



Anemia Penyakit Kronis

**Jessica Novia Hadiyanto,* Margareth Gracia,*
Alius Cahyadi,** Mario Steffanus****

**Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UNIKA Atma Jaya*

***Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UNIKA Atma Jaya/
Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta*

Abstrak

Anemia sering dijumpai pada pasien dengan penyakit kronis dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari pasien. Prevalensi anemia penyakit kronis terdapat pada urutan kedua tersering setelah anemia defisiensi besi. Anemia penyakit kronis sering terjadi bersamaan dengan anemia defisiensi besi dan keduanya memberikan gambaran penurunan besi dalam serum. Namun, kedua jenis anemia ini perlu dibedakan karena terdapat perbedaan patogenesis dan tata laksana keduanya. Beberapa parameter besi lain perlu diperiksa untuk membedakannya. Terapi utama pada anemia penyakit kronis adalah dengan mengatasi penyakit yang mendasari.

Kata kunci: anemia, penyakit kronis

Korespondensi: Jessica Novia Hadiyanto
Email: odiliajessicanovia@gmail.com

Anemia of Chronic Disease

Jessica Novia Hadiyanto,* Margareth Gracia,*
 Alius Cahyadi,** Mario Steffanus**

*School of Medicine and Health Sciences, Atma Jaya Catholic University of Indonesia

**Department of Internal Medicine, School of Medicine and Health Sciences

Atma Jaya Catholic University of Indonesia/ Atma Jaya Hospital, Jakarta

Abstract

Anemia is commonly found in patients with chronic diseases and causing increased in morbidity and mortality. The prevalence of anemia of chronic disease is the second highest after iron deficiency anemia. Anemia of chronic disease oftenly occurs with iron deficiency anemia therefore both of them showed low in serum iron level. However, we should differentiate these two kinds of anemia in order to give the specific treatment. Some iron parameters have to be extracted to differentiate them. The main management for anemia of chronic disease is to treat the underlying causes.

Key words: anemia, chonic disease

Pendahuluan

Anemia penyakit kronis (APK) merupakan anemia dengan prevalensi tersering kedua setelah anemia defisiensi besi.¹ Anemia jenis ini dapat terjadi pada semua usia, terutama mereka yang memiliki penyakit kronis.^{2,3} APK dapat terjadi dalam beberapa derajat yaitu ringan, sedang, dan berat. Penyebab utama APK belum diketahui dengan pasti namun beberapa penyebab APK yang mungkin antara lain peradangan kronis, infeksi kronis, trauma, dan penyakit keganasan.⁴ Beberapa kondisi yang sering terjadi bersamaan dengan anemia penyakit kronis terlampir pada Tabel 1.

Tabel 1. Penyebab Anemia Penyakit Kronis⁵

Penyakit penyerta	Prevalensi (%)
Infeksi kronis	18-95
• Infeksi virus (termasuk HIV)	
• Bakteri	
• Parasit	
• Jamur	
Penyakit Keganasan	30-77
• Hematologi	
• Tumor solid	
Autoimun	8-71
• Arthritis rematoid	
• Lupus eritematosus sistemik dan penyakit jaringan penyambung lainnya	
• Vaskulitis	
• Sarkoidosis	
Rejeksi kronis setelah transplantasi organ solid	8-70
Penyakit ginjal kronis dan inflamasi kronis	23-50

Patofisiologi

APK disebabkan oleh terganggunya fungsi sel darah merah akibat ketidakmampuan penggunaan besi dengan efisien. Selain itu, tubuh juga tidak mampu merespon eritropoietin (EPO) secara normal. EPO adalah hormon yang disekresikan oleh ginjal untuk menstimulasi pembentukan sel darah merah oleh sumsum tulang. Seiring berjalannya waktu, kejadian ini menyebabkan jumlah sel darah merah lebih rendah dari nilai normalnya.²

Respon sistem imun dalam tubuh terhadap infeksi/inflamasi adalah mengeluarkan sitokin. Sitokin membantu memulihkan tubuh dan memberikan pertahanan melawan infeksi. Sitokin yang dihasilkan dari proses infeksi/inflamasi tersebut memicu terjadinya perubahan pola distribusi besi.³ Namun, sitokin juga dapat mengganggu kemampuan penyerapan dan penggunaan besi oleh sel darah merah. Inflammatory Bowel Disease (IBD), termasuk penyakit Chron, juga dapat menyebabkan hipoferemia karena gangguan penyerapan besi dan perdarahan pada saluran cerna.

Pada penyakit keganasan (kanker) juga terjadi seperti pada keadaan infeksi dimana adanya pengeluaran sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α)). Anemia juga dapat diperburuk dengan adanya invasi sel-sel kanker ke sumsum tulang atau akibat terapi kanker (baik kemoterapi atau radioterapi).^{2,5}

Inflamasi yang disebabkan oleh infeksi, penyakit autoimun, dan kanker menstimulasi pembentukan sitokin seperti interferon, IL-1,

IL-6, serta sitokin lainnya yang terbukti dapat memicu terjadinya peningkatan produksi hepsidin. Hepsidin ini dapat mengurangi fungsi dari ferroportin pada enterosit dan makrofag duodenum sehingga mengganggu penyerapan besi dari duodenum dan menyebabkan besi sulit dilepas dari sistem retikuloendotelial sehingga terjadi defisiensi besi relatif.^{3,5}

Disregulasi Homeostasis Besi

Saat proses awal inflamasi, terjadi induksi fase akut oleh makrofag sehingga melepaskan sitokin inflamasi berupa TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8.⁵ IL-1 menyebabkan absorpsi besi berkurang karena menekan eritropoiesis. Selain itu, IL-1 juga berfungsi mengaktifkan sel monosit dan makrofag yang meningkatkan ambilan serum besi.^{5,6} Adanya TNF- α yang juga berasal dari makrofag yang memberikan dampak sama yaitu menekan eritropoiesis melalui penghambatan eritropoietin. IL-6 menyebabkan hipoferemia dengan menghambat pembebasan cadangan besi jaringan ke dalam darah dan memicu pengeluaran hepsidin pada hati yang menghambat penyerapan besi di duodenum.^{7,8}

Pemendekan Masa Hidup Eritrosit

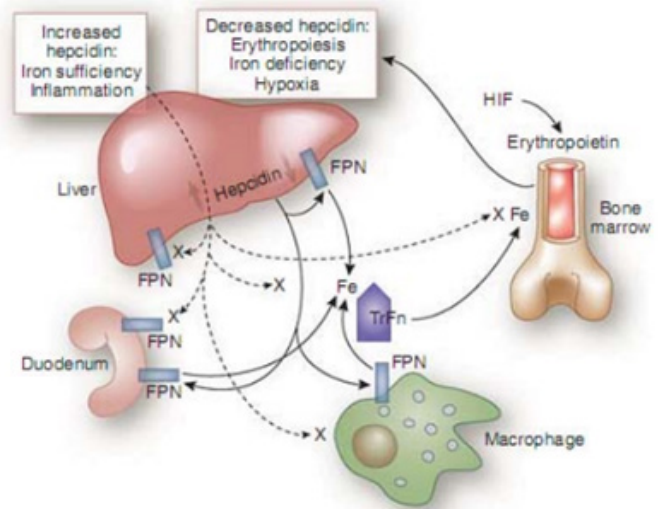
Pemendekan masa hidup eritrosit terjadi karena aktivasi makrofag yang memfagositosis eritrosit lebih dini. Sitokin berlebih pada anemia penyakit kronis menyebabkan sekuestrasi makrofag, peningkatan fagositosis makrofag, dan filter limpa menjadi kurang toleran terhadap kerusakan minor eritrosit. Hal ini ditandai dengan ditemukannya retikulosit dalam jumlah besar. Keterlibatan faktor ekstrinsik seperti toksin bakteri dan agen farmakologi belum diketahui.⁵

Gangguan Proliferasi Sel Progenitor Eritroid

Kegagalan proliferasi sel progenitor eritroid terutama diakibatkan oleh efek inhibisi Interferon- γ (IFN- γ). IFN- γ berhubungan langsung dengan beratnya anemia. Kadar TNF- α yang dihasilkan oleh makrofag aktif akan menekan eritropoiesis pada pembentukan Burst Forming Unit-Erythroid (BFU-E) dan Colony Forming Unit - Erythroid (CFU-E). IL-1 akan menekan CFU-E pada kultur sumsum tulang manusia. Selain itu, sitokin seperti Nitric Oxide (NO) yang diproduksi oleh makrofag bersifat toksik terhadap sel progenitor.⁵

Gangguan Respon Eritropoietin

Resistensi respon eritropoietin sering dijumpai pada pasien dengan kadar eritropoietin yang tinggi dan pada kadar hemoglobin yang rendah. Penurunan produksi eritropoietin disebabkan oleh efek inhibisi sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 yang diperantarai oleh GATA-1 pada promoter eritropoietin.⁹ Eritropoietin memiliki peran tidak langsung terhadap homeostasis besi. Penelitian menunjukkan bahwa Hypoxia Inducible Factor (HIF) - 1 α , suatu faktor transkripsi heterodimer yang juga memperantarai tingkat ekspresi eritropoietin, berkontribusi menghambat produksi hepsidin. HIF-1 α diduga menekan ekspresi hepsidin secara tidak langsung dengan menurunkan induksi hepsidin termediasi Bone Morphogenetic Protein (BMP) dan/atau induksi hepsidin termediasi hemokromatosis (HFE)/ Transferrin Receptor 2 (TFR2).^{10,11}



Gambar 1. Regulasi hepsidin¹²

Evaluasi Laboratorium

Status Besi

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan untuk pemeriksaan anemia dapat dilihat pada tabel 2. Anemia pada penyakit kronis merupakan anemia normositik normokrom yang harus dibedakan dari anemia defisiensi besi (Tabel 3).^{5,14}

Tabel 2. Indikator Pemeriksaan untuk Anemia¹³

Storage Pool	Plasma Pool	Red Blood Cell Pool
Pewarnaan Besi	Serum Besi	Reseptor transferrin
Serum Ferritin	TIBC	Protoporfirin
	Saturasi transferrin	MCV, MCH, MCHC
		Luas distribusi eritrosit
		Hemoglobin, Hematokrit

Tabel 3. Perbandingan Data Laboratorium Anemia Penyakit Kronis dan Anemia Defisiensi Besi¹⁴

	Anemia Penyakit Kronis	Anemia Defisiensi Besi	Kombinasi
Hemoglobin	± 9 g/dl	Bervariasi	Bervariasi
MCV dan MCH	Normal/ rendah	Selalu rendah	Selalu rendah
Serum besi	Rendah	Rendah	Rendah
KIBT/TIBC	Normal/ rendah	Selalu tinggi	Bervariasi
Ferritin	>25 atau sering >59	<12	Sering <12
Besi sumsum tulang	Normal/ tinggi	Kosong	Kosong
Sideroblas	Kurang	Sangat kurang	Sangat kurang
Respon besi	Tak ada	Baik	Sebagian
Reseptor transferrin	Meningkat	Meningkat	Meningkat

KIBT: Kapasitas Ikat Besi Total.

1. Serum besi dan saturasi transferrin

Konsentrasi serum besi dan saturasi transferrin yang menurun menunjukkan defisiensi besi absolut pada anemia defisiensi besi sedangkan hipoferemia karena retensi pada sistem retikulo-endotelial ditemukan pada anemia defisiensi besi relatif. Pada anemia penyakit kronis, penurunan saturasi transferrin disebabkan karena penurunan serum besi sedangkan pada anemia defisiensi besi disebabkan karena konsentrasi transporter transferrin meningkat.⁵

2. Pengukuran kadar besi sumsum tulang

Pemeriksaan cadangan besi sumsum tulang merupakan standar baku untuk membedakan anemia defisiensi besi dengan anemia penyakit kronis. Pada anemia defisiensi besi, cadangan besi akan sangat berkurang berbeda dengan anemia penyakit kronis yang meningkat. Teknik pemeriksaan ini jarang dilakukan dalam praktek sehari-hari karena bersifat invasif.¹⁵

3. Ferritin

Ferritin merupakan cadangan besi dalam jaringan. Pemeriksaan kadar serum ferritin rutin dilakukan untuk menentukan diagnosis defisiensi besi karena pemeriksaan ini merupakan indikator paling dini pada keadaan bila cadangan besi menurun. Akan tetapi, pada keadaan inflamasi atau infeksi, kadarnya dapat meningkat sehingga dapat mengganggu interpretasi keadaan sesungguhnya.¹⁷

4. Reseptor transferrin

Reseptor ini diekspresikan pada permukaan sel yang memerlukan besi dan bertindak

sebagai molekul pembawa besi. Reseptor ini merupakan parameter untuk mengukur kegiatan eritropoiesis.¹⁸

5. Indeks sTfR-F (Log Ferritin/Reseptor-Transferrin)

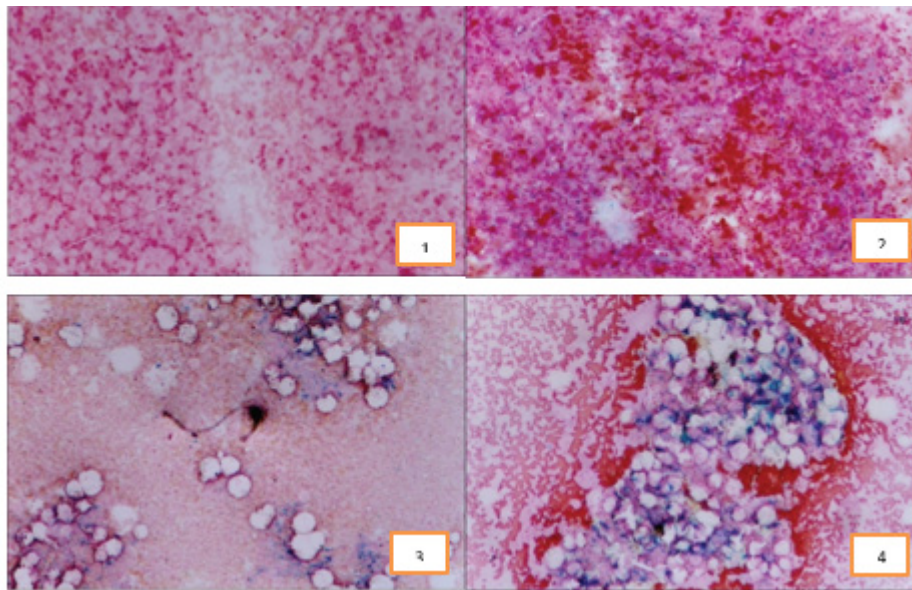
Ferritin menggambarkan cadangan besi dalam jaringan sedangkan reseptor transferrin menggambarkan bagian fungsional besi. Perhitungan rasio kadar ferritin dan reseptor transferrin yang dihitung dengan menggunakan indeks Soluble transferrin receptor-ferritin (sTfR-F) dapat dipertimbangkan sebagai salah satu metode untuk membedakan anemia defisiensi besi dan anemia penyakit kronis.¹⁸ Penelitian menunjukkan perbedaan bermakna dan peningkatan sensitivitas dan spesivitas dalam diagnosis defisiensi zat besi. Nilai rujukan rata-rata untuk indeks sTfR-F adalah 0,5–1,2 mg/dL untuk laki-laki dan 0,5–1,8 mg/dL untuk perempuan.²⁰

6. Eritropoietin

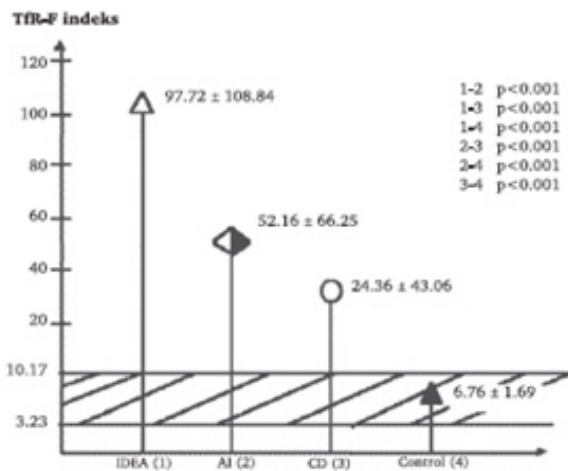
Pengukuran level eritropoietin hanya berguna untuk pasien anemia dengan level hemoglobin <10g/dL. Pengukuran level eritropoietin ini digunakan untuk mengetahui respon dari tata laksana anemia menggunakan agen eritropoietin.⁵

Tata Laksana

Anemia penyakit kronis biasanya merupakan komplikasi dari suatu penyakit kronis. Tujuan dari tata laksana APK adalah memperbaiki penyakit kronis yang mendasarinya. Penanganan awal dari anemia penyakit kronis hanya bertujuan untuk meningkatkan kadar hemoglobin melalui transfusi darah atau pemberian zat besi.



Gambar 2. Derajat apusan cadangan besi sumsum tulang 0: tidak ada besi [1], 1+: partikel kecil besi tampak di reticulum pada pemberian minyak emersi [2], 2+: partikel kecil besi tampak pada lapang pandang kecil mikroskop, 3+: beberapa butiran kecil menyebar di sumsum tulang [3], 4+: butiran besar bergabung menjadi gumpalan kecil [4], 5+: gabungan gumpalan kecil menjadi gumpalan padat, 6+: gumpalan padat yang sangat besar menutupi detail sumsum tulang.¹⁶



Keterangan:

- IDEA : Anemia defisiensi besi
- AI : Defisiensi besi dengan inflamasi akut
- CD : Anemia dengan penyakit kronis

Gambar 3. Rata-rata Indeks sTfR-F dan korelasi di antara kelompok penelitian.²¹

Namun, saat ini tata laksana berubah sesuai dengan penyakit sistemik yang mendasarinya. Berikut adalah tata laksana yang dapat dipertimbangkan pada anemia penyakit kronis.^{5,22}

a. Tata Laksana Rasional

Tata laksana rasional pada anemia penyakit kronis berdasarkan dua hal, yaitu (1) Anemia dapat

memburuk sehingga membutuhkan kompensasi dari peningkatan curah jantung untuk mempertahankan hantaran oksigen ke seluruh tubuh dan (2) Anemia menunjukkan prognosis buruk, terlebih pada pasien usia lanjut dengan faktor risiko (penyakit arteri koroner, penyakit paru, gagal ginjal kronis).^{5,23} Kadar Hb ≤ 8 g/dL pada pasien penyakit ginjal kronis dan menjalani hemodialisis menunjukkan adanya peningkatan 2 kali risiko kematian jika dibandingkan dengan pasien dengan kadar Hb 10–11 g/dL.²⁰ Pasien dengan kadar Hb >10 g/dL menunjukkan adanya perbaikan angka kehidupan dan juga hasil terapi yang baik.^{24,25}

b. Tata Laksana Pilihan

Transfusi

Terapi transfusi diberikan untuk intervensi yang cepat dan efektif, terutama pada anemia yang mengancam jiwa (Hb <6,5 g/dL). Tidak ada batasan kadar hemoglobin yang pasti sebagai indikasi pemberian transfusi tetapi sebaiknya kadar hemoglobin pasien dipertahankan pada 10-11 g/dL. Walaupun transfusi dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup, transfusi juga dapat meningkatkan risiko kegagalan multi-organ dan

angka mortalitas pada pasien kritis. Transfusi darah jangka panjang tidak direkomendasikan pada anemia penyakit kronis dengan kanker/gagal ginjal kronis karena risiko serta efek samping berupa overload besi dan sensitisasi antigen HLA yang terjadi pada pasien sebelum transplantasi ginjal.^{5,26}

Terapi Zat Besi

Pemberian terapi zat besi pada anemia penyakit kronis hanya diberikan apabila terdapat defisiensi zat besi. Defisiensi besi pada anemia penyakit kronis diberikan suplementasi besi baik secara tunggal atau kombinasi dengan agen stimulasi eritropoietin.⁵ Walaupun pemberian tablet besi secara oral mudah diaplikasikan dan biaya yang dibutuhkan sedikit, tetapi efektifitasnya menurun karena hepsidin membatasi penyerapan besi pada saluran cerna. Oleh karena itu, pemberian besi secara intravena jauh lebih efektif.^{27,28}

Eritropoietin

Selain untuk menghindarkan pasien dari transfusi serta efek sampingnya, pemberian eritropoietin juga mempunyai keuntungan berupa efek anti-inflamasi dengan cara menekan produksi dari TNF- α dan interferon- γ . Pemberian eritropoietin dikhususkan pada anemia penyakit kronis dengan penyakit gagal ginjal kronis yaitu pemberian eritropoietin alfa.^{5,22,29}

c. Terapi Monitoring

Sebelum memulai terapi dengan agen eritropoietik (eritropoietin alfa), defisiensi besi harus disingkirkan terlebih dahulu. Pemantauan respon terhadap agen eritropoietik dengan memeriksa kadar hemoglobin setelah empat minggu terapi. Jika kadar hemoglobin meningkat <1 g/dL, evaluasi status besi kembali dan pertimbangkan suplemen besi. Apabila konsentrasi hemoglobin mencapai 12 g/dL, dosis perlu disesuaikan kembali. Jika setelah delapan minggu pada dosis optimal tidak ada perbaikan bermakna, dapat dikatakan bahwa pasien memiliki respon terhadap agen eritropoietik.⁵

Tata Laksana Terbaru

Penelitian terbaru pada anemia penyakit kronis difokuskan pada hepsidin dan ferroportin. Agen farmakologi yang menurunkan aktivitas hepsidin dan meningkatkan aktivitas ferroportin dapat memperbaiki bioavailabilitas dari makanan dan dapat memobilisasi cadangan besi untuk eritropoiesis.

Pengobatan lainnya adalah dengan inhibisi IL-6, karena IL-6 memicu produksi hepsidin. Penggunaan anti IL-6 menunjukkan hasil penurunan kadar hepsidin dan penurunan C Reactive Protein (CRP) hanya dalam 1 minggu.¹⁷ Selain itu, ada beberapa pilihan dalam tata laksana anemia penyakit kronis seperti:

a. *Supresi hepsidin secara langsung*

Eksperimen secara in vitro dan in vivo pada murine dengan antibodi anti-hepsidin memungkinkan untuk memodulasi anemia penyakit kronis. Over-ekspresi hepsidin pada tikus menyebabkan gambaran anemia seperti pada anemia penyakit kronis, resisten terapi EPO secara efektif dapat sembuh melalui supresi mRNA hepsidin.²⁰ Menurut Sasu, hepsidin mengikuti pola hormon peptida atau sitokin pada umumnya yang kerjanya akan diperantarai oleh reseptor pada permukaan sel, sehingga apabila reseptor ini dan jalur transduksinya sudah jelas, akan menuntun pengembangan suatu antagonis hepsidin.^{30,31}

b. *Supresi hepsidin secara tak langsung*

Dosmorphine adalah molekul kecil yang menghambat sinyal Bone Morphogenetic Protein (BMP) yang teridentifikasi saat mendistorsi embrio zebrafish. Percobaan in vitro menunjukkan penghambatan oleh dosmorphine untuk BMP, IL-6 dan hepsidin menunjukkan hiperferemia pada tikus. Heparin diketahui berikatan dengan BMP. Percobaan pemberian heparin pada tikus menunjukkan inhibisi ekspresi mRNA hepsidin dan fosforilasi SMAD sehingga meningkatkan konsentrasi besi di limpa sehingga serum besi meningkat.¹⁷

c. *Antibodi reseptor Anti IL-6*

Sebanyak lima dari enam pasien minimal change disease dengan terapi jangka panjang antibodi anti IL-6 (Tocilizumab) menunjukkan penurunan cepat dari level serum hepsidin dan secara progresif memperbaiki parameter hematologi, termasuk anemia.¹⁷

d. *Vitamin D*

Studi terbaru menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan anemia penyakit kronis pada orangtua. Pada studi tersebut, ditemukan korelasi bermakna pada hemoglobin dan vitamin D.¹⁷

e. *Pentoksifilin*

Pentoksifilin merupakan agen anti-inflamasi yang

dapat menekan ekspresi TNF- α dan INF- γ . Penelitian INACG telah memberi banyak efek positif pada pasien dengan gagal ginjal kronis dengan anemia yang resisten terhadap terapi EPO.¹⁷

Kesimpulan

Anemia akibat penyakit kronis berbeda dengan anemia defisiensi besi. Anemia akibat penyakit kronis pada tahap awal ditandai dengan gambaran darah tepi normokrom normositer yang kemudian menjadi hipokrom mikrositer. Anemia akibat penyakit kronis biasanya tidak terlihat karena tertutup oleh penyakit dasarnya. Anemia jenis ini merupakan penyebab anemia tersering kedua setelah anemia defisiensi besi. Sebagian besar penyebab anemia pada penyakit kronis diakibatkan oleh adanya sitokin yang menghambat produksi eritropoietin, menghambat sintesis sel darah merah, dan peningkatan produksi hepsidin. Sitokin ini berasal dari inflamasi yang biasa terjadi pada penyakit yang mendasari anemia ini. Diagnosis anemia penyakit kronis memerlukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan yang paling sering dilakukan adalah hitung darah lengkap, kadar feritin, penanda inflamasi, serum besi dan lainnya. Prognosis yang baik dapat diperoleh dengan mengobati penyakit kronis yang mendasari dari anemia ini. Apabila tidak ditangani dengan baik, anemia jenis ini dapat menyebabkan peningkatan angka mortalitas, tergantung dari jenis penyakit yang mendasarinya.

Daftar Pustaka

1. Guralnik JM, Eisentaedt RS, Feruci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for high rate of unexplained anemia. *Blood*.2004;104:2263-8.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic diseases and health promotion. [updated 2012 Aug 13; cited 2017 Dec 28]. Available from: www.cdc.gov/nc-dphhp/overview.htm.
3. Santosh HN, Nagaraj T, Sasidaran A. Anemia of chronic disease: a comprehensive review. *J Med Radiol Pathol Surg*. 2015;1;13-6.
4. Lee GR. The anemia of chronic disorders. *Semin Haematol*. 1983;20;61- 80.
5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia in chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1011-23.
6. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response?. *Can Med Assoc J*. 2008;179:333-7.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15;74-8.
8. Kuby J. *Immunology*. 2nd ed. New York: Freeman and Company; 1994.
9. Litchman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prechal JT. *Williams Hematology*. 7th ed. USA: Mc. Graw-Hill;2009.
10. Babbitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepsidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 726-41
11. Swinkels DW, Wetzels JFM. Hepsidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2450-3.
12. Coyne DW. Hepsidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int*. 2011; 80: 240-4.
13. Dallman, P.R. *Hematology of infancy and childhood*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company.1998
14. Koss, W. *Clinical Haematology, Principles Procedures and Correlation*. 9th ed, Lippincot Philadelphia:1998.
15. Siebert S, Williams BD, Henley R, Ellis R, Cavil I, and Worwood M. Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patient with rheumatoid arthritis. *Clin Lab Haematol*. 2003;25:155-60.
16. Pujara KM, Bhalara RV, Dhruva GA. A study of bone marrow iron storage in hematological disorder. *Int J Health Allied Sci*.2014; 3:221-4
17. INACG. *Anemia and Iron Deficiency*. The International Nutritional Anemia Consultative Group, Secretariat: Washington DC. 2002.
18. Thomas C. dan Thomas L. Biochemical markers and haematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066-76.
19. Guido A. Role of hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res*. 2013;48:10-5.
20. Cullis JO. Diagnosis and Management of anemia of chronic disease. *BJH*.2011. Volume 154, Issue 3.
21. Vildan Kosan, et al. The Importance of serum transferrin receptor and TfR-F index diagnosis of iron deficiency accompanied by acute and chronic infections. *Turkey J Haematol*. 2002;19(4):453-59.
22. Jude M, Donatus. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract*. 2017;26:1-9.
23. Kornatowska K. Serum prohepsidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123: 105-111.
24. Shu T, Jing C, Lv Z. Hepsidin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: pathogenic mechanisms and diagnosis. *Eur J Haematol*.2015; 94: 67-73.
25. Nairz M, Haschka D, Demetz E. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol*. 2014;5:152.
26. Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, et al. Genome-wide SNP associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients. *Immunogenetics*. 2014; 66: 493-9.
27. Afzali B, Goldsmith DJ. Intravenous iron therapy in renal failure. *J Nephrol*. 2004;17:487-95.
28. Means RT Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 2004;70:7-12.
29. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1573-9.
30. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison

AR. Antihepsidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010;115(17):3616-24.

31. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.

