemia, yang sulit diuraikan. Misalnya, pada anemia defisiensi besi (IDA), penurunan ketersediaan zat besi mempunyai efek negatif terhadap perkembangan dan fungsi otak bahkan sebelum terjadinya anemia. (Chaparro & Suchdev, 2019)

BAB 5

KONSEP BIOMARKER

5.1 Pendahuluan

Biomarker sangat penting untuk pengembangan terapi medis yang rasional. Namun, masih terdapat kebingungan mengenai definisi dan konsep mendasar yang terlibat dalam penggunaan penelitian dan praktik klinis, khususnya di bidang penyakit kronis dan nutrisi. Klarifikasi definisi berbagai biomarker dan pemahaman yang lebih baik tentang penerapannya yang tepat dapat menghasilkan manfaat yang besar. Dalam era pengobatan presisi saat ini, jenis biomarker akan berkembang pesat. Biomarker tersebut dapat digunakan tidak hanya untuk mengidentifikasi orang yang mengidap suatu penyakit, namun untuk mendefinisikan kembali klasifikasi penyakit tersebut. (Califf, 2018).

Pentingnya pemahaman definisi dan pemahaman bersama tentang bagaimana menerapkan biomarker tidak seharusnya diremehkan. Ilmu pengetahuan telah menghasilkan banyak sekali hubungan antara pengukuran biologis dan model penyakit pada subseluler, seluler, organ, sistem biologis, dan tingkat organisme utuh. Kemampuan ini terus meningkat untuk melakukan pengukuran pada sistem model, hewan, dan manusia telah menyebabkan banyak sekali biomarker potensial untuk penyakit dan kondisi sehat, melampaui keadaan murni penelitian dalam pengembangan produk medis, praktik klinis, nutrisi, dan pengembangan kebijakan lingkungan. Tetapi pada saat yang sama, potensi pengukuran biologis yang lebih akut telah tumpul karena adanya kebingungan definisi yang memperlambat atau bahkan menghambat kemajuan menuju pengembangan teknologi diagnostik dan terapeutik yang berguna (Califf, 2018).

5.2 Definisi Biomarker

Biomarker mencakup analit spesifik (misalnya fibrinogen), gambaran anatomi (misalnya sudut sendi), atau karakteristik fisiologis (misalnya tekanan darah) yang diukur. Sumber spesifik untuk penilaian biomarker (misalnya urin, biopsi hati, rontgen dada, tes fungsi paru) memberikan konteks penting (misalnya, rentang referensi dapat bervariasi tergantung pada bahan sumber). Sumber biomarker juga menentukan jenis biomarker (misalnya molekuler, histologis, radiografi, digital, atau fisiologis). Molekul biologis yang ditemukan dalam darah, cairan tubuh lain, atau jaringan yang merupakan tanda proses normal atau abnormal, atau suatu kondisi atau penyakit. Biomarker dapat digunakan untuk melihat seberapa baik tubuh merespons pengobatan suatu penyakit atau kondisi.(FDA-NIH, 2021)

Dalam bidang kesehatan, salah satu biomarker yang sering digunakan adalah biomarker diagnostik. Biomarker diagnostik adalah yang digunakan untuk mendeteksi atau memastikan keberadaan suatu penyakit atau kondisi tertentu atau untuk mengidentifikasi individu dengan sub tipe penyakit tersebut (FDA-NIH, 2021). Biomarker diagnostik mendeteksi atau mengkonfirmasi keberadaan suatu penyakit atau kondisi yang menarik, atau mengidentifikasi seseorang dengan sub tipe penyakitnya.(Califf, 2018).

Biomarker diagnostik digunakan untuk penentuan kritis apakah pasien memiliki kondisi medis tertentu yang mungkin memerlukan pengobatan atau apakah seseorang harus didaftarkan dalam uji klinis yang mempelajari penyakit tertentu. Seperti yang semakin dipahami, banyak penyakit memiliki sub tipe dengan prognosis atau respons yang sangat berbeda terhadap pengobatan tertentu. Berbagai penanda genetik, misalnya, dapat memprediksi kemungkinan kekambuhan kanker payudara setelah pengangkatan tumor melalui pembedahan, yaitu, penanda tersebut merupakan biomarker prognostik. Penanda patofisiologis, seperti fraksi ejeksi yang menurun atau terpelihara pada gagal jantung, dapat

memprediksi siapa yang akan merespons pengobatan tertentu; yaitu, merupakan biomarker prediktif. Penanda genetik sering digunakan untuk membedakan responden dan non-responden terhadap pengobatan kanker. Biomarker diagnostik yang mengidentifikasi subtype penyakit dengan demikian sering memainkan peran penting ketika hasil klasifikasi diagnostik dapat digunakan sebagai biomarker prognostik dan biomarker prediktif. Pentingnya diagnosis yang akurat menjamin penilaian kinerja klinis uji biomarker diagnostik (Califf, 2018)(Aronson & Ferner, 2017)(FDA-NIH, 2021)

5.3 Kegunaan Biomarker

Biomarker memiliki beberapa kegunaan sebagai berikut : (Aronson & Ferner, 2017)

- a. Skrining penyakit
 - b. Mengkarakterisasi penyakit (misalnya, pengulangan trinukleotida)
 - c. menyingkirkan, mendiagnosis, menentukan stadium, dan memantau penyakit
 - d. menginformasikan prognosis
 - e. mengindividualisasikan intervensi terapeutik dengan memantau respons terhadap terapi atau memprediksi hasil sebagai respons terhadapnya
 - f. memprediksi reaksi obat yang merugikan
 - g. memprediksi dan memandu pengobatan toksisitas obat (misalnya, pengukuran konsentrasi serum setelah overdosis obat)
 - h. mengidentifikasi jenis sel (misalnya, penanda histologis).
- Penggunaan biomarker genetik untuk

5.4 Uji Biomarker Agar Memenuhi Syarat

Biasanya, suatu uji dievaluasi terhadap diagnosis referensi untuk menghitung sensitivitas klinis, yaitu, fraksi orang dengan penyakit yang dites positif, dan spesifisitas, yaitu, fraksi orang tanpa penyakit yang dites negatif. Untuk uji biomarker diagnostik yang sempurna, semua pasien dengan penyakit atau subset penyakit akan terdeteksi (sensitivitas 100%) dan tidak ada pasien tanpa penyakit yang akan didiagnosis dengan penyakit tersebut (spesifisitas 100%). Dalam praktiknya, tidak ada uji biomarker yang memiliki kinerja klinis dan analitis yang sempurna.).

Kriteria berikut dapat digunakan untuk menentukan di antara berbagai uji biomarker :

- a. Validitas klinis: Tesnya harus berupa salah satu dari dua hal tersebut ukuran hasil yang relevan secara klinis atau prediktor yang baik secara klinis hasil yang relevan. Itu harus tunduk pada sedikit atau tidak ada variabilitas sistematis.
- b. Daya tanggap: Hasil biomarker harus segera berubah sebagai respons terhadap perubahan terapi, membaik ketika kondisi membaik dan memburuk ketika itu memburuk.
- c. Rasio sinyal terhadap noise yang besar: Biomarker analisis harus membedakan secara klinis perubahan penting dari waktu ke waktu dari nilai nilai latar belakang, seperti fluktuasi biologis jangka pendek dan pengukuran teknis. kesalahan manajemen. Kebisingan latar belakang seperti itu bisa terjadi dikurangi dengan mengidentifikasi dan mengurangi sumber variabilitas biologis dan teknis untuk mencapai standardisasi dan oleh menggunakan beberapa pengukuran berkerumun, dengan pengulangan jika hasilnya tidak normal terjadi.

Jika analisis biomarker tidak memenuhi semua kriteria ini mungkin lebih baik menggunakan beberapa kriteria biomarker, misalnya untuk memantau respons jangka pendek terhadap terapi dan respons jangka pendek terhadap terapi efek

jangka panjang, atau satu untuk memantau manfaat dan satu lagi untuk efek samping. Pengukuran glukosa darah berguna untuk pemantauan pengelolaan diabetes sehari-hari melitus, sedangkan HbA1c (hemoglobin terglikasi) digunakan untuk memantau kemajuan dalam jangka waktu yang lebih lama. Bahkan dengan biomarker ini masih perlu dipantau untuk jangka panjang komplikasi gangguan, seperti ginjal kelainan, neuropati, dan retinopati. (Aronson & Ferner, 2017)

BAB 6

POTENSI HEPSIDIN SEBAGAI BIOMARKER ANEMIA

6.1 Pendahuluan

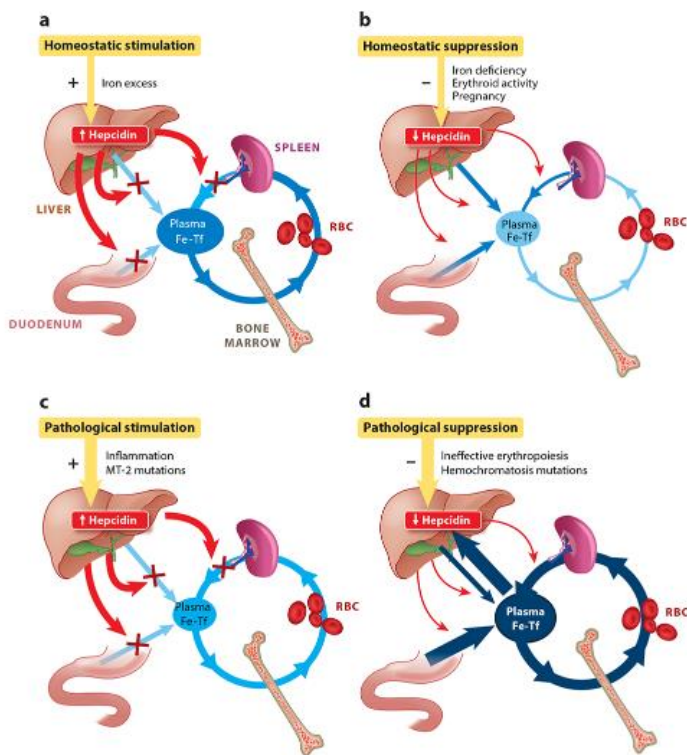
Anemia ditandai dengan terganggunya homeostasis besi di dalam tubuh. Homeostasis besi sangat penting untuk diferensiasi sel yang tepat, pertumbuhan sel, dan dalam pengembangan sistem kekebalan tubuh. Ketidakseimbangan besi juga berdampak pada endokrin dan neurotransmitter. Oleh karena itu, diperlukan diagnosis dini yang cepat untuk mengurangi komplikasi dan morbiditas yang terkait dengan anemia.

Homeostasis zat besi diatur oleh dua mekanisme utama: mekanisme intraseluler yang bergantung pada jumlah zat besi yang tersedia dan mekanisme sistemik di mana hepsidin memainkan peran penting. Hepsidin telah berkembang sebagai pengatur utama homeostasis zat besi dan perannya telah dibuktikan dalam penelitian terkini dan ada minat yang sangat besar untuk mengukur kadar hepsidin yang beredar dalam sampel klinis. (Vyas et al., 2017). Bab ini akan membahas potensi hepsidin sebagai biomarker diagnostik dari berbagai jenis anemia.

6.2 Gambaran Hepsidin Pada Kondisi Fisiologis dan Patologis

Hepsidin mengatur secara negatif aliran zat besi utama yang masuk ke kompartemen plasma (Gambar 6.1): penyerapan zat besi makanan di duodenum, pelepasan zat besi daur ulang dari makrofag, dan pelepasan zat besi yang disimpan dari hepatosit. Zat besi dan hepsidin saling mengatur melalui siklus umpan balik endokrin klasik. Ketika zat besi melimpah, lebih

banyak hepsidin yang diproduksi oleh hepatosit, sehingga membatasi penyerapan zat besi lebih lanjut dan pelepasan zat besi dari penyimpanan. Ketika zat besi mengalami defisiensi, hepatosit memproduksi lebih sedikit hepsidin, sehingga lebih banyak zat besi yang masuk ke dalam plasma (Gambar 6.1b). Bentuk zat besi spesifik yang meningkatkan sintesis hepsidin meliputi transferin plasma diferik dan zat besi yang tersimpan dalam hepatosit (Nemeth & Ganz, 2023)



Gambar 6. 1. Hepsidin dalam Kondisi Fisiologis dan Patologis.

Hepsidin memiliki peran homeostatis dalam kondisi yang terkait dengan stimulasi hepsidin fisiologis (*a*) atau supresi (*b*) dan peran patologis dalam gangguan pembatasan zat besi (*c*) dan gangguan kelebihan zat besi (*d*). Aliran zat besi ditunjukkan dalam nuansa biru yang menunjukkan intensitas. Hepsidin dan efeknya ditunjukkan dalam warna merah; modulator hepsidin normal dan patologis ditunjukkan dalam warna emas. Singkatan: Fe-Tf, iron-transferrin; MT-2, matriptase-2; RBC, sel darah merah. (Nemeth & Ganz, 2023)

6.3 Gangguan Kelebihan Zat Besi Karena Kekurangan Hepsidin Atau Resistensi Terhadap Hepsidin

6.3.1 Hemokromatosis

Hemokromatosis (juga disebut hemokromatosis hereditas) adalah sekelompok kelainan genetik primer homeostasis zat besi di mana hiperabsorpsi zat besi makanan menyebabkan akumulasi zat besi dalam jaringan, yang mengakibatkan cedera yang dimediasi oleh zat besi dan disfungsi organ. Zat besi terakumulasi karena manusia tidak memiliki mekanisme kompensasi yang secara signifikan dapat meningkatkan ekskresi zat besi sebagai respons terhadap kelebihan zat besi. Meskipun penyerapan zat besi terjadi di duodenum, model tikus telah menunjukkan bahwa lokus utama kelainan tersebut adalah hepatosit yang gagal menghasilkan hepsidin dalam jumlah yang cukup untuk mengatur penyerapan zat besi secara efektif di duodenum. Tingkat keparahan gangguan hepsidin menentukan laju perkembangan kelebihan zat besi dan perjalanan klinis. Produksi hepsidin yang tidak memadai dapat disebabkan oleh mutasi resesif autosomal pada gen hepsidin itu sendiri atau pada gen yang mengkode regulator hepsidin HFE (umum), TFR2, atau hemojuvelin (koreseptor yang berlabuh pada membran) (Gambar 6.1d). (Nemeth & Ganz, 2023)

Ketika kekurangan hepsidin, pengekspor zat besi ferroportin diekspresikan secara berlebihan pada membran basolateral enterosit duodenum, meningkatkan penyerapan zat besi dari makanan. Makrofag juga mengekspresikan ferroportin secara berlebihan dan mengekspor zat besi dengan rakus, yang menyebabkan penipisan relatif zat besi intraseluler makrofag. Masuknya zat besi yang lebih besar ke dalam plasma meningkatkan konsentrasi zat besi plasma, menjenuhkan transferin dengan zat besi dan menghasilkan NTBI. NTBI dengan cepat diambil oleh hepatosit, miosit jantung, dan sel endokrin, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan kegagalan organ.

Hati adalah organ utama yang terkena kelebihan zat besi. Hal ini kemungkinan merupakan konsekuensi dari penyerapan NTBI yang rakus oleh hepatosit, yang melebihi ekspor zat besi apa pun dari sel-sel ini dan mengakibatkan akumulasi bersih zat besi berlebih. Jarang terjadi, hemokromatosis dapat muncul dari mutasi ferroportin yang mengganggu pengikatan hepsidin atau perubahan konformasi yang dihasilkan, yang bermanifestasi sebagai resistensi terhadap efek hepsidin (Nemeth & Ganz, 2023).

Dalam bentuk penyakit yang parah (“juvenil”), biasanya karena mutasi pada gen hepsidin atau gen hemojuvelin, sedikit atau tidak ada hepsidin yang terdeteksi dalam plasma. Hemokromatosis juvenil sangat penetran dan mempengaruhi kedua jenis kelamin secara setara. Masalah klinis berkembang pada akhir masa kanak-kanak atau awal dewasa, termasuk endokrinopati dan kardiomiopati. Sungguh luar biasa bahwa gagal jantung yang berhubungan dengan hemokromatosis biasanya reversibel dengan penghilangan zat besi yang agresif, termasuk penggunaan kelasi besi. Dalam bentuk penyakit dewasa, sintesis hepsidin sebagian responsif terhadap pemuatan zat besi, tetapi konsentrasi hepsidin serum terlalu rendah relatif terhadap pemuatan zat besi. Ini berarti bahwa kadar hepsidin mungkin berada dalam kisaran normal pada saat diagnosis tetapi kadarnya terlalu rendah mengingat pasien kelebihan zat besi (Nemeth & Ganz, 2023).

Saat zat besi diturunkan ke kadar normal melalui venaseksi, defisiensi hepsidin nyata menjadi nyata. Bentuk penyakit pada orang dewasa mencakup bentuk yang langka, yang disebabkan oleh mutasi resesif autosom pada gen TFR2, dan bentuk yang paling umum, yang disebabkan oleh mutasi resesif autosom pada gen HFE, tetapi pewarisan digenik juga terjadi. Mutasi HFE sangat lazim terjadi pada populasi keturunan Eropa utara, tetapi penyakit ini tidak sepenuhnya menembus dan lebih sering menyerang pria daripada wanita. Sebagian besar individu yang terkena secara genetik diidentifikasi karena kelainan laboratorium atau riwayat keluarga daripada penyakit yang nyata. Faktor-faktor seperti

asupan alkohol, gen pengatur lainnya, dan mungkin kandungan heme dari makanan dapat menentukan laju perkembangan. Jika tidak diobati, sebagian kecil individu yang terkena akan mengalami sirosis, terkadang berkembang menjadi kanker hati (Nemeth & Ganz, 2023).

Saat ini, hemokromatosis diobati dengan penipisan zat besi melalui flebotomi, dengan setiap unit darah lengkap (~500 mL) menghilangkan sekitar 200–250 mg zat besi. Meskipun efektif, pengobatan ini pada akhirnya menyebabkan defisiensi hepsidin yang parah, peningkatan penyerapan zat besi, dan perlunya flebotomi terapeutik tambahan. Lebih jauh, flebotomi tidak cocok untuk semua pasien karena akses vaskular yang buruk, respons fisiologis yang merugikan terhadap flebotomi, ketidaknyamanan perjalanan ke pusat flebotomi, dan alasan lainnya. Koreksi terapeutik defisiensi hepsidin dapat menawarkan opsi pengobatan tambahan bagi pasien yang menderita hemokromatosis (Nemeth & Ganz, 2023).

6.2.2 Anemia Akibat Kelebihan Zat Besi

Gangguan kelebihan zat besi yang parah berkembang pada sebagian besar pasien dengan β -thalassemia dengan atau tanpa ketergantungan transfusi, serta pada pasien dengan gangguan eritrosit lainnya yang ditandai dengan eritropoiesis yang tidak efektif (defisiensi piruvat kinase, anemia diseritropoietik kongenital, beberapa anemia sideroblastik). Pada β -thalassemia, anemia mendorong produksi eritropoietin, yang pada gilirannya menyebabkan ekspansi besar prekursor eritroid di sumsum tulang dan di tempat lain. Dirangsang oleh eritropoietin, eritron yang mengembang mengeluarkan sejumlah besar eritroferrone yang menyebabkan penekanan hepsidin, meskipun mekanisme lain juga dapat berkontribusi. Seperti pada hemokromatosis, defisiensi hepsidin menyebabkan hiperabsorpsi zat besi makanan dan perkembangan kelebihan zat besi, bahkan tanpa adanya transfusi (Gambar 6.1d). Jika tidak diobati secara efektif dengan kelasi zat besi, kelebihan zat besi merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas parah pada penyakit ini (Nemeth & Ganz, 2023).

Pada pasien β -thalassemia yang diobati dengan transfusi teratur, kelebihan zat besi terutama merupakan konsekuensi dari pengobatan, dan kadar hepsidin normal atau bahkan meningkat, meskipun masih kurang mengingat kelebihan zat besi, terutama menjelang akhir siklus transfusi. Transfusi sebagian mengoreksi anemia, secara akut dan kronis menurunkan sekresi eritropoietin. Rangsangan untuk ekspansi eritroid berkurang, seperti juga produksi eritroferon penekan hepsidin, sehingga memungkinkan kadar hepsidin meningkat. Konsentrasi hepsidin yang bersirkulasi diperkirakan memengaruhi distribusi zat besi antara kompartemen penyimpanan makrofag (disukai oleh konsentrasi hepsidin yang lebih tinggi) dan sel parenkim, termasuk miosit jantung dan hepatosit (disukai oleh hepsidin rendah). Keseimbangan zat besi antara kedua kompartemen ini mungkin memiliki implikasi untuk laju perkembangan kardiomiopati. Anemia kelebihan zat besi lainnya menunjukkan patologi zat besi yang serupa tetapi jauh lebih jarang (Nemeth & Ganz, 2023)

Pengobatan dengan kelasi besi dapat menimbulkan efek samping yang serius, dan kepatuhan pasien sering kali menjadi masalah. Di masa mendatang, pengobatan dengan agonis hepsidin dapat menjadi alternatif atau tambahan untuk terapi kelasi, setidaknya pada pasien yang tidak ditransfusi (Nemeth & Ganz, 2023).

6.3 Gangguan Pembatasan Zat Besi Karena Kelebihan Hepsidin Atau Kekurangan Ferroportin

Istilah pembatasan zat besi mengacu pada kondisi di mana hipoferemia membatasi pengiriman zat besi ke jaringan yang mengonsumsi, terutama sumsum tulang eritropoietik, meskipun zat besi tubuh total mencukupi atau bahkan meningkat. Tidak seperti defisiensi zat besi, yang menunjukkan penurunan jumlah total zat besi dalam organisme, pembatasan zat besi menyiratkan maldistribusi zat besi, yang disebabkan

oleh penyerapan zat besi dalam makrofag (Nemeth & Ganz, 2023).

6.3.1 Anemia Defisiensi Besi Refraktori Besi

Kelebihan hepsidin murni, bahkan tanpa adanya peradangan, menyebabkan hipoferemia dan anemia mikrositer. Hal ini terjadi pada anemia defisiensi besi refrakter besi familial (IRIDA), suatu kelainan resesif autosom yang disebabkan oleh mutasi pada pengatur negatif hepsidin, protease serin membran matriptase-2 (juga disebut TMPRSS6). Meskipun terjadi defisiensi zat besi yang parah, yang diperkirakan akan menekan produksi hepsidin secara fisiologis, pasien dengan IRIDA menunjukkan hepsidin serum yang tinggi-normal atau bahkan meningkat (Gambar 6.1c). Matriptase-2 telah terbukti memecah hemojuvelin membran dan komponen lain dari kompleks pengatur hepsidin reseptor BMP. Penelitian terkini menunjukkan bahwa matriptase-2 juga memiliki fungsi penghambat nonenzimatik yang bergantung pada sifat konformasinya, yang mungkin menjelaskan distribusi luas mutasi patogenik dalam protein tersebut. Karena hepsidin yang meningkat, anemia pada pasien IRIDA resisten terhadap pemberian zat besi oral dan sulit diobati bahkan dengan zat besi parenteral, yang saat ini merupakan satu-satunya pilihan terapi yang tersedia (Nemeth & Ganz, 2023).

6.3.2 Anemia Peradangan

Gangguan inflamasi kronis, termasuk infeksi, gangguan reumatologi, dan penyakit radang usus, umumnya dipengaruhi oleh hipoferemia dan anemia. Anemia secara klasik ringan hingga sedang dan normositik, tetapi terkadang mikrositik dan hipokromik, dan hiporesponsif terhadap terapi zat besi. Studi observasional kecil menunjukkan bahwa hepsidin meningkat pada banyak pasien dengan gangguan ini (Gambar 1c). Tidak seperti pada kelainan primer kelebihan produksi hepsidin, seperti yang disebabkan oleh mutasi matriptase-2, hipokromia dan mikrositosis hanya terlihat pada sebagian kecil pasien dengan anemia inflamasi, mungkin karena kondisi terakhir

umumnya kurang parah dan berlangsung lebih pendek, dan mungkin memiliki perjalanan penyakit yang berfluktuasi. Keadaan penyakit individual mencerminkan efek inflamasi lainnya, termasuk kelangsungan hidup eritrosit yang lebih pendek karena aktivasi makrofag atau opsonisasi eritrosit, supresi eritropoietik karena efek langsung sitokin pada prekursor eritrosit, dan penghambatan parsial produksi eritropoietin. Pengobatan anemia inflamasi saat ini diarahkan pada penyakit yang mendasarinya, tetapi ini tidak selalu efektif. Pengobatan eksperimental dengan antagonis hepsidin yang berbeda memperbaiki anemia pada beberapa model hewan anemia inflamasi, tetapi meningkatnya efektivitas terapi antiinflamasi yang mapan dan baru yang menargetkan proses penyakit yang mendasarinya dapat membuat uji coba pada manusia menjadi menantang (Nemeth & Ganz, 2023).

6.3.3 Anemia pada Penyakit Ginjal Kronis

Anemia pada CKD merupakan hasil dari kombinasi produksi eritropoietin yang relatif menurun dan efek inflamasi pada zat besi dan eritropoiesis. Kadar eritropoietin sebenarnya meningkat pada sebagian besar pasien dengan anemia pada CKD, tetapi peningkatan ini mungkin tidak cukup untuk tingkat keparahan anemia. Mengoreksi defisiensi eritropoietin tidaklah cukup, karena banyak pasien dengan CKD memerlukan dosis tinggi agen perangsang eritropoiesis untuk mempertahankan konsentrasi hemoglobin yang dapat diterima. Hiperresponsivitas terhadap eritropoietin sebagian besar umumnya terkait dengan pembatasan zat besi. Pasien CKD memiliki kadar hepsidin yang bersirkulasi tinggi, kemungkinan karena penurunan klirens ginjal serta produksi peptida yang lebih tinggi. Hepsidin dapat diinduksi oleh inflamasi yang terkait dengan proses penyakit yang mendasarinya atau hemodialisis. Pemberian zat besi parenteral dosis tinggi sebagian mengatasi blok hepsidin dan memfasilitasi respons terhadap agen perangsang eritropoiesis bahkan pada pasien dengan simpanan zat besi yang tampaknya cukup seperti yang ditunjukkan oleh feritin serum. Peran penting inflamasi dalam patogenesis

anemia CKD ditunjukkan oleh efek menguntungkan terapi anti-IL-6 terhadap anemia pada pasien yang bergantung pada hemodialisis, beberapa di antaranya mampu menghentikan agen perangsang eritropoiesis sama sekali (Nemeth & Ganz, 2023)

6.3.4 Anemia pada Kanker

Anemia menyertai beberapa keganasan saat diagnosis tetapi menjadi jauh lebih umum seiring perkembangan penyakit, atau sebagai akibat dari kemoterapi dan radiasi. Bergantung pada spesifik proses penyakit, kehilangan darah, malnutrisi, infiltrasi sumsum tulang eritropoietik oleh tumor, dan cedera sitotoksik pada prekursor eritropoietik dapat berkontribusi terhadap anemia. Anemia pada beberapa keganasan, termasuk penyakit Hodgkin, multiple myeloma, dan myelofibrosis, menyerupai anemia inflamasi dan disertai dengan peningkatan produksi hepsidin yang dirangsang oleh sitokin inflamasi (Nemeth & Ganz, 2023)

6.3.5 Penyakit Ferroportin

Penyakit ferroportin disebabkan oleh mutasi salah arti dominan autosomal pada ferroportin yang menyebabkan penurunan sintesis atau gangguan pengangkutan ferroportin, atau gangguan fungsi pengangkutan zat besi. Akibatnya, zat besi terakumulasi terutama di makrofag, yang menyebabkan peningkatan feritin serum secara signifikan dengan saturasi transferin plasma yang normal atau bahkan rendah. Kecuali diperburuk oleh faktor-faktor seperti penyakit hati akibat alkohol atau hepatitis C, gangguan ini sering kali tidak menimbulkan gejala secara klinis. Pengobatan penyakit ferroportin dengan flebotomi dapat menyebabkan anemia, yang menunjukkan komponen restriktif zat besi dari gangguan ini (Nemeth & Ganz, 2023)

6.4 Penggunaan Hepsidin Untuk Diagnostik

6.4.1 Uji Hepsidin

Dua jenis uji hepsidin telah dikembangkan untuk penggunaan penelitian: (a) imunouji berdasarkan antibodi antihepsidin, yang menggunakan standar referensi hepsidin sintesis, dan (b) uji spektrometri massa, yang mendeteksi massa karakteristik spesies hepsidin 25-asam amino aktif dan mengukur intensitas puncak relatif terhadap standar internal berdurium. Meskipun ada perbedaan dalam nilai absolut dan rentang normal yang diukur dengan berbagai uji, mereka umumnya berkorelasi sangat baik. Perbedaan antara uji mungkin karena kecenderungan hepsidin untuk beragregasi dan melekat pada permukaan, yang memengaruhi standar peptida. Pada subjek yang sehat, kadar hepsidin menunjukkan variasi diurnal yang dimanifestasikan oleh konsentrasi hepsidin pagi yang lebih rendah dan konsentrasi hepsidin sore yang lebih tinggi, serta perbedaan gender, dengan konsentrasi hepsidin yang lebih rendah pada wanita dibandingkan pada pria. (Nemeth & Ganz, 2023)

Pada kondisi patologis, kadar hepsidin yang sangat rendah terdeteksi pada defisiensi zat besi, β -thalassemia intermedia, dan bentuk juvenil hemokromatosis herediter, dengan kadar yang agak lebih tinggi terdeteksi pada bentuk hemokromatosis herediter dewasa (Tabel 6.1). Pasien dengan kelebihan zat besi sekunder dari transfusi memiliki nilai hepsidin yang tinggi kecuali mereka memiliki eritropoiesis tidak efektif yang berlebihan, seperti halnya pada beberapa pasien dengan β -thalassemia mayor. Pasien dengan IRIDA memiliki nilai hepsidin yang tinggi-normal atau di atas normal, meskipun seringkali mengalami kekurangan zat besi yang parah. Gangguan inflamasi, multiple myeloma, penyakit Hodgkin, dan banyak kanker juga menunjukkan peningkatan nilai hepsidin serum. Hepsidin meningkat tajam pada infeksi, di mana ia mungkin berperan dalam pertahanan tubuh dengan menurunkan konsentrasi zat besi yang bersirkulasi dan membatasi ketersediaan nutrisi penting ini untuk mikroba. Konsentrasi

hepsidin meningkat pada pasien dengan CKD dan berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan ginjal.(Nemeth & Ganz, 2023)

Tabel 6. 1. Pengaturan dan disregulasi hepsidin dalam kondisi fisiologis dan patologis (Nemeth & Ganz, 2023)

Hal menyebabkan	Penyakit/kondisi	Patofisiologi	Serum/plasma hepsidin
Perubahan hepsidin mengubah homeostasis zat besi	Anemia defisiensi besi refrakter terhadap zat besi (mutasi <i>TMPRSS6</i>)	Kelebihan produksi hepsidin secara genetik menyebabkan pembatasan zat besi	Tinggi, normal ke tinggi
	Infeksi, penyakit rematik, penyakit radang usus, kanker	Peradangan meningkatkan sintesis hepsidin, sehingga menyebabkan pembatasan zat besi.	Tinggi
	Penyakit ginjal kronis	Peradangan dan penurunan pembersihan hepsidin ginjal menyebabkan kelebihan hepsidin dan pembatasan zat besi; terapi zat besi dapat meningkatkan hepsidin lebih lanjut	Tinggi
	Hemokromatosis hereditier (mutasi <i>HFE</i> , <i>TFR2</i> , <i>HJV</i> , <i>HAMP</i>)	Defisiensi hepsidin genetik menyebabkan kelebihan zat besi	Tidak terdeteksi, rendah, atau rendah untuk beban zat besi
	Talasemia yang tidak bergantung pada transfusi	Eritropoiesis yang tidak efektif dan dorongan eritropoietik yang tinggi merangsang produksi eritroferon, menekan hepsidin dan mengakibatkan kelebihan zat besi.	Rendah
	Hepatitis C, penyakit hati akibat alkohol	Penekanan hepsidin oleh alkohol, virus, faktor pertumbuhan,	Rendah

Hal menyebabkan	Penyakit/kondisi	Patofisiologi	Serum/plasma hepsidin
		dan hilangnya hepatosit menyebabkan penumpukan zat besi	
	Kehamilan	Faktor penekan hepsidin yang berhubungan dengan kehamilan mengakibatkan mobilisasi zat besi	Rendah
Perubahan hepsidin mencerminkan fisiologi zat besi secara tepat	Kekurangan zat besi	Kehilangan darah, malnutrisi	Rendah/tidak terdeteksi
	Kelebihan zat besi sekunder	Transfusi, terapi zat besi	Tinggi
	Hemokromatosis hereditier (mutasi <i>SLC40A1</i>)	Resistensi ferroportin terhadap hepsidin menyebabkan kelebihan zat besi	Tinggi
Gangguan campuran	Talasemia yang bergantung pada transfuse	Eritropoiesis yang tidak efektif menekan hepsidin, dan kelebihan zat besi transfusi meningkatkan hepsidin	Relatif rendah untuk beban zat besi, berfluktuasi selama siklus transfusi

Pengujian hepsidin klinis mungkin berguna dalam diagnosis IRIDA, karena hepsidin serum yang tinggi-normal atau meningkat pada adanya defisiensi besi merupakan ciri khas kelainan tersebut. Aplikasi potensial lainnya mencakup diagnosis diferensial anemia hipoferremik karena peradangan versus defisiensi besi, di mana konsentrasi hepsidin yang rendah memprediksi respons terapeutik terhadap pemberian besi oral. Pengukuran hepsidin juga terbukti dapat memprediksi cedera ginjal akut setelah operasi jantung atau pada penyakit kritis, mortalitas pada pasien dengan cedera ginjal akut berat, dan mortalitas pada pasien sepsis dalam perawatan intensif. Standardisasi pengujian hepsidin akan diperlukan untuk

penerapan pengukuran hepsidin secara luas dan untuk pengujian indikasi tambahan yang dapat memperoleh manfaat dari pengukuran hepsidin (Nemeth & Ganz, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Adilah, L. H., Syafiq, A., & Sukoso, S. (2023). Correlation of Anemia in Pregnant Women with Stunting Incidence: A Review. *Indonesian Journal of Multidisciplinary Science*, 2(9), 3155–3169. <https://doi.org/10.55324/ijoms.v2i9.545>
- Anderson, G. J., & Frazer, D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106, 1559S-1566S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>
- Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current Protocols in Pharmacology*, 2017(March), 9.23.1-9.23.17. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Collins, J. F., Wessling-Resnick, M., & Knutson, M. D. (2008). Hepcidin regulation of iron transport. *Journal of Nutrition*, 138(11), 2284–2288. <https://doi.org/10.3945/jn.108.096347>
- FDA-NIH. (2021). *BEST (Biomarkers , EndpointS , and other Tools) Resource*.
- Freeman, A. M., & Morando, D. W. (2018). Anemia, Screening. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763080>

- Geerts, I., Vermeersch, P., & Joosten, E. (2012). Evaluation of the First Commercial Hepcidin ELISA for the Differential Diagnosis of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Hospitalized Geriatric Patients. *ISRN Hematology*, 2012, 1–3. <https://doi.org/10.5402/2012/567491>
- Ilkowska, B., Kotevska, B., Trifunov, G., & Kanazirev, B. (2016). Serum hepcidin reference range, gender differences, menopausal dependence and biochemical correlates in healthy subjects. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 22(2), 1127–1131. <https://doi.org/10.5272/jimab.2016222.1127>
- Johnson Wimbley, T. D., & Graham, D. Y. (2011). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(3), 177–184. <https://doi.org/10.1177/1756283X11398736>
- Koleini, N., Shapiro, J. S., Geier, J., & Ardehali, H. (2021). Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *Journal of Clinical Investigation*, 131(11), 1–11. <https://doi.org/10.1172/JCI148671>
- Kowdley, K. V., Gochanour, E. M., Sundaram, V., Shah, R. A., & Handa, P. (2021). Hepcidin Signaling in Health and Disease: Ironing Out the Details. *Hepatology Communications*, 5(5), 723–735. <https://doi.org/10.1002/hep4.1717>
- Kwapisz, J., Slomka, A., & Zekanowska, E. (2009). Hepcidin and Its Role in Iron Homeostasis. *Ejifcc*, 20(2), 124–128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683336>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4975279>
- Naigamwalla, D. Z., Webb, J. A., & Giger, U. (2012). Review Article Iron deficiency anemia. *Cvj*, 53(MARCH), 250–256.
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2023). Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annual Review of Medicine*, 74, 261–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>

- Pagani, A., Nai, A., Silvestri, L., & Camaschella, C. (2019). Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Frontiers in Physiology*, 10(October), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
- Pasalina, P. E., & Faisal, A. D. (2021). Hepsidin Sebagai Biomarker Anemia Pada Ibu Hamil. *Jurnal Kesehatan*, 11(3), 382. <https://doi.org/10.35730/jk.v11i3.707>
- Pasricha, S. R., Lim, P. J., Duarte, T. L., Casu, C., Oosterhuis, D., Mleczko-Sanecka, K., Suci, M., Da Silva, A. R., Al-Hourani, K., Arezes, J., McHugh, K., Gooding, S., Frost, J. N., Wray, K., Santos, A., Porto, G., Repapi, E., Gray, N., Draper, S. J., ... Drakesmith, H. (2017). Hepsidin is regulated by promoter-associated histone acetylation and HDAC3. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00500-z>
- Pasricha, S. R., McQuilten, Z., Westerman, M., Keller, A., Nemeth, E., Ganz, T., & Wood, E. (2011). Serum hepcidin as a diagnostic test of iron deficiency in premenopausal female blood donors. *Haematologica*, 96(8), 1099–1105. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.037960>
- Rishi, G., Wallace, D. F., & Subramaniam, V. N. (2015). Hepsidin: Regulation of the master iron regulator. *Bioscience Reports*, 35, 1–12. <https://doi.org/10.1042/BSR20150014>
- Roemhild, K., von Maltzahn, F., Weiskirchen, R., Knüchel, R., von Stillfried, S., & Lammers, T. (2021). Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(8), 640–656. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>
- Tomas Ganz, Ph.D., M.D. and Elizabetha Nemeth, P. D., Ganz, T., & Nemeth, E. (2014). Hepsidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1823(9), 1434–1443. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014> HEPCIDIN
- Turner, J., Parsi, M., & Badireddy, M. (2023). *Anemia*. NCBI Bookshelf.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>

- Vyas, S., Kapoor, A., Nema, S. K., & Suman, S. (2017). Quantification of serum hepcidin as a potential biomarker in diagnosis of iron deficiency anaemia. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(7), 2926. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20172546>
- Waldvogel-Abramowski, S., Waeber, G., Gassner, C., Buser, A., Frey, B. M., Favrat, B., & Tissot, J. D. (2014). Physiology of iron metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(3), 213–221. <https://doi.org/10.1159/000362888>
- Wallace, D. F. (2016). The Regulation of Iron Absorbption and Homeostasis. *Clin Biochem*, 37(2), 51–62. <https://doi.org/10.1515/9783110856262-175>
- Wang, C. Y., & Babitt, J. L. (2019). Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood*, 133(1), 18–29. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-815894>

BIODATA PENULIS



Putri Engla Pasalina, S.ST, M.Keb

Dosen Program Studi S1 Kebidanan
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Baiturrahmah

Penulis lahir di Padang tanggal 4 Mei 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Baiturrahmah. Penulis menyelesaikan pendidikan DIII Kebidanan di Poltekkes Kemenkes Padang pada tahun 2010 dan pendidikan DIV Bidan Pendidik di STIKES Ranah Minang Padang pada tahun 2013. Kemudian, penulis melanjutkan studi S2 Ilmu Kebidanan di Program Studi S2 Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada tahun 2015. Pada tahun 2023, penulis kembali melanjutkan studi program doktoral di Program Studi S3 Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis menekuni bidang menulis sejak tahun 2019 dan penulis sangat menyenangi rutinitas menulis ini.

Penulis dapat dihubungi melalui e-mail :
putripasalina@gmail.com