

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPCIDIN DAN FERRITIN SERUM  
PADA ANAK DENGAN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**RELATIONSHIP BETWEEN HEPCIDIN AND SERUM FERRITIN  
LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**HASRIANI**

**C110216112**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

# **HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPCIDIN DAN FERRITIN SERUM PADA ANAK DENGAN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**HASRIANI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPCIDIN DAN FERRITIN SERUM  
PADA ANAK DENGAN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh:


**HASRIANI**  
NIM: C110216112


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 30 Juni 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,

  
**dr. Jusli, M.Kes, SpA(K)**  
NIP. 19760517 200312 1 008

  
**Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K)**  
NIP. 19450427 196902 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/  
Pascasarjana,

  
**Dr.dr.St.Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K)**  
NIP. 19740321 200812 2 002

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed**  
NIP. 4967103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Hasriani

Nomor Mahasiswa : C110216112

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2021

Yang menyatakan,



Hasriani

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir

ini, yaitu, **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A (K)** dan **dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya ibunda **Hj. Zaenab** dan ayah **H. Moh Hakka (Alm)**, serta ayah mertua **Hasbi MT Dg Mallawa (Alm)** dan ibu mertua **Hj Nasbira Adam** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami saya tercinta **Awaluddin Hasbi S,sos** yang senantiasa mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **Lettu Hasbi, Hasrul** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2016 : **dr. Ade Nur Prihadi Sutopo, dr. A. Husni Esa Darussalam, dr. Fitrayani Hamzah, dr. Gebi Noviyanti, dr. Nurhidayah, dr. Lingga Pradipta, dr. Rosalia, dr. Sri Hardiyanti Putri, dr. Verly Hosea, dr. Yusriwanti Kasri** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini. Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi

perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Juni 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name 'Hasriani' written in a cursive style.

Hasriani



## HUBUNGAN ANTARA KADAR HEPCIDIN SERUM DAN FERRITIN PADA ANAK DENGAN PENYAKIT GINJAL KRONIK

### ABSTRAK

**Latar belakang :** Penyakit ginjal kronik merupakan permasalahan kesehatan dengan morbiditas dan mortalitas yang selama sepuluh tahun terakhir semakin meningkat. Hepsidin, suatu peptida yang diproduksi di hepar merupakan kunci regulasi metabolisme besi. Ginjal dapat memproduksi hepcidin dalam jumlah kecil dan tempat utama ekskresi hepsidin. Peningkatan kadar hepcidin pada penderita PGK akan menyebabkan tertahannya besi di makrofag sehingga menyebabkan peningkatan kadar ferritin dan berkurangnya utilisasi besi untuk pembentukan sel darah merah yang dapat memperberat anemia.

**Tujuan :** untuk menganalisis hubungan antara kadar hepcidin serum dan ferritin pada anak dengan penyakit ginjal kronik

**Material & Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dibagian anak RSUP wahidin sudirohusodo sejak bulan maret sampai juni 2021. Sampel dipilih berdasarkan *consecutive sampling* sampai jumlah sampel terpenuhi. Kriteria inklusi anak PGK berusia lebih dari 3 bulan hingga kurang dari 18 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi tidak mendapatkan transfusi sel darah merah dalam 3 bulan terakhir, tidak mendapat terapi suplementasi besi, tidak mengalami pendarahan, tidak menderita sepsis dan penyakit hati kronis, keganasan, tidak mengalami gizi buruk. Data dianalisis dengan menggunakan uji t independen, uji Mann-Whitney, uji chi-square dan uji korelasi spearman.

**Hasil :** Dari 40 subyek penderita pada PGK didapatkan, lakilaki 20 (50%) dan perempuan 20 (50%), usia termuda yaitu 7 bulan dan usia tertua 17 tahun 9 bulan dengan rerata usia 10 tahun 8 bulan. Penyebab PGK terbanyak sindrom nefrotik 19 (47,5%). Mengalami kadar ferritin < 100 µg/L sebanyak 10 (25%) , kadar ferritin > 100 µg/L sebanyak 30 (75%). Mean kadar serum hepcidin pada ferritin < 100 µg/L sebesar 25,46 ng/mL dan mean kadar serum hepcidin pada ferritin >100 µg/L sebesar 26,97 ng/mL. Kadar serum hepcidin pada anak PGK didapatkan 15,8 -36 ng/mL. Hasil analisis uji korelasi spearman ditemukan hubungan positif antara kadar serum hepcidin dengan ferritin ( $r=-0.417$ ),  $p = 0.007$  ( $<0,05$ ).

**Kesimpulan :** Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik kadar hepcidin terhadap kadar ferritin < 100 µg/L dengan kadar hepcidin terhadap kadar ferritin > 100 µg/L. Terdapat korelasi positif antara kadar hepcidin serum dan ferritin pada anak dengan penyakit ginjal kronik

**Kata Kunci:** kadar hepcidin serum, kadar ferritin serum, penyakit ginjal kronik anak.

## RELATIONSHIP BETWEEN SERUM HEPCIDIN LEVELS AND FERRITIN IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

### ABSTRACT

**Background :** Chronic kidney disease is a health problem with increasing morbidity and mortality over the last ten years. Heparin, a peptide produced in the liver, is a key to the regulation of iron metabolism. The kidneys can produce small amounts of heparin and are the major sites of heparin excretion. Increased levels of heparin in patients with CKD will cause retention of iron in macrophages, causing increased levels of ferritin and reduced utilization of iron for the formation of red blood cells which can exacerbate anemia.

**Objective:** to analyze the relationship between serum heparin and ferritin levels in children with chronic kidney disease

**Materials & Methods:** This study was a *cross sectional* study in the pediatric division of Wahidin Sudirohusodo Hospital from March to June 2021. The sample was selected based on consecutive sampling until enough samples were collected. Inclusion criteria are children with CKD aged more than 3 month old to less than 18 years old and willing to participate in the study. Exclusion criteria are those who did not receive red blood cell transfusion in the last 3 months, did not receive iron supplementation therapy, did not experience bleeding, did not suffer from sepsis and chronic liver disease, malignancy, did not suffer from malnutrition. Data were analyzed using independent t-test, Mann-Whitney test, chi-square test and Spearman correlation test.

**Results:** From 40 subjects with CKD patients, there were 20 (50%) males and 20 (50%) females, the youngest age was 7 months old and the oldest was 17 years 9 months old with a mean age of 10 years and 8 months old. The most common cause of CKD is nephrotic syndrome 19 (47.5%). Had ferritin levels < 100 µg/L as many as 10 (25%) samples had ferritin levels > 100 µg/L and as many as 30 (75%). The mean serum heparin level in ferritin < 100 µg/L was 25.46 ng/mL and the mean serum heparin level in ferritin > 100 µg/L was 26.97 ng/mL. Serum heparin levels in CKD children are 15,8-36 ng/mL. The results of the analysis of the Spearman correlation test found a positive relationship between serum levels of heparin and ferritin ( $r=0.417$ ),  $p = 0.007$  ( $<0.05$ ).

**Conclusion:** There was no statistically significant difference between heparin levels and ferritin levels < 100 µg/L and heparin levels against ferritin levels >100 µg/L. There is a positive relationship between serum heparin levels and ferritin in children with chronic kidney disease

**Keywords:** Serum Heparin Levels, Serum Ferritin levels, Pediatric Chronic Kidney Disease.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	6
I.3. Tujuan Penelitian .....	6
I.3.1. Tujuan Umum .....	6
I.3.2. Tujuan Khusus .....	6
I.4. Hipotesis.....	7
I.5. Manfaat Penelitian .....	8
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1. Penyakit Ginjal Kronik.....	9
II.1.1. Definisi .....	9
II.1.2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik.....	9
II.1.3. Etiologi dan Faktor Resiko .....	10

II.1.4. Patofisiologi Penyakit Ginjal kronik .....	11
II.1.5. Manifestasi klinik Penyakit Ginjal Kronik.....	13
II.1.6. Tatalaksana .....	13
II.1.7 Pengukuran Fungsi ginjal dengan laju filtrasi Glomerulus.....	15
II.2. Metabolisme Besi .....	16
II.2.1. Ferritin.....	19
II.2.2. Ferritin pada keadaan inflamasi.....	21
II.2.3. Ferritin pada penyakit ginjal kronik .....	21
II.2.4. Hubungan ferritin dan inflamasi pada penyakit ginjal kronik.....	21
II.3. Hepcidin.....	22
II.3.1. Definisi dan sintesis hepcidin.....	22
II.3.2 Struktur Hepcidin .....	23
II.3.3. Aktivitas biologis dan regulasi hepcidin .....	25
II.3.4 Hepcidin dan inflamasi .....	30
II.3.5 Hepcidin dan anemia .....	31
II.3.6 Hepcidin pada penyakit ginjal kronik .....	34
II.3.7 Hubungan Hepcidin dengan anemia pada penyakit ginjal kronik .....	36
II.4. Pemeriksaan Kadar hepcidin .....	37
II.5. Kerangka Teori .....	39
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>40</b>

## **BAB IV. METODE PENELITIAN**

IV.1. Desain Penelitian .....	41
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	41
IV.3. Populasi Penelitian .....	41
IV.3.1. Populasi Target .....	41
IV.3.2. Populasi Terjangkau.....	41
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	42
IV.4.1 Perkiraan Besar Sampel .....	42
IV.5. Kriteria Penelitian.....	43
IV.5.1. Kriteria Inklusi .....	43
IV.5.2. Kriteria Eksklusi.....	43
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	44
IV.7. Cara Kerja.....	44
IV.7.1. Alokasi Subjek .....	44
IV.7.2. Prosedur Penelitian .....	44
IV.7.3 Prosedur pemeriksaan .....	45
IV.8 Skema Alur Penelitian .....	47
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	48
IV.9.1. Identifikasi Variabel .....	48
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	48
IV.9.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran .....	49

IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi	
Kedudukannya .....	48
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	49
IV.10.1. Definisi Operasional.....	49
IV.10.2. Kriteria Obyektif .....	50
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	52
IV.11.1. Analisis Univariat.....	52
IV.11.2. Analisis Bivariat .....	52
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
V.1 Jumlah Sampel .....	54
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian .....	54
V.3 Evaluasi hasil penelitian .....	56
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>60</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>65</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>67</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>73</b>

## DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1. Mekanisme absorpsi besi .....	18
2. Struktur hepcidin.....	23
3. Mekanisme kerja hepcidin .....	24
4. Mekanisme molecular regulasi hepcidin oleh besi dan inflamasi	28
5. Hubungan antara hepcidin dan eritropoiesis pada penyakit ginjal kronik.....	29
6. Regulasi Hepcidin pada penyakit ginjal kronik.....	35
7. Algoritma tata laksana anemia pada PGK berdasarkan kadar hepcidin .....	37
8. Grafik hubungan antara kadar serum hepcidin dan ferritin pada anak dengan penyakit ginjal kronik .....	59

## DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Stadium gagal ginjal kronik.....	10
2. Jenis anemia berdasarkan kadar hepcidin dan parameter besi	35
3. Distribusi karakteristik sampel penelitian .....	55
4. Distribusi kadar ferritin berdasarkan jenis kelamin .....	56
5. Kadar ferritin berdasarkan jenis kelamin pada anak PGK	56
6. Nilai rerata kadar hepcidin berdasarkan jenis kelamin.....	57
7. Perbandingan nilai rerata kadar hepcidin terhadap kelompok ferritin < 100 µg/L dengan nilai rerata kadar hepcidin terhadap ferritin > 100 µg/L pada anak PGK.....	58
8. Korelasi kadar hepcidin dan kadar ferritin pada anak PGK.....	59



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
BM	: Berat Molekul
BMP	: <i>Bone Morphogenetic protein</i>
DMT-1	: <i>Divalent Metallo Transporter-1</i>
ELISA	: <i>Enzym-linked immunosorbent assay</i>
EPO	: Eritropoietin
FPN	: <i>Ferroportin</i>
GDF 15	: <i>Growth Differentiation Faktor 15</i>
GHB	: Gangguan Hemostasis Besi
HAMP	: <i>Hepcidin Anti - Microbial Peptide</i>
Hb	: Hemoglobin
HIF1 $\alpha$	: <i>Hypoxia-Inducible Transcription Factor 1<math>\alpha</math></i>
HFE	: <i>Hemochromatosis iron protein</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LEAP1	: <i>Liver Expressed antimicrobial Peptide-1</i>
LPS	: Lipopolisakarida
IRMA	: <i>Immunoradiometric assay</i>
KEEP	: <i>Kidney Early Evaluation Program</i>
m-HJV	: <i>Hemojuvelin membrane</i>
ml/kgbb/jam	: Mililiter Per Kilogram Berat Badan Per Jam
mEq/L	: <i>Miliequivalent Per liter</i>

mmol	: <i>Milimol</i>
µmol/L	: Mikromol/liter
mg/dl	: milligram/desiliter
NCHS	: <i>National Center For Health Statistics</i>
NHANES	: Nutrition Examination Survey
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
P JAKS	: <i>Protein Janus Kinase</i>
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>
sHJV	: <i>Soluble Hemojuvelin</i>
SMAD	: <i>Signal Mother Agents Decapentaphlegic</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
STEAP3	: <i>Six- Transmembrane Epithe;ial Antigen of prostate 3</i>
sTfR	: <i>Saturasi Transferrin Reseptor</i>
TF	: <i>Transferin</i>
TfR-1	: <i>Transferrin Receptor-1</i>
TGF- β	: Transforming Growth factor β
Tmprss6	: <i>Transmembrane Serine Protease</i>
TRL-4	: <i>Toll Like receptor-4</i>
TWSG1	: <i>Twisted Gastrulation 1</i>
VEGF	: <i>Vascular endhothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 LATAR BELAKANG MASALAH**

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan permasalahan kesehatan pada anak dengan morbiditas dan mortalitas yang selama sepuluh tahun terakhir semakin meningkat. Penyakit ginjal kronik adalah suatu penyakit dimana fungsi organ ginjal mengalami penurunan hingga akhirnya tidak lagi mampu bekerja dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh, menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh seperti natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium darah dan ekskresi albumin yang abnormal, serta menyebabkan retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah. (NKF,2016). Pada sebagian pasien dengan penyakit ginjal kronik sering diikuti kejadian anemia dikenal dengan anemia renal (PERNEFRI 2011). Terjadinya anemia pada PGK merupakan proses multifaktorial yang dikarenakan defisiensi eritropoetin, pemendekan masa hidup eritrosit dan berkurangnya besi akibat inflamasi. Anemia pada pasien PGK dapat berupa anemia penyakit kronik, anemia defisiensi besi maupun mix anemia. Anemia mulai timbul pada stadium 3 dari PGK dan hampir selalu ditemukan pada stadium 5 dari PGK, namun pada beberapa pasien anemia telah timbul lebih awal dimana penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) masih relatif ringan. (Gulati S et al, 2015). Ferritin merupakan cadangan besi yang pada keadaan inflamasi terjadi peningkatan sehingga

dapat menginduksi pelepasan *hepcidin*, peningkatan kadar *hepcidin* pada penyakit ginjal kronik menyebabkan penyerapan besi diusus berkurang dan menghambat pelepasan besi dimakrofag sehingga cadangan besi meningkat dan besi disirkulasi menurun yang mengakibatkan kebutuhan besi untuk eritropoesis menjadi tidak adekuat. (Malyszko J,2007; Diana S,2012; Larson Ds,2013). Namun bagaimana hubungan antara kadar *hepcidin* dengan ferritin serum pada penyakit ginjal kronik belum banyak dijelaskan.

Insidensi Penyakit Ginjal Kronik meningkat setiap tahun dan menjadi masalah kesehatan utama pada seluruh dunia (Setyaningsih, 2013). Sekitar 1 dari 10 populasi dunia teridentifikasi mengalami penyakit ginjal kronik. Hasil studi *systemic review* dan meta analisis yang dilakukan oleh Hill dkk, tahun 2016 menunjukkan 13,4 % penduduk dunia menderita PGK. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menuliskan bahwa prevalensi gagal ginjal kronis di Indonesia sebesar 0,2 % atau 2 per 1000 penduduk. Prevalensi tertinggi yaitu diprovinsi Sulawesi Tenggara sebesar 0,5 %, sedangkan di sulawesi selatan insiden penyakit ginjal kronik sebesar 0,3 % . Berdasarkan jenis kelamin , prevalensi gagal ginjal pada lakilaki (0,3%) lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (0,2%) karena frekuensi kelainan bawaan ginjal dan saluran kemih yang lebih tinggi pada pria. (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Di indonesia penyebab penyakit ginjal kronik adalah penyakit ginjal hipertensi 37%, glomerulopati primer 34 %, nefropati diabetika 27%, nefropati obstruksi

8%, Pielonefritis kronik /PNC 6 %, ginjal polikistik 1%, nefropati lupus/SLE 1 % lain lain 6%. Pada anak anak penyakit ginjal kronik 60-70% disebabkan oleh kelainan ginjal bawaan dan saluran kemih . (Staples A, 2010 ; PERNEFRI, 2014). Kejadian anemia pada penyakit ginjal kronik sering terjadi. Menurut *Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2004* didapatkan prevalensi kejadian anemia pada PGK sekitar 73,8 %. (Bakris, 2008).

*Hepcidin* merupakan hormon peptida yang disintesis di hati yang berfungsi sebagai regulator utama hemostasis zat besi sistemik. *Hepcidin* mengontrol konsentrasi zat besi di dalam plasma dan distribusi zat besi di dalam jaringan dengan menghambat penyerapan zat besi pada usus, daur ulang zat besi oleh makrofag dan mobilisasi zat besi dari cadangan zat besi dalam hati. Hubungan antara hepcidin dan metabolisme zat besi dilaporkan pertama kali oleh *Pigeon dkk.* yang mendapatkan bahwa mRNA *hepcidin* diproduksi oleh hepatosit dan lipopolisakarida serta beban zat besi yang berlebihan secara oral maupun parenteral dapat merangsang produksi *hepcidin* sebagai umpan balik terhadap keadaan beban zat besi yang berlebihan. *Hepcidin* bekerja menghambat pengeluaran zat besi seluler dengan internalisasi dan degradasi ferroportin yang merupakan satu-satunya mekanisme eksportir zat besi seluler. Sintesis dari *hepcidin* akan meningkat secara homeostasis dengan meningkatnya zat besi dan menurun pada saat terjadi hipoksia. (Ashby

DR, 2010).

Ferritin merupakan reaktan fase akut, yang harus diinterpretasikan pada keadaan inflamasi. Saat ini digunakan Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline mengenai peran ferritin dan saturasi transferrin dalam menentukan pilihan dalam tata laksana anemia renal, maupun anemia defisiensi besi pada PGK. Pasien dengan defisiensi besi absolut yang ditunjukkan oleh saturasi transferrin rendah dan serum ferritin rendah diterapi dengan zat besi. Namun, hanya sedikit informasi tentang bagaimana tata laksana pasien saat kadar ferritin meningkat. Oleh karena itu, perlu suatu parameter baru untuk menilai status besi pasien PGK yaitu hepcidin serum untuk membantu menentukan pasien mana yang akan mendapat manfaat dari terapi zat besi (Malyszko et al. 2007) Parameter pengukuran kadar ferritin serum dengan ferritin lebih dari 100 yang disertai peningkatan kadar *hepcidin* serum dapat dikatakan bahwa keadaan ini terjadi gangguan homeostasis besi, sedangkan pengukuran kadar *hepcidin* serum kurang dari 100 disertai penurunan kadar *hepcidin* serum menunjukkan tidak terjadinya gangguan homeostasis besi. Oleh karena itu, hal ini penting dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan serum *hepcidin* dengan ferritin serum pada anak yang mengalami penyakit ginjal kronik

Pada penyakit ginjal tahap lanjut metabolisme besi menjadi sangat terganggu melalui banyak mekanisme. Pada ginjal *hepcidin* bebas akan disaring oleh glomeruli, setelah difiltrasi *hepcidin* hampir sepenuhnya

diserap kembali oleh tubulus ginjal. Ketika fungsi ginjal dalam kondisi normal maka konsentrasi hepcidin dalam urin seimbang dengan tingkat serum *hepcidin* yang beredar. Namun penurunan fungsi ginjal dapat menaikkan kadar *hepcidin* darah yang mengakibatkan penumpukan serum hepcidin yang berujung pada gangguan homeostasis besi.

*Malyszko (2006)* dalam penelitiannya memperlihatkan hubungan *hepcidin* dengan fungsi ginjal, didapatkan korelasi yang bermakna antara *hepcidin* dengan fungsi ginjal dan status zat besi pada pasien PGK yang diterapi secara konservatif, pasien hemodialisa dan transplantasi ginjal dibandingkan dengan pasien kontrol. Konsentrasi serum *hepcidin* memang dilaporkan meningkat pada pasien dengan penyakit ginjal kronik walaupun ini mungkin dapat disebabkan oleh peradangan yang sering menyertai penderita gagal ginjal, tetapi bahkan pasien tanpa peradangan juga dapat mengalami peningkatan *hepcidin* yang semakin meningkat karena absorpsi *hepcidin* di tubulus yang tidak adekuat pada pasien dengan penyakit tubular. Pada penelitian *Zaritsky et al (2010)* menguji hubungan *hepcidin* serum dengan indikator *hepcidin*, ditemukan berbanding terbalik dengan Glomerulus Filtration Rate. *Taes et al (2004)* melaporkan bahwa *hepcidin* terakumulasi pada insufisiensi ginjal berdasarkan korelasi dengan tingkat clearance kreatinin dan kreatinin serum. *Karaboyas et al* yang menyatakan feritin serum yang tinggi ialah prediktor dari morbiditas jangka pendek, mortalitas dan berhubungan dengan petanda non besi lain dari nutrisi dan inflamasi yang biasanya

meningkat pada penyakit ginjal kronik. *Kemna dkk (2008)* menjelaskan hubungan antara *hepcidin* dan ferritin serum pada penyakit ginjal kronik yaitu kadar dari kedua parameter tersebut terjadi peningkatan tetapi pada kondisi defisiensi besi keduanya akan menurun. Penelitian oleh Ali dkk tahun 2014 juga menunjukkan *hepcidin* dan ferritin serum secara signifikan meningkat pada penderita PGK.

Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti merasa perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah ada hubungan antara serum *hepcidin* dengan ferritin pada anak yang mengalami penyakit ginjal kronik .

## **I.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang di atas maka dirumuskan masalah penelitian adalah sebagai berikut :

Bagaimana hubungan antara kadar *hepcidin* dan ferritin serum pada anak yang mengalami penyakit ginjal kronik?

## **I.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk menganalisis hubungan antara kadar *hepcidin* dengan kadar ferritin serum pada anak yang mengalami penyakit ginjal kronik.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar ferritin serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik.



2. Mengukur kadar *hepcidin* serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik.
3. Menentukan kadar *hepcidin* serum pada anak dengan penyakit ginjal berdasarkan kadar ferritin  $< 100 \mu\text{g/L}$
4. Menentukan kadar *hepcidin* serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik berdasarkan kadar ferritin serum  $>100 \mu\text{g/L}$
5. Membandingkan kadar *hepcidin* serum antara kelompok anak pada penyakit ginjal kronik dengan kadar ferritin serum  $< 100 \mu\text{g/L}$  dengan kelompok anak pada penyakit ginjal kronik dengan kadar ferritin serum  $>100 \mu\text{g/L}$
6. Menentukan hubungan antara kadar *hepcidin* serum dengan kadar ferritin serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik.

#### **I.4 HIPOTESIS**

- Kadar *hepcidin* serum lebih tinggi pada kelompok anak penyakit ginjal kronik dengan kadar ferritin serum  $>100 \mu\text{g/L}$  dibandingkan pada kelompok anak penyakit ginjal kronik dengan kadar ferritin serum  $< 100 \mu\text{g/L}$
- Terdapat korelasi antara *hepcidin* serum dan ferritin serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik yaitu semakin meningkatnya ferritin serum maka semakin meningkat pula kadar *hepcidin* serum.

## **I.5 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.5.1 Aspek Pengembangan teori/ilmu**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar *hepcidin* serum terhadap ferritin pada anak yang mengalami penyakit ginjal kronik
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan misalnya penelitian hubungan kadar *hepcidin* serum dengan kadar vitamin D pada penyakit ginjal kronik

### **I.5.2. Aspek Aplikasi**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai parameter untuk menunjang diagnosis pada anak dengan penyakit ginjal kronik.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar dalam menentukan tatalaksana pada anak dengan penyakit ginjal kronik berdasarkan kadar *hepcidin*

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 PENYAKIT GINJAL KRONIK**

##### **II.1.1 Definisi**

Penyakit ginjal kronik merupakan penyakit yang disebabkan adanya kerusakan ginjal baik struktural dan fungsional ginjal dengan atau penurunan laju filtrasi glomerulus. Kriteria penyakit ginjal kronik berdasarkan *National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF/KDOQI) yaitu :

1. Kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, yang didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan LFG, yang bermanifestasi sebagai satu atau lebih gejala:
  - a. Abnormalitas komposisi urin.
  - b. Abnormalitas pemeriksaan pencitraan.
  - c. Abnormalitas biopsi ginjal.
2. LFG < 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama lebih dari 3 bulan dengan atau tanpa gejala kerusakan ginjal lain yang telah disebutkan (National Kidney Foundation,2002 ; Levey AS et al,2010 ; Becherucci F,2016).

##### **II.1.2 Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik**

Menurut *The National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF/KDOQI) tahun 2016 terdapat 5 stage pada penyakit ginjal kronik. Berdasarkan adanya kerusakan ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang merupakan ukuran dari tingkat fungsi ginjal

Tabel 1. Stadium penyakit Ginjal Kronik

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/menit/1,73m)
1	Kerusakan ginjal (misalnya, protein dalam urine) dengan GFR normal	>90
2	Kerusakan Ginjal dengan penurunan ringan pada GFR	60- 89
3a	Penurunan Ringan sedang fungsi ginjal	45- 59
3b	Penurunan sedang berat fungsi ginjal	30-44
4	Penurunan berat fungsi ginjal	15-29
5	Gagal ginjal	< 15

Sumber : (National Kidney Foundation, 2016).

### II.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko Penyakit Ginjal Kronik

Penyebab PGK pada anak secara umum dibagi atas 2, yaitu glomerular dan non-glomerular. Penyebab glomerular seperti focal segmental glomerulosklerosis (FSGS), Hemolitik uremik sindrom (HUS), Nefropati IgA, penyakit sistemik seperti sistemik lupus eritematosus (SLE), dan beberapa penyakit glomerular lain. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa 75% penyebab PGK pada anak adalah penyebab non-glomerular, dan 65% dari penyebab ini adalah uropati obstruktif, terutama katup uretra posterior, ginjal aplasia, hypoplasia dan displasia, reflux nefropati. Penyebab non-glomerular yang lain seperti ginjal polikistik, sistinosis, hiperoxaluria, tumor Wilms. (Schonder M et al, 2016)

Penyebab penyakit ginjal kronik pada anak dibawah 5 tahun paling sering adalah kelainan kongenital misalnya displasia atau hipoplasia ginjal dan uropati obsruktif. sedangkan pada usia diatas 5 tahun sering disebabkan oleh penyakit ginjal herediter (penyakit ginjal polikistik) dan penyakit didapat (glomerulonefritis kronik) (Whyte DA et al, 2008 & Gheissari A et al, 2012).

#### **II.1.4 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik**

Patogenesis dari penurunan fungsi ginjal progresif melibatkan banyak faktor yang berperan, diantaranya jejas karena hiperfiltrasi, proteinuria persisten, hipertensi sistemik atau hipertensi intrarenal, deposisi kalsium-fosfor, dan hiperlipidemia. Jejas karena hiperfiltrasi yang paling sering disebabkan oleh mekanisme kerusakan glomerular, tidak tergantung dari penyebab awal kerusakan ginjal. Nefron yang rusak akan mengakibatkan nefron normal lainnya menjadi hipertrofi secara struktural dan secara fungsional mempunyai keaktifan yang berlebihan, ditandai dengan peningkatan aliran darah glomerular (Eknoyan G et al, 2013).

Secara umum terdapat tiga mekanisme patogenesis terjadinya PGK yaitu glomerulosklerosis, parut tubulointerstisial, dan sklerosis vaskuler (Sekarwana N dkk, 2011).

##### **1. Glomerulosklerosis**

Proses sklerosis glomeruli yang progresif dipengaruhi oleh sel intraglomerular dan sel ekstra-glomerular. Kerusakan sel intra-glomerular dapat terjadi pada sel glomerulus intrinsik (endotel, sel mesangium, sel epitel), sel ekstrinsik (trombosit, limfosit, monosit/makrofag).

##### **2. Parut tubulointerstisial**

Derajat keparahan tubulointertisial fibrosis lebih berkorelasi dengan fungsi ginjal dibandingkan dengan glomerulosklerosis. Proses ini termasuk inflamasi, proliferasi fibroblast interstisial dan deposisi *extracellular matrix* (ECM) yang berlebih. Sel tubular yang mengalami kerusakan akan

berperan sebagai *antigen presenting cell* yang mengekspresikan *adhesion molecules cell* dan melepaskan mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan *growth factor*, serta meningkatkan produksi ECM dan menginvasi ruang periglomerular dan peritubular. Resolusi deposisi ECM tergantung pada dua jalur yaitu aktivasi matriks metalloproteinase dan aktivasi enzim proteolitik plasmin oleh aktivator plasminogen. Parut ginjal terjadi akibat gangguan kedua jalur kolagenolitik tersebut, sehingga terjadi gangguan keseimbangan produksi ECM dan pemecahan ECM yang mengakibatkan fibrosis yang *irreversible*.

### **3. Sklerosis vaskuler**

Mekanisme pada sklerosis vaskular lebih mengarah pada kerusakan kapiler peritubuler yang menimbulkan iskemia interstisial dan fibrosis, misalnya pada hipertensi, diabetes dan glomerulonefritis kronis. Iskemia renal berhubungan langsung dengan hipoksia tubulus interstisial yang akan menstimulus renal fibrosis sehingga akan menyebabkan sel tubulus dan fibroblas untuk memproduksi ECM dan mengurangi aktivitas kolagenolitik. Kerusakan kapiler peritubular akan menyebabkan penurunan pada *proangiogenic vascular endothelial growth factor* (VEGF). Delesi mikrovaskuler terjadi karena ginjal yang mengalami parut akan mengekspresikan trombospondin yang bersifat antiangiogenik.

#### **II.1.5 Manifestasi Klinik Penyakit Ginjal Kronik**

Manifestasi klinis penyakit ginjal kronik merupakan manifestasi dari :

1. Kegagalan tubuh dalam mempertahankan keseimbangan cairan

dan elektrolit.

2. Penumpukan metabolik toksik yang disebut toksin uremik.
3. Kurangnya hormon ginjal seperti eritropoetin dan bentuk aktif vitamin D
4. Abnormalitas respon *end organ* terhadap hormon endogen (hormon pertumbuhan).(Becherucci F,2016)

Keluhan pasien dengan penyakit ginjal kronik bervariasi tergantung dari penyakit yang mendasarinya. Glomerulonefritis bermanifestasi edem , hipertensi, hematuria dan proteinuria. Pasien dengan Kelainan kongenital seperti displasia ginjal dan uropati obstruktif datang berobat dengan keluhan gagal tumbuh, dehidrasi karena poliuria, infeksi saluran kemih maupun insufisiensi ginjal. Pada stadium lanjut tampak pucat, perawakan pendek dan menderita kelainan tulang. (Paradede , Chunnady S, 2009).

## **II.1.6 Tata laksana**

### **II.1.6.1 Pengobatan konservatif**

Pada umumnya pengobatan konservatif masih mungkin dilakukan bila klirens protein  $> 10$  ml/menit/1,73m<sup>2</sup>. Tujuannya adalah memanfaatkan faal ginjal yang masih ada, menghilangkan berbagai faktor pemberat dan memperlambat progresivitas gagal ginjal (Sekarwana N dkk, 2011).

### **II.1.6.2 Diet**

Pada prinsipnya diet yang diberikan pada pasien PGK adalah:

- Mencukupi semua nutrien esensial yang adekuat termasuk vitamin.

- Mencukupi kalori yang adekuat dalam bentuk karbohidrat dan lemak.
- Mencukupi protein berkualitas tinggi untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen positif dan mendorong kecepatan pertumbuhan.
- Mengurangi terjadinya akumulasi nitrogen sampai seminimal mungkin untuk menghindari akibat uremia, misalnya kelainan hematologi, dan neurologi serta mencegah terjadinya osteodistrofi.
- Mengurangi beban asam yang harus diekskresikan oleh ginjal.
- Menghindari masukan elektrolit yang berlebihan. Secara klinis pembatasan masukan protein dimulai bila LFG 15-20 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Jumlah kalori yang diberikan harus cukup untuk anabolisme dan pertumbuhan, jadi harus disesuaikan dengan kebutuhan menurut umur. Untuk bayi diberikan 100 kkal/kgBB/hari, sedangkan jumlah protein diberikan sesuai dengan umur dan tingkat penurunan LFG. Retriksi protein dilakukan bila kadar ureum darah > 30 mmol/L atau adanya gejala uremia. Umumnya diberikan 1,4 g/kgBB/hari untuk bayi dan 0,8-1,1 g/kgBB/hari untuk anak yang terdiri dari protein yang nilai biologis tinggi (paling sedikit mengandung 70% asam amino esensial). Bila restriksi protein terlalu ketat akan mengakibatkan terjadinya malnutrisi, sehingga jumlah protein yang harus diberikan paling sedikit 4% dari jumlah total kalori atau 1 gr/kgBB/hari. Maksud pembatasan



protein adalah mencegah katabolisme protein endogen, mengurangi akumulasi sisa nitrogen, serta membatasi toksisitas sistemik. (Sekarwana N dkk, 2011)

### **II.1.7 Pengukuran Fungsi ginjal dengan laju Filtrasi Glomerulus(LFG)**

Pengukuran fungsi ginjal yang tepat sangat penting dalam mendiagnosa dan pengklasifikasian stadium PGK. Laju filtrasi glomerulus menunjukkan keadaan nefron yang masih dapat berfungsi dengan baik sehingga penilaian fungsi ginjal dengan LFG dianggap sebagai indeks terbaik menilai fungsi ginjal baik dalam keadaan normal ataupun sakit. Klasifikasi berdasarkan perkiraan LFG ini sangat penting dalam menilai penurunan fungsi ginjal dan menjadi pedoman tatalaksana, terutama pada pasien anak karena penurunan LFG biasanya mendahului perburukan ginjal yang dapat berlangsung secara progresif hingga menimbulkan gagal ginjal. (Simon J,2011)

Kreatinin masih menjadi penanda/*marker* yang terdepan dalam memeriksa fungsi ginjal sejak 40 tahun terakhir ini. Kreatinin merupakan zat nonprotein nitrogen sebagai hasil metabolisme kreatin otot, zat endogen yang difiltrasi bebas, tidak mengalami reabsorpsi ditubulus ginjal, tetapi sejumlah kecil kreatinin disekresi oleh sel tubulus ginjal. Kreatinin memiliki kekurangan karena tidak sensitif dalam mendeteksi penurunan fungsi ginjal yang ringan dan baru dapat mendeteksi penurunan LFG setelah kerusakan ginjal mencapai  $<40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  yang dengan kata lain sudah terjadi gangguan ginjal pada tingkat menengah atau fungsi

ginjal sudah mengalami penurunan 60% dari normal. Hal ini menjadi perhatian yang penting karena diagnosa yang lebih dini dan akurat akan menuntun pada tatalaksana yang lebih segera dan pada akhirnya akan memberi prognosis yang lebih baik pada pasien PGK. Pemeriksaan dengan kreatinin dapat dilakukan baik melalui serum maupun urin. Pemeriksaan dengan plasma (serum) kreatinin adalah yang paling banyak digunakan pada pasien anak hingga saat ini.

## **II.2. Metabolisme Besi**

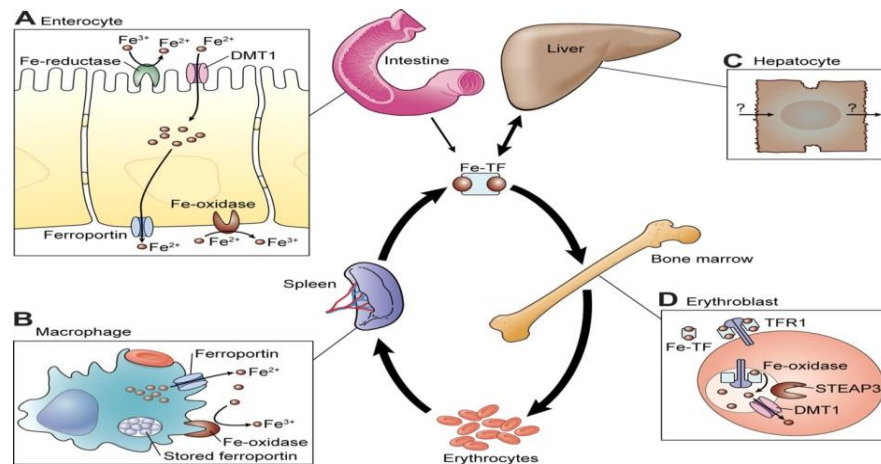
Besi merupakan trace element yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, mioglobin dan berbagai enzim. Metabolisme besi terutama ditujukan untuk pembentukan hemoglobin.

Besi terdapat dalam berbagai jaringan dalam tubuh yang terdiri dari :

- a. Senyawa fungsional, yaitu besi yang membentuk senyawa yang berfungsi dalam tubuh
- b. Besi cadangan, senyawa besi yang dipersiapkan bila masukan besi berkurang
- c. Besi transport, yaitu besi yang berikatan dengan protein tertentu dalam fungsinya untuk mengangkut besi dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya.

Pertukaran besi dalam tubuh merupakan lingkaran yang tertutup yang diatur oleh besarnya besi yang diabsorpsi usus, sedangkan kehilangan besi fisiologik bersifat menetap. Besi yang diabsorpsi usus setiap hari berkisar antara 1-2 mg, ekskresi besi terjadi dalam jumlah yang

sama melalui eksfoliasi usus. Besi dalam tubuh tidak pernah terdapat dalam bentuk logam bebas, tetapi selalu berikatan dengan protein tertentu. Besi yang terdapat dalam makanan hampir seluruhnya berada dalam bentuk  $\text{Fe}^{3+}$  atau sebagai non-heme. Pengambilan besi feri dimediasi oleh feri reductase (*Duodenal Cytochrome B-Dcytb*) yang mereduksi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dan transport melalui membrane mukosa enterosit difasilitasi oleh protein *divalent metal transporter-1* (DMT1) terdapat pada bagian apeks sel-sel epitel intestine. Dalam enterosit, besi fero dapat disimpan sebagai ferritin untuk dibawa ke membrane basolateral untuk ditranspor keluar oleh ferroportin. Besi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) akan mengalami oksidasi menjadi ( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang difasilitasi oleh hephaestin. Besi feri kemudian terikat pada transferrin untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh melalui sirkulasi darah. Daur ulang besi dari eritrosit matur dilakukan oleh makrofag. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh heme oksigenase. Sel sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferrin dan selanjutnya terjadi endositosis transferrin diferi. (Gkouvatsos K,2012).



Keterangan gambar 1: (A) menggambarkan mekanisme absorpsi Fe melalui enterosit. Besi heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) segera diabsorpsi masuk ke enterosit melalui DMT 1 (divalent metalo transporter-1) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non-heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  agar dapat melalui DMT1.  $\text{Fe}^{2+}$  keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus  $\text{Fe}^{2+}$  yang disebut ferroportin yang terdapat pada basal enterosit.  $\text{Fe}^{2+}$  kemudian dioksidasi menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  dan diikat oleh transferrin menjadi kompleks ferri-transferrin (Fe-TF). (B) Eritrosit difagosit oleh makrofag terutama di lien. Fe dari eritrosit dapat kembali ke plasma melalui ferroportin pada membran sel makrofag.  $\text{Fe}^{2+}$  yang keluar melalui ferroportin kemudian dioksidasi oleh enzim ferro-oksidade pada permukaan sel makrofag menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  yang akan diikat oleh transferrin. (C) Fe-TF sebagian kecil ke hepar namun mekanisme impor maupun ekspor Fe dalam hepatosit belum dimengerti dengan baik. (D) Sebagian besar Fe-TF dibawa ke sumsum tulang untuk pembuatan eritrosit. Dua molekul Fe-TF diikat oleh TFR1 (transferrin receptor 1) yang terdapat pada permukaan eritrosit kemudian mengalami internalisasi dalam endosom. Dalam endosom  $\text{Fe}^{3+}$  akan terlepas dari transferrin dan direduksi oleh STEAP3 (suatu ferrireduktase) menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  yang akan keluar dari endosom melalui ferroportin menuju sitoplasma yang kemudian dibawa ke mitokondria sebagai bahan baku pembuatan heme.

Metabolisme besi pada makrofag diawali dengan fagositosis eritrosit dan pemecahannya di fagosom, kemudian dikeluarkan melalui ferroportin dengan bantuan seruloplasmin ferooksidase (yang berperan homolog seperti *hepaestin* di eritrosit). Pada siklus besi dalam tubuh terjadi peredaran jumlah besi tubuh yang sangat efisien, dimana hasil absorpsi besi di usus bergabung dengan besi yang dimobilisasi dari makrofag sumsum tulang untuk keperluan eritropoiesis. Selanjutnya, hasil suatu eritropoiesis yang inefektif dan besi pada eritrosit yang telah mengalami penuaan akan dikembalikan lagi pada makrofag dengan jumlah yang sama dengan eritropoiesis tersebut. Sehingga hasil akhir mekanisme ini adalah keseimbangan jumlah besi tubuh. (Andrews

NC,2000)

Besi plasma atau besi yang beredar dalam sirkulasi darah terutama terikat oleh *transferrin* sebagai protein pengangkut besi. Secara normal 25-45% *transferrin* terikat dengan besi yang diukur sebagai indeks saturasi *transferrin*. Total besi yang terikat *transferrin* ialah 3-4 mg atau hanya sekitar 0,1% dari total besi tubuh. Sebanyak 65% besi diangkut *transferrin* ke prekursor eritrosit di sumsum tulang yang memiliki banyak reseptor *transferrin*. Sebanyak 4% digunakan untuk sintesis mioglobin di otot, 1% untuk sintesis enzim pernafasan seperti sitokrom C dan katalase. Sisanya sebanyak 30% disimpan dalam bentuk *ferritin* dan hemosiderin. Besi  $Fe^{3+}$  yang disimpan dalam *ferritin* bisa dilepaskan kembali bila ternyata tubuh membutuhkannya. (Wordwood, 2001; Sacher, 2004)

### **II.2.1 Ferritin**

*Ferritin* adalah protein penyimpanan zat besi utama pada jaringan tubuh manusia. *Ferritin* ini berbentuk sferis yang terdiri dari selubung yang mempunyai BM 460.000 Dalton yang disebut *apoferritin*, terdiri dari 24 subunit *Ferri oxide phosphatase* yang tiap subunit mengandung besi secara bervariasi dengan 2 tipe yaitu hati (L) dan jantung (H), dengan berat molekul 19 dan 21 kDa. Subunit H memiliki peranan yang penting dalam mendetoksifikasi besi secara cepat oleh karena aktivitas ferooksidasenya, dimana oksidasi besi menjadi bentuk  $Fe^{3+}$ . Subunit L memfasilitasi nukleasi besi, mineralisasi dan cadangan besi jangka panjang. Setiap satu kompleks *ferritin* bisa menyimpan kira-kira 3000 -

4500 ion  $\text{Fe}^{3+}$  di dalamnya (Nakanishi,2010). Besi tersimpan di dalam protein *ferritin* tersebut tepat di tengahnya (Wordwood, 2001; Sacher, 2004).

Fungsi *ferritin* sebagai penyimpanan zat besi terbesar dalam tubuh terutama di dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Zat besi yang berlebihan akan disimpan. Hati merupakan tempat penyimpanan ferritin terbesar dalam tubuh dan berperan dalam mobilisasi ferritin serum. Dalam keadaan normal, hanya sedikit *ferritin* yang terdapat dalam plasma/serum manusia. Jumlah *ferritin* dalam plasma menggambarkan jumlah besi yang tersimpan di dalam tubuh kita, makin besar jumlah *ferritin*, makin besar yang terlarut dalam plasma. *Ferritin* akan meningkat sebagai respon tubuh yang tidak spesifik terhadap pengaruh sistemik dari infeksi, inflamasi, penyakit hati dan keganasan. *Ferritin* sebagai indikator yang paling dini menurun bila cadangan besi menurun. Nilai rujukan pada anak 13-100  $\mu\text{g/L}$ . Cadangan besi habis pada anak kurang dari 12  $\mu\text{g/L}$  (Sacher, 2004; Hoffbrand dkk., 2005). Pada penelitian *Vander Broek* (2000) dan *Linker* (2001) menentukan cut off *ferritin* untuk defisiensi besi sebesar 30  $\mu\text{g/L}$ . Kehilangan besi normal 1-2 mg/hari tetapi dapat meningkat akibat perdarahan dan deskuamasi (pelepasan elemen epitel), dan dapat beberapa kali lipat lebih tinggi pada penyakit ginjal kronik (PGK) terutama setelah dialysis. (Nurko S,2006)

### **II.2.2 Ferritin pada keadaan inflamasi**

Ferritin diproduksi oleh system reticuloendotelial yang berperan penting dalam proses metabolisme zat besi saat pembentukan hemoglobin dari sel darah merah dan merupakan reaktan fase akut yang akan meningkat pada keadaan inflamasi akut. Sitokin, radikal bebas serta protein fase akut yang dihasilkan oleh hati akan mempengaruhi homeostasis besi oleh makrofag dengan cara mengatur ambilan dan keluaran besi sehingga akan memicu peningkatan retensi besi dalam makrofag sehingga ferritin tinggi dan kadar zat besi serum menurun. (Theurl,2005)

### **II.2.3 Ferritin pada penyakit ginjal kronik**

Pada Penyakit ginjal kronik (PGK) homeostasis besi terganggu yang menyebabkan kadar transferrin menjadi setengah atau sepertiga dari kadar normal dan menghilangkan kapasitas sistem transpor besi. Situasi ini yang kemudian mengganggu kemampuan untuk mengeluarkan cadangan besi dari makrofag dan hepatosit pada penyakit ginjal kronik sehingga menyebabkan kadar feritin tinggi (Singh AK,2008).

### **II.2.4 Hubungan ferritin dan Inflamasi pada penyakit ginjal kronik**

Inflamasi dan respon fase akut berkaitan dengan sistem hematopoetik. Sitokin proinflamasi menyebabkan berkurangnya produksi EPO endogen atau menurunkan kepekaan sel prekursor eritroid terhadap EPO endogen atau eksogen. Selain itu sitokin inflamasi meningkatkan

sintesis molekul ferritin melalui proses transkripsi mRNA. Pada penyakit ginjal kronik Inflamasi merangsang hiperferritinemia dengan menghambat pelepasan besi dari makrofag. (Torti FM,2002)

## **II.3 HEPCIDIN**

### **II.3.1 Definisi dan sintesis *hepcidin***

*Hepcidin* berasal dari kata *hep* yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan *cidin* yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. *Hepcidin* dikenal pula dengan nama LEAP1 (*Liver-Expressed Antimicrobial Peptide-1*), merupakan hormon yang diproduksi oleh hepar yang mengatur homeostasis besi. Selain itu, *hepcidin* juga merupakan mata rantai yang penting antara *host defense* dan metabolisme besi (Ganz T et al, 2016). *Hepcidin* Pertama kali diidentifikasi diisolasi dari darah pada tahun 2000 oleh krause dkk , kemudian diidentifikasi di urin oleh park dkk pada tahun 2001.

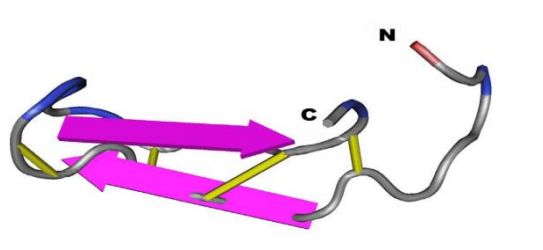
*Hepcidin* disintesis di hati dalam bentuk hormon polipeptida yang terdiri dari 84 asam amino pre-prohepsidin dan dikonversi ke peptida-peptida matur yang terdiri dari 20 atau 25 asam amino, namun yang memiliki aktivitas biologik adalah 25-AA *hepsidin*, bentuk aktif ini pertama kali didentifikasi dalam urin dan plasma manusia. *Hepcidin 25* adalah satu satunya isoform yang memiliki peran dominan dalam regulasi zat besi. *Hepcidin* ini berperan dalam mengatur masuknya besi kedalam plasma dari jaringan yang terlibat dalam penyimpanan atau transportasi zat besi. (Kemna, 2008 ; Sanad M, 2011; Atkinson MA, 2011 ; Bullough



KZ et al, 2014). Selain disintesis di hati, hepsidin juga dapat disintesis oleh sel lemak, kardiomiosit, netrofil, dan makrofag yang telah tersensitasi oleh bakteri, namun dalam kadar yang sangat rendah (Genz T, 2006; Andrews M, 2008; & Kemna EH et al, 2008). *Hepcidin* mempunyai berat molekul (BM) yang kecil dan karena ukuran yang kecil ini, maka hepcidin dapat lolos pada filtrasi glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urine (Andrews M,2008).

### II.3.2 Struktur *Hepcidin*

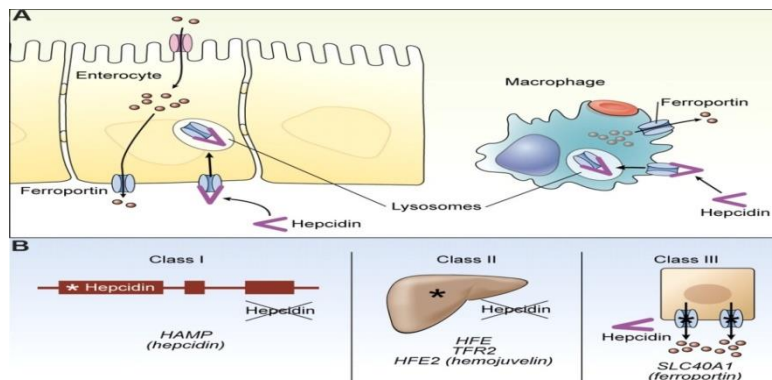
Secara struktural, 25-AA *hepcidin* merupakan suatu peptida kecil kaya sistein dengan 8 sistein yang didapat dari gugus *C-terminal* dari suatu asam amino prepropeptida. Struktur ini mirip dengan sebagian besar peptida antimikroba dan secara in-vitro hepsidin memiliki aktivitas antimikroba yang ringan. Molekul *hepcidin* berbentuk seperti jepitan rambut dimana kedua lengannya disilang oleh gugusan disulfida, terdapat jembatan disulfida pada 2 sistein yang berdekatan sehingga reaktifitas kimianya lebih besar dibandingkan dengan ikatan disulfida pada peptide antimikroba lainnya. (Hunter,2002 ; Deicher R et al, 2004).



Gambar 2. Struktur utama hepcidin manusia (Ganz T, 2003)

N = amino terminal, C = karboksi terminal, pita kuning = jembatan disulfida, pita biru = asam amnio.  
Pola ikatan disulfida dengan 8 sistein terlihat pada *sequence* asam amino

*Hepcidin* disekresi ke sirkulasi dan mengatur penyediaan zat besi melalui kerjanya pada ferroportin, yaitu dengan terikat pada ferroportin di permukaan sel yang akan memicu fosforilasi tirosin, internalisasi ferroportin, baik yang ada pada permukaan enterosit maupun yang terletak pada permukaan makrofag dan hepatosit, kemudian ferroportin akan didegradasi. Hal ini dapat menyebabkan terhentinya penyediaan zat besi sehingga terjadi penurunan kadar besi serum (Ganz T et al, 2016 & El-Shafie AM et al, 2015).



Keterangan gambar 3 : Mekanisme kerja Hepcidin . (A) *hepcidin* yang diproduksi oleh hepar mengunci ferroportin yang terletak pada basal enterosit dan membran sel makrofag, menginternalisasi dan mendegradasi ferroportin tersebut sehingga pintu gerbang untuk ekspor Fe menuju plasma berkurang. (B) Menggambarkan 3 kelas gangguan yang mempengaruhi aksis regulasi *hepcidin*/ferroportin yang menyebabkan hemokromatosis. Kelas 1: terdapat defek pada gen *hepcidin* (HAMP = *hepcidin anti-microbial peptide*) yang menyebabkan tidak terbentuknya *hepcidin* fungsional. Kelas 2: defek terjadi pada gen HFE (hemochromatosis iron protein), TFR2 (transferrin receptor 2) atau pada HFE2 (hemojuvelin) sehingga mengganggu regulasi hepatic yang normal terhadap produksi *hepcidin*. Kelas 3: defek yang terjadi pada SLC40A1 (ferroportin) yang akan mengganggu regulasi besi oleh *hepcidin*.

*Hepcidin* diekskresi melalui ginjal dan proses proteolisisnya dilakukan oleh furin terhadap prohormon dari *hepcidin* (Andrews M, 2008). Kadar *hepcidin* tinggi pada kelainan genetik misalnya pada gen *Tmprss6* (*Transmembrane serine protease*) yang terutama tereksresi di hati. Gen ini mengkode penghambatan *hepcidin* sehingga kelainan pada gen ini

akan menyebabkan kadar *hepcidin* meningkat. Peningkatan produksi *hepcidin* juga dipengaruhi oleh pemberian lipopolisakarida, inflamasi, kadar besi yang tinggi, dan penurunan aktivitas eritropoiesis (Andrews M, 2008 ; Kemna dkk, 2008).

### **II.3.3 Aktivitas Biologis dan Regulasi Heparin**

Aktivitas hepcidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin (FPN 1). Ferroportin 1 merupakan reseptor untuk hepcidin dan pengikatan *hepcidin* menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan terdegradasi. Sumbu *hepcidin* ferroportin mengontrol masuknya besi ke sirkulasi dari sumber makanan, hepatosit maupun makrofag. Mekanisme kerja ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh, jika cadangan zat besi cukup atau banyak, maka terjadi peningkatan produksi *hepcidin* sehingga terjadi penghambatan absorpsi zat besi dari intestinal. Sebaliknya jika cadangan zat besi kurang , maka produksi hepcidin akan ditekan sehingga terjadi peningkatan absorpsi zat besi dari intestinal. Dengan demikian homeostasis zat besi dalam tubuh akan terjaga. (Babitt J,2010)

Regulator utama kadar *hepcidin* darah adalah aktivitas eritropoiesis, cadangan besi, inflamasi, hipoksia dan anemia. (Babitt J, 2010; coyne dw,2011 ; Bullough KZ, 2014; Roth MP &Horm V, 2019).

#### **1. Regulasi yang dipicu oleh aktivitas eritropoiesis.**

Eksresi hepcidin tampaknya sangat sensitif terhadap aktivitas *erythroid bone marrow*. Eritropoiesis dikendalikan oleh produksi

eritropoetin oleh ginjal. Eritropoetin meningkatkan jumlah prekursor *erythroid*. Hal ini menyebabkan meningkatnya *up-take* besi sehingga saturasi besi menurun. Saturasi transferrin yang rendah ini akan menyebabkan down-regulasi *hepcidin* melalui mekanisme regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi (Deicher R et al, 2004). Hipoksia dapat menginduksi peningkatan produksi eritropoetin (Kemna et al. 2008). Penderita PGK yang mendapat terapi eritropoetin rumatan seringkali memperlihatkan kondisi defisiensi besi fungsional, yaitu saturasi transferrin rendah, namun kadar ferritin serumnya normal atau tinggi (Deicher R et al, 2004). Down-regulasi *hepcidin* lainnya melalui kondisi hipoksia yaitu melalui HIF1 $\alpha$  yang bertindak sebagai reseptor saat terikat dengan promotor *hepcidin* (Andrew M, 2008). Kondisi defisiensi besi dan hipoksia dapat menstabilkan HIF1 $\alpha$  yang akan meningkatkan kadar furin dan Soluble Hemojuvelin (sHJV) yang akan mengganggu signal *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) secara kompetitif. Hal ini menyebabkan terganggunya transkripsi *hepcidin* (Andrew M, 2008).

## 2. Regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi.

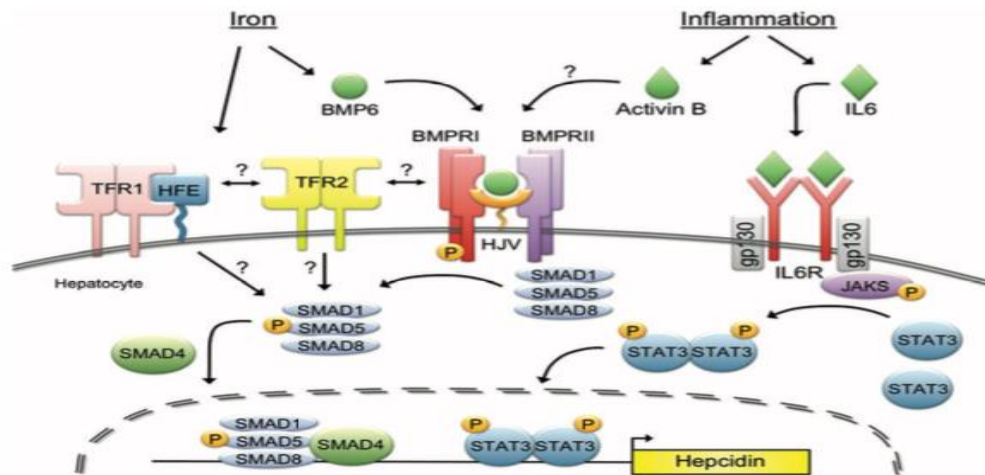
Peningkatan saturasi transferrin akan meningkatkan kompleks ikatan TfR1 dan meningkatkan kadar TfR2. TfR2 ini akan berikatan dengan HFE (suatu protein hemokromatosis) membentuk kompleks TfR2/HFE yang akan memberi signal untuk peningkatan pelepasan *hepcidin*. *Hepcidin* yang diproduksi akan mengunci ferroportin sehingga

terjadi penurunan regulasi besi dari tempat penyimpanan ke plasma. Sebaliknya, bila saturasi transferrin menurun maka TfR1 akan berikatan dengan HFE. Ikatan ini akan menyebabkan transkripsi hepcidin menurun (Kemna EH et al, 2008). Sintesis *hepcidin* pada tikus mengalami peningkatan dalam waktu satu hari setelah pemberian diet tinggi besi atau loading besi secara kronik dan konsentrasi hepcidin pada manusia juga sangat meningkat dalam waktu kurang dari sehari setelah diet besi (Ganz T et al, 2016).

### 3. Regulasi yang berkaitan dengan inflamasi.

Pada inflamasi terjadi pelepasan lipopolisakarida (LPS) dan IL-6. Keduanya menginduksi hepatosit untuk memproduksi hepcidin. Induksi *hepcidin* oleh IL-6 menyebabkan aktifnya *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan selanjutnya STAT3 mengalami fosforilasi membentuk STAT3- fosforilasi akan menginduksi pembentukan *hepcidin* (Andrews M, 2006). Pada percobaan yang dilakukan pada manusia, terdapat peningkatan ekskresi *hepcidin* di urine sebesar 7,5 kali hanya pada waktu beberapa jam setelah pemberian infus IL-6. Fenomena ini diikuti dengan penurunan kadar besi serum sebesar 30% dan penurunan saturasi transferin. Demikian juga pada tikus normal yang diberi induksi inflamasi berupa penyuntikan terpenting, sementara respon ini tidak terjadi pada tikus yang menderita penyakit-penyakit defisiensi hepcidin maupun yang defisiensi IL-6. Namun demikian, data terbaru dari percobaan terhadap

tikus menunjukkan bahwa sitokin lain, seperti IL-1, TGF- $\beta$ , serta BMP 2,4, dan 9 juga meregulasi sintesis *hepcidin* (Ganz et al, 2016).



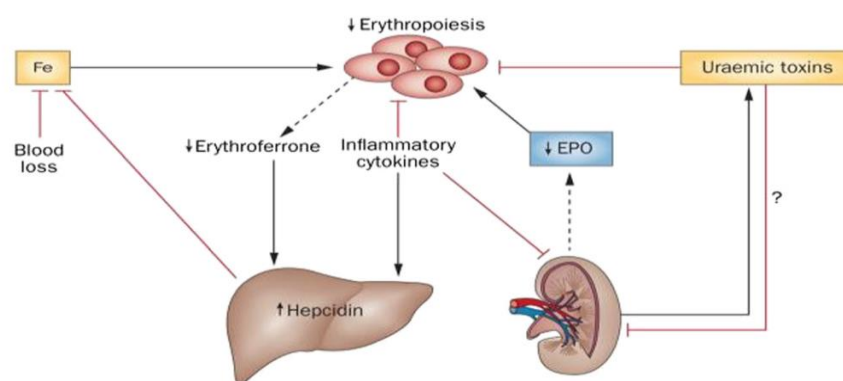
Gambar 4. Mekanisme molekuler regulasi hepcidin oleh besi dan inflamasi. Sumber: Bullough KZ, Babbitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29: 263-273. Keterangan Gambar : Peningkatan besi sistemik menstimulasi produksi BMP6, ikatan BMP6 dengan reseptor BMP tipe 1 (ALK2/ALK3), tipe-2 (ACTRIIA) dan co-reseptor HJV akan menstimulasi fosforilasi signal molekul intraseluler SMAD1/SMAD5/SMAD8 di dalam hepatosit. SMAD1/SMAD5/SMAD8 yang telah terfosforilasi akan berikatan dengan SMAD4 dan bertranslokasi ke nukleus untuk mengaktifkan transkripsi hepcidin. Mekanisme regulasi ekspresi hepcidin oleh TFR1, HFE dan TFR2 belum diketahui dengan pasti, mungkin melalui interaksi BMP-SMAD signaling pathway. Inflamasi juga menstimulasi produksi hepcidin sebagian melalui jalur signal JAKS-STAT pathway, dimana inflamasi meningkatkan ikatan IL6-reseptor IL6 yang menstimulasi fosforilasi JAKS dan STAT3. STAT3 homodimer terfosforilasi bertranslokasi ke nukleus dan berikatan dengan promotor hepcidin untuk stimulasi ekspresi hepcidin. Inflamasi juga menginduksi Activin B untuk berikatan dengan reseptor BMP yang selanjutnya akan menstimulasi fosforilasi SMAD1/SMAD5/SMAD8, kemudian berikatan dengan SMAD4 dan STAT3 untuk mengaktifkan transkripsi hepcidin. BMP6 Bone morphogenetic protein 6, BMPRI Bone morphogenetic protein receptor 1, BMPRII Bone morphogenetic protein receptor II, IL6 Interleukin 6, IL6R Interleukin 6 receptor, JAKS Janus kinase, HJV/hemojuvelin, TFR1 Transferrin receptor 1, TRF2 Transferrin receptor 2, HFE Hemochromatosis iron protein, SMAD1/5/8 Mother agents decapentaphlegic homologue 1/5/8, SMAD4 Mother agents decapentaphlegic homologue 4, STAT3 Signal transducer and activator of transcription 3.

#### 4. Suatu jalur signal mandatory

Transkripsi hepcidin juga bergantung pada keberadaan *Mother Agents Decapentaphlegic Homologue* (SMAD4), hemojuvelin, dan BMP. SMAD4 adalah protein esensial yang hanya ada dalam hepatosit yang berperan mengaktifasi SMAD dan SMAD merupakan sinyal antara untuk pembentukan hepcidin. Pengikatan SMAD4 terhadap promotor *hepcidin* menyebabkan meningkatnya *hepcidin*. Terikatnya

SMAD4 pada promotor hepcidin merupakan respon terhadap sinyal dari jalur BMP. Hemojuvelin (hemojuvelin membrane) adalah suatu protein yang diproduksi di hati dan bertindak sebagai co-receptor BMP untuk menstimulasi transkripsi *hepcidin* melalui jalur SMAD4.

Pemberian eritropoietin (EPO) dalam 24 jam secara signifikan dapat menurunkan kadar *hepcidin* pada manusia (Ashby DR et al, 2010). Pada kondisi dimana eritropoesis tidak efektif, maka 2 protein akan dihasilkan oleh eritroblas, yaitu *growth differentiation factor 15* (GDF 15) dan *twisted gastrulation 1* (TWSG1), yang akan bertanggungjawab terhadap penekanan produksi hepcidin. EPO secara tidak langsung mempengaruhi homeostasis besi. Aktivasi EPO terjadi pada keadaan hipoksia akut sehingga terjadi ekspansi eritropoesis, dimana membutuhkan besi yang cukup untuk hemoglobinisasi sel darah merah. Produksi dan hemoglobinisasi dari eritroid akan tetap berlangsung bila hepcidin pada keadaan down-regulasi. (D'angelo G,2013).



Gambar 5. Hubungan antara hepcidin dan eritropoesis pada penyakit ginjal kronik. Sumber Atkinson MA, Kim JY, Roy CN, Warady BA, White CT, Furth SL. Hepcidin and risk for anemia in CKD: A Cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD Cohort. *Pediatr Nephrol.* 2015;4;30(4) 636-643.

Penyakit ginjal kronik akan menurunkan produksi EPO menyebabkan penurunan eritropoesis, selanjutnya eritroferon menurun dan menstimulasi produksi *hepcidin* meningkat. Peningkatan toksin uremik juga menurunkan eritropoesis.

### **II.3.4 Hecpidin dan inflamasi**

Peradangan dan infeksi merangsang peningkatan sintesis *hepcidin* dimana makrofag distimulasi selama proses inflamasi, stimulasi tergantung pada berat ringannya inflamasi. Aktivitas makrofag yang diaktifkan melepaskan jaringan sitokin diantaranya adalah interleukin 6 (IL-6), IL-1, Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon  $\gamma$ , TGF- $\beta$  yang merangsang produksi protein fase akut, IL-6 merupakan sitokin terkuat merangsang mRNA *hepcidin*. Sedangkan IL-1 dan TNF tidak mempengaruhi sintesis *hepcidin*. Dalam keadaan inflamasi, produksi *hepcidin* tidak lagi diatur oleh zat besi yaitu jika zat besi rendah maka sintesis *hepcidin* menurun, tetapi sintesis *hepcidin* akan meningkat melalui stimulasi IL 6. Dalam peradangan *hepcidin* juga dapat diproduksi oleh sel sel myeloid, melalui aktivitas *Toll-like receptor-4* (TRL4) reseptor yang terletak di membran neurofil dan makrofag. (Malyszko J, 2007; Guido D, 2013; Lukaszyk, 2015). Nemeth *et al* melakukan *essay peptid hepcidin* yang terdapat dalam urin pada penderita *anemia of inflammation* karena infeksi kronis atau penyakit inflamasi yang berat, dan mendapatkan terjadinya peningkatan eksresi *hepcidin* sebesar 100 kali lipat, sedangkan pada penderita dengan penyakit inflamasi yang lebih ringan,



peningkatannya lebih sedikit. ( Malyszko J,200 ; Nemeth & Ganz,2012)

### **II.3.5 Hepsidin dan Anemia**

Proses fisiologi *hepcidin* akan menjelaskan 5 mekanisme patogenesis terjadinya anemia:

#### **II.3.5.1 Anemia defisiensi besi**

Pada anemia defisiensi besi murni, kadar *hepcidin* serum menurun secara signifikan dan bahkan tidak terdeteksi oleh beberapa metode yang saat ini digunakan. Bahkan dengan tidak adanya anemia, hepsidin nampaknya menjadi indikator sensitif defisiensi besi (D'Angelo G, 2013). Selain itu, dibandingkan dengan hematokrit atau hemoglobin, penurunan *hepcidin* adalah petanda awal defisiensi besi bersamaan dengan saturasi transferin dan penurunan ferritin . (Ramsay AJ et al. 2009; Melis MA et al, 2008 & Finberg KE et al, 2008).

#### **II.3.5.2 Anemia defisiensi besi refrakter**

Anemia defisiensi besi refrakter adalah anemia mikrositik hipokromik yang ditransmisikan secara genetik. Hal ini dipengaruhi oleh peningkatan produksi *hepcidin* karena mutasi gen suppressor matriptase 2(TMPRSS6). Ekstra-seluler BMP2, BMP4, dan BMP6 mengikat co membrane receptor m-HJV serta reseptor BMP (BMPR). Kondisi ini memicu fosforilasi SMAD1, SMAD5, dan SMAD8 serta pembentukan kompleks heteromer dengan SMAD4 sebagai mediator utama. Setelah translokasi nuklear, kompleks SMAD heteromer merangsang transkripsi gen HAMP, yang bertanggung jawab untuk produksi *hepcidin*. Transkripsi

*Hepcidin* diatur oleh soluble HJV (s-HJV), yang bertindak sebagai antagonis jalur BMP, berkompetisi dengan m-HJV untuk ligan BMP. Saat matriptase-2 bermutasi, produksi *hepcidin* meningkat, mengakibatkan kronik inhibisi absorpsi besi dan akibatnya terjadi anemia (D'Angelo G. 2013; Ramsay AJ et al, 2009; Melis MA et al, 2008 & Finberg KE et al, 2008).

#### **II.3.5.3 Anemia dengan besi *overload***

Pada talasemia- $\beta$  dan anemia diseritropoetik kongenital, anemia ditandai dengan besi *overload*. Pasien yang tidak menerima transfusi, kadar *hepcidin* serum dan urine sangat menurun. Peningkatan aktivitas eritropoetik dan kurangnya penyesuaian *hepcidin* karena *overload* besi menekan signal untuk produksi *hepcidin* itu sendiri. Pada *ineffective erythropoiesis syndromes*, penekanan produksi *hepcidin* diatur oleh GDF15 dan TWSG I (Weinstein DA et al, 2002; Tanno T et al, 2007 & Tanno T et al, 2009). Kadar *hepcidin* jauh lebih tinggi pada pasien transfusi kronik daripada pasien non-transfusi karena besi *overload* dan eritropoiesis tidak efektif (Kearney SI et al, 2007; Nemeth E et al, 2006 & Origa R et al, 2007).

#### **II.3.5.4 Anemia penyakit kronik**

Pasien dengan infeksi, inflamasi kronik, dan kanker terjadi anemia penyakit kronik/inflamasi. *Hepcidin* meningkat dalam kondisi inflamasi, seperti: penyakit reumatik, *inflammatory bowel disease*, infeksi kronik, mieloma multipel dan kondisi kondisi kritis. (Tussing-Humphreys LM et al,

2009). Pada anemia dan hipoferemia, peningkatan kadar *hepcidin* membantu membedakan anemia penyakit kronik/inflamasi dan anemia defisiensi besi. Pada keadaan *mixed* anemia dapat terjadi pada penyakit inflamasi kronik yang melibatkan perdarahan dan /atau malnutrisi. Dengan kondisi ini, hipoferemia dapat menghambat peningkatan *hepcidin* yang dimediasi oleh inflamasi. Defisiensi besi absolut dari penyerapan non-intestinal oleh *hepcidin* dapat terjadi saat inflamasi selama bertahun-tahun. (Tussing-Humphreys LM et al, 2009).

#### **II.3.5.5 Anemia pada penyakit ginjal kronik**

Penyebab utama anemia pada PGK adalah berkurangnya eritropoietin. Faktor minor yang juga berkontribusi terhadap terjadinya anemia adalah umur eritrosit yang memendek disebabkan oleh hemolisis, perdarahan, dan peningkatan stres oksidatif. Lebih dari 90% pasien merespon baik pada pemberian eritropoietin (eritropoietin alfa, beta, darbepoetin-alfa dan Methoxy polyethylene glycolepoetin beta) (Bullough KZ et al, 2014). Fungsi ekskresi ginjal berperan penting pada klirens *hepcidin*. Gangguan fungsi ginjal menyebabkan klirens *hepcidin* akan menurun dan konsekuensi terhadap penyimpanan *hepcidin* dengan perkembangan anemia hiposideremik. Sejalan dengan progresivitas PGK, kadar *hepcidin* meningkat terlepas dari keadaan inflamasi. Pada penyakit kronik, produksi *hepcidin* yang tinggi menghambat pelepasan besi dari makrofag dan absorpsi besi di usus. Interaksi antara *hepcidin* dan ferroportin menentukan transportasi besi plasma. Kadar *hepcidin* diatur

oleh besi, aktivitas eritropoeisis, dan inflamasi (Nemeth E, 2010 & D'Angelo G, 2013).

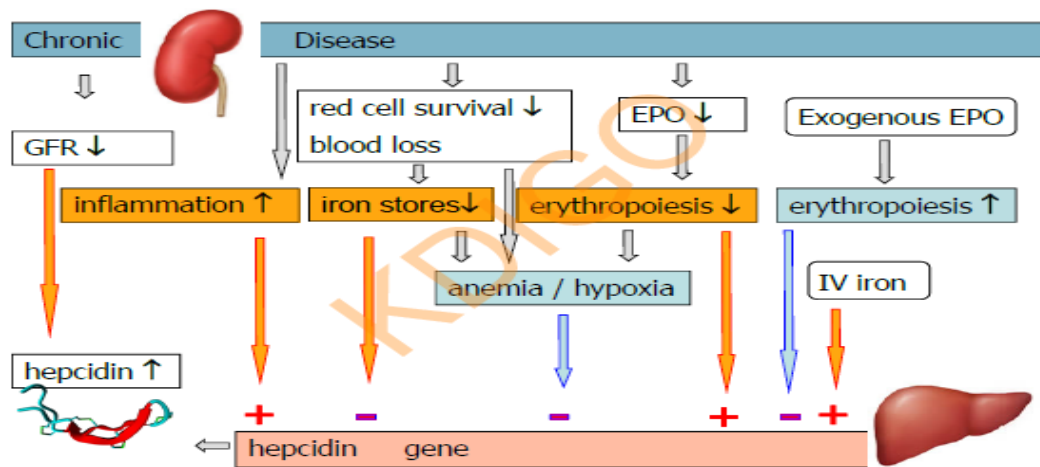
Tabel 2. Jenis anemia berdasarkan kadar hepcidin dan parameter besi.

Jenis anemia	Kadar Hepcidin	Ferritin
Anemia Defisiensi Besi	Rendah	Rendah
Anemia Defisiensi Besi Refrakter	Tinggi	Rendah
Anemia dengan besi overload	Rendah	Tinggi
Anemia penyakit kronik/inflamasi	Tinggi	Normal atau tinggi
Mixed anemia	Normal	Normal atau tinggi
Anemia pada penyakit ginjal kronik	Tinggi	Bervariasi

Sumber: D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. Blood Res. 2013;3:48:10-5.

### II.3.6 Hepcidin dan penyakit ginjal kronik

*Hepcidin* terutama diekskresi melalui ginjal dan terdeteksi di urin. Gangguan pada kedua proses tersebut terjadi pada keadaan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang menurun, sehingga menyebabkan penumpukan hepcidin di ginjal. Pada pasien PGK terjadi peningkatan kadar *hepcidin* yang dipengaruhi oleh kelebihan cadangan besi, keadaan inflamasi, penurunan LFG. Sedangkan kadar *hepcidin* menurun pada kondisi anemia, hipoksia, peningkatan eritropoeisis dan defisiensi besi, pemberian ESA (Nicholas G,2002)



Gambar 6. Regulasi hepcidin pada penyakit ginjal kronik  
 Sumber: Swinkels DW, Wetzels JFM. *Hepcidin: a new tool in the management of anemia in patients with chronic kidney disease?*. *Nephrol Dial Transplant* (2009)23:2450-2453. CKD menyebabkan GFR menurun akan meningkatkan kadar hepcidin dalam darah. CKD merupakan inflamasi kronik yang akan meningkatkan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 yang menstimulasi ekspresi gen produksi hepcidin. CKD akan menurunkan masa hidup sel darah merah, selanjutnya akan menurunkan kadar besi tubuh dan anemia, hal ini memberi respon negatif terhadap ekspresi gen hepcidin. EPO yang rendah akan menurunkan eritropoesis yang dapat menyebabkan anemia/hipoksia, ini tidak menstimulasi ekspresi hepcidin, namun eritropoesis yang menurun dapat juga meningkatkan produksi hepcidin. Pemberian ESA eksogen akan meningkatkan eritropoesis dan akan memberi respon negatif terhadap produksi hepcidin. ESA *Erythropoietin stimulating agents*, EPO *Erythropoietin*, GFR *Glomerular filtration rate*.

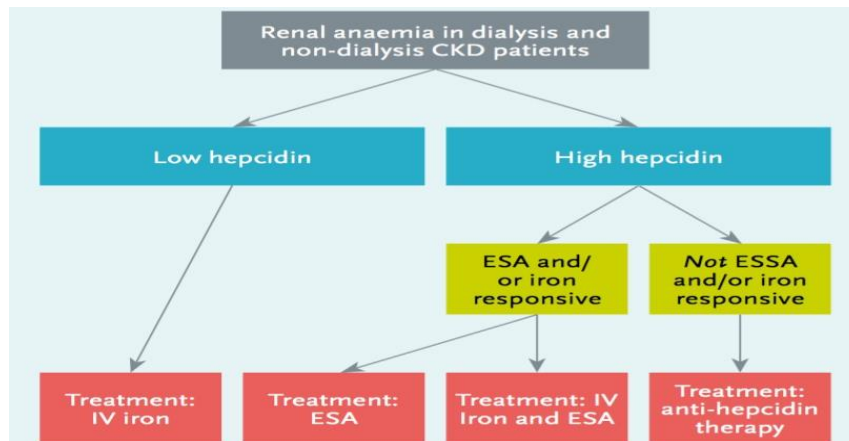
Sintesis hepcidin secara fisiologis meningkat dengan peningkatan konsentrasi besi plasma, menurun oleh aktivitas erythropoiesis dan secara patologis meningkat oleh peradangan. (Sanad M,2011; Choi N, 2018). Coyne menggambarkan korelasi terbalik antara laju filtrasi glomerulus dengan konsentrasi plasma *hepcidin* pada pasien Gagal Ginjal Kronik . Tomosugi et al mengamati peningkatan kadar hepcidin-25 kira-kira dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi pada pasien hemodialisis dibandingkan dengan kontrol. Filtrasi glomerulus memiliki pengaruh terbatas pada kadar hepcidin ( Larson Ds,2013; Ganz T & Antunes SA, 2016).

### **II.3.7 Hubungan *Hepcidin* dengan Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik**

Ginjal terlibat dalam metabolisme besi. Ginjal merupakan rute utama dalam klirens hepsidin. *Hepcidin* serum ditemukan meningkat pada penderita gagal ginjal dibandingkan dengan orang sehat. Berdasarkan pemeriksaan immunoassay, diketahui bahwa kadar *hepcidin* meningkat pada penderita PGK dan berkorelasi terbalik dengan LFG sehingga menunjukkan bahwa bersihan ginjal berperan dalam peningkatan *hepcidin*. Anemia berkembang secara bertahap selama penurunan fungsi ginjal dimana defisiensi erythropoietin menjadi penyebab utama, kelangsungan hidup eritrosit pendek karena hemolisis, perdarahan dan peningkatan stress oksidatif menjadi penyebab anemia . Pasien dengan penyakit ginjal kronik memiliki kondisi peradangan kronis sehingga terjadi peningkatan kadar *hepcidin* serum . Kadar *hepcidin* yang berlebih menghambat pelepasan besi dari simpanannya ke sirkulasi (blokade retikuloendotelial) dan menurunkan absorpsi besi enteral sehingga mengurangi ketersediaan besi untuk eritropoiesis yang lama-kelamaan menyebabkan gangguan homeostasis besi . Mekanisme ini juga diduga berperan dalam terjadinya resistensi ESA (Erythropoiesis stimulating agents). (swinkles DW,2008; Aschemeyer et al, 2018).

*Hepcidin-25* berkorelasi terbalik dengan hemoglobin dan berkorelasi positif dengan ferritin dan saturasi transferin. Besarnya penurunan kadar *hepcidin-25* berkorelasi dengan peningkatan retikulosit dan reseptor

transferin. *Van der putten,dkk* menunjukkan bahwa kadar *hepcidin* -25 meningkat pada penyakit ginjal kronik dan berkorelasi dengan penyimpanan besi dan berbanding terbalik dengan anemia. (*Van der putten et al,2010; Atkinson MA, 2015; Gaweda AE,2017*).



Gambar 7. Algoritma tata laksana anemia pada PGK berdasarkan kadar *hepcidin*  
 Sumber: Van der Weerd NC, Grootman MPC, Nube MJ, ter Wee PM, Swinkels DW, Gaillard CAJM. *Hepcidin in chronic kidney disease: not anemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker.* The Netherland Journal of Medicine. 2015; Vol 74. No.3. Algoritma tata laksana anemia pada PGK berdasarkan kadar hepcidin. Bila kadar hepcidin rendah pada pasien anemia renal dengan PGK dialisis dan non-dialisis terapi dengan besi intravena. Bila kadar hepcidin tinggi terapi tahap pertama adalah berasumsi respon terhadap terapi ESA dan/atau zat besi, diberikan ESA atau bersamaan zat besi dan ESA. Jika tidak memberikan respon dengan ESA dan atau zat besi maka dilanjutkan dengan terapi anti-hepcidin. *ESA Erythropoetin stimulating agents*

## II. 4 Pemeriksaan Kadar *Hepcidin*

Pemeriksaan *hepcidin* yang pertama adalah dengan uji imunodot untuk mengukur hepcidin urin, akan tetapi pemeriksaan ini sifatnya semi-kuantitatif, sulit dan tidak cocok untuk mengukur kadar serum hepcidin. Selanjutnya dikembangkan pemeriksaan lebih komersial yang mendeteksi kadar prohepcidin dalam darah manusia, tetapi tidak berkorelasi dengan aktivitas biologis, status zat besi, inflamasi dan tidak lagi dianggap memiliki kegunaan klinis. Saat ini metode baru untuk pemeriksaan

*hepcidin-25* dengan ionisasi laser yang ditingkatkan permukaan dari spektrometri massa penerbangan (SELDI-TOF MS) didasarkan pada kromatografi ekstraksi fase padat klasik yang dikombinasikan dengan deteksi spektrometri massa desorpsi/ionisasi laser langsung.

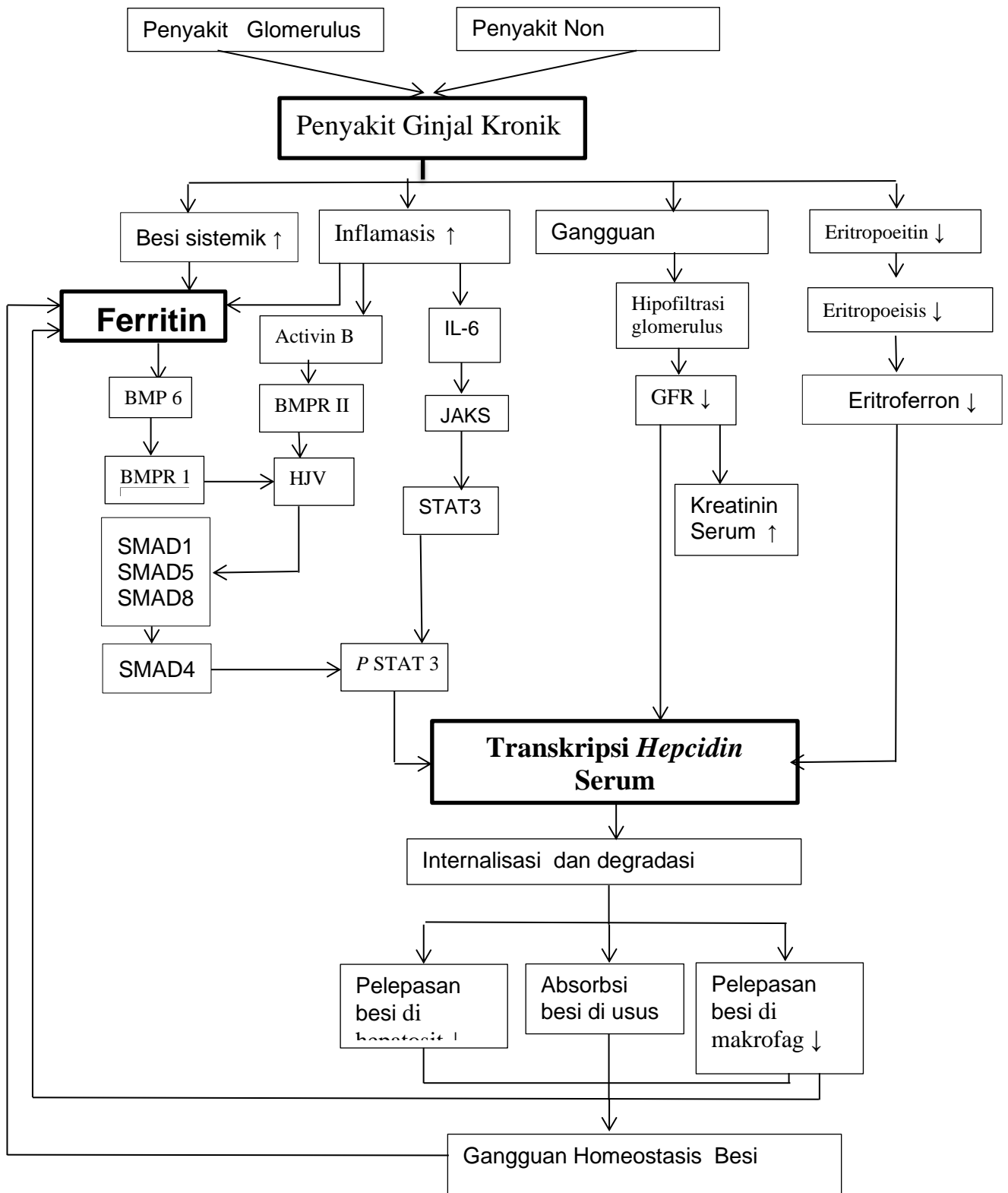
*Nemeth et al* menggunakan tes Elisa prohepcidin untuk mendeteksi 2-kDa *hepcidin* dari spesimen urin pada pasien dengan gagal ginjal. *Tomosugi et al* menyimpulkan bahwa SELDI-TOF MS dapat menjadi alat yang berguna untuk mendeteksi serum biokatif *hepcidin* pada gagal ginjal. (Malyszko J,2007).

*Zaritsky dkk.* Menggunakan *competitive enzyme-linked immunosorbent assay* untuk mengukur *hepcidin* dan melaporkan peningkatan kadar *hepcidin* serum pada pasien anak (rerata: 127,3 ng/mL).

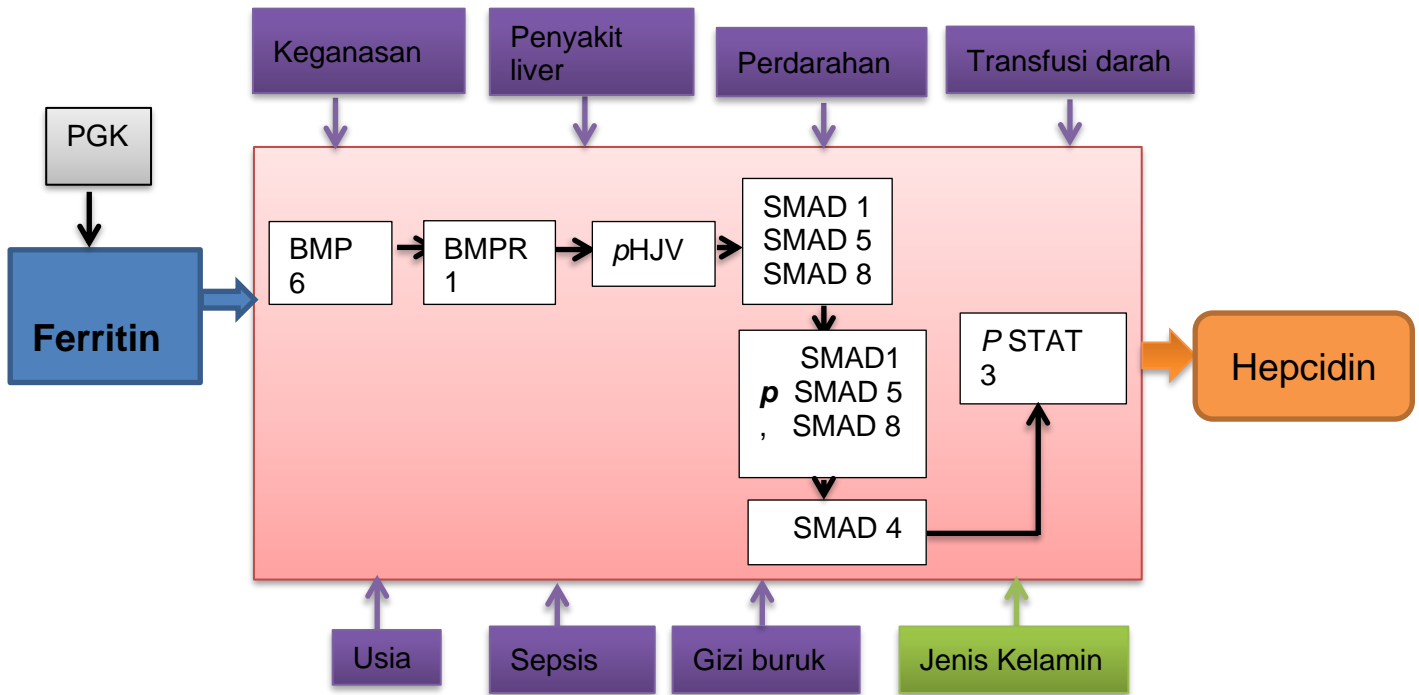
*Ganz dkk.* Mengembangkan dan mengesahkan ELISA kompetitif serum *hepcidin* yang pertama dengan menggunakan peptida sintetik terbiotinilasi (analog *hepcidin*) sebagai pelacak. Batas bawah deteksi adalah 5 ng/mL dan konsentrasi serum *hepcidin* sangat berkorelasi dengan konsentrasi *hepcidin*urin ( $r = 0,82$ ). Selanjutnya, *Koliaraki dkk.* Menjelaskan lagi uji imunologi untuk kuantifikasi *hepcidin* dalam serum manusia berdasarkan peptida *hepcidin* rekombinan (*hepcidin-25-His*) dan antibodi poliklonal. Kedua metode ini telah dikembangkan dalam format sederhana dengan menggunakan *plate* mikro-titer 96-lubang.













## I.5 KERANGKA TEORI



### BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- |   |                     |   |                              |
|---|---------------------|---|------------------------------|
|  | Variabel bebas      |  | Hubungan variabel bebas      |
|  | Variabel tergantung |  | Hubungan variabel tergantung |
|  | Variabel moderator  |  | Hubungan variabel moderator  |
|  | Variabel antara     |  | Hubungan variabel antara     |
|  | Variabel kendali    |  | Hubungan variabel            |