

Gambaran Interleukin 6 dan Hepsidin pada Penyakit Kronis yang Dapat Menyebabkan Anemia

Description of Interleukin 6 and Hepsidin in Chronic Diseases that Might Cause Anemia

Natasya G. Rorimpandey,¹ Glady I. Rambert,² Mayer F. Wowor²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi; Manado.

Email: natasyarorimpandey23@gmail.com

Received: January 6, 2023; Accepted: June 13, 2023; Published online: June 16, 2023

Abstract: Anemia of chronic diseases is the second most common anemia after iron deficiency anemia. Hepsidin is a key factor that regulates iron metabolism, meanwhile interleukin 6 plays an important role in stimulating hepsidin mRNA. Chronic inflammation can stimulate macrophages to produce IL-6 and induce hepsidin, which will inhibit iron absorption in small intestine and also reduce iron release from macrophages resulting in anemia. This study aimed obtain the description of interleukin 6 and hepsidin in chronic diseases causing anemia inter alia tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV), rheumatoid arthritis (RA), inflammatory bowel disease (IBD), and systemic lupus erythematosus (SLE). This was a literature review using three databases namely PubMed, Google Scholar and Elsevier. The results obtained 15 literatures to be reviewed, consisting of three articles about tuberculosis, four articles about HIV, three articles about RA, three articles about IBD, dan two articles about SLE. Most literatures showed increased IL-6 and hepsidin levels, therefore, both could be used as diagnostic markers for anemia. Minimum and maximum levels that caused anemia in chronic diseases for IL-6 was 1.17-98.00 pg/ml and for hepsidin 0.5-228.1 ng/ml. In conclusion, in chronic diseases causing anemia, there are increases of IL-6 and hepsidin, therefore, they could be used as diagnostic markers for anemia.

Keywords: interleukin 6; hepsidin; anemia of chronic diseases

Abstrak: Anemia pada penyakit kronik merupakan anemia kedua terbanyak setelah anemia defisiensi besi. Hepsidin merupakan faktor kunci yang mengatur metabolisme zat besi sedangkan interleukin 6 berperan penting dalam merangsang mRNA hepsidin. Inflamasi kronis dapat merangsang makrofag untuk memproduksi IL-6 dan menginduksi hepsidin, menghambat penyerapan besi di usus halus dan juga menurunkan pelepasan besi dari makrofag sehingga terjadi anemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran interleukin 6 dan hepsidin pada penyakit kronis yang dapat menyebabkan anemia, antara lain tuberculosis, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), *rheumatoid arthritis* (RA), *inflammatory bowel disease* (IBD) dan *systemic lupus erythematosus* (SLE). Jenis penelitian ini ialah suatu *literature review* dengan pencarian data menggunakan tiga sumber database yaitu *PubMed*, *Google Scholar* dan *Elsevier*. Hasil penelitian mendapatkan 15 literatur yang dilakukan *review*. Terdapat tiga artikel tentang tuberculosis, empat artikel infeksi HIV, tiga artikel RA, tiga artikel IBD, dan dua artikel SLE. Sebagian besar literatur memperlihatkan peningkatan kadar IL-6 dan hepsidin sehingga keduanya dapat dijadikan penanda diagnostik anemia pada penyakit kronis. Nilai minimum dan maksimum IL-6 pada beberapa penyakit kronis yang dapat menyebabkan anemia ialah 1,17-98,00 pg/ml dan hepsidin 0,5-228,1 ng/ml. Simpulan penelitian ini ialah pada penyakit kronis yang dapat menyebabkan anemia terdapat peningkatan kadar IL-6 dan hepsidin sehingga keduanya dapat dijadikan penanda diagnostik anemia.

Kata kunci: interleukin 6; hepsidin; anemia penyakit kronis

PENDAHULUAN

Anemia merupakan salah satu masalah medis yang sering dijumpai di seluruh dunia khususnya di negara berkembang.¹ Anemia pada penyakit kronis merupakan anemia yang ditemukan di berbagai penyakit inflamasi kronis. Menurut penelitian Weiss dan Goodnough,² anemia pada penyakit kronis merupakan jenis anemia kedua terbanyak setelah anemia defisiensi besi. Peradangan dan infeksi merangsang peningkatan sintesis hepsidin melalui aktivasi makrofag untuk memproduksi interleukin 6 (IL-6) sehingga menginduksi hepsidin yang akan menghambat penyerapan besi di usus halus dan juga menurunkan pelepasan besi dari makrofag sehingga terjadi anemia.²

Penelitian Suega dan Widiana³ mengungkapkan bahwa peningkatan kadar hepsidin sebagai respon terhadap infeksi patogen tidak sama pada setiap infeksi, misalnya pada pasien dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) ditemukan hepsidin meningkat, tetapi tidak pada hepatitis B dan C. Diperkirakan hipoferemia yang diinduksi oleh hepsidin ditentukan oleh jenis patogen, lokasi infeksi, dan respon imun yang khas. Kuantitas IL-6 yang diinduksi oleh sekresi hepsidin tergantung pada tingkat keparahan inflamasi.³ Beberapa penelitian telah dilakukan dengan fokus kadar hepsidin pada *inflammatory bowel disease* (IBD), namun, data IBD yang dihasilkan sangat beragam. Didapatkan bahwa kadar hepsidin yang tinggi pada *Crohn's disease* dan *ulcerative colitis* dibandingkan dengan kelompok kontrol,⁴ sedangkan yang lain menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna,⁵ dan malah ada yang melaporkan tingkat rendah hepsidin pada IBD, terlepas dari anemia defisiensi besi.^{6,7} Selain itu beberapa penelitian oleh Abdel-Khalek et al (2011), Demirag et al (2009), Koca et al (2008), dan Stefanova et al (2016)⁸ tentang kadar hepsidin pada penyakit *rheumatoid arthritis* (RA) menunjukkan kadar hepsidin serum lebih tinggi pada pasien RA dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini mungkin disebabkan oleh tingginya kadar IL-6, yang merupakan penginduksi utama peningkatan hepsidin dan berkontribusi terhadap perkembangan RA. Namun, Teke et al⁹ dan Jayarane et al¹⁰ mendapatkan hasil yang berlawanan dalam penelitiannya, yaitu tidak terdapat perbedaan bermakna dalam kadar hepsidin serum antara pasien RA dan kelompok kontrol yang sehat; hal ini mungkin terkait dengan terjadinya hipoksia meskipun dalam keadaan inflamasi.¹¹

Berdasarkan uraian pada latar belakang, diketahui bahwa anemia penyakit kronis merupakan kondisi yang kompleks, multifaktorial, dan patofisiologi yang pasti belum sepenuhnya dipahami, sehingga membuat manajemen klisinisnya cukup menantang. Studi penelitian kadar IL-6 dan hepsidin dapat memberikan penjelasan yang lebih baik tentang patogenesis anemia pada penyakit kronis, yang bermanfaat dalam penelitian pengembangan obat hepsidin atau IL-6 antagonis.¹² Hal ini yang mendorong penulis untuk mengetahui lebih lanjut mengenai gambaran hepsidin dan IL-6 sesuai dengan data estimasi prevalensi menurut penelitian Weiss dan Goodnough² yaitu pada infeksi kronis dan autoimun antara lain tuberkulosis (TB) paru, infeksi HIV, *rheumatoid arthritis* (RA), *inflammatory bowel disease* (IBD) dan *systemic lupus erythematosus* (SLE).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan ialah suatu *literature review*. Pencarian literatur secara sistematis dilakukan pada tiga database yaitu *Pubmed*, *Google Scholar* dan *Elsevier*. Penulis menggunakan kata kunci dan *Boolean operator* (*and*, *or*, *not*, dan *and not*). Pencarian menggunakan *keyword* pertama dilakukan dengan mencari satu persatu *keyword* dan kemudian masing-masing dikombinasikan dengan menggunakan kata-kata kunci lainnya. Kriteria inklusi dan eksklusi ditentukan dengan menggunakan strategi *Population, Intervention, Comparison, Outcomes*, dan *Study* (PICOS) untuk mencari artikel.

HASIL PENELITIAN

Dalam pencarian literatur ditemukan 472 sesuai kata kunci seleksi tahun, bahasa *fulltext* dan duplikasi artikel yang kemudian dilakukan skrining berdasarkan relevansi judul dan abstrak menjadi 221. Setelah evaluasi data berdasarkan pembacaan judul dan abstrak menjadi 65 artikel.

Berdasarkan jumlah artikel yang diperoleh, penulis melakukan skrining kedua sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dengan membaca artikel secara keseluruhan dan mengambil 15 artikel untuk dianalisis. Didapatkan tiga artikel pada penyakit TB, empat artikel pada infeksi HIV, tiga artikel pada RA, tiga artikel pada IBD, dan dua artikel pada SLE.

Tabel 1 dan Tabel 2 memperlihatkan gambaran IL-6 dan hepsidin pada beberapa penyakit kronis yang menyebabkan anemia.

BAHASAN

Hasil penelitian ini mendapatkan sebanyak 15 artikel dengan tiga artikel pada penyakit TB, empat artikel pada infeksi HIV, tiga artikel pada RA, tiga artikel pada IBD, dan dua artikel pada SLE. Dari 15 artikel tersebut didapatkan 14 artikel dengan hasil peningkatan IL-6 dan 13 artikel dengan peningkatan hepsidin. Terdapat satu artikel yang tidak menemukan adanya peningkatan IL-6 yaitu pada infeksi HIV-1 oleh Szymczak et al¹³ dan dua artikel tidak menemukan adanya peningkatan hepsidin pada RA oleh Teke et al⁹ dan pada IBD oleh Paköz et al.¹⁴

Anemia pada tuberkulosis umum terjadi dengan etiologi yang bersifat multifaktorial. Berdasarkan tiga penelitian oleh Cercamondi et al,¹⁵ Obeagu et al (2020),¹⁶ dan Obeagu et al (2021),¹⁷ ketiganya menunjukkan adanya peningkatan IL-6 dan hepsidin pada pemeriksaan awal dan penurunan bermakna setelah dilakukan terapi, sehingga IL-6 dan hepsidin dapat digunakan sebagai penanda diagnostik anemia penyakit kronis. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan TB paru memiliki efek penurunan IL-6 yang terlibat dalam patogenesis TB paru sebagai sitokin regulator utama dan hepsidin yang mengatur sintesis serta pelepasan zat besi yang merupakan mekanisme utama dari cara bertahan hidup *Mycobacterium tuberculosis* di dalam tubuh.¹⁷ Penelitian sebelumnya oleh Munk dan Emoto¹⁸ dan Devenci et al¹⁹ telah mengungkapkan bahwa ketika infeksi tuberkulosis terjadi, berbagai sitokin pro dan antiinflamasi diproduksi di lokasi penyakit dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi. Terjadi peningkatan hepsidin pada TB paru dibandingkan dengan kontrol menunjukkan bahwa hepsidin terlibat dalam patogenesis infeksi TB paru. Peningkatan hepsidin pada pasien-pasien ini mungkin terkait dengan anemia dan mungkin merupakan mekanisme untuk meningkatkan kadar besi tubuh. Pada pasien TB, konsentrasi hepsidin yang lebih tinggi sangat terkait dengan tingkat keparahan anemia, karena hepsidin memiliki peran sentral yang dijelaskan dengan baik dalam anemia pada penyakit kronis seperti yang dikemukakan oleh Weiss dan Goodnough,² yaitu ekspresinya diregulasi terutama oleh IL-6 sebagai respons terhadap infeksi seperti TB.¹⁷ Penelitian lain yang dilakukan Weiss,²⁰ Mean,²¹ dan Nemeth et al²² menjelaskan mekanisme yang menyebabkan anemia pada TB, yaitu invasi bakteri menyebabkan aktivasi T-limfosit dan makrofag, yang menginduksi produksi sitokin seperti *interferon gamma* (IFN- γ) dan IL-6 yang akan mengalihkan zat besi ke dalam simpanan zat besi dalam sistem retikuloendotelial yang berakibat konsentrasi zat besi menurun dalam plasma sehingga membatasi ketersediaan sel darah merah untuk sintesis hemoglobin, penghambatan proliferasi sel progenitor eritroid dan produksi dan aktivitas eritropoietin yang terganggu dapat menyebabkan anemia.^{16,17}

Anemia pada infeksi HIV merupakan mekanisme yang kompleks dimana infeksi HIV menghasilkan aktivasi kekebalan kronis dan inflamasi sehingga zat besi terhalang dari pelepasan enterosit, sedangkan zat besi yang bersirkulasi didistribusikan kembali ke lokasi penyimpanan seluler termasuk makrofag.¹⁹ Berdasarkan empat artikel penelitian yang didapatkan, tiga artikel^{23,24,25} menunjukkan bahwa kadar IL-6 dan hepsidin pada pasien dengan infeksi HIV dapat digunakan sebagai penanda diagnostik karena kadar IL-6 dan hepsidin meningkat pada pasien sebelum diberikan terapi, dan sebagai penanda prognostik karena kadarnya yang mengalami penurunan dengan bertambahnya lama pengobatan. Infeksi HIV telah lama terbukti menginduksi ekspresi dan sekresi IL-6 oleh monosit dan makrofag.²⁶ Individu terinfeksi HIV yang diobati memiliki kadar IL-6 plasma lebih tinggi daripada kelompok kontrol.^{27,28} Interleukin 6 memainkan peran utama dalam respons fase akut dan dalam transisi dari peradangan akut ke kronis.²⁹ Interleukin 6 dapat menjadi biomarker dalam diagnosis dan monitor prognostik dari kemajuan

penyakit serta penyembuhan penyakit karena terbukti bahwa disregulasi produksi IL-6 merupakan kontributor utama patogenesis inflamasi kronis.³⁰ Kadar hepsidin yang meningkat pada HIV non ART dibandingkan pasien infeksi HIV yang sudah diterapi ART. Peningkatan hepsidin pada pasien-pasien ini mungkin terkait dengan anemia dan juga mungkin merupakan mekanisme meningkatkan kadar besi.²⁵ Szymczak et al¹³ melakukan penelitian terhadap pasien dengan *Human Immunodeficiency Virus-1*. Virus HIV memiliki dua jenis serotipe, yaitu HIV-1 dan HIV-2. *Human Immunodeficiency Virus-1* ialah virus HIV yang paling infeksius, memiliki virulensi yang lebih tinggi dan merupakan penyebab infeksi HIV global. *Human Immunodeficiency Virus-2* ialah virus yang memiliki infeksiusitas dan virulensi yang lebih rendah dan ditemukan terutama di Afrika barat. Szymczak et al¹³ mendapatkan bahwa pada pasien dengan infeksi HIV-1 asimtomatik kadar IL-6 dan hepsidin rendah, sehingga tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara klinis. Kelompok studi yang terlalu kecil menjadi salah satu penjelasan yang mungkin.

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan artritis inflamasi yang paling umum di seluruh dunia, dan salah satu komplikasi yang paling dominan ialah anemia penyakit kronis. Secara khusus, sitokin proinflamasi TNF- α , IL-6 dan IL-1 berperan penting dalam patogenesis RA dan perkembangan anemia terkait RA dengan menghambat metabolisme zat besi dan eritropoiesis yang terjadi di sumsum tulang. Hasil dari tiga artikel mengenai gambaran IL-6 dan hepsidin pada RA menunjukkan kadar IL-6 yang meningkat, dan ditemukan kadar hepsidin yang lebih tinggi pada RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi, juga peningkatan kadar prohepsidin pada pasien RA informatif untuk evaluasi perubahan homeostasis besi pada RA.^{8,9,31} Rangsangan pro inflamasi menyebabkan anemia pada penyakit kronis sebagai penghambatan langsung eritropoiesis, yang mengarah ke penurunan zat besi untuk sintesis heme. Proses ini berhubungan dengan konsentrasi hepsidin serum yang tinggi, yang disebabkan oleh peradangan. Akibatnya kadar besi serum masih normal tetapi lebih sedikit yang berfungsi untuk hemopoiesis. Jadi pengukuran kadar hepsidin serum berguna untuk pasien dengan inflamasi, yang mengarah pada pengobatan yang tepat. Inflamasi akan menghalangi zat besi masuk ke dalam enterosit duodenum, makrofag dan hepatosit.³¹ Disisi lain ditemukan juga pada penelitian oleh Teke et al⁹ yaitu kadar hepsidin lebih rendah pada RA dibandingkan kelompok kontrol dan pada anemia defisiensi besi. Hal ini mungkin dikarenakan ekspresi hepsidin yang terhambat karena eritropoiesis fungsional yang diinduksi anemia di sumsum tulang.

Inflammatory bowel disease (IBD) merupakan penyakit idiopatik, yang diperkirakan melibatkan reaksi imun dalam tubuh terhadap saluran pencernaan. Terdapat dua tipe mayor dari penyakit ini yaitu *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn disease* (CD). Sesuai dengan namanya, UC terbatas pada kolon, sedangkan CD mencakup semua segmen daripada traktus gastrointestinal dari mulut sampai anus.³² Anemia pada IBD merupakan kombinasi anemia defisiensi besi dan anemia penyakit kronis yang disebabkan oleh efek negatif dari sistem kekebalan tubuh yang teraktivasi pada berbagai tingkat eritropoiesis. Aksan et al,³³ Cavallaro et al,³⁴ dan Paköz et al¹⁴ menunjukkan bahwa gambaran kadar IL-6 pada pasien dengan IBD lebih tinggi selama penyakit aktif. Kadar hepsidin yang tinggi didapatkan pada penelitian Aksan et al³³ dan Cavallaro et al³⁴ sedangkan penelitian Paköz et al¹⁴ tidak menunjukkan adanya peningkatan kadar hepsidin dan tidak adanya korelasi antara hepsidin dan IL-6. Hal ini disebabkan karena pada IBD terdapat banyak faktor yang dapat secara positif atau negatif memengaruhi produksi hepsidin. Data menunjukkan bahwa pada pasien IBD, hepsidin tampaknya menjadi penanda yang dapat diandalkan untuk anemia pada penyakit kronis,³⁵ namun tidak menjadi indikator optimal aktivitas klinis IBD.¹⁴ Faktanya ialah adanya peradangan usus dan defisiensi zat besi secara bersamaan dapat menyebabkan variabilitas besar dalam kadar hepsidin pada pasien IBD.³³

Systemic lupus erythematosus (SLE) ialah penyakit autoimun yang berpotensi serius dengan produksi karakteristik sitokin inflamasi dan antibodi autoreaktif karena kurangnya toleransi imun, yang mengarah ke manifestasi klinis beragam dan kerusakan pada berbagai organ, termasuk kulit, sendi, ginjal, dan sistem saraf pusat. El-shafey et al³⁶ melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang

sangat bermakna secara statistik pada kadar serum hepsidin dan IL-6 antara pasien dan subjek kontrol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tingginya kadar serum hepsidin dan IL-6 berkontribusi terhadap keparahan anemia. Telah dilaporkan bahwa hepsidin berperan dalam anemia penyakit kronis pada penyakit autoimun, dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit.²⁴ Indrakanti et al³⁷ menyatakan bahwa IL-6 dapat menginduksi hepsidin dalam kondisi inflamasi, tetapi hal ini tidak selalu mengakibatkan anemia. Pada *lupus nephritis* (LN), IL-6 berkorelasi dengan hepsidin. Hal ini dapat dijelaskan dengan pengamatan bahwa beberapa sitokin inflamasi seperti TNF dapat menurunkan ekspresi hepsidin. Dalam lingkungan yang kaya sitokin dari LN flare, dapat diperkirakan bahwa keseimbangan sitokin mendukung penghambatan hepsidin. Anemia kronis pada SLE, yang terlihat terutama pada LN, mungkin mencerminkan kerusakan ginjal kronis karena *serum creatinine concentration* (SCr) merupakan kovariat yang bermakna dari hemoglobin dalam siklus flare LN.³⁷

Keterbatasan penelitian ini ialah hanya menunjukkan gambaran lima penyakit kronis sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang gambaran IL-6 dan hepsidin pada penyakit kronis lainnya yang dapat menyebabkan anemia. Kekuatan penelitian ini ialah belum pernah dilakukan penelitian dalam bentuk *literature review* mengenai gambaran IL-6 dan hepsidin pada penyakit kronis yaitu penyakit infeksi dan autoimun yang dapat menyebabkan anemia.

SIMPULAN

Pada penyakit kronis yang dapat menyebabkan anemia terdapat peningkatan kadar IL-6 dan hepsidin sehingga keduanya dapat dijadikan penanda diagnostik anemia. Nilai minimum dan maksimum IL-6 pada beberapa penyakit kronis yang dapat menyebabkan anemia ialah 1,17 – 98,00 pg/ml dan hepsidin 0,5-228,1 ng/ml.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo A, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (6th ed). Jakarta: Interna Publishing; 2014.
2. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23. Doi: 10.1056/NEJMra041809.
3. Suega K, Widiarta GR. Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):342-348. Doi: 10.1016/j.htct.2019.03.011
4. Oustamanolakis P, Koutroubakis I, Messaritakis N, Malliaraki A, Sfiridaki A, Kouroumalis A. Serum hepcidin and prohepcidin concentration in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):262-8.
5. Nagy J, Lakner L, Poor V. Serum prohepcidin levels in chronic inflammatory disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(6):649-53.
6. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, Geoghegan F, Busbridge M. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):425-9. Doi: 10.1097/MEG.0b013e32830e2885
7. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, Basseri B, Enayati P, Shaye O, et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e286-e291. Doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.013
8. Stefanova KI, Delcheva GT, Maneva AI, Batalov AZ, Geneva-Popova MG, Karalilova RV et al. Pathobiochemical mechanisms relating iron homeostasis with parameters of inflammatory activity and autoimmune disorders in rheumatoid arthritis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(1):124-32. Doi: 10.1515/folmed-2017-0068
9. Teke H, Cansu D, Yildiz P, Temiz G, Bal C. Clinical significance of serum IL-6, TNF- α , Hepcidin, and EPO levels in anaemia of chronic disease and iron deficiency anaemia: the laboratory indicators for anaemia. *Biomed Res*. 2017;28(6):2704-10.

10. Jayarane S, Sthaneshwar P, Sokkalingam S. Serum pro-hepcidin levels concentration in rheumatoid , arthritis. *Pathology (Phila)*. 2009;41(2):178-82.
11. Chen Y, Xu W, Yang H, Shao M, Xu S, Deng J, et al. Serum levels of hepcidin in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and anemia: a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(2-3):243-58. Doi:10.1080/08820139.2020.1742731
12. Yacoub MF, Ferwiz HF, Said F. Effect of interleukin and hepcidin in anemia of chronic diseases. *Anemia*. 2020;2020:3041738. Doi: 10.1155/2020/3041738
13. Szymczak A, Zalewska M, Rymer W, Jankowska EA. Asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection with high CD4+ T cell count does not alter iron metabolism or hepcidin levels: The Pilot Study. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):265-75. Doi: 10.1007/s40121-021-00560-1
14. Paköz ZB, Çekiç C, Arabul M, Yuksel ES, Ipek S, et al. An evaluation of the correlation between hepcidin serum levels and disease activity in inflammatory bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1-4. Doi: 10.1155/2015/810942
15. Cercamondi CI, Stoffel NU, Moretti D, Zoller T, Swinkels DW, Zeder C, et al. Iron homeostasis during anemia of inflammation: a prospective study of patients with tuberculosis. *Blood*. 2021;138(15):1293-1303. Doi: 10.1182/blood.2020010562
16. Obeagu EI, Amilo G, Uzoma O. Studies on some cytokines, hepcidin, iron status and haematological parameters of patients with pulmonary tuberculosis in Southeast, Nigeria. *Ecronion Pulmonol Respir Med*. 2020;9(4):12-23.
17. Obeagu EI, Felix CE, Ochiabuto MTB, Chikodili UM, Nchekwubedi CS, Chinedum OK. Studies on some cytokines, CD4, iron status, hepcidin and some haematological parameters in pulmonary tuberculosis patients based on duration of treatment in Southeast, Nigeria. *Afr J Biol Sci*. 2021;3(1):146-56. Doi: 10.33472/AFJBS.3.1.2021.146-156
18. Munk ME, Emoto M. Functions of T-cell subsets and cytokines in mycobacterial infections. 1995;2(2):116-121.
19. Deveci F, Akbulut H, Turgut T, Muz MH. Changes in serum cytokines levels in active tuberculosis with treatment. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):256-62. Doi: 10.1155/MI.2005.256.
20. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16:87-96
21. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003;2:116-21.
22. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-1276. Doi: 10.1172/JCI200420945
23. Quiros-Roldan E, Castelli F, Lanza P, Pezzoli C, Vezzoli M, Biasiotto B et al. The impact of antiretroviral therapy on iron homeostasis and inflammation markers in HIV-infected patients with mild anemia. *J Transl Med*. 2017;15(1):256. Doi: 10.1186/s12967-017-1358-6
24. Obeagu EI, Obeagu GU, Esimai BN, Amaeze A, Ngozi AF, Ijogo AE. Studies on some cytokines, CD4, hepcidin, iron, and some haematological parameters of patients with pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus in Southeast, Nigeria. *J Pharm Res Int*. 2020;32(21):149-59. Doi: 10.9734/jpri/2020/v32i2130765
25. Obeagu EU, Ochie K, Ogbu ISI, Esimai BN, Ugwuja MC, Ogbu C, et al. Evaluation of Some Cytokines, CD4, Hpcidin, Iron, and Some Haematological Parameters of Patients Living with Human Immunodeficiency Virus in Southeastern Part of Nigeria. *J Pharm Res Int*. 2020;32(14):6-14. Doi: 10.9734/jpri/2020/v32i1430599
26. Breen EC. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacol Ther*. 2002;95(3):295-304. Doi: 10.1016/s0163-7258(02)00263-2
27. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1788-1795. Doi:10.1086/652749
28. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al. HIV status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(1):126-36. Doi: 10.1093/cid/cis406
29. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003;24(1):25-9. Doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3

30. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* 2000;6(5):583-8. Doi: 10.1038/75068
31. Manolov V, Paskaleva-Peycheva V, Hadjidekova S, et al. Interleukin 6 in anemia and rheumatoid arthritis. *Med Clin.* 2017;70(1):1-15.
32. Danastri Mahaprani IGA, Darma Putra IB. Inflammatory bowel disease. *Jurnal Medika Udayana.* 2013;Suppl 1;118-49.
33. Aksan A, Wohlrath M, Iqbal TH, Dignass A, Stein J. Inflammation, but not the underlying disease or its location, predicts oral iron absorption capacity in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14(3):316-22. Doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz149
34. Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, et al. Anti-TNF-mediated modulation of prohepcidin improves iron availability in inflammatory bowel disease, in an IL-6-mediated fashion. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:6843976. Doi: 10.1155/2017/6843976
35. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2166-72. Doi: 10.1097/MIB.0b013e31829a6e43
36. El-Shafey AM, Kamel LM, Fikry AA, Nasr MM, Abdel Galil SM. Serum hepcidin and interleukin-6 in systemic lupus erythematosus patients: crucial factors for correction of anemia. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2020;47(1):14. Doi: 10.1186/s43166-020-00006-5
37. Indrakanti DL, Alvarado A, Zhang X, Birmingham DJ, Hinton A, Rovin BH. The interleukin-6-hepcidin-hemoglobin circuit in systemic lupus erythematosus flares. *Lupus.* 2017;26(2):200-203. Doi: 10.1177/0961203316659153

Tabel 1. Gambaran IL-6 pada beberapa penyakit kronis

Nama peneliti dan tahun	Desain studi penelitian	Negara	Sampel	Kadar IL-6 Mean±SD	Median (min-max)	Hasil Penelitian
Tuberkulosis						
Cercamondi et al, 2021 ¹³	<i>Prospective observational cohort</i>	Tanzania	18	-	34,8 (22,2-54,5)	Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan IL-6 pada awal diagnosis tuberkulosis (p<0.001) dan menurun secara signifikan pada 2 minggu setelah terapi dan peradangan semakin teratasi selama pengobatan.
Obeagu et al, 2020 ¹⁴	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	100	12,46±3,29	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada TB paru dibandingkan pada kelompok kontrol.
Obeagu O et al, 2021 ¹⁵	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	50	15,92±2,43	-	Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-6 berdasarkan lama pengobatan menunjukkan penurunan yang secara statistik signifikan pada subkelompok TB paru pada pengobatan dua bulan, empat bulan dan enam bulan dibandingkan dengan TB paru pada awal pemeriksaan sehingga dapat digunakan sebagai penanda diagnostik
Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)						
Obeagu et al, 2020 ¹⁶	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	200	9,93±1,53	-	Hasil penelitian yang dilakukan pada subjek tuberkulosis dan infeksi HIV secara terpisah menunjukkan peningkatan IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan tuberkulosis daripada pasien dengan infeksi HIV.
Obeagu et al, 2020 ¹⁷	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	50	11,08±1,21	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan HIV yang tidak diterapi daripada kelompok kontrol tetapi tidak ditemukan perbedaan signifikan pada pasien dengan infeksi HIV yang sudah diterapi ART. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan pada HIV tidak memiliki efek serius pada IL-6.
Szymczak et al, 2021 ¹⁸	<i>Cross sectional</i>	Polandia	47	3,13	-	Semua subjek penelitian memiliki kadar IL-6 dibawah ambang batas deteksi untuk alat yang digunakan kecuali satu individu dalam kelompok dengan nilai 3,3 pg/ml.

Quiros-Roldan et al, 2017 ¹⁹	<i>Retrospective cohort study</i>	Italia	10	-	6,11 (3,73– 9,83)	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok pada kelompok yang tidak menggunakan obat intravena dan tidak terinfeksi dengan virus hepatitis C kronis dan hanya 30% yang merupakan perokok.
Rheumatoid Arthritis (RA)						
Stefanova et al, 2018 ⁸	<i>Case control</i>	Bulgaria	59		4,00 (1,17-11,95)	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan RA dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Manolov et al, 2017 ²⁰	<i>Case control</i>	Bulgaria	51	1,3±0,4	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada pasien RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi.
Teke et al, 2017 ⁹	<i>Case control</i>	Turki	15	-	4,82 (2,61-13,27)	Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 pada pasien RA lebih tinggi dibandingkan pasien dengan anemia defisiensi besi dan pada pasien kelompok kontrol.
Inflammatory Bowel Disease (IBD)						
Aksan et al, 2019 ²¹	<i>Case control</i>	Jerman	43		3,50 (2,00-93,00)	Hasil penelitian menunjukkan diagnosis kadar IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan IBD aktif dibandingkan pasien dengan IBD tidak aktif dan pada kelompok kontrol
Cavallaro et al, 2017 ²²	<i>Comparative, single centred open clinical trial</i>	Italia	21	14,03±2,15	-	Hasil penelitian menunjukkan pada saat pasien dengan <i>Cronhn's disease</i> dan <i>ulcerative colitis</i> dianalisa, serum IL-6 secara signifikan mengalami penurunan pada terapi minggu ke-6 (W6) dibandingkan pada kadar awal (T0).
Pakoz et al, 2015 ²³	<i>Prospective observational cohort</i>	Turki	52 33	15,3±22,8 26,8±45,7	- -	Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar serum IL-6 meningkat saat aktivitas penyakit pada <i>Crohn's Disease</i> (CD) dan <i>Ulcerative Colitis</i> (UC).
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)						
El-Shafey et al, 2020 ²⁴	<i>Case control</i>	Mesir	50	12,9±4,2		Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang sangat signifikan secara statistik pada kadar serum hepsidin dan IL-6 antara pasien dengan SLE dan kelompok kontrol.
Indrakanti et al, 2017 ²⁵	<i>Prospective observational cohort</i>	Amerika	48	7,98±4,2	-	Hasil penelitian ditemukan adanya korelasi positif pada <i>lupus nephritis</i> antara IL-6 dan hepsidin

Tabel 2. Gambaran hepsidin pada beberapa penyakit kronis

Nama peneliti dan tahun	Desain studi penelitian	Negara	Sampel	Kadar hepsidin		Hasil Penelitian
				Mean±SD	Median (min-max)	
Tuberkulosis						
Cercamondi et al, 2021 ¹³	<i>Prospective observational cohort</i>	Tanzania	18	-	21,4 (14,7-31,2)	Hasil penelitian juga menunjukkan kadar hepsidin yang tinggi sebelum pengobatan kemudian menurun ~ 70% hanya setelah 2 minggu pengobatan (p<0.001).
Obeagu et al, 2020 ¹⁴	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	100	35,59±10,68	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar hepsidin lebih tinggi pada TB paru dibandingkan pada kelompok kontrol.
Obeagu et al, 2021 ¹⁵	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	50	50,48±3,79	-	Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar hepsidin berdasarkan lama pengobatan menunjukkan penurunan yang secara statistik signifikan pada subkelompok TB paru pada pengobatan dua bulan, empat bulan dan enam bulan dibandingkan dengan TB paru pada awal pemeriksaan sehingga dapat digunakan sebagai penanda diagnostik
Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV)						
Obeagu et al, 2020 ¹⁶	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	200	30,23±10,25	-	Hasil penelitian yang dilakukan pada subjek tuberkulosis dan infeksi HIV secara terpisah menunjukkan peningkatan IL-6 dan hepsidin lebih tinggi pada pasien dengan tuberkulosis daripada pasien dengan infeksi HIV.
Obeagu et al, 2020 ¹⁷	<i>Cross sectional</i>	Nigeria	50	39,59±4,50	-	Hasil penelitian juga menunjukkan kadar hepsidin lebih tinggi pada kelompok pasien infeksi HIV yang tidak diterapi artinya adanya peningkatan kadar hepsidin pada pasien dengan infeksi HIV.
Szymczak et al, 2021 ¹⁸	<i>Cross sectional</i>	Polandia	47	-	28,85 (0,85-80,6)	Hasil yang diperoleh dari kadar hepsidin secara signifikan lebih tinggi pada orang yang tidak diobati dengan ART.
Quiros-Roldan et al, 2017 ¹⁹	<i>Retrospective cohort study</i>	Italia	10	-	4,41 (0,50-22,93)	Hasil penelitian menunjukkan kadar hepsidin lebih tinggi pada kelompok pada kelompok yang tidak menggunakan obat intravena dan tidak terinfeksi dengan virus hepatitis C kronis dan hanya 30% yang merupakan perokok.

Rheumatoid Arthritis (RA)						
Stefanova et al, 2018 ⁸	<i>Case control</i>	Bulgaria	112	1262±796	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar prohepsidin secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan RA dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Manolov et al, 2017 ²⁰	<i>Case control</i>	Bulgaria	51	99,4±15,1	-	Hasil penelitian menunjukkan kadar serum hepsidin yang tinggi pada pasien dengan anemia penyakit kronis dibandingkan kelompok kontrol dan ditemukan korelasi positif antara IL-6 dan hepsidin pada pasien RA dengan aktivitas penyakit yang tinggi.
Teke et al, 2017 ⁹	<i>Case control</i>	Turki	15	-	141,54 (119,19-231,53)	Hasil penelitian menunjukkan kadar hepsidin lebih tinggi pada kelompok kontrol dan pasien dengan anemia defisiensi besi dibandingkan pada pasien dengan RA, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan ($p>0.05$).
Inflammatory Bowel Disease (IBD)						
Aksan et al, 2019 ²¹	<i>Case control</i>	Jerman	43		26,50 (15,70-228,10)	Hasil penelitian menunjukkan diagnosis kadar hepsidin lebih tinggi pada pasien dengan IBD aktif dibandingkan pasien dengan IBD tidak aktif dan pada kelompok kontrol
Cavallaro et al, 2017 ²²	<i>Comparative, single centred open clinical trial</i>	Italia	21	139,42±18,96	-	Hasil penelitian menunjukkan pada saat pasien dengan <i>Cronhn's disease</i> dan <i>ulcerative colitis</i> dianalisa, serum prohepsidin secara signifikan mengalami penurunan pada terapi minggu ke-6 (W6) dibandingkan pada kadar awal (T0).
Pakoz et al, 2015 ²³	<i>Prospective observational cohort</i>	Turki	52 33	4,09±1,01 3,798±1,337	- -	Berdasarkan data yang didapat tidak menemukan perbedaan antara kadar serum hepsidin sehubungan dengan lokalisasi penyakit pada pasien UC dan CD.
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)						
El-Shafey et al, 2020 ²⁴	<i>Case control</i>	Mesir	50	78,7±13,6	-	Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang sangat signifikan secara statistik pada kadar serum hepsidin antara pasien dengan SLE dan kelompok kontrol.
Indrakanti et al, 2017 ²⁵	<i>Prospective observational cohort</i>	Amerika	48	19,6±15,2	-	Hasil penelitian ditemukan adanya korelasi positif pada <i>lupus nephritis</i> antara IL-6 dan hepsidin