

BAB II

Homeostasis Besi Modern: Peran Heparin-Ferroportin dan Implikasi Klinis

Dr. Farida Tandi Bara, S.Si.T., M. Keb

A. Pendahuluan

Homeostasis besi sistemik pada mamalia merupakan proses regulasi yang sangat ketat. Hal ini disebabkan oleh sifat zat besi yang “bermata dua”, di satu sisi berperan sebagai kofaktor enzimatik esensial dalam eritropoiesis dan metabolisme sel, namun di sisi lain berpotensi menimbulkan efek sitotoksik melalui pembentukan radikal bebas dan stres oksidatif. Oleh karena itu, tubuh harus menjaga kadar besi dalam rentang yang optimal, cukup untuk kebutuhan fisiologis, tetapi tidak berlebihan.

Berbeda dengan mineral lain, tubuh manusia tidak memiliki mekanisme ekskresi aktif yang terkontrol untuk membuang kelebihan besi. Konsekuensinya, keseimbangan besi sangat bergantung pada pengaturan ketat terhadap absorpsi dan distribusinya. Mekanisme sentral dalam regulasi ini adalah poros hepcidin-ferroportin, yang berfungsi mengendalikan aliran (fluks) besi dari sel ke sirkulasi.

Hepcidin merupakan hormon peptida yang disintesis di hati dan berperan sebagai regulator negatif utama metabolisme besi. Hormon ini bekerja dengan cara berikatan dengan ferroportin (satu-satunya protein eksportir besi transmembran yang diketahui), kemudian memicu internalisasi dan degradasinya melalui jalur lisosomal. Ketika ferroportin terdegradasi, pelepasan besi dari enterosit, makrofag, dan hepatosit ke dalam sirkulasi akan menurun.

Interaksi molekuler antara hepcidin dan ferroportin ini secara langsung mengontrol dua proses kunci: penyerapan besi di usus dan daur ulang besi dari eritrosit tua oleh makrofag. Gangguan pada dinamika poros ini menjadi dasar patofisiologis berbagai kelainan hematologi. Peningkatan hepcidin yang persisten berkontribusi pada anemia penyakit kronis

melalui hambatan pelepasan besi, sedangkan defisiensi atau resistensi terhadap hepcidin berperan dalam terjadinya hemokromatosis herediter akibat akumulasi besi yang berlebihan

B. Dasar Fisiologi Regulasi Besi pada Manusia

1. Zat Besi dalam Fisiologi Manusia

Zat besi merupakan elemen transisi yang esensial bagi kehidupan manusia. Perannya sangat luas karena kemampuannya berpindah secara reversibel antara dua bentuk oksidasi, yaitu fero (Fe^{2+}) dan feri (Fe^{3+}). Sifat redoks ini menjadikan besi sebagai kofaktor penting dalam berbagai proses biologis dasar, termasuk transportasi oksigen, metabolisme energi, serta reaksi enzimatik di dalam mitokondria. Dengan kata lain, tanpa besi, banyak proses seluler tidak dapat berlangsung secara efisien.

Dalam tubuh manusia dewasa, total kandungan zat besi relatif kecil, sekitar 3–5 gram, namun dikelola dengan sangat ketat. Sebagian besar sekitar 65–70% berada dalam bentuk hemoglobin, tepatnya sebagai bagian dari gugus heme yang tersusun dari protoporfirin IX dan ion besi. Struktur ini memungkinkan hemoglobin mengikat oksigen secara reversibel di paru-paru dan melepaskannya di jaringan perifer sesuai kebutuhan metabolik.

Fungsi ini bersifat fundamental dan tidak dapat digantikan oleh unsur lain dalam fisiologi manusia. Karena itu, kecukupan dan distribusi besi menjadi kunci dalam mempertahankan kapasitas angkut oksigen, integritas eritrosit, serta kestabilan metabolisme jaringan. Bagi tenaga kesehatan, pemahaman tentang peran dasar ini penting sebagai landasan dalam menilai berbagai kondisi klinis yang berkaitan dengan gangguan status besi.

Selain berperan dalam transportasi oksigen melalui hemoglobin, sekitar 10% total zat besi tubuh berada di dalam mioglobin pada sel otot. Mioglobin berfungsi sebagai cadangan oksigen lokal yang mendukung kontraksi muskular, terutama saat kebutuhan metabolik meningkat. Dengan demikian, besi tidak hanya penting untuk distribusi oksigen sistemik, tetapi juga untuk ketersediaan oksigen di tingkat seluler, khususnya pada jaringan dengan aktivitas tinggi seperti otot rangka dan miokardium.

Di luar sistem heme (hemoglobin dan mioglobin), zat besi juga menjadi bagian penting dari berbagai enzim dan protein non-heme. Contohnya adalah enzim sitokrom, termasuk sitokrom P450 dan peroksidase, yang berperan dalam reaksi oksidasi-reduksi. Enzim-enzim ini membantu proses penting seperti pembentukan DNA, produksi energi di mitokondria, serta detoksifikasi zat asing di hati. Dengan demikian, fungsi besi tidak hanya terkait dengan oksigen, tetapi juga mendukung metabolisme sel dan mekanisme perlindungan tubuh.

Namun demikian, secara fisiologis besi dalam sirkulasi tidak pernah dibiarkan berada dalam bentuk bebas atau labile iron pool dalam jumlah signifikan. Besi bebas bersifat sangat reaktif dan dapat memicu reaksi Fenton, yaitu pembentukan radikal hidroksil (OH) dari hidrogen peroksida. Spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan berpotensi menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan protein, hingga fragmentasi DNA.

Untuk mencegah efek toksik tersebut, tubuh mengembangkan sistem pengamanan berupa protein pengangkut dan penyimpan besi. Transferrin berfungsi mengikat dan mendistribusikan besi dalam sirkulasi, sedangkan feritin menyimpannya dalam bentuk yang stabil dan tidak reaktif secara kimiawi. Mekanisme ini memastikan bahwa besi tetap tersedia untuk kebutuhan fisiologis, tetapi tetap terkontrol agar tidak menimbulkan stres oksidatif

Distribusi zat besi dalam tubuh terutama bergantung pada sistem daur ulang yang sangat efisien. Setiap hari, tubuh memerlukan sekitar 20–25 mg besi untuk mendukung eritropoiesis. Namun, sebagian besar kebutuhan ini tidak berasal dari asupan makanan, melainkan dari hasil fagositosis eritrosit tua oleh makrofag di sistem retikuloendotelial, terutama di limpa dan hati. Besi yang dilepaskan kemudian dikembalikan ke sirkulasi untuk digunakan kembali dalam pembentukan eritrosit baru.

Sebaliknya, kehilangan besi harian relatif kecil, hanya sekitar 1–2 mg, yang terjadi melalui deskuamasi sel epitel, keringat, atau perdarahan minor. Kehilangan ini dikompensasi melalui absorpsi besi di duodenum sehingga tercapai kondisi keseimbangan (steady state). Mekanisme ini menjelaskan mengapa regulasi absorpsi usus menjadi titik kontrol utama dalam homeostasis besi.

Keseimbangan antara kecukupan fungsional dan pencegahan toksisitas menuntut regulasi yang presisi, baik pada tingkat seluler maupun sistemik. Defisiensi besi akan segera mengganggu sintesis hemoglobin dan menurunkan kapasitas produksi energi di mitokondria. Sebaliknya, kelebihan besi kronis menyebabkan akumulasi dalam bentuk hemosiderin yang dapat merusak struktur dan fungsi organ vital, seperti hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Oleh karena itu, rentang fisiologis besi dalam tubuh harus dijaga secara ketat untuk mencegah gangguan metabolik yang luas.

Pemahaman yang mendalam mengenai kinetika zat besi menjadi dasar penting dalam mengidentifikasi berbagai gangguan hematologi. Besi tidak hanya berperan sebagai komponen hemoglobin, tetapi juga terlibat dalam banyak jalur biokimia yang menopang produksi energi dan fungsi sel. Karena itu, dalam konteks klinis, gangguan status besi hampir selalu berdampak luas, melampaui sistem darah semata.

Integrasi zat besi dalam sistem bioenergetika seluler menegaskan bahwa elemen ini merupakan pilar metabolisme. Oleh sebab itu, penguasaan fisiologi besi menjadi prasyarat untuk memahami mekanisme homeostasis yang lebih kompleks, terutama yang melibatkan regulasi hormonal melalui hepcidin dan kontrol ekspor besi oleh ferroportin. Tanpa memahami dasar ini, sulit menjelaskan mengapa perubahan kecil dalam regulasi dapat menimbulkan konsekuensi sistemik.

2. Sistem Tertutup Metabolisme Besi pada Manusia

Salah satu karakteristik paling khas dari metabolisme zat besi adalah sifatnya sebagai sistem tertutup. Berbeda dengan banyak mikronutrien lain, tubuh manusia tidak memiliki mekanisme ekskresi aktif yang terkontrol secara fisiologis untuk membuang kelebihan besi. Tidak ada jalur anatomi maupun regulasi hormonal khusus yang dapat meningkatkan pembuangan besi ketika cadangan tubuh berlebih. Akibatnya, keseimbangan total besi hampir sepenuhnya ditentukan oleh pengaturan absorpsi di usus halus.

Kehilangan besi harian pada individu sehat bersifat pasif dan tidak dapat dimodulasi oleh status cadangan tubuh. Rata-rata kehilangan hanya sekitar 1–2 mg per hari, terutama melalui deskuamasi sel epitel kulit dan mukosa gastrointestinal, serta perdarahan mikroskopis fisiologis. Karena mekanisme ini tidak dipengaruhi oleh sinyal homeostatik, tubuh tidak dapat meningkatkan ekskresi saat terjadi kelebihan besi, berbeda dengan regulasi natrium atau kalium oleh ginjal.

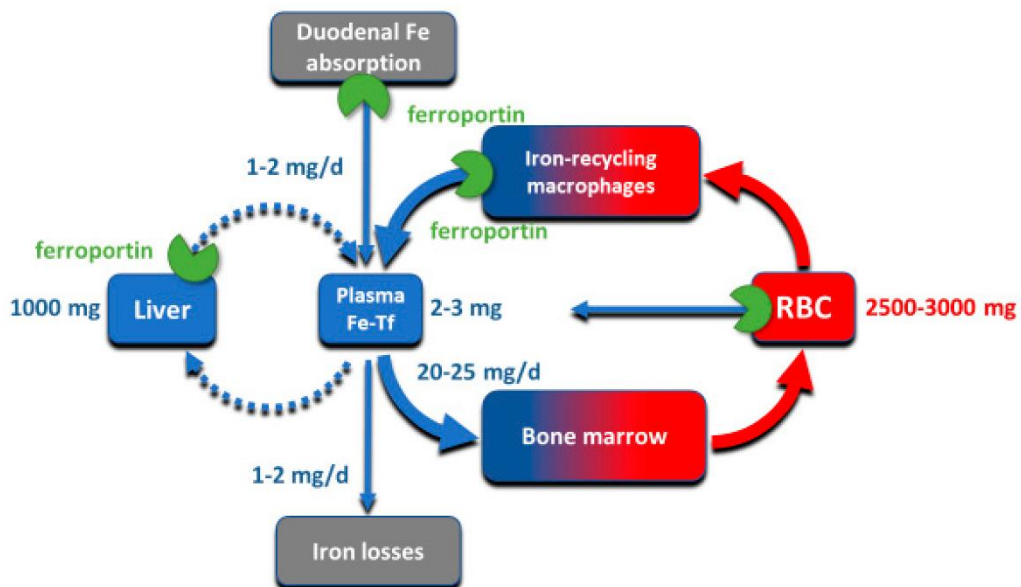
Secara evolusioner, sistem tertutup ini dianggap sebagai strategi konservasi terhadap elemen yang langka dan vital bagi kelangsungan hidup. Namun, dalam konteks patologis, keterbatasan ini menjadi kerentanan biologis. Ketika asupan atau mobilisasi besi melebihi kebutuhan, misalnya akibat transfusi berulang, peningkatan absorpsi pada hemokromatosis, atau suplementasi berlebihan, besi akan terakumulasi secara progresif di jaringan tanpa adanya mekanisme kompensasi untuk membuangnya.

Implikasi klinis dari sistem tertutup ini sangat jelas: pengendalian homeostasis besi hanya dapat dilakukan dengan mengatur masuknya besi ke sirkulasi. Regulasi tersebut terutama bergantung pada hormon hepcidin, yang berfungsi menghambat absorpsi usus dan pelepasan besi dari makrofag. Tanpa regulasi hepcidin yang adekuat, akumulasi besi bersifat kumulatif dan toksik. Dalam praktik klinis, penurunan beban besi secara signifikan hanya dapat dicapai melalui intervensi seperti flebotomi terapeutik atau penggunaan agen pengkelat besi (Iron chelators).

Dinamika sistem tertutup ini juga menjelaskan mengapa kadar besi sirkulasi dapat berfluktuasi, sementara cadangan total tubuh relatif stabil pada kondisi fisiologis. Tubuh

memprioritaskan konservasi dan daur ulang, terutama melalui aktivitas makrofag yang setiap hari mereklamasi sekitar 20–25 mg besi dari eritrosit tua untuk mendukung eritropoiesis. Dengan demikian, metabolisme besi lebih bergantung pada efisiensi daur ulang daripada pada ekskresi; sebuah prinsip dasar yang menjadi fondasi dalam memahami gangguan homeostasis besi.

Dalam kerangka ini, setiap perubahan kecil pada titik kontrol absorpsi atau pelepasan besi dapat menimbulkan dampak sistemik yang signifikan. Karena tidak tersedia mekanisme “pembuangan darurat”, tubuh harus mengandalkan regulasi molekuler yang presisi untuk mencegah ketidakseimbangan. Hal ini menjelaskan mengapa gangguan pada sumbu hepcidin–ferroportin, meskipun tampak subtil pada tingkat awal, dapat berkembang menjadi kelainan klinis yang progresif dan sulit dikoreksi tanpa intervensi medis yang terarah.



Gambar 5.1 Alur dan Kompartemen Utama Zat Besi (Nemeth and Ganz, 2021)

3. Poros Hepcidin–Ferroportin sebagai Unit Fungsional Utama

Dalam sistem homeostasis besi, interaksi antara hepcidin dan ferroportin bukan sekadar hubungan hormon dan reseptor, melainkan sebuah unit fungsional terpadu. Keduanya bekerja sebagai pengendali utama distribusi besi sistemik. Ferroportin berperan sebagai “gerbang keluar” besi dari sel menuju sirkulasi, sedangkan hepcidin bertindak

sebagai sakelar biologis yang dapat membuka atau menutup gerbang tersebut. Dinamika keduanya menentukan ketersediaan besi untuk eritropoiesis dan fungsi metabolik lainnya.

Ferroportin merupakan satu-satunya protein eksportir besi yang diketahui pada mamalia. Protein ini banyak ditemukan pada membran basolateral enterosit usus halus, makrofag limpa, dan hepatosit. Perannya sangat strategis: tanpa ferroportin yang aktif, besi hasil absorpsi maupun daur ulang eritrosit tua akan terperangkap di dalam sel. Kondisi ini dapat menimbulkan paradoks klinis, yaitu kelebihan besi intraseluler namun defisiensi besi di sirkulasi.

Sebaliknya, hepcidin yang diproduksi di hati mengatur intensitas aliran besi tersebut. Ketika kadarnya meningkat, hepcidin berikatan dengan ferroportin dan memicu internalisasi serta degradasi protein tersebut melalui jalur lisosomal. Akibatnya, pelepasan besi ke plasma terhenti. Sebaliknya, saat kebutuhan besi meningkat, produksi hepcidin ditekan sehingga ferroportin tetap stabil di membran sel dan memungkinkan mobilisasi besi ke dalam darah.

Regulasi poros ini sangat responsif terhadap status besi tubuh. Hati memantau saturasi transferrin dan cadangan besi melalui jalur pensinyalan BMP/SMAD untuk menyesuaikan produksi hepcidin. Jika simpanan besi berlebih, hepcidin meningkat guna mencegah absorpsi tambahan. Mekanisme ini menjaga kadar besi serum tetap dalam rentang fisiologis yang sempit—cukup untuk eritropoiesis, namun aman dari risiko toksisitas oksidatif.

Poros hepcidin-ferroportin juga menjadi titik integrasi antara metabolisme dan sistem imun. Pada kondisi inflamasi, sitokin seperti IL-6 merangsang peningkatan produksi hepcidin. Respons ini merupakan bagian dari mekanisme pertahanan yang dikenal sebagai imunitas nutrisi, di mana besi “disembunyikan” di dalam sel agar tidak dimanfaatkan oleh patogen. Namun, bila berlangsung kronis, mekanisme ini berkontribusi terhadap terjadinya anemia penyakit kronis akibat hambatan mobilisasi besi.

Selain itu, poros ini mampu beradaptasi terhadap peningkatan kebutuhan oksigen. Pada keadaan hipoksia atau stimulasi eritropoiesis yang tinggi, sumsum tulang melepaskan erythroferrone (ERFE) untuk menekan produksi hepcidin di hati. Penurunan hepcidin membuka kembali jalur ferroportin, sehingga besi dari cadangan dapat segera dimobilisasi untuk mendukung pembentukan eritrosit baru.

Secara klinis, pemahaman terhadap unit fungsional ini mengubah pendekatan terhadap gangguan metabolisme besi. Disfungsi pada poros hepcidin-ferroportin—baik akibat mutasi genetik maupun disregulasi inflamasi—menjadi dasar berbagai patologi. Defisiensi hepcidin

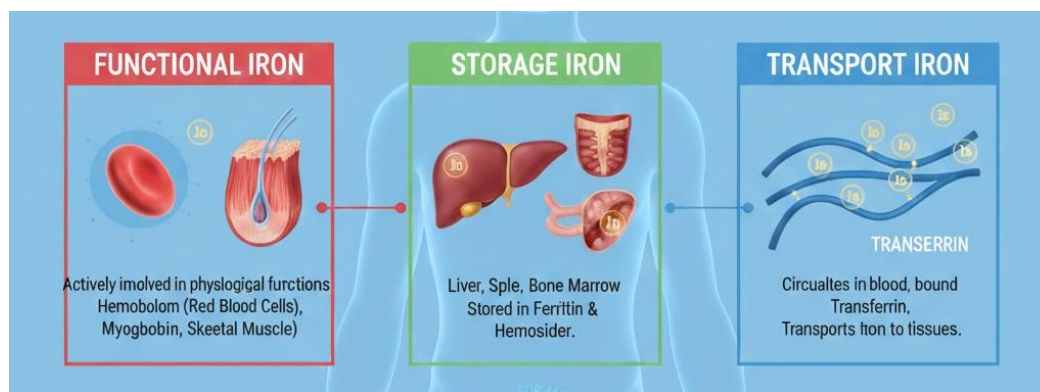
menyebabkan akumulasi besi sistemik seperti pada hemokromatosis, sedangkan kelebihan hepcidin menimbulkan anemia yang kurang responsif terhadap suplementasi oral.

Poros hepcidin-ferroportin mencerminkan efisiensi regulasi biologis dalam mengelola elemen yang esensial sekaligus berpotensi toksik. Keseimbangan dinamis antara keduanya memastikan distribusi besi berlangsung tepat sasaran, sesuai kebutuhan, dan dalam batas aman. Bagi klinisi, pemahaman mendalam mengenai dinamika poros ini menjadi kunci dalam mendiagnosis dan menangani spektrum gangguan hematologi secara lebih rasional dan terarah.

4. Kompartemen Zat Besi dalam Tubuh Manusia

Zat besi dalam tubuh manusia tidak tersebar secara homogen, melainkan terorganisasi dalam beberapa kompartemen yang saling terhubung melalui pertukaran dinamis. Pembagian ini mencerminkan strategi biologis tubuh dalam memprioritaskan fungsi vital sekaligus menjaga keamanan dari efek toksik. Secara umum, distribusi besi dapat dikelompokkan ke dalam tiga kompartemen utama: fungsional, penyimpanan, dan transpor.

1. **Kompartemen fungsional** adalah ruang di mana besi menjalankan peran biologis aktifnya. Bagian terbesar terdapat dalam hemoglobin eritrosit, yang mengandung sekitar 2,5 gram besi atau sekitar 65–70% dari total besi tubuh. Selain itu, besi juga terdapat dalam mioglobin di otot serta dalam berbagai enzim sitokrom dan protein besi-sulfur di dalam sel. Walaupun jumlahnya relatif kecil dibandingkan hemoglobin, besi dalam enzim ini sangat penting untuk respirasi seluler dan sintesis DNA.
2. **Kompartemen penyimpanan** berfungsi sebagai cadangan yang dapat dimobilisasi saat kebutuhan meningkat atau asupan tidak mencukupi. Besi disimpan terutama di hati dan makrofag sistem retikuloendotelial dalam bentuk feritin dan hemosiderin. Pada individu sehat, cadangan ini berkisar antara 500 mg hingga 1 gram. Penyimpanan dalam bentuk feritin memungkinkan besi tetap tersedia namun tidak reaktif, sehingga melindungi sel dari risiko stres oksidatif.
3. **Kompartemen transpor** merupakan fraksi terkecil secara kuantitatif, hanya sekitar 3–4 mg besi dalam sirkulasi. Meskipun kecil, kompartemen ini sangat penting karena menjadi pusat distribusi besi sistemik. Di plasma, besi hampir seluruhnya terikat pada transferrin, yang mengantarkannya ke sumsum tulang dan jaringan lain melalui reseptor transferrin (TfR1). Perubahan kecil pada aliran besi ke kompartemen ini dapat segera memengaruhi ketersediaan besi untuk eritropoiesis.



Gambar 5.2 Kompartemen Zat Besi (Generate AI)

Antara ketiga kompartemen ini terjadi siklus internal yang sangat efisien. Setiap hari, sumsum tulang memerlukan sekitar 20–25 mg besi untuk pembentukan eritrosit baru. Sebagian besar kebutuhan tersebut dipenuhi melalui daur ulang eritrosit tua oleh makrofag, bukan dari absorpsi usus. Hubungan ini bersifat sirkular dan dipertahankan dalam kondisi stabil (steady state) melalui regulasi homeostatik yang ketat.

Secara klinis, pemahaman distribusi kompartemen ini sangat membantu dalam interpretasi parameter laboratorium. Pada defisiensi besi tahap awal, cadangan penyimpanan akan menurun lebih dahulu (ditandai penurunan feritin) sementara hemoglobin masih normal. Anemia muncul ketika cadangan habis dan kompartemen transpor tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan eritropoiesis. Sebaliknya, pada gangguan regulasi hepcidin, dapat terjadi redistribusi patologis di mana besi menumpuk di kompartemen penyimpanan, tetapi tetap tidak tersedia secara adekuat di sirkulasi

C. Ferroportin (FPN)

1. Karakterisasi Transporter Ferroportin

Ferroportin (FPN) adalah satu-satunya protein yang berfungsi sebagai eksportir besi non-heme dari dalam sel ke sirkulasi. Protein ini terdapat pada membran sel enterosit usus halus, makrofag limpa, dan hepatosit—tiga lokasi utama yang berperan dalam penyerapan, daur ulang, dan penyimpanan besi. Secara struktural, ferroportin tersusun atas 12 segmen transmembran yang membentuk jalur khusus untuk mengalirkan ion besi keluar dari sel.

Ferroportin secara spesifik mengekspor besi dalam bentuk fero (Fe^{2+}). Proses ini mengikuti gradien elektrokimia dan bersifat pasif. Agar ekspor berlangsung aman, besi yang keluar segera dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh enzim seperti hephaestin atau ceruloplasmin, sehingga dapat langsung diikat oleh transferrin dalam plasma. Mekanisme ini mencegah terbentuknya besi bebas yang bersifat reaktif dan berpotensi menimbulkan stres oksidatif.

Keunikan ferroportin terletak pada kemampuannya diatur langsung oleh hormon hepcidin. Ketika kadar hepcidin meningkat, hormon ini berikatan dengan ferroportin di permukaan sel dan memicu internalisasi serta degradasinya. Akibatnya, aliran besi ke dalam darah berhenti. Sebaliknya, ketika kadar hepcidin rendah, ferroportin tetap berada di membran dan memungkinkan mobilisasi besi ke sirkulasi.

Regulasi ferroportin juga menyesuaikan dengan kebutuhan jaringan. Pada usus, ekspresinya memungkinkan besi hasil absorpsi diet dilepaskan ke darah. Pada makrofag, ferroportin memastikan besi hasil daur ulang eritrosit tua dapat kembali dimanfaatkan untuk eritropoiesis. Dengan demikian, ferroportin berperan sebagai gerbang sentral dalam distribusi besi sistemik.

Secara klinis, gangguan fungsi ferroportin dapat menyebabkan ketidakseimbangan distribusi besi. Bila aktivitasnya menurun, besi terperangkap di dalam sel dan kadar sirkulasi menjadi rendah. Sebaliknya, bila ferroportin tidak responsif terhadap hepcidin, mobilisasi besi berlangsung berlebihan dan dapat menyebabkan penumpukan besi pada organ. Hal ini menegaskan peran ferroportin sebagai komponen kunci dalam menjaga homeostasis besi.

2. Distribusi Ferroportin

Efektivitas ferroportin dalam menjaga homeostasis besi sangat ditentukan oleh lokasinya di jaringan-jaringan kunci. Protein ini diekspresikan pada titik-titik strategis yang berperan sebagai pintu masuk, pusat daur ulang, dan tempat penyimpanan besi. Distribusi tersebut memungkinkan tubuh mengatur aliran besi secara terkoordinasi untuk memenuhi kebutuhan eritropoiesis dan metabolisme seluler. Tiga lokasi utama yang menentukan kadar besi plasma adalah enterosit duodenum, makrofag sistem retikuloendotelial, dan hepatosit.

- 1) Pada enterosit duodenum, ferroportin terletak di membran basolateral dan menjadi satu-satunya jalur bagi besi hasil absorpsi diet untuk masuk ke sirkulasi. Di sinilah kontrol awal homeostasis besi berlangsung. Ketika kadar hepcidin rendah, ferroportin stabil di membran sehingga penyerapan besi meningkat. Sebaliknya, jika hepcidin meningkat, ferroportin terdegradasi dan besi tertahan di dalam enterosit. Karena sel epitel usus mengalami pergantian setiap beberapa hari, besi yang terperangkap akhirnya akan hilang melalui deskuamasi.
- 2) Makrofag limpa dan hati merupakan lokasi dengan fluks besi tertinggi. Setiap hari, sel-sel ini mendaur ulang sekitar 20–25 mg besi dari eritrosit tua. Ferroportin pada makrofag mengeksport kembali besi hasil pemecahan heme ke dalam plasma untuk digunakan kembali dalam eritropoiesis. Jika fungsi ini terganggu—misalnya akibat

peningkatan hepcidin pada kondisi inflamasi—besi akan tertahan di dalam makrofag, menyebabkan penurunan kadar besi serum meskipun cadangan intraseluler meningkat.

3) Hepatosit berperan sebagai pusat penyimpanan sekaligus regulator besi sistemik. Ferroportin pada sel hati memobilisasi cadangan besi ketika kebutuhan meningkat. Di sisi lain, hati juga memproduksi hepcidin, sehingga terjadi mekanisme pengaturan lokal yang sensitif terhadap status besi tubuh. Kombinasi fungsi penyimpanan dan regulasi ini menjadikan hati sebagai pusat kendali utama distribusi besi.

Selain tiga lokasi utama tersebut, ferroportin juga ditemukan pada jaringan khusus seperti plasenta dan otak. Pada kehamilan, ferroportin di sinsitiotrofoblas memungkinkan transfer besi dari ibu ke janin. Di sistem saraf pusat, protein ini membantu mengatur keseimbangan besi dan menjaga stabilitas lingkungan mikro otak. Distribusi yang luas namun terkontrol ini menunjukkan bahwa ferroportin berperan sebagai infrastruktur transportasi besi yang sistemik.

Secara klinis, pemahaman tentang distribusi jaringan ini membantu menjelaskan variasi manifestasi gangguan metabolisme besi. Disfungsi ferroportin pada makrofag dapat menyebabkan penumpukan besi di limpa, sedangkan gangguan pada enterosit berdampak langsung pada penurunan absorpsi dan anemia. Keselarasan ekspresi ferroportin di berbagai jaringan memastikan bahwa kebutuhan metabolik tubuh dan ketersediaan besi tetap terhubung secara dinamis.

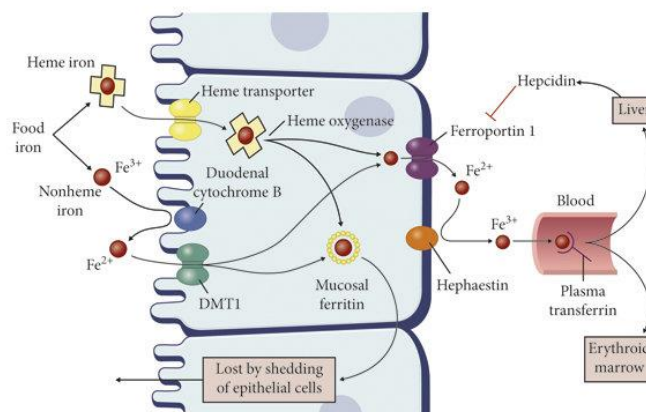
3. Mekanisme Ekspor Besi dan Peran Feroksidase

Ekspor besi dari dalam sel ke sirkulasi merupakan proses yang terkoordinasi dan melibatkan kerja sama beberapa protein. Ferroportin (FPN) bertindak sebagai saluran utama yang mengalirkan ion besi dalam bentuk fero (Fe^{2+}) dari sitosol ke ruang ekstraseluler. Proses ini terjadi melalui perubahan konformasi protein yang memungkinkan besi berpindah dari sisi dalam sel menuju sisi luar membran. Agar aliran tetap berlangsung efisien, besi yang telah keluar harus segera diproses lebih lanjut di ruang ekstraseluler.

Di sinilah peran enzim feroksidase menjadi krusial. Ferroportin tidak bekerja sendiri, melainkan bersinergi dengan hephaestin pada enterosit usus dan ceruloplasmin dalam plasma. Kedua enzim ini mengoksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} segera setelah dilepaskan dari ferroportin. Oksidasi ini penting untuk mencegah akumulasi besi bebas yang reaktif sekaligus menjaga agar proses ekspor tidak terhambat oleh penumpukan besi di sekitar membran sel.

Perubahan bentuk besi dari Fe^{2+} ke Fe^{3+} juga menentukan keberhasilan tahap berikutnya, yaitu pengikatan oleh transferrin. Protein transferrin dalam plasma hanya

memiliki afinitas tinggi terhadap bentuk feri (Fe^{3+}). Tanpa bantuan feroksidase, besi yang keluar dari sel tidak dapat segera diikat oleh transferrin dan berisiko terlibat dalam reaksi pembentukan radikal bebas atau berdifusi kembali ke dalam sel. Kondisi tersebut akan mengganggu gradien konsentrasi yang dibutuhkan untuk mempertahankan ekspor besi.



Gambar 5.3 Mekanisme penyerapan besi di duodenum (Milman, 2020)

Secara fungsional, kerja sama antara ferroportin, feroksidase, dan transferrin membentuk satu rangkaian alur distribusi besi yang efisien. Ferroportin mengeluarkan besi, feroksidase menstabilkannya secara kimiawi, dan transferrin mengangkutnya ke jaringan target seperti sumsum tulang. Gangguan pada salah satu komponen ini dapat menyebabkan retensi besi dalam jaringan meskipun mekanisme ekspor dasar masih ada, sebagaimana terlihat pada kondisi defisiensi ceruloplasmin.

Aktivitas feroksidase juga bergantung pada ketersediaan tembaga sebagai kofaktor. Oleh karena itu, defisiensi tembaga dapat menghambat oksidasi besi dan menyebabkan gambaran klinis yang menyerupai anemia defisiensi besi, meskipun cadangan besi sebenarnya cukup. Hal ini menunjukkan bahwa homeostasis besi tidak berdiri sendiri, tetapi terintegrasi dengan metabolisme logam lain

4. Mekanisme Regulasi Ferroportin oleh Hepcidin

Interaksi antara hepcidin dan ferroportin (FPN) merupakan mekanisme utama dalam pengendalian homeostasis besi. Hepcidin bertindak sebagai ligan yang berikatan dengan bagian ekstraseluler ferroportin. Ikatan ini tidak hanya menutup saluran ekspor besi secara langsung, tetapi juga memicu perubahan struktur pada ferroportin sehingga fungsinya sebagai transporter dihentikan.

Setelah hepcidin berikatan, ferroportin mengalami serangkaian perubahan di dalam sel. Protein ini diberi “tanda” molekuler melalui proses modifikasi yang mengarah pada

ubiquitinisasi, yaitu penempelan molekul ubiquitin sebagai sinyal untuk penarikan dari membran sel. Tahap ini menjadi langkah awal inaktivasi ferroportin secara permanen.

Ferroportin yang telah ditandai kemudian diinternalisasi melalui mekanisme endositosis dan dibawa masuk ke dalam vesikel sel. Berbeda dengan beberapa protein membran lain yang dapat didaur ulang kembali ke permukaan, kompleks hepcidin-ferroportin diarahkan menuju jalur degradasi.

Tahap akhir terjadi di lisosom, tempat ferroportin dipecah oleh enzim hidrolitik dalam lingkungan asam. Proses ini menghilangkan kapasitas sel untuk mengeksport besi. Seluruh rangkaian—dari pengikatan hingga degradasi—dapat berlangsung dalam hitungan jam, memungkinkan tubuh menyesuaikan kadar besi secara cepat sesuai kebutuhan.

Secara fisiologis, degradasi ferroportin menyebabkan penurunan ekspor besi dari enterosit, makrofag, dan hepatosit. Akibatnya, kadar besi serum menurun dan besi tertahan di dalam sel. Mekanisme ini bermanfaat saat infeksi karena membatasi ketersediaan besi bagi patogen. Namun, bila berlangsung kronis, seperti pada inflamasi sistemik, kondisi ini dapat menyebabkan hipoferemia dan gangguan suplai besi untuk eritropoiesis.

Pemahaman terhadap mekanisme ini membuka peluang terapi yang lebih terarah. Obat yang meniru efek hepcidin dapat digunakan untuk mengatasi kelebihan besi, sedangkan terapi yang menghambat interaksi hepcidin-ferroportin berpotensi membantu pada anemia inflamasi. Dengan menargetkan titik interaksi ini, regulasi besi dapat dimodulasi secara lebih presisi dalam praktik klinis.

Konsekuensi utama dari degradasi ferroportin oleh hepcidin adalah perubahan drastis dalam distribusi besi tubuh. Ketika ferroportin ditarik dari membran dan dihancurkan di lisosom, sel kehilangan satu-satunya jalur ekspor besi ke sirkulasi. Akibatnya, besi terakumulasi di dalam sel—terutama pada makrofag dan enterosit—sementara kadar besi plasma menurun (hipoferemia). Pada makrofag, besi hasil daur ulang hemoglobin tertahan dan disimpan dalam bentuk feritin sebagai mekanisme protektif. Secara klinis, kondisi ini menjelaskan mengapa kadar feritin dapat tinggi meskipun suplai besi ke sumsum tulang rendah, suatu keadaan yang dikenal sebagai defisiensi besi fungsional.

Penurunan ekspor besi juga menyebabkan turunnya saturasi transferrin dan berkurangnya ketersediaan besi untuk eritropoiesis. Dalam jangka pendek, hipoferemia ini bermanfaat sebagai strategi pertahanan untuk membatasi nutrisi bagi patogen. Namun bila berlangsung kronis, seperti pada inflamasi sistemik, kondisi ini menghambat hemoglobinisasi dan pematangan eritrosit, sehingga memicu anemia penyakit kronis. Mekanisme ini menegaskan bahwa keseimbangan besi tidak hanya ditentukan oleh jumlah

total cadangan, tetapi oleh kelancaran aliran besi antar kompartemen yang dikendalikan oleh poros hepcidin-ferroportin.

D. Hepcidin

1. Biosintesis dan Regulasi Dasar Hepcidin

Hepcidin adalah hormon peptida kecil yang diproduksi terutama oleh hepatosit dan berperan sebagai pengatur utama homeostasis besi sistemik. Meskipun awalnya diidentifikasi sebagai peptida antimikroba, fungsi fisiologis utamanya adalah mengendalikan distribusi besi melalui pengaturan ferroportin. Produksi hepcidin mencerminkan respons terintegrasi terhadap perubahan status besi, kebutuhan eritropoiesis, dan kondisi inflamasi.

Secara biologis, hepcidin disintesis sebagai prekursor yang kemudian diproses menjadi bentuk aktif berukuran 25 asam amino sebelum dilepaskan ke sirkulasi. Struktur aktif ini memungkinkan hepcidin berikatan langsung dengan ferroportin dan mengendalikan ekspor besi dari enterosit, makrofag, dan hepatosit. Dengan demikian, kadar hepcidin dalam darah secara langsung menentukan jumlah besi yang dapat masuk atau keluar dari sirkulasi.

Produksi hepcidin bersifat dinamis dan sensitif terhadap perubahan lingkungan internal tubuh. Ketika cadangan besi meningkat atau terjadi inflamasi, kadar hepcidin cenderung naik untuk membatasi pelepasan besi. Sebaliknya, pada kondisi anemia, hipoksia, atau peningkatan eritropoiesis, produksi hepcidin ditekan agar mobilisasi besi dapat ditingkatkan. Pola respons ini menunjukkan bahwa hepcidin bertindak sebagai penghubung antara kebutuhan metabolik dan ketersediaan besi.

Karena perannya yang sentral, regulasi hepcidin tidak terjadi secara sederhana, melainkan melibatkan beberapa jalur pensinyalan yang bekerja secara terkoordinasi di tingkat hepatosit. Jalur-jalur inilah yang memungkinkan hati “membaca” status besi sistemik, sinyal inflamasi, maupun kebutuhan sumsum tulang secara real-time.

Pembahasan selanjutnya akan menguraikan secara lebih rinci jalur-jalur molekuler yang memengaruhi ekspresi hepcidin, termasuk respons terhadap kelebihan besi, inflamasi, serta peningkatan aktivitas eritropoiesis. Dengan memahami mekanisme ini, kita dapat menelusuri bagaimana gangguan pada masing-masing jalur berkontribusi terhadap spektrum penyakit metabolisme besi.

2. Regulasi oleh Kadar Besi: Jalur BMP6/SMAD

Produksi hepcidin meningkat ketika kadar besi dalam tubuh bertambah. Mekanisme ini dikendalikan oleh jalur pensinyalan BMP, terutama melalui ligan BMP6. Saat saturasi transferrin dalam plasma meningkat, sel-sel di hati meningkatkan produksi BMP6. Ligan ini

kemudian berikatan dengan reseptornya pada hepatosit dan memicu aktivasi gen **HAMP**, sehingga produksi hepcidin meningkat untuk membatasi masuknya besi lebih lanjut ke sirkulasi.

Respons ini diperkuat oleh beberapa protein pendukung yang berfungsi sebagai sensor status besi. Hemojuvelin (**HJV**) bertindak sebagai ko-reseptor yang meningkatkan sensitivitas terhadap sinyal **BMP6**. Selain itu, protein **HFE** dan reseptor transferrin 2 (**TfR2**) membantu hati “membaca” tingkat saturasi transferrin. Kombinasi sinyal ini memastikan bahwa hepcidin diproduksi tinggi hanya ketika cadangan besi telah mencukupi atau berlebih.

Setelah reseptor **BMP** teraktivasi, sinyal diteruskan ke dalam sel melalui protein **SMAD** yang kemudian masuk ke inti sel dan merangsang transkripsi gen **HAMP**. Peningkatan hepcidin akan menekan aktivitas ferroportin sehingga ekspor besi berkurang dan kadar besi tetap terkendali. Sebaliknya, saat tubuh mengalami defisiensi besi, jalur ini dapat ditekan, salah satunya melalui aktivitas enzim **TMPRSS6** yang menurunkan sinyal **BMP**. Mekanisme timbal balik ini membentuk sistem sensor yang presisi, memungkinkan hati menyesuaikan produksi hepcidin secara real-time sesuai status besi tubuh.

Peran jalur ini terlihat jelas pada gangguan genetik metabolisme besi. Jika terjadi gangguan pada komponen jalur **BMP/SMAD**—misalnya pada **HFE** atau **HJV**—produksi hepcidin menjadi tidak memadai meskipun cadangan besi tinggi. Akibatnya, ferroportin tetap aktif dan penyerapan besi berlangsung terus-menerus, yang dapat berujung pada hemokromatosis.

3. Regulasi oleh Inflamasi: Jalur JAK/STAT3

Selain dipengaruhi oleh kadar besi, produksi hepcidin juga sangat responsif terhadap inflamasi. Pada kondisi infeksi, cedera jaringan, atau penyakit kronis, sel imun seperti makrofag melepaskan sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi. Di antara berbagai sitokin tersebut, Interleukin-6 (**IL-6**) merupakan pemicu utama peningkatan hepcidin. Respons ini dikenal sebagai bagian dari mekanisme “imunitas nutrisi”, yaitu strategi tubuh untuk menurunkan kadar besi serum agar tidak mudah dimanfaatkan oleh patogen.

Secara molekuler, **IL-6** bekerja melalui jalur pensinyalan **JAK/STAT3**. Ketika **IL-6** berikatan dengan reseptornya di hepatosit, terjadi aktivasi protein **JAK** yang kemudian mengaktifkan **STAT3**. Protein **STAT3** yang teraktivasi masuk ke inti sel dan merangsang peningkatan produksi hepcidin. Jalur ini dapat meningkatkan hepcidin secara cepat, bahkan tanpa perubahan kadar besi tubuh. Menariknya, respons inflamasi ini tetap memerlukan dukungan sinyal dasar dari jalur **BMP/SMAD** agar induksi hepcidin optimal. Artinya,

terdapat komunikasi silang antara jalur inflamasi dan jalur sensor besi. Jika salah satu sistem terganggu, respons hepcidin terhadap inflamasi juga dapat berubah.

Secara klinis, peningkatan hepcidin akibat inflamasi merupakan dasar terjadinya anemia inflamasi atau anemia penyakit kronis. Pada kondisi seperti artritis reumatoid, penyakit ginjal kronis, atau keganasan, kadar IL-6 yang tinggi secara persisten menyebabkan hepcidin terus meningkat. Akibatnya, ferroportin terdegradasi, besi terperangkap di dalam makrofag dan enterosit, serta kadar besi serum menurun. Kondisi ini disebut hipoferemia fungsional, di mana cadangan besi mungkin cukup, tetapi tidak tersedia untuk eritropoiesis.

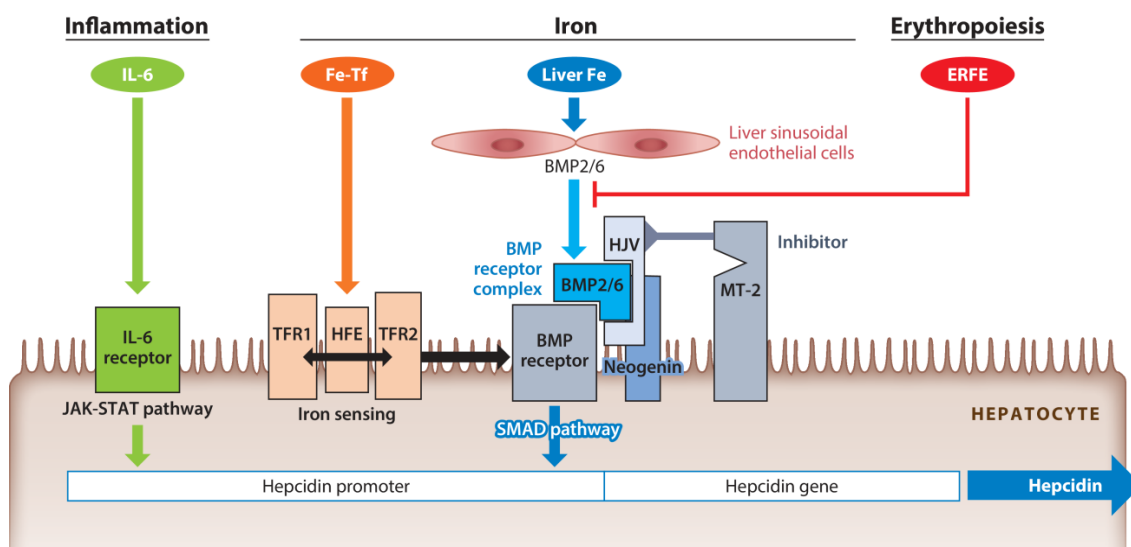
Sinyal inflamasi yang kuat bahkan dapat mengesampingkan sinyal defisiensi besi. Dalam praktik klinis, situasi ini menyulitkan pembedaan antara anemia defisiensi besi dan anemia inflamasi. Oleh karena itu, hepcidin semakin dipandang sebagai biomarker penting dalam evaluasi anemia, sekaligus menjadi target terapi melalui pendekatan yang menekan jalur IL-6 atau JAK guna memulihkan ketersediaan besi pada pasien dengan penyakit kronis.

4. Regulasi oleh Eritropoiesis

Kebutuhan besi terbesar dalam tubuh berasal dari proses eritropoiesis di sumsum tulang, yang memerlukan sekitar 20–25 mg besi setiap hari untuk sintesis hemoglobin. Karena itu, ketika aktivitas eritropoietik meningkat misalnya pada anemia atau hipoksia, tubuh harus segera menurunkan produksi hepcidin agar ketersediaan besi meningkat. Mekanisme ini memungkinkan ferroportin tetap aktif sehingga besi dari usus dan cadangan penyimpanan dapat dimobilisasi ke sirkulasi untuk mendukung pembentukan eritrosit baru.

Mediator utama dalam proses ini adalah erythroferrone (ERFE), hormon yang diproduksi oleh eritroblas sebagai respons terhadap stimulasi eritropoietin (EPO) dari ginjal. Saat kadar EPO meningkat akibat hipoksia atau anemia, produksi ERFE juga meningkat. ERFE kemudian bekerja pada hati untuk menekan produksi hepcidin dengan mengurangi aktivitas jalur BMP yang biasanya merangsang ekspresinya. Dengan demikian, “rem” terhadap mobilisasi besi dilepaskan sehingga pelepasan besi dari makrofag dan hati meningkat, serta absorpsi usus turut bertambah.

Peran jalur ini tampak jelas pada kondisi seperti anemia hemolitik atau talasemia. Pada keadaan tersebut, stimulasi eritropoiesis berlangsung terus-menerus sehingga kadar ERFE tetap tinggi dan hepcidin tertekan secara kronis. Dampaknya adalah peningkatan absorpsi besi yang berlebihan dan risiko iron overload sekunder, meskipun pasien tidak selalu menerima transfusi darah. Mekanisme ini menunjukkan bahwa regulasi oleh eritropoiesis merupakan sistem adaptif yang memprioritaskan kebutuhan produksi sel darah merah, namun dapat menjadi maladaptif bila stimulasi berlangsung berkepanjangan



Gambar 5.4 Regulasi Molekuler Hepcidin (Nemeth E and Ganz T, 2023)

E. Homeostasis Besi dalam Kehamilan

Kehamilan merupakan fase dengan peningkatan kebutuhan besi yang sangat signifikan, dengan total tambahan mencapai sekitar 1.000 mg sepanjang gestasi. Besi tersebut diperlukan untuk ekspansi massa eritrosit maternal, pembentukan dan fungsi plasenta, serta pertumbuhan dan perkembangan janin. Untuk mengakomodasi kebutuhan ini, tubuh melakukan adaptasi fisiologis yang terkoordinasi pada sistem regulasi besi. Sejak trimester kedua, terjadi penurunan progresif kadar hepcidin maternal yang memungkinkan peningkatan absorpsi besi di usus serta mobilisasi cadangan besi dari jaringan penyimpanan. Adaptasi ini memastikan tersedianya aliran besi yang memadai ke sirkulasi maternal dan mendukung peningkatan kebutuhan eritropoiesis.

Transfer besi ke janin berlangsung secara aktif melalui plasenta sebagai antarmuka fungsional antara ibu dan janin. Kompleks transferrin-besi dari sirkulasi maternal berikatan dengan reseptor transferrin pada permukaan sinsitiotrofoblas, kemudian diinternalisasi dan diproses sebelum diekspor ke sirkulasi janin. Mekanisme ini memungkinkan janin memperoleh pasokan besi secara prioritas, bahkan ketika cadangan besi ibu terbatas. Selain itu, janin memiliki sistem regulasi tersendiri yang membantu menyesuaikan jumlah besi yang ditransfer sesuai kebutuhannya. Secara keseluruhan, homeostasis besi dalam kehamilan mencerminkan keseimbangan dinamis antara kebutuhan maternal, fungsi plasenta, dan tuntutan pertumbuhan janin, yang akan dibahas lebih lanjut pada mekanisme regulasi poros FPN-hepcidin dan implikasinya terhadap strategi suplementasi besi.

1. Regulasi Hepcidin dan Ferroportin dalam Kehamilan

Pada kehamilan fisiologis normal, regulasi besi mengalami pergeseran prioritas menuju pemenuhan kebutuhan eritropoiesis dan pertumbuhan janin. Salah satu mekanisme kunci adalah penekanan hepcidin maternal, yang sebagian dimediasi oleh peningkatan aktivitas eritropoietik dan produksi erythroferrone (ERFE) dari prekursor eritroid. ERFE bertindak sebagai sinyal dari sumsum tulang ke hati untuk menurunkan produksi hepcidin, sehingga ferroportin pada enterosit dan makrofag tetap aktif. Dengan demikian, absorpsi besi dari diet meningkat dan cadangan besi dapat dimobilisasi secara efisien ke sirkulasi. Dalam kondisi ini, poros regulasi bekerja selaras: kebutuhan eritropoiesis meningkat, hepcidin ditekan, dan aliran besi sistemik terbuka untuk mendukung ibu dan janin.

Namun, pada kehamilan yang disertai obesitas atau komplikasi seperti preeklampsia, keseimbangan regulasi ini terganggu. Obesitas maternal ditandai oleh inflamasi kronis derajat rendah, di mana jaringan adiposa menghasilkan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) secara persisten. IL-6 mengaktivasi jalur JAK/STAT3 di hepatosit dan merangsang peningkatan produksi hepcidin. Akibatnya, meskipun kebutuhan eritropoiesis meningkat, kadar hepcidin tetap tinggi secara patologis. Hiperhepcidinemia ini mempercepat degradasi ferroportin pada enterosit dan makrofag, sehingga absorpsi besi dari usus menurun dan besi terperangkap dalam jaringan penyimpanan. Secara klinis, keadaan ini menciptakan defisiensi besi fungsional: cadangan besi mungkin ada, tetapi tidak tersedia bagi eritropoiesis maternal maupun transfer plasenta. Dampaknya, janin berisiko mengalami gangguan pasokan besi dan pertumbuhan, meskipun asupan besi ibu secara kuantitatif mencukupi.

2. Strategi Suplementasi Besi dan Efek Samping

Suplementasi besi merupakan bagian integral dari pelayanan antenatal, namun keberhasilannya tidak hanya ditentukan oleh jumlah dosis, melainkan oleh dinamika regulasi hepcidin. Pemberian besi oral dosis tinggi secara harian—misalnya ≥ 60 mg besi elemental, dapat memicu peningkatan kadar hepcidin dalam 6–24 jam setelah konsumsi. Lonjakan ini, yang dikenal sebagai acute hepcidin spike, bersifat adaptif karena tubuh berusaha membatasi masuknya besi berlebih. Namun secara klinis, peningkatan hepcidin tersebut justru menurunkan absorpsi dosis berikutnya dengan cara menekan aktivitas ferroportin pada enterosit. Akibatnya, pemberian dosis tinggi setiap hari tidak selalu meningkatkan efisiensi penyerapan, bahkan dapat menurunkannya.

Tantangan menjadi lebih kompleks pada kehamilan dengan komponen inflamasi, seperti obesitas atau preeklampsia. Pada kondisi ini, kadar hepcidin basal sudah tinggi akibat stimulasi sitokin proinflamasi, sehingga bioavailabilitas besi oral menurun sejak awal. Besi

yang tidak terserap akan tertahan di lumen usus, mengalami oksidasi, dan berinteraksi dengan mikrobiota usus. Proses ini sering memicu efek samping gastrointestinal seperti mual, konstipasi, rasa tidak nyaman epigastrium, dan perubahan pola defekasi. Efek samping tersebut berkontribusi signifikan terhadap rendahnya kepatuhan ibu hamil dalam mengonsumsi suplemen secara teratur.

Berdasarkan pemahaman kinetika hepcidin, pendekatan suplementasi modern mulai bergeser ke strategi yang lebih rasional dan individual. Skema dosis intermiten (misalnya setiap dua hari) memberikan waktu bagi kadar hepcidin untuk kembali ke garis dasar sebelum dosis berikutnya, sehingga meningkatkan fraksi besi yang dapat diserap. Pada kondisi inflamasi berat atau gangguan absorpsi, terapi besi intravena dapat dipertimbangkan karena memintas hambatan usus dan langsung meningkatkan cadangan besi sistemik. Selain itu, evaluasi biomarker, termasuk feritin dan, bila tersedia, kadar hepcidin dapat membantu menentukan respons terhadap terapi dan memilih pendekatan yang paling efektif. Dengan strategi yang lebih presisi, suplementasi besi dalam kehamilan dapat dioptimalkan untuk memaksimalkan manfaat sekaligus meminimalkan efek samping.

F. Implikasi Klinis

1. Interpretasi Laboratorium dan Biomarker Poros Hepcidin-Ferroportin

Pemahaman mengenai poros hepcidin-ferroportin memberikan kerangka interpretasi baru terhadap pemeriksaan laboratorium besi. Parameter klasik seperti besi serum, Total Iron Binding Capacity (TIBC), saturasi transferrin, dan feritin serum tidak lagi dipandang sebagai indikator terpisah, melainkan sebagai refleksi hilir dari dinamika regulasi hepcidin di hati dan kepadatan ferroportin pada membran sel. Dengan kata lain, pola laboratorium mencerminkan apakah “gerbang” ekspor besi sedang terbuka atau tertutup. Pendekatan ini memungkinkan klinisi mengaitkan angka biokimia dengan mekanisme molekuler yang telah dibahas pada bab sebelumnya.

Pada kondisi peningkatan hepcidin, seperti inflamasi kronis, pola laboratorium menunjukkan penurunan besi serum dan saturasi transferrin (<20%), sementara kadar feritin tetap normal atau meningkat. Pola ini mencerminkan defisiensi besi fungsional, yaitu keadaan di mana cadangan besi tersedia namun tidak dapat dimobilisasi secara adekuat untuk eritropoiesis. Dengan demikian, interpretasi biomarker harus mempertimbangkan status regulasi hepcidin, bukan hanya jumlah cadangan besi total.

Perkembangan teknologi laboratorium memungkinkan pengukuran kadar hepcidin serum secara langsung melalui metode immunoassay atau mass spectrometry. Meskipun

belum menjadi pemeriksaan rutin di semua fasilitas, kadar hepcidin memberikan nilai diagnostik tambahan yang signifikan. Hepcidin rendah pada pasien anemia menunjukkan bahwa jalur absorpsi usus masih aktif dan terapi besi oral kemungkinan efektif. Sebaliknya, hepcidin tinggi mengindikasikan hambatan absorpsi dan potensi resistensi terhadap suplementasi oral, sehingga memerlukan strategi alternatif. Dengan demikian, hepcidin berperan sebagai biomarker prediktif respons terapi.

Selain parameter sirkulasi, indeks eritrosit modern seperti Reticulocyte Hemoglobin Content (CHr) dan persentase sel hipokromik memberikan gambaran langsung mengenai ketersediaan besi di sumsum tulang. Parameter ini mencerminkan kecukupan pasokan besi untuk hemoglobinisasi dalam waktu nyata, sehingga lebih sensitif dalam mendeteksi defisiensi besi fungsional dibandingkan feritin saja. Kombinasi antara profil besi konvensional, kadar hepcidin, dan indikator eritropoiesis membentuk pendekatan diagnostik komprehensif yang sejalan dengan konsep regulasi poros hepcidin-ferroportin. Dengan kerangka ini, interpretasi laboratorium tidak hanya menegakkan diagnosis, tetapi juga mengarahkan keputusan terapi secara lebih presisi dan individual.

2. Spektrum Klinis Disregulasi Poros Hepcidin-Ferroportin

Gangguan pada poros hepcidin-ferroportin membentuk suatu spektrum klinis yang bergerak di antara dua kutub ekstrem: defisiensi hepcidin yang menyebabkan kelebihan besi sistemik, dan kelebihan hepcidin yang menyebabkan sekuestrasi besi serta kegagalan eritropoiesis. Kedua kondisi ini merepresentasikan kegagalan tubuh dalam menjaga keseimbangan antara ekspor dan retensi besi. Perbedaan kadar hepcidin akan menentukan arah distribusi besi di dalam tubuh, apakah mengalir bebas ke sirkulasi dan membebani organ parenkim, atau justru terkunci di dalam makrofag dan tidak tersedia bagi sumsum tulang.

1) Defisiensi Hepcidin (Hemokromatosis Herediter)

Pada kondisi defisiensi hepcidin, baik akibat gangguan genetik maupun regulasi yang tidak adekuat, ferroportin tetap aktif secara persisten. Enterosit terus mengekspor besi hasil absorpsi diet, sementara makrofag secara kontinu memompa besi hasil daur ulang eritrosit ke dalam sirkulasi. Akibatnya, saturasi transferrin meningkat secara signifikan, bahkan melampaui kapasitas pengikatan normal, sehingga muncul fraksi besi non-transferrin (Non-Transferrin Bound Iron/NTBI) yang bersifat sangat reaktif.

Pola distribusi besi pada kondisi ini khas: makrofag relatif tidak mengalami penumpukan karena ekspor besi tetap aktif, sedangkan sel parenkim, terutama hepatosit, kardiomyosit, dan sel pancreas mengalami pemuatan besi progresif. Akumulasi ini memicu

stres oksidatif, fibrosis hati, kardiomiopati, gangguan endokrin, dan pada tahap lanjut dapat menyebabkan sirosis atau gagal jantung. Secara laboratorik, gambaran yang menonjol adalah saturasi transferrin tinggi (>45–50%) disertai peningkatan feritin yang mencerminkan beban besi total tubuh.

2) Kelebihan Hpcidin (Anemia Inflamasi)

Sebaliknya, pada kondisi kelebihan hpcidin yang persisten—seperti pada inflamasi kronis—ferroportin mengalami degradasi masif. Ekspor besi dari enterosit dan makrofag terhenti, sehingga terjadi sekuestrasi besi intraseluler. Dalam keadaan ini, tubuh sebenarnya memiliki cadangan besi yang cukup atau bahkan meningkat, tetapi besi tersebut tidak dapat dimobilisasi untuk mendukung eritropoiesis.

Distribusi besi pada anemia inflamasi menunjukkan pola yang berlawanan dengan hemokromatosis. Makrofag menjadi kompartemen utama penumpukan besi, sedangkan sel parenkim relatif terlindungi dari kelebihan beban. Sumsum tulang mengalami “kelaparan besi” meskipun cadangan tubuh memadai, sehingga terjadi gangguan hemoglobinisasi dan anemia normositik atau mikrositik ringan. Secara laboratorik, tampak hipoferemia dengan saturasi transferrin rendah (<20%) namun feritin normal atau meningkat sebagai refleksi respons fase akut dan retensi besi.

3) Konsekuensi Sistemik dan Korelasi Biomarker

Perbedaan arah distribusi besi inilah yang menentukan konsekuensi organ sistemik. Pada defisiensi hpcidin, kerusakan terutama terjadi akibat deposisi besi parenkim dan toksisitas oksidatif. Pada kelebihan hpcidin, gangguan utama adalah kegagalan hematopoiesis akibat blokade aliran besi ke sumsum tulang. Korelasi antara pola klinis dan biomarker menjadi sangat penting: saturasi transferrin tinggi dan feritin tinggi mengarah pada iron overload, sedangkan saturasi rendah dengan feritin tinggi mengarah pada sekuestrasi akibat inflamasi.

Dengan memahami bahwa kedua kondisi ini berada pada kutub yang berlawanan dari poros regulasi yang sama, klinisi dapat menafsirkan data laboratorium secara lebih kontekstual dan menentukan strategi intervensi yang sesuai. Spektrum ini menegaskan bahwa gangguan homeostasis besi bukan semata masalah jumlah besi total, melainkan masalah distribusi dan regulasi aliran besi yang dimediasi oleh hpcidin dan ferroportin.

3. Strategi Terapeutik Berbasis Mekanisme

Pemahaman mengenai poros hpcidin-ferroportin menggeser pendekatan terapi gangguan besi dari sekadar koreksi angka hemoglobin menjadi intervensi yang berbasis mekanisme. Prinsip dasarnya adalah sederhana namun fundamental: terapi harus

disesuaikan dengan arah gangguan regulasi. Pada satu sisi spektrum terdapat kondisi dengan defisiensi hepcidin yang menyebabkan kelebihan besi sistemik; pada sisi lain terdapat keadaan hiperhepcidinemia yang menghambat mobilisasi besi dan memicu anemia fungsional. Dengan memahami titik gangguan ini, strategi intervensi dapat diarahkan secara lebih presisi.

1) Intervensi pada Defisiensi Hepcidin dan Iron Overload

Pada kondisi seperti hemokromatosis herediter, masalah utama adalah tidak adanya “rem” fisiologis terhadap ferroportin. Absorpsi usus dan pelepasan besi dari makrofag berlangsung terus-menerus sehingga terjadi akumulasi besi pada organ parenkim. Tujuan terapi pada kutub ini adalah menurunkan beban besi total dan mencegah kerusakan organ akibat stres oksidatif.

Pendekatan standar adalah flebotomi terapeutik, yaitu pengeluaran darah secara berkala untuk mengurangi cadangan besi. Setiap kali darah dikeluarkan, tubuh akan menggunakan simpanan besi untuk membentuk eritrosit baru, sehingga beban besi perlahan menurun. Pada kondisi tertentu, terutama bila flebotomi tidak memungkinkan, digunakan agen pengkelat besi yang mengikat besi bebas agar dapat dieliminasi melalui urin atau feses.

2) Intervensi pada Hiperhepcidinemia dan Anemia Inflamasi

Pada anemia inflamasi, permasalahan utama bukan kekurangan besi total, melainkan hambatan aliran besi akibat degradasi ferroportin yang dipicu hepcidin tinggi. Besi terakumulasi di makrofag dan tidak tersedia untuk eritropoiesis. Dalam konteks ini, suplementasi besi oral sering tidak efektif karena jalur ekspor pada enterosit tertutup.

Strategi terapi pada kutub ini menitikberatkan pada pengendalian inflamasi sebagai akar masalah. Penurunan aktivitas sitokin proinflamasi akan menurunkan produksi hepcidin dan memulihkan mobilisasi besi. Pada kasus dengan kebutuhan klinis mendesak, pemberian besi intravena dapat dipertimbangkan karena memintas hambatan absorpsi usus dan meningkatkan cadangan sistemik secara langsung. Penelitian juga mengarah pada pengembangan inhibitor hepcidin atau modulator jalur inflamasi sebagai terapi target untuk memulihkan fungsi ferroportin.

3) Rasionalisasi Suplementasi Besi dalam Praktik Klinis

Dalam praktik kebidanan, keperawatan, dan pelayanan primer, suplementasi besi tetap menjadi intervensi yang paling sering digunakan. Namun efektivitasnya sangat bergantung pada status regulasi hepcidin. Ketika hepcidin rendah, ferroportin pada enterosit terbuka dan absorpsi besi oral berlangsung optimal. Sebaliknya, bila hepcidin tinggi—misalnya pada

kondisi inflamasi—besi oral yang diberikan tidak terserap secara efisien dan berisiko menimbulkan efek samping gastrointestinal.

Pendekatan berbasis kinetika hepcidin menunjukkan bahwa pemberian dosis moderat atau intermiten dapat meningkatkan efisiensi absorpsi dibandingkan dosis tinggi harian. Evaluasi biomarker seperti feritin, saturasi transferrin, serta indikator eritropoiesis membantu menentukan apakah pasien memerlukan besi oral, intravena, atau intervensi lain. Dengan demikian, strategi terapeutik modern tidak lagi hanya berfokus pada peningkatan asupan besi, tetapi pada pengaturan aliran besi sesuai mekanisme fisiologis yang mendasarinya.

Secara keseluruhan, integrasi antara mekanisme molekuler dan keputusan klinis memungkinkan manajemen gangguan besi yang lebih individual, rasional, dan aman. Pendekatan ini menegaskan bahwa keberhasilan terapi tidak semata ditentukan oleh jumlah besi yang diberikan atau dikeluarkan, melainkan oleh kemampuan kita mengoreksi ketidakseimbangan pada poros hepcidin-ferroportin yang mengatur distribusi besi dalam tubuh.

Referensi

- Clara, C. (2026). Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>
- Clara Camaschella, Antonella Nai, & Laura Silvestri. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2 SE-Centenary Review), 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- Drakesmith, H., Nemeth, E., & Ganz, T. (2015). Ironing out Ferroportin. *Cell Metabolism*, 22(5), 777–787. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.006>
- Ferrari, F., Carini, M., Zanella, I., Treglia, G., Luglio, G., Bresciani, R., & Biasiotto, G. (2024). Potential Diagnostic Role of Hepcidin in Anemic Patients Affected by Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040375>
- Ganz, T. (2005). Cellular iron: Ferroportin is the only way out. *Cell Metabolism*, 1(3), 155–157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.02.005>
- Ganz, T. (2020). The role of hepcidin in fetal iron homeostasis. *Blood*, 136(13), 1474–1475. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007382>

- Gao, G., Li, J., Zhang, Y., & Chang, Y.-Z. (2019). Cellular Iron Metabolism and Regulation BT - Brain Iron Metabolism and CNS Diseases. In Y.-Z. Chang (Ed.), *Brain Iron Metabolism and CNS Diseases* (pp. 21-32). Springer Singapore.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5_2
- Katsarou, A., & Pantopoulos, K. (2020). Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 75, 100866.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100866>
- Liver, E. A. for the S. of the, Zoller, H., Schaefer, B., Vanclooster, A., Griffiths, B., Bardou-Jacquet, E., Corradini, E., Porto, G., Ryan, J., & Cornberg, M. (2022). EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*, 77(2), 479-502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>
- Milman, N. T. (2020). A Review of Nutrients and Compounds , Which Promote or Inhibit Intestinal Iron Absorption : Making a Platform for Dietary Measures That Can Reduce Iron Uptake in Patients with Genetic Haemochromatosis. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7373498>
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2021). Hecpidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12).
<https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
- Nemeth, E., & Ganz, T. (2023). Hecpidin and Iron in Health and Disease. *Annual Review of Medicine*, 74(Volume 74, 2023), 261-277.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>
- Polizzi, A. (2026). Recent Advances in Research on Iron Metabolism, Ferritin, and Hecpidin. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2).
<https://doi.org/10.3390/ijms27020906>
- Raut, A. K., & Hiwale., K. M. (2022). Iron deficiency anemia in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 34(2), 69-76.
<https://doi.org/10.7759/cureus.28918> Received
- Roemhild, K., von Maltzahn, F., Weiskirchen, R., Knüchel, R., von Stillfried, S., & Lammers, T. (2021). Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 42(8), 640-656.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.05.001>

- Ru, Q., Li, Y., Chen, L., Wu, Y., Min, J., & Wang, F. (2024). Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 271. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01969-z>
- Rusch, J. A., van der Westhuizen, D. J., Gill, R. S., & Louw, V. J. (2023). Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 37(4), 451–467. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpa.2023.11.001>
- Sagar, P., Angmo, S., Sandhir, R., Rishi, V., Yadav, H., & Singhal, N. K. (2021). Effect of hepcidin antagonists on anemia during inflammatory disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 226, 107877. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107877>
- Sandnes, M., & Reikvam, H. (2024). Hepcidin as a therapeutic target in iron overload. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 28(12), 1039–1046. <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2443081>
- Semenova, Y., Bjørklund, G., Butnariu, M., & Peana, M. (2024). Iron-related Biomarkers in the Diagnosis and Management of Iron Disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 31(27), 4233–4248. <https://doi.org/10.2174/0109298673263003231228060800>
- Sohal, A., & Kowdley, K. V. (2024). A Review of New Concepts in Iron Overload. *Gastroenterology & Hepatology*, 20(2), 98–107.
- Tomas, G. (2019). Anemia of Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148–1157. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1804281>
- Vogt, A.-C. S., Arsiwala, T., Mohsen, M., Vogel, M., Manolova, V., & Bachmann, M. F. (2021). On Iron Metabolism and Its Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094591>
- Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
- Zhong, M., Wang, Y., Min, J., & Wang, F. (2025). Iron metabolism and ferroptosis in human health and disease. *BMC Biology*, 23(1), 263. <https://doi.org/10.1186/s12915-025-02378-6>