

# PERAN HEPSIDIN SEBAGAI REGULATOR METABOLISME BESI

**Diana S Purwanto**

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado  
Email: shintapurwanto@yahoo.co.id

**Abstract:** Hepsidin is an antimicrobial peptide hormone synthesized in the liver, distributed in plasma, and excreted in urine. Besides that, it is a main regulator of iron metabolism. Hepsidin belongs to the type II acute phase proteins and its synthesis is mainly controlled by the activity of bone marrow erythropoiesis, iron storage, and inflammatory processes in the body. It acts as a negative regulator of intestinal iron absorption and removal by macrophages and hepatocytes. Hepsidin, bound to the ferroportin receptor, causes the internalization and degradation of ferroportin which leads to iron retention in enterocytes, macrophages, and hepatocytes. Hepsidin synthesis is stimulated by a high transferrin saturation (iron excess and inflammation), and is inhibited by a low transferrin saturation (anemia and hypoxia). Its excess is a major contributor to the pathogenesis of anemia in inflammatory processes, as well as its deficiency being responsible for most cases of hereditary hemochromatosis.

**Keywords:** hepsidin, antimicrobial peptide, iron, inflammation, hemochromatosis.

**Abstrak:** Hepsidin merupakan hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hepar, didistribusikan dalam plasma dan diekskresi melalui urin. Hepsidin menjadi regulator utama bagi metabolisme zat besi. Sintesis hepsidin terutama dikontrol oleh aktivitas eritropoiesis sumsum tulang, penyimpanan zat besi, dan adanya inflamasi dalam tubuh; juga telah dibuktikan merupakan protein fase akut tipe II. Hepsidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi usus dan pelepasan besi oleh makrofag dan hepatosit. Hepsidin yang terikat pada reseptor ferroportin menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin dan retensi besi dalam enterosit, makrofag dan hepatosit. Sintesis hepsidin dirangsang ketika saturasi transferin tinggi (saat terdapat kelebihan besi dan inflamasi), sebaliknya sintesis hepsidin dihambat ketika saturasi transferin rendah (pada anemia dan hipoksia). Kelebihan hepsidin merupakan kontributor utama terhadap patogenesis anemia inflamasi, dan kekurangan hepsidin bertanggung jawab pada sebagian besar kasus hemochromatosis herediter.

**Kata kunci:** hepsidin, peptida antimikroba, besi, inflamasi, hemokromatosis.

Hepsidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan kelebihan besi. Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Studi selanjutnya pada tikus model memberikan informasi lengkap dari struktur, fungsi, dan regulasi hepsidin. Awalnya hepsidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai *liver-expressed antimicrobial peptida (LEAP-1)*, selanjutnya diisolasi dari urin manusia dan diberi nama

*hepatic antimicrobial peptida (HAMP)*. Dewasa ini hormon tersebut dikenal sebagai hepsidin karena berasal dari hati (*hepar*) dan berefek bakterisidal secara *in vitro*.

Hepsidin ditemukan secara tidak sengaja ketika gen hepsidin dikeluarkan dari sekelompok tikus dan kemudian tikus berkembang dengan kelebihan zat besi jaringan yang progresif. Sebaliknya, bila hepsidin sangat berlebih, fetus tikus mati akan mati *in utero* karena kekurangan zat besi yang sangat berat. Hal ini mengindi-

kasikan bahwa hepsidin mungkin terlibat dalam transpor besi maternal-fetus melalui plasenta. Tidak seperti peptida antimikroba lainnya dengan urutan peptida yang sangat bervariasi antar spesies, urutan peptida hepsidin pada beberapa spesies mamalia (tikus dan babi) dan ikan ternyata hampir identik dengan manusia. Terdapat sedikit perbedaan antara gen hepsidin manusia dan tikus yaitu pada gen manusia hanya terdapat satu macam hepsidin, sedangkan pada tikus terdapat dua macam hepsidin (hepsidin 1 dan 2). Berbeda dengan hepsidin 1, ekspresi hepsidin 2 tidak berpengaruh terhadap metabolisme besi.<sup>2</sup> Hepsidin menjadi regulator utama bagi homeostasis zat besi, dimana sintesisnya terutama dikontrol oleh aktivitas eritropoiesis sumsum tulang, penyimpanan zat besi, dan adanya inflamasi dalam tubuh. Hepsidin juga telah dibuktikan merupakan protein fase akut tipe II.<sup>3</sup>

### STRUKTUR HEPSIDIN

Awalnya, hepsidin terdapat dalam bentuk preprohepsidin sebagai prekursor protein, yang terdiri atas 84 residu asam amino. Setelah melalui proses pembelahan enzimatis pada bagian terminal C, dihasilkan 64 residu asam amino prohepsidin, yang ditranspor dari sitoplasma ke dalam lumen retikulum endoplasma, diikuti pelepasan 39 residu asam amino proregion peptida oleh enzim *furin-like proprotein convertase*. Bentuk 25 residu asam amino ini merupakan hepsidin yang aktif.<sup>4</sup> Bentuk aktif ini pertama kali diidentifikasi dalam urin dan plasma manusia. Selain bentuk 25

residu asam amino, di dalam urin juga terdapat bentuk 20 dan 22 residu asam amino akibat terpotong pada terminal N (Gambar 1). Peptida-peptida ini menampilkan aktivitas regulasi besi yang lebih rendah dan mungkin merupakan hasil degradasi dari bentuk 25 residu asam amino. Bentuk 25 dan 20 residu asam amino terdeteksi dalam urin dan plasma manusia, sedangkan bentuk 22 residu asam amino hanya teridentifikasi dalam urin. Hal ini menunjukkan bahwa bentuk 22 residu mungkin merupakan produk degradasi hepsidin-25 urin.<sup>5</sup>

Studi terbaru menunjukkan bahwa bioaktivitas regulasi besi hampir seluruhnya dihasilkan oleh peptida 25 residu asam amino yang menandakan bahwa lima amino terminal N sangat esensial untuk aktivitas tersebut.<sup>4</sup> Bentuk 25 residu asam amino ini juga telah terbukti memiliki efek antibakteri dan anti jamur. Hal ini menyebabkan hepsidin tergolong kelompok kaya sistein dan kationik peptida antimikroba (*Antimicrobial peptide-AMP*). Kelompok ini juga meliputi *defensin* dan *cathelicidins*, yang bertanggung jawab untuk menyediakan lini pertama pertahanan pada barrier mukosa.<sup>4,6</sup>

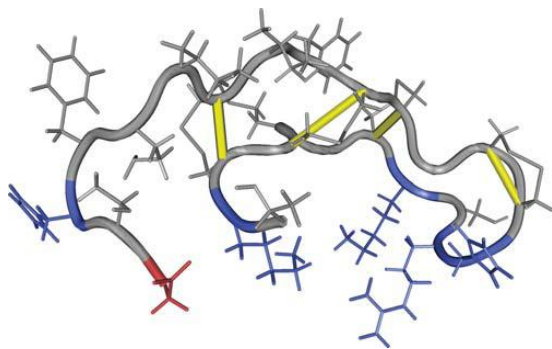
Struktur molekul hepsidin aktif berbentuk seperti jepit rambut sederhana (*hairpin structure*) dengan jembatan disulfida menghubungkan dua lengan dalam suatu konfigurasi seperti tangga. Analisis struktur hepsidin dengan *nuclear magnetic resonance* (NMR) spektroskopi menggambarkan bahwa terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein



**Gambar 1.** Urutan prepropeptida hepsidin 84-asam amino. Anak panah menandakan tiga bentuk residu asam amino yang diisolasi dari urin manusia.<sup>6</sup>

dalam hepsidin aktif (Gambar 2).<sup>7</sup>

Sebuah fitur yang tidak biasa yaitu adanya jembatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan, yang mungkin bertindak sebagai domain penting dalam aktivitas molekul. Seperti peptida antimikroba lainnya, hepsidin memperlihatkan pemisahan spasial sisi rantai hidrofilik bermuatan positif dari yang hidrofobik; hal ini merupakan karakteristik peptida yang berfungsi merusak membran bakteri.<sup>6</sup>



**Gambar 2.** Struktur hepsidin berdasarkan *nuclear magnetic resonance*. Struktur utama dan rantai samping ditampilkan. Terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein, dengan satu ikatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan. Sumber: Nemeth dan Ganz, 2006.<sup>5</sup>

## PERAN HEPSIDIN DALAM METABOLISME BESI

Duodenum dan jejunum bagian atas merupakan daerah absorpsi besi yang maksimal. Untuk transpor oksigen oleh hemoglobin, besi harus berada dalam bentuk fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Besi yang terdapat dalam makanan hampir seluruhnya berada dalam bentuk feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) atau sebagai non-heme. Besi heme lebih *bioavailable* dari pada besi non-heme dan diserap dengan mekanisme yang berbeda, sangat mungkin dengan melibatkan karier khusus untuk heme, namun absorpsinya belum dipahami dengan baik. Pengambilan besi feri dimediasi oleh feri reduktase (*duodenal cytochrome B* - *Dcytb*) yang mereduksi besi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ), dan transpor melalui membran mukosa enterosit difasilitasi oleh

protein *divalent metal transporter 1* (DMT1). Duodenal cytochrome DMT1, juga disebut *natural resistance-associated macrophage protein 2* (Nramp2), terdapat pada bagian apeks sel-sel epitel intestin. Di dalam enterosit, besi fero dapat disimpan sebagai feritin atau dibawa ke membran basolateral untuk ditranspor keluar oleh ferroportin (suatu protein transpor basolateral). Besi fero ( $\text{Fe}^{2+}$ ) akan mengalami oksidasi menjadi feri ( $\text{Fe}^{3+}$ ), yang difasilitasi oleh hephaestin. Besi feri kemudian terikat pada transferin untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh melalui sirkulasi darah.<sup>8</sup>

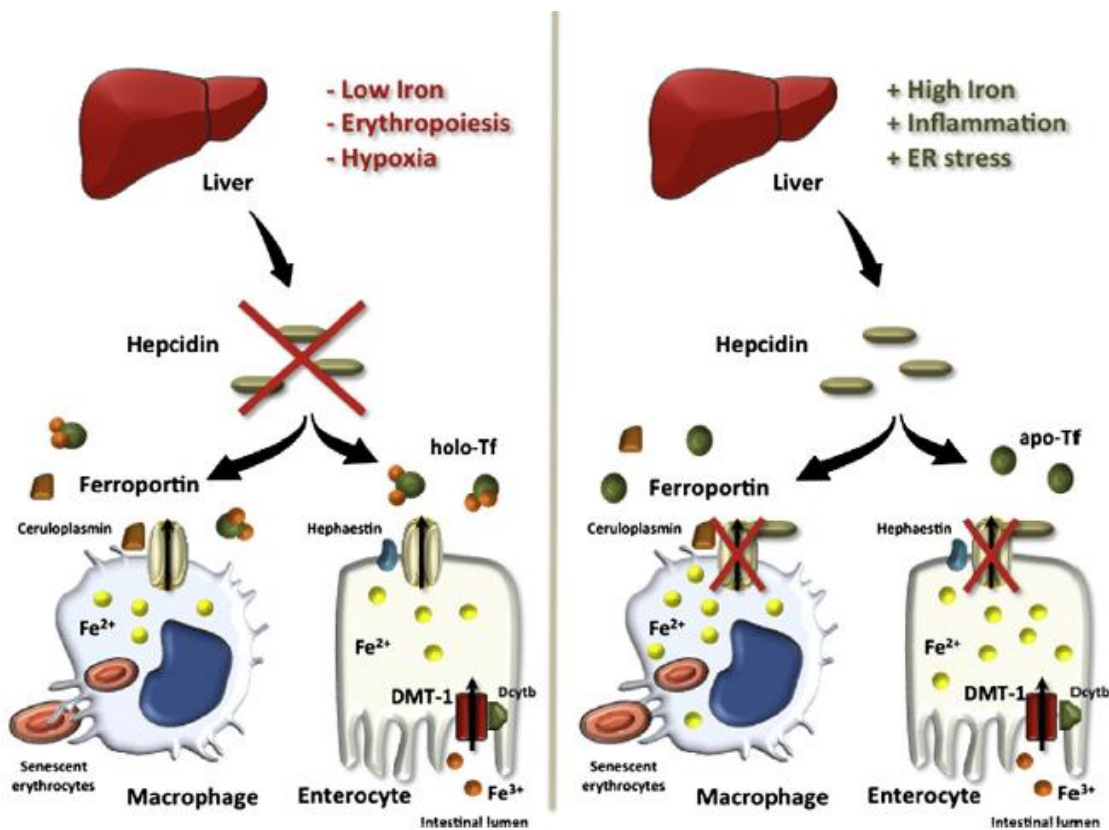
Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh heme oksigenase. Sel-sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferin dan selanjutnya terjadi endositosis transferin diferi. Pada pH rendah dalam vakuola endositosis, besi dipisahkan dari transferin-kompleks reseptor transferin. Transpor besi melewati membran vakuola makrofag dan sel lain mungkin dengan melibatkan DMT1. Di dalam sitoplasma, besi yang disimpan terikat pada feritin. Pengeluaran besi dari sel-sel yang berbeda (enterosit, makrofag, hepatosit, trofoblas plasenta) melibatkan ferroportin dan juga membutuhkan fero-oksidase (hephaestin dalam enterosit dan seruloplasmin dalam makrofag) untuk mengangkut besi feri ke transferin.<sup>8</sup>

Hepsidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestin dan pelepasan oleh makrofag. Hepsidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepsidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepsidin menurun ketika saturasi besi rendah.<sup>9</sup>

Penelitian Nemeth et al<sup>10</sup> mengindikasikan bahwa: 1) hepsidin terikat pada fero-

portin secara langsung; 2) terikatnya hepsidin menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan didegradasi; dan 3) hilangnya ferroportin dari membran sel meniadakan ekspor besi sel. Mekanisme ini menjelaskan regulasi penyerapan besi, karena enterosit absorptif hanya berfungsi selama dua hari sebelum terlepas dari ujung vili masuk ke dalam lumen intestin. Oleh karena itu, pengangkutan besi oleh ferroportin melintasi membran basolateral menentukan apakah besi diangkut untuk plasma transferin atau dikeluarkan dari tubuh dengan ter-

lepasnya enterosit. Ketika simpanan besi memadai atau tinggi, hepar menghasilkan hepsidin yang bersirkulasi ke usus halus. Di sini, hepsidin akan menyebabkan ferroportin diinternalisasi, memblokir satu-satunya jalur untuk transfer besi dari enterosit ke plasma (Gambar 3). Bila simpanan besi rendah, produksi hepsidin ditekan, dan molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma. Interaksi hepsidin-feroportin juga menjelaskan pengaturan daur ulang besi



**Gambar 3.** Pengaturan besi sistemik oleh hepsidin. Enterosit duodenum menyerap besi makanan dari lumen intestin melalui DMT1 setelah reduksi Fe<sup>3+</sup> menjadi Fe<sup>2+</sup> oleh Dcytb. Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag yang dimulai saat fagositosis dan lisis eritrosit. Baik enterosit maupun makrofag melepaskan Fe<sup>2+</sup> ke plasma melalui ferroportin, yang kemudian direoksidasi menjadi Fe<sup>3+</sup> oleh hephaestin atau seruloplasmin, dan ditangkap oleh apo-Tf sirkulasi. Kiri: kekurangan zat besi. Sekresi hepsidin ditekan dan ferroportin diekspresikan kuat pada membran basolateral. Penyerapan zat besi maksimal. Kanan: kelebihan zat besi. Hepar menyekresi hepsidin, yang berinteraksi dengan molekul ferroportin pada membran basolateral, sehingga ferroportin diendositosis dan terdegradasi. Ekspor besi dari enterosit menurun, dan sel-sel diisi dengan besi. Akhirnya, enterosit yang penuh dengan besi akan dikeluarkan ke dalam lumen usus. Sumber: Gkouvatsos et al.<sup>8</sup>

dalam makrofag, dan bertanggung jawab dalam keadaan inflamasi dimana terdapat banyak makrofag yang mengandung besi dan produksi hepsidin tinggi. Dengan adanya hepsidin, ferroportin diinternalisasi, ekspor besi dihambat, dan besi terjebak di dalam makrofag.<sup>8</sup>

## HEPSIDIN DAN PENYAKIT

### Hemokromatosis herediter

Manusia dan mamalia lainnya tidak memiliki kemampuan untuk mengeluarkan kelebihan zat besi, sehingga keseimbangan besi dicapai hampir seluruhnya melalui pengaturan penyerapan zat besi. Hemokromatosis herediter adalah sekelompok gangguan yang ditandai dengan penyerapan besi berlebihan dari makanan oleh usus, yang menyebabkan akumulasi zat besi dan kejenuhan transferin, feritin, dan protein pengikat besi lainnya, serta pengendapan besi di organ-organ vital. Besi bebas bersifat toksik, mungkin karena berkemampuan mengatalisis produksi *reaktive oxygen product*. Hemokromatosis dapat berkembang menjadi gagal hati, kardiomiopati, kerusakan kelenjar endokrin, dan kerusakan sendi. Kelainan genetik tertentu pada kelompok ini telah ditemukan selama dekade terakhir, tetapi pemahaman tentang terjadinya kelebihan besi masih belum jelas.<sup>9,11</sup>

Bentuk yang paling umum dari hemokromatosis herediter dalam populasi Eropa disebabkan mutasi gen hemokromatosis herediter (HFE) (tipe 1), yang mengakibatkan gangguan autosom resesif. Secara klinis gangguan ini paling banyak mempengaruhi laki-laki usia lanjut. Mutasi gen *transferrin receptor-2* (TfR2) lebih jarang, tetapi menyebabkan fenotipe yang sama (tipe 3). Penyakit autosom resesif akibat mutasi gen hepsidin (*hepcidin antimicrobial peptida*, HAMP) atau gen hemojuvelin paling sering menyebabkan fenotip yang jauh lebih parah (*juvenile hemochromatosis*, tipe 2), dan memengaruhi laki-laki dan perempuan muda sama banyak.

Hemokromatosis autosom dominan karena mutasi pada gen ferroportin berbeda dari hemokromatosis lainnya dimana terdapat kelebihan zat besi lebih dini dalam sel Kupfer (makrofag hepar) daripada hepatosit. Penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa beberapa mutasi ferroportin menyebabkan pola klasik kelebihan zat besi parenkim. Dengan demikian, hemokromatosis umumnya disebabkan oleh defisiensi hepsidin, sedangkan bentuk autosom dominan disebabkan disfungsi dari target utama hepsidin, yaitu ferroportin sebagai eksporter besi sel.<sup>12</sup>

### Anemia inflamasi

Anemia inflamasi merupakan konsekuensi umum adanya infeksi kronis, termasuk *human immunodeficiency virus*, tuberkulosis, endokarditis bakteri, dan osteomielitis, namun jenis anemia ini dapat juga berkembang dalam beberapa hari pada sepsis. Anemia inflamasi juga terlihat pada gangguan inflamasi noninfeksi antara lain penyakit reumatologi, penyakit radang usus, beberapa keganasan mieloma. Dalam hal ini, anemia ditandai dengan penurunan besi dan kapasitas pengikatan besi (transferin), peningkatan feritin, dan adanya zat besi dalam makrofag sumsum tulang, yang menunjukkan gangguan mobilisasi besi dari tempat simpanan.<sup>13</sup>

Terdapatnya hubungan antara infeksi, hipoferemia, dan anemia inflamasi menunjukkan bahwa hipoferemia dan anemia inflamasi merupakan bagian dari respon pertahanan inang terhadap infeksi. Induksi hepsidin oleh interleukin-6 (IL-6) dan sitokin proinflamasi lainnya serta keterbatasan yang dihasilkan dari pasokan besi ke sumsum tulang merupakan kontributor utama terhadap patogenesis anemia inflamasi. Sebagian besi transferin diperuntukkan bagi sumsum tulang, sehingga hipoferemia akibat kelebihan hepsidin akan mengurangi jumlah zat besi yang tersedia untuk sintesis hemoglobin dan produksi eritrosit.<sup>9,13</sup>

## PEMERIKSAAN LABORATORIK UNTUK HEPSIDIN

Dewasa ini peran hepsidin dalam metabolisme besi tubuh telah mulai diminati, tetapi alat-alat yang tersedia untuk pemeriksaan masih kurang. Teknik-teknik pemeriksaan terbatas pada metode *immuno-dot* untuk mengukur hepsidin urin dan serum berdasarkan *surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (SELDI-TOF-MS) atau *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA). Kurangnya konsensus mengenai metode terbaik untuk hepsidin pada setiap aplikasi klinis disebabkan oleh karena kelebihan dan kekurangan masing-masing pemeriksaan.<sup>14,15</sup>

Nemeth et al<sup>3</sup> awalnya mengemukakan metode dimana ekstrak urin dianalisis dengan *sodium dodecyl sulfate* (SDS) – *tricinopolyacrylamide gel electrophoresis* (PAGE) dan *Western blotting*. Kuantifikasi protein dicapai pada *blot* yang menggunakan antibodi kelinci anti hepsidin manusia. Bentuk aktif hepsidin terdiri dari 25 residu asam amino, tetapi dua isoform lain yaitu hepsidin-20 dan hepsidin-22 telah dideteksi. Metode baru berdasarkan pada SELDI-TOF-MS telah dikembangkan untuk menilai konsentrasi semua isoform dalam serum dan urin baik dari kontrol sehat maupun pasien-pasien dengan penyakit berbeda.<sup>15</sup>

Walaupun hepsidin-20, -22, -25, dan isoform telah dapat dideteksi dalam urin, hepsidin-22 tidak terdeteksi dalam serum. Secara keseluruhan, pemeriksaan-pemeriksaan ini relatif mudah untuk dilakukan, namun pengujian hepsidin dalam serum memerlukan protokol pengambilan sampel yang sesuai dengan standar. Kepekaan analisis berkisar antara 1-5 ng/mL, dengan impresisi (variasi koefisien, CV) 3-21%. Manfaat klinisnya juga telah dinilai (antara lain terdapat perbedaan jelas antara gangguan klinis yang relevan dengan besi), sehingga mungkin dapat digunakan untuk pemahaman lebih baik mengenai peran biologik isoform hepsidin, baik dalam keadaan sehat maupun sakit.<sup>16</sup> Saat ini,

satu-satunya metode yang memenuhi kriteria *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat untuk uji bioanalitik hepsidin ialah yang diusulkan oleh Li et al.<sup>17</sup> Uji ini melibatkan *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) untuk mengukur hepsidin dalam serum manusia. Selain itu, uji ini menggunakan hepsidin yang disintesis secara kimiawi sebagai standar dan hepsidin berlabel isotop stabil sebagai standar internal.

Ganz et al (2008)<sup>18</sup> mengembangkan dan mengesahkan ELISA kompetitif hepsidin serum yang pertama dengan menggunakan peptida sintetik terbiotinilasi (analog hepsidin) sebagai pelacak. Batas bawah deteksi 5 ng/mL dan konsentrasi hepsidin serum sangat berkorelasi dengan konsentrasi hepsidin urin ( $r = 0,82$ ). Selanjutnya, Koliaraki et al (2009)<sup>19</sup> menjelaskan lagi uji imunologi untuk kuantifikasi hepsidin dalam serum manusia berdasarkan peptida hepsidin rekombinan (hepsidin-25-His) dan antibodi poliklonal. Kedua metode ini telah dikembangkan dalam format sederhana dengan menggunakan *plate* mikrotiter 96-lubang. Dengan demikian, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk pasien dalam jumlah relatif besar. Kekurangan pemeriksaan ini ialah kepekaan yang lebih rendah dari SELDI-TOF-MS dengan CV 5-19%.<sup>14</sup>

Pendekatan berdasarkan identifikasi domain yang mengikat hepsidin pada molekul ferroportin digambarkan oleh De Domenico et al (2008)<sup>20</sup> untuk mengukur hepsidin biologik aktif yang benar (antara lain kemampuan untuk mengikat ferroportin). Pada uji ini digunakan peptida 19 residu asam amino yang sesuai, dimulai dari asam amino 324-343 *loop* ekstrasel keempat ferroportin dalam uji kompetitif, untuk menilai kemampuan serum sampel bersaing dengan hepsidin radioaktif agar terikat ke domain peptida yang mengikat hepsidin. Meskipun tampaknya cocok untuk mengukur hepsidin serum biologik aktif dengan menampilkan CV <5%, uji ini masih memerlukan validasi lanjut sebelum diaplikasikan dalam diagnosis rutin metabolisme besi.<sup>14</sup>

Deteksi dan kuantifikasi hepsidin manusia dalam plasma dan serum telah terhambat oleh kesulitan teknis, termasuk ukuran kecil dari protein, terbatasnya ketersediaan antigen putatif, serta prosedur isolasi hepsidin dari urin yang cukup sulit dan menyita waktu. Selain itu, yang menjadi kelemahan utamanya ialah uji hepsidin dalam berbagai studi klinis mempunyai perbedaan besar dalam metode yang digunakan. Hasil dari pertemuan internasional pertama untuk kuantifikasi uji hepsidin urin dan plasma yang melibatkan delapan laboratorium di seluruh dunia menyimpulkan bahwa konsentrasi hepsidin absolut berbeda antar metode, tetapi secara komparatif cukup memuaskan (korelasi Spearman antar metode umumnya tinggi) dan variasi antar-sampel dan variasi analisis dari semua metode sebanding (antara lain CV yang dapat diterima untuk semua metode menunjukkan kemampuan untuk membedakan konsentrasi hepsidin pada sampel yang berbeda). Dengan demikian, keselarasan lanjut berbagai uji hepsidin direkomendasikan dengan pengenalan suatu standar internal untuk semua metode berbasis *mass spectrometry* (MS), pencapaian konsensus tentang penyesuaian konsentrasi kalibrator, produksi kalibrator yang meniru serum pasien, dan pengenalan kualitas kontrol eksternal berdasarkan pengujian rutin sampel umum dan/atau kalibrator yang dapat diganti dan yang telah dinilai.<sup>21</sup>

## SIMPULAN

Penemuan hepsidin telah memicu revolusi dalam bidang homeostasis besi. Peptida antimikroba kecil ini terbukti sebagai hormon besi yang telah lama dicari. Hati menjadi fokus penelitian, terutama untuk memahami jalur yang mengatur ekspresi hepsidin yang rumit. Sinyal dari jaringan penyimpanan besi atau eritropoiesis dari sumsum tulang berakhir dengan pengaturan sintesis hepsidin melalui berbagai jalur yang rumit.

Pada hemokromatosis, hepsidin dapat digunakan untuk memilah-milah heterogenitas penyakit keluarga dengan satu

penyebab umum, yaitu disregulasi hepsidin. Selain itu, induksi hepsidin oleh interleukin-6 dan sitokin proinflamasi lainnya serta keterbatasan pasokan besi ke sumsum tu-ang merupakan kontributor utama terhadap patogenesis anemia inflamasi.

Pengukuran hepsidin diyakini dapat digunakan untuk diagnosis, klasifikasi dan tindak lanjut dari gangguan metabolisme besi, sehingga hepsidin dan regulasinya merupakan target terapi yang cukup potensial untuk pengobatan gangguan tersebut. Untuk pemahaman secara tepat mengenai mekanisme molekular kerja hepsidin, sintesis, pematangan, sekresi, transportasi, dan hubungan antara semua regulator yang diidentifikasi secara genetika, masih diperlukan penelitian lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276:7806-10.
2. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A et al. Lack of hepsidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:8780-5.
3. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Garry S, Lichtenstein A, Ganz T. Hepsidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101:2461-3.
4. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hepsidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):823-30
5. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepsidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
6. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepsidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277:37597-603.
7. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron

- metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-8.
8. **Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K.** Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820:188-202.
  9. **Ganz T and Nemeth E.** Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G199-203.
  10. **Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al.** Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090-3.
  11. **Fleming RE and Sly WS.** Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol* 2002;64:663-80.
  12. **Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-97.
  13. **Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B et al.** Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:4596-601.
  14. **Franchini M, Montagnana M, Lippi G.** Hepcidin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1565-9.
  15. **Castagna A, Campostrini N, Zaninotto F, Girelli D.** Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J Proteomics*. 2010; 73: 527-536.
  16. **Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW.** Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*. 2007;53:620-8.
  17. **Li H, Rose MJ, Tran L, Zhang J, Miranda LP, James CA et al.** Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2009;59:171-80.
  18. **Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M.** Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*. 2008;112:4292-7.
  19. **Koliaraki V, Marinou M, Vassilakopoulos TP, Vavourakis E, Tsochatzis E, Pangalis GA et al.** A novel immunological assay for hepcidin quantification in human serum. *PLoS ONE*. 2009;4:e4581.
  20. **De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, Phillips JD, Ajioka RS, Kay MS et al.** The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab*. 2008;8:146-56.
  21. **Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, Busbridge M, Campostrini N, Girelli D et al.** Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*. 2009;94:1748-52.