

CORRELATION OF C-REACTIVE PROTEIN (CRP), AND INTERLEUKIN-6 (IL-6) WITH HEPCIDIN LEVELS IN PATIENTS WITH ANEMIA OF CHRONIC DISEASE (ACD)

I Putu Arya Giri Prebawa¹, Ketut Suega²

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia
putu.aryagiri@gmail.com
- 2) Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia
ksuega@yahoo.com

Abstract

Anemia of chronic disease (ACD) or anemia of chronic inflammation is the most common cause of anemia in hospitalized patients. Recent studies revealed that interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and Hepsidin play a key role in ACD pathogenesis. This study is an observational study with a cross-sectional approach that aims to see the relationship between levels of inflammatory marker such as CRP and IL-6 with Hepsidin on the incidence of ACD at Prof Ngoerah Hospital Denpasar. This study involved 92 samples. Descriptive analysis will be presented in the form of tables and narratives for all data obtained in this study. Bivariate analysis was carried out using the Spearman correlation. The mean CRP level of the patients in this study was 89.1 ± 80.1 mg/L which could be categorized as high. The mean IL-6 level of the patients in this study was $91,8 \pm 88,4$ pg/mL which could be categorized as high and the Hepsidin level in this study was 64.4 ± 49.9 ng/dL. This study shows that inflammation plays a role in increasing levels of Hepsidin which plays a role in the pathogenesis of ACD. This can be seen from the significant positive correlation between Hepsidin levels and IL-6 levels ($P=0,00$), although there is no correlation between Hepsidin and CRP. Inflammation plays a role in increasing levels of Hepsidin which plays a role in the pathogenesis of ACD

Keywords : ACD, Hepsidin, CRP, IL-6.

Abstrak

Anemia of chronic disease (ACD) atau anemia peradangan kronis adalah penyebab paling umum anemia pada pasien rawat inap. Studi terbaru mengungkapkan bahwa interleukin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), dan Hepsidin memainkan peran penting dalam patogenesis ACD. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan potonglintang yang bertujuan untuk melihat hubungan kadar penanda inflamasi seperti CRP dan IL-6 dengan Hepsidin terhadap kejadian ACD di RS Prof Ngoerah Denpasar. Penelitian ini melibatkan 92 sampel. Analisis deskriptif akan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi untuk semua data yang diperoleh dalam penelitian ini. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan korelasi Spearman. Rerata kadar CRP pasien pada penelitian ini adalah $89,1 \pm 80,1$ mg/L yang dapat dikategorikan tinggi. Rerata kadar IL-6 pasien pada penelitian ini adalah $91,8 \pm 88,4$ pg/mL yang dapat dikategorikan tinggi dan kadar Hepsidin pada penelitian ini adalah $64,4 \pm 49,9$ ng/dL. Studi ini menunjukkan bahwa peradangan berperan dalam peningkatan kadar Hepsidin yang berperan dalam patogenesis ACD. Hal ini terlihat dari korelasi positif yang signifikan antara kadar Hepsidin dengan kadar IL-6 ($P=0,00$), meskipun tidak ada korelasi antara Hepsidin dengan CRP. Peradangan berperan dalam peningkatan kadar Hepsidin yang berperan dalam patogenesis ACD.

Kata kunci : ACD, Hepsidin, CRP, IL-6.

PENDAHULUAN

Anaemia of chronic disease (ACD) merupakan penyebab paling umum dari anemia pada pasien rawat inap. Kondisi tersebut merupakan penyebab paling umum kedua dari anemia setelah anemia defisiensi besi (ADB).^{1, 2} Sulit untuk menggambarkan prevalensi ACD karena sering tumpang tindih dengan ADB dan ACD yang merupakan diagnosis eksklusi. Insiden ACD diketahui meningkat dengan bertambahnya usia dan diperkirakan terjadi pada 77% lanjut usia dengan anemia yang tidak diketahui penyebabnya.³

Anemia penyakit kronik juga dapat disebabkan oleh respons imun / inflamasi aktif yang menyebabkan penurunan penyerapan zat besi di berbagai tempat, tetapi tidak pada pasien yang penyakit atau pengobatannya secara langsung menyebabkan anemia seperti yang terlihat pada beberapa keganasan dan penggunaan obat sitotoksik sehingga mungkin tidak murni disebabkan oleh inflamasi.^{2,3}

Tidak semua anemia pada pasien yang sakit kronik dapat disebut dengan ACD, tetapi pada kenyataannya banyak yang langsung menegaskan diagnosis ACD pada semua pasien yang sakit kronis. Klinisi harus mencari penyebab yang mendasari terjadinya anemia pada semua pasien serta menyingkirkan kemungkinan penyebab anemia karena kekurangan zat besi. Oleh karena itu, keberhasilan manajemen kedua kondisi tersebut bergantung pada diagnosis yang tepat karena memerlukan protokol pengobatan yang berbeda.¹

Inflamasi terjadi melalui berbagai mekanisme. Invasi mikroba, keganasan dan gangguan autoimun adalah mekanisme yang menyebabkan terjadinya inflamasi yang menyebabkan aktivasi limfosit T CD3 dan makrofag yang melepaskan IFN- γ ,

TNF- α , IL-1 dan IL-6. TNF- α disekresikan juga oleh neutrofil, makrofag, sel T, dan sel natural killer (NK). Selama proses inflamasi terjadi peningkatan proliferasi leukosit dan sintesis sitokin, imunoglobulin, dan protein fase akut positif. Salah satu protein fase akut yang meningkat selama proses inflamasi ada CRP.

Inflamasi yang menyebabkan terjadinya anemia disebabkan oleh berbagai faktor. Lipopolisakarida bakteri dan IL-6 menginduksi sel hati untuk melepaskan Hepsidin yang meningkatkan pemecahan ferroportin. Pemecahan ferroportin menyebabkan penghambatan transfer besi pada duodenum.⁴ Hepsidin juga menekan ekspor besi dari makrofag ke prekursor eritroid. Hal ini akhirnya berdampak pada teradinya anemia pada kondisi inflamasi.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar penanda inflamasi seperti CRP dan IL-6 dengan Hepsidin pada kejadian ACD.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan studi potong lintang yang bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar penanda inflamasi seperti CRP, dan IL-6 dengan Hepsidin pada pasien dengan ACD di RSUP Prof Ngoerah Denpasar.

Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien medik dewasa (berusia ≥ 18 tahun) yang didiagnosis dengan anemia penyakit kronik yang menjalani rawat inap di ruang rawat inap RSUP Prof Ngoerah Denpasar. Bersedia memberikan sampel darah untuk pemeriksaan serum Hepsidin, kadar

hemoglobin, CRP, IL-6, mampu dan mau untuk memberikan persetujuan tertulis. Pemilihan sampel dilakukan menggunakan consecutive sampling, dimana pengambilan sampel dilakukan berdasarkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini diawali dengan peninjauan data demografis pasien rawat inap medik, diantaranya data mengenai jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, alamat dan usia.

Pada penelitian ini dilakukan pengumpulan data laboratorium seperti darah rutin, kadar Hepsidin dan penanda inflamasi seperti CRP dan IL-6. Pasien dikelompokkan menjadi pasien dengan diagnosis infeksi, keganasan, inflamasi kronik, dan lain-lain. Penelitian ini mengambil data rekam medik dan melakukan penyamaran terhadap identitas pribadi pasien.

Pengumpulan data

Data dikumpulkan melalui studi observasi rekam medik pasien. Data yang diambil adalah informasi mengenai demografi, pemeriksaan penunjang, dan diagnosis kerja.

Variabel penelitian

Variabel penelitian yang dianalisis pada studi ini adalah kadar CRP, IL-6, dan Hepsidin. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar CRP dan IL-6, sedangkan variabel terikat adalah Hepsidin

Definisi Operasional Variabel

a. Profil Pasien

Profil pasien adalah karakteristik demografi dasar subjek (usia dan jenis kelamin), kategori diagnosis, dan gambaran hematologi subjek yang didapatkan dari penelusuran rekam medis. Anemia Chronic Disease didefinisikan berdasarkan pada tingkat hemoglobin (HB < 13 g/dL pada pria dan HB < 12 g/dL pada wanita), secara

morfologis normokromik atau hipokromik, saturasi transferin kurang dari 20%, dan feritin >100mcg/L, adanya infeksi, peradangan, dan keganasan, seperti: seperti infeksi HIV/AIDS, TBC, rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, limfoma maligna, keganasan urogenital dan kanker gastrointestinal.

Kadar CRP (mg/L), IL-6 (pg/mL) dan Hepsidin (ng/mL). Parameter hematologi diukur menggunakan flowcytometry semiconductor laser ray dengan panjang 663nm, di mana sel dianalisis berdasarkan Forward Scattered Light (FSC), Side Scattered Light (SSC) dan Side Fluorescent Light (SFL) pada Sysmax XN. Kadar CRP ditentukan menggunakan sistem c Roche/Hitachi Cobas. Kit DRG Hepsidin 25 (bioaktif) HS ELISA digunakan untuk mengukur serum Hepsidin, berdasarkan pada prinsip pengikatan kompetitif di mana enzim konjugasi (Hepsidin 25 biotin) bersaing dengan Hepsidin 25. Serum IL-6 diukur menggunakan ELISA fase padat 4.0h. Pengujian ini menggunakan teknik immunoassay enzim sandwich kuantitatif.

b. Pasien rawat inap medik

Semua pasien dengan usia ≥ 18 tahun yang menjalani rawat inap ≥ 24 jam di RSUP Prof Ngoerah dengan diagnosis medik

Analisis statistik

Data dianalisis menggunakan piranti lunak Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versi 25.0. Analisis secara deskriptif akan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi untuk semua data yang didapatkan pada penelitian ini. Analisis univariat digunakan untuk menyajikan data frekuensi dan persentase variabel kategorikal, serta rerata dan standar deviasi digunakan untuk menyajikan variabel numerik. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji korelasi spearman apabila

data terdistribusi normal dan pearson apabila data terdistribusi tidak normal.

HASIL

Subjek penelitian ini berjumlah sebanyak 92 orang pasien yang tersebar di 12 ruang rawat inap di RSUP Prof Ngoerah terdiri dari 50 orang (54,3%) dengan jenis kelamin laki-laki dan sebanyak 42 orang (45,7%) berjenis kelamin perempuan. Mayoritas sampel penelitian didiagnosis dengan keganasan (39,1%), diikuti dengan infeksi kronik (29,3%), inflamasi kronik (6,5%), dan lain-lain (25,0%).

Tabel 1. Data Demografi Pasien Rawat Inap Non-Bedah (n = 92)

Karakteristik	Mean	SD	n	%
Umur (tahun)	43,9	16,3		
Jenis kelamin				
Laki-laki			50	54,3
Perempuan			42	45,7
Kategori Diagnosis				
Infeksi kronik			27	29,3
Inflamasi kronik			6	6,5
Keganasan			36	39,1
Lain-lain			23	25,0
Hemoglobin (gr/dL)	7,3	2,1		
Hematokrit (%)	24,2	5,8		
CRP (mg/L)	89,1	80,1		
Hepsidin (ng/dL)	64,4	49,9		
IL-6 (pg/mL)	91,8	88,4		

Rerata kadar hemoglobin dalam penelitian ini adalah $7,3 \pm 2,1$ gr/dL yang termasuk ke dalam anemia dengan kadar hematokrit $24,2 \pm 5,8\%$. Rerata kadar CRP pasien dalam penelitian ini adalah $89,1 \pm 80,1$ mg/L yang dapat dikategorikan tinggi dan kadar Hepsidin dalam penelitian ini adalah $64,4 \pm 49,9$ ng/dL. Rerata kadar IL-6 pada penelitian ini adalah $91,8 \pm 88,4$ pg/mL.

Tabel 2. Perbandingan Antara Rerata CRP, Hepsidin dan IL-6 pada Kategori Penyakit

Kategori Penyakit	CRP (mg/L)	Hepsidin (ng/dL)	IL-6 (pg/mL)
Infeksi kronik	$88,7 \pm 66,1$	$81,1 \pm 68,2$	$122,9 \pm 104,8$
Inflamasi Kronik	$104,4 \pm 98,1$	$32,6 \pm 11,8$	$88,8 \pm 118,1$
Keganasan	$77,7 \pm 13,5$	$59,8 \pm 37,5$	$71,7 \pm 67,4$
Lain-lain	$103,2 \pm 90,7$	$60,4 \pm 43,2$	$81,9 \pm 78,9$

Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar CRP paling tinggi ada pada sampel dengan inflamasi kronik ($104,4 \pm 98,1$ mg/L), sedangkan infeksi kronik memiliki rerata kadar CRP terendah. Kadar Hepsidin tertinggi didapatkan pada sampel dengan

infeksi kronik ($81,1 \pm 68,2$ ng/dL), sedangkan inflamasi kronik memiliki kadar Hepsidin yang paling rendah. Sama halnya dengan kadar Hepsidin, kadar IL-6 tertinggi didapatkan pada Infeksi Kronik ($122,9 \pm 104,8$ pg/mL) dan diikuti selanjutnya dengan kelompok inflamasi kronik.

Tabel 3. Hubungan Antara Kadar Hepsidin dengan Kadar CRP dan IL-6

	R	P
Hepsidin dan CRP	0.03	0.73
Hepsidin dan IL-6	0.48	0.00

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara Hepsidin dengan CRP ($r = 0,03$; $P = 0,73$). Sedangkan data lain menunjukkan terdapat hubungan positif yang signifikan antara Hepsidin dengan IL-6 ($r = 0,48$; $P = 0,00$)

DISKUSI

Pasien dengan aktivasi imunitas akut maupun kronis sering mengalami anemia ringan hingga sedang. Anemia penyakit kronis merupakan bentuk paling umum kedua dari anemia di seluruh dunia dan dapat ditemukan pada berbagai penyakit inflamasi, infeksi dan keganasan.^{1,2,5}

Anemia penyakit kronis terjadi karena berkurangnya produksi eritrosit yang berhubungan dengan kondisi inflamasi kronis. Gangguan homeostasis besi dan kadar besi serum yang rendah karena peningkatan penyerapan serta retensi besi oleh sel retikuloendotelial, bersama dengan tingkat eritropoietin yang rendah dan peningkatan sitokin pro inflamasi (IL-6), dan peningkatan protein fase akut sebagai respon inflamasi, disertai dengan peningkatan hormon Hepsidin hati, adalah karakteristik dari ACD5.

Defisiensi besi fungsional merupakan dasar dari patogenesis anemia, dimana Hepsidin memiliki peran kunci dalam terjadinya anemia. Diagnosis ACD sulit untuk

dilakukan. Indeks sel darah merah, algoritma untuk mendeteksi defisiensi besi fungsional, dan pemeriksaan kadar Hepsidin adalah upaya yang sedang dikembangkan untuk menilai ACD.^{6,7}

Penelitian ini melibatkan 92 sampel penelitian, dimana mayoritas sampel didiagnosis dengan keganasan (39,1%), diikuti dengan infeksi kronik (29,3%), lain-lain (25,0%) dan inflamasi kronik (6,5%). Rerata kadar hemoglobin dalam penelitian ini adalah $7,3 \pm 2,1$ gr/dL yang termasuk ke dalam anemia dengan kadar hematokrit $24,2 \pm 5,8\%$. Rerata kadar CRP pasien dalam penelitian ini adalah $89,1 \pm 80,1$ mg/L yang dapat dikategorikan tinggi dan rerata kadar IL-6 adalah $91,8 \pm 88,4$ pg/mL yang juga dapat dikategorikan tinggi. Kadar Hepsidin yang tinggi juga didapatkan pada penelitian ini dengan nilai $64,4 \pm 49,9$ ng/dL. Pasien dengan inflamasi kronik memiliki kadar CRP yang paling tinggi $104,4 \pm 98,1$ mg/L, sedangkan untuk kadar IL-6 dan kadar Hepsidin didapatkan paling tinggi pada kelompok infeksi kronik ($122,9 \pm 104,8$ vs $81,1 \pm 68,2$).

Pasien dengan ACD juga sering menunjukkan gangguan yang berkaitan dengan interaksi antara zat besi dan fungsi inflamasi. Induksi hipoferremia yang disebabkan oleh peradangan umumnya terlihat pada banyak penyakit menular. Banyak orang dengan penyakit kronis juga dapat benar-benar kekurangan zat besi, dan kombinasi dari dua penyebab anemia dapat menghasilkan anemia yang lebih berat.^{2,8} Beberapa penelitian sebelumnya juga mendeteksi peningkatan penanda inflamasi, seperti laju sedimentasi eritrosit (ESR), feritin, hsCRP, dan leukosit pada pasien ACD. Temuan ini mendukung bahwa IL-6 dan penanda inflamasi berhubungan positif. Peneliti telah mengidentifikasi agen regulasi penting dalam homeostasis besi

yang dikenal sebagai Hepsidin. Hepsidin merupakan merupakan protein fase akut tipe-II 25-asam amino yang analog dengan feritin. Hepsidin merupakan hormon penting yang mengatur homeostasis besi pada mamalia dan secara langsung atau tidak langsung terlibat dalam perkembangan sebagian besar defisiensi/kelebihan besi serta anemia yang diinduksi inflamasi. Inflamasi tidak mengakibatkan hipoferremia pada tikus yang kekurangan Hepsidin, tetapi menunjukkan kemungkinan peran Hepsidin dalam pengalihan besi selama inflamasi yang mengakibatkan penurunan penyerapan besi di duodenum dan mencegah pelepasan besi dari makrofag^{8,9}.

Hal ini dapat menyebabkan regulasi Hepsidin oleh zat besi tubuh bertindak sebagai mekanisme umpan balik untuk memungkinkan zat besi yang cukup masuk ke plasma ketika permintaan zat besi tinggi, tetapi juga membatasi pelepasan zat besi ke dalam plasma pada saat terjadi kecukupan zat besi. Defisiensi Hepsidin berhubungan dengan beberapa gangguan yang dapat dikaitkan dengan zat besi.⁸

Hepsidin adalah hormon peptida pengatur zat besi dengan aktivitas antimikroba yang dihasilkan oleh sel hati manusia ketika ada kelebihan zat besi atau peradangan, tetapi berkurang dalam kasus eritropoiesis yang mengalami penurunan zat besi (anemia defisiensi besi). Sitokin inflamasi, seperti CRP, IL-1 β dan IL-6 menginduksi sekresi Hepsidin.^{10,11} Svenson et al tahun 2021 menunjukkan bahwa Hepsidin dikaitkan dengan penyerapan zat besi di usus diikuti oleh pelepasan zat besi dari makrofag dan hepatosit melalui mekanisme biokimia tunggal, yaitu interaksi Hepsidin-ferroportin. Ferroportin adalah pengeksportin besi yang ada di dalam sel. Ferroportin

digunakan oleh makrofag retikuloendotelial dan sel epitel usus untuk mengekspor besi dari enterosit duodenum ke darah. Hepsidin merangsang degradasi ferroportin, sehingga mengurangi suplai besi ke sumsum tulang dan menurunkan kadar besi serum.^{10,11}

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara Hepsidin dengan CRP. Berbagai studi berbeda yang meneliti hubungan CRP dan Hepsidin menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Studi di Rennes, Prancis, melaporkan bahwa tidak ada korelasi antara Hepsidin dan CRP sebagai indikator inflamasi pada pasien menjalani operasi hati yang disebabkan oleh keganasan. Hasil ini diduga karena heterogenitas sampel populasi, kemungkinan CRP yang kurang sensitif dalam menggambarkan peradangan dan peran faktor pengganggu yang tidak dapat disingkirkan.¹²

Berbagai variabel dapat mempengaruhi hubungan antara CRP dan Hepsidin. Penelitian yang dilakukan oleh Tessel E, dkk menunjukkan hubungan yang positif dan signifikan antara CRP dan Hepsidin serum, baik pada pria maupun wanita, yang sesuai dengan teori bahwa inflamasi dan infeksi menyebabkan peningkatan produksi Hepsidin. Namun pada penelitian ini menunjukkan bahwa hubungan ini secara substansial berkurang pada wanita setelah dimasukkannya BMI, feritin, TIBC, ALT, dan eGFR, dan menunjukkan bahwa hubungan antara CRP dan serum Hepsidin dikacaukan oleh variabel-variabel ini.¹³

Penelitian oleh Kato dkk. juga tidak menemukan korelasi yang signifikan antara CRP dan Hepsidin pada pasien hemodialisis dan diduga disebabkan oleh perbedaan waktu paruh CRP dan hepsidin.¹⁴ CRP merupakan protein fase akut yang kadarnya akan meningkat saat

terjadi inflamasi. CRP diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap sitokin, terutama IL-6 dan memiliki durasi yang jauh lebih pendek. Konsentrasi tertinggi CRP ditemukan dalam serum, dengan beberapa infeksi bakteri dapat meningkatkan kadar CRP hingga 1.000 kali lipat. Namun, ketika rangsangan berakhir, CRP menurun secara eksponensial selama 18-20 jam, mendekati waktu paruh dari CRP. Kadar CRP serum meningkat dari sekitar 1 g/mL menjadi lebih dari 500 g/mL dalam 24-72 jam akibat kerusakan jaringan yang parah seperti trauma atau kanker yang progresif. Sedangkan waktu paruh dari Hepsidin sebagai respon dari inflamasi lebih panjang dibandingkan dengan CRP. Perbedaan waktu paruh ini diduga menjadi penyebab tidak adanya hubungan antara CRP dan Hepsidin pada penelitian ini.

Studi pada pasien dialisis peritoneal di Jepang menemukan korelasi yang tidak signifikan antara Kadar CRP dengan serum Hepsidin ($p = 0,722$). Pada penelitian ini sitokin pro- inflamasi meningkat tidak terlalu tinggi. Kondisi ini dikaitkan dengan derajat inflamasi tertentu yang dapat menginduksi produksi hepsidin.¹⁵ Hasil ini didukung oleh laporan Koury yang menyatakan hepsidin meningkat lebih tinggi pada awal proses peradangan kemudian menurun pada proses kronis.¹⁶ Faktor lain yang juga mempengaruhi hubungan Hepsidin dan CRP adalah Indeks Masa Tubuh (IMT). Ekspresi Hepsidin di jaringan ekstrahepatik seperti jaringan lemak ternyata lebih peka terhadap inflamasi. Oleh karena itu jaringan lemak mempunyai kontribusi yang signifikan terhadap pool Hepsidin terutama pada orang obes dengan $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$. Obesitas akan menyebabkan terjadinya hipertrofi dan hiperplasia adiposit sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang

mengakibatkan hipoksia. Pada kondisi hipoksia, terjadi akumulasi dari hypoxia-1 α (HIF-inducible transcription factor 1 α), yang akan berikatan dengan HIF (HRE respons elemen) pada promotor Hepsidin untuk menghasilkan Hepsidin.¹⁷

Selain itu, pada adiposit yang hipoksia akan terjadi peningkatan kadar IL-6 yang memicu ekspresi transkripsi gen Hepsidin pada sel hepatosit melalui jalur interaksi janus kinase (JAK) dengan signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3).¹⁷ Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran terhadap Indeks Massa Tubuh sampel, sehingga diduga variasi IMT ini mempengaruhi hubungan antara CRP dan Hepsidin.

Penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan positif yang signifikan antara Hepsidin dengan IL-6 ($r = 0,48$; $P = 0,00$). Peningkatan kadar Hepsidin dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi dalam merangsang ekspresi Hepsidin dan dengan demikian menghasilkan besi serum yang rendah terkait dengan episode inflamasi. Selama keadaan inflamasi kronis, sel imun seperti makrofag dan limfosit T menghasilkan lebih banyak sitokin proinflamasi, terutama IL-6, yang berperan pada produksi Hepsidin. Selain itu, hubungan yang kuat antara tingkat IL-6 dan keparahan penyakit telah dilaporkan oleh penelitian sebelumnya. Produksi IL-6 yang lebih tinggi di tempat inflamasi mendorong peningkatan STAT3 ke promotor gen Hepsidin dan meningkatkan regulasi ekspresi gen Hepsidin. Induksi ekspresi Hepsidin ini menghasilkan hipoferremia, yang disertai episode inflamasi. Produksi feritin juga meningkat di bawah pengaruh IL-6. Beberapa penelitian sebelumnya telah menentukan hubungan yang sangat signifikan antara Hepsidin dan kadar IL-6 pada pasien ACD.^{18,19}

Peran IL-6 sebagai mediator utama peningkatan Hepsidin telah banyak diteliti, baik dengan subjek hewan dan manusia. Respon Hepsidin hilang ketika lipopolisakarida (LPS), dikombinasikan dengan antibodi IL-6, disuntikkan ke dalam hepatosit yang dikultur. Akibatnya, ekspresi mRNA Hepsidin menjadi berkurang. Penelitian pada manusia dan hewan ini menunjukkan bahwa IL-6 yang diinduksi inflamasi berperan dalam menghasilkan lebih banyak Hepsidin.¹⁹

SIMPULAN

Studi ini melaporkan bahwa ditemukan 92 pasien rawat inap-non bedah di RSUP Prof Ngoerah dengan kondisi ACD. Secara demografis, pasien memiliki rerata usia 43,9 tahun. Penelitian ini mencatat kondisi ACD paling banyak ditemukan pada kondisi keganasan. Rata-rata penanda inflamasi seperti CRP dan IL-6 juga mengalami peningkatan. Rata-rata kadar Hepsidin juga mengalami peningkatan pada penelitian ini. Studi ini menunjukkan bahwa inflamasi berperan terhadap peningkatan kadar Hepsidin yang berperan dalam patogenesis ACD. Hal ini dilihat dari adanya hubungan positif yang signifikan antara kadar Hepsidin dengan kadar IL-6, walaupun Hepsidin dan CRP tidak menunjukkan adanya hubungan.

REFERENSI

1. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pr.* 2017;26(1):1–9.
2. Kasper; Denis L, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

3. Poggiali E, Amicis MD, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):12–7.
4. McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52(2–3):126–33.
5. Agarwal N, Prchal JT. Anemia of Chronic Disease (Anemia of Inflammation). *Karger Publ.* 2009;122(2–3):78–82.
6. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *BJHaem.* 2011;7(11):6–12.
7. Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia of chronic disease. *Hematology.* 2015;20(1):18–25.
8. Cheng PP, Jiao XY, Wang XH, et al. Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. *Clin Exp Med.* 2011;11:33–42.
9. Yacoub MF, Ferwiz HF, Said F. Effect of Interleukin and Hepcidin in Anemia of Chronic Diseases. *Hindawi Publ Corp.* 2019;8(7):17–22.
10. Haurani FI. Hepcidin and the anemia of chronic disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(1):3–6.
11. Angelo GD. Role of Hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10–5.
12. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Lore´al O. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood.* 2005; 106: 746-48.
13. Tessel E. Galesloot. Serum Hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *BLOOD.* 2011; volume 117: number 25.
14. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A. Association of pro Hepcidin and Hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008; 28(1):115–21.
15. Eguchi A, Mochizuki T, Tsukada M, Kataoka K, Hamaguchi, Oguni S, Nitta K, Tsuchiya K. Serum Hepcidin Levels and Reticulocyte Hemoglobin Concentrations as Indicators of the Iron Status of Peritoneal Dialysis Patients. *Int.J. Nephrol.* 2012; September 27: 1-7.
16. Koury MJ. A temporal role for Hepcidin in the anemia of inflammation and chronic disease. *The Hematologist.* 2012; Nov 01.
17. Rodríguez-Mortera, R.; Caccavello, R.; Hermo, R.; Garay-Sevilla, M.E.; Gugliucci, A. Higher Hepcidin Levels in Adolescents with Obesity Are Associated with Metabolic Syndrome Dyslipidemia and Visceral Fat. *Antioxidants.* 2021, 10, 751.
18. Price EA, Schrier SL. Crosstalk between Erythropoiesis and Iron Metabolism. *Hindawi Publ Corp.* 2010;5(9):73–9.
19. Nemeth E, Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2014;28(4):671–81.