

BAB V

PEMBAHASAN

5.1. Data umum

Distribusi usia pada usia lanjut dengan anemia pada penelitian ini terjadi pada rentang usia 60-74 tahun dengan rerata usia 65,13 tahun. Data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan *In the Third National Health and Nutritional Examination Survey (NHAES III)*, anemia pada usia lanjut terbanyak pada usia > 65 tahun.¹

Hasil penelitian ini berbeda dari penelitian sebelumnya yang menjelaskan kejadian anemia pada usia lanjut terjadi pada rentang usia rata-rata lebih dari 72 tahun.¹⁰ Kejadian anemia pada usia lanjut berkaitan dengan adanya penurunan fungsi organ ginjal memproduksi EPO, resistensi eritropoetin baik melalui mekanisme inflamasi maupun penurunan produksi EPO dan gangguan regulasi hormon paratiroid.⁵²

Resistensi eritropoetin yang terjadi pada usia lanjut dapat terjadi melalui mekanisme inflamasi pada organ ginjal maupun sistemik, akibat defisiensi vitamin D. Kurangnya paparan sinar ultraviolet akan menurunkan aktivasi pre-hormon yang ada di permukaan kulit, sehingga akan menurunkan kadar vitamin D3 (*cholecalciferol*) aktif. Penurunan kadar vitamin D2 dan D3 akan menurunkan kadar *25-hydroxyvitamin D* dalam serum.^{10,11}

Distribusi kadar *25-hydroxyvitamin D* pada usia lanjut pada 78 sampel penelitian menunjukkan defisiensi (<10ng/ml) sebanyak 16

orang (20,51%), insufisiensi (10-30ng/ml) sebanyak 44 orang (57,41%) dan dalam rentang normal (30-100ng/ml) sebanyak 18 orang (23,08%). Sampel penelitian yang terbagi menjadi 40 sampel pada kelompok anemia dan 38 sampel pada kelompok non anemia menunjukkan, pada anemia 16 orang (40%) masuk kategori defisiensi, 22 orang(55%) insufisiensi dan 2 orang(5%) memiliki kadar vitamin D normal. Berbeda dengan non anemia dimana tidak ada responden yang mengalami defisiensi vitamin D, 22 orang (57,89%) insufisiensi dan 16 orang (42,11%) memiliki kadar vitamin D normal.

Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar responden mengalami insufisiensi vitamin D (56,41%). Peningkatan risiko insufisiensi vitamin D pada usia lanjut diakibatkan berbagai faktor termasuk kurangnya paparan sinar matahari, penurunan diet makan yang mengandung vitamin D, serta penurunan sintesis dan metabolisme vitamin D.^{11,12} Penelitian Ernst *et al* (2015)³⁸ menyebutkan bahwa insufisiensi dan defisiensi vitamin D berhubungan dengan proses terjadinya anemia pada usia lanjut.

Penelitian yang dilakukan Meguro *et al*³¹, Sim JJ *et al*⁶ dan Bentli *et al*⁵¹ menunjukkan hasil yang sama, dimana defisiensi dan insufisiensi vitamin D akan mengakibatkan anemia pada usia lanjut. Defisiensi dan insufisiensi vitamin D akan menurunkan ekspresi *vitamin D receptor* (VDR), sehingga mengakibatkan resistensi EPO pada *hemapoetic stem cells*. Proses ini akan mengakibatkan gangguan proses eritropoesis.^{53,54}

Mekanisme lain mengenai hubungan anemia dengan defisiensi dan insufisiensi *25 hydroxyvitamin D* menunjukkan penurunan aktivasi *vitamin D receptor* (VDR) akan menurunkan kadar kalsium serum dan fungsi regulasi hormon paratiroid (PTH), sehingga mengakibatkan demineralisasi tulang pada sumsum tulang dan terjadilah fibrosis. Defisiensi dan insufisiensi vitamin D akan diikuti dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dan hepsidin.^{18,50} Peningkatan sitokin proinflamasi dalam hal ini IL6, IL1, TNF- α dapat menurunkan umur hidup eritrosit, gangguan eritropoesis, diikuti progresivitas resistensi EPO. Peningkatan hepsidin yang disintesis oleh hepar akibat adanya inflamasi, menghambat metabolisme besi, absorpsi besi di usus dan blokade pelepasan besi, yang akan menurunkan kadar besi dalam sirkulasi.^{3,8} Kondisi ini akan meningkatkan kejadian anemia pada usia lanjut.

5.2 Perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D*, jumlah leukosit, NLR dan kadar CRP antara anemia dengan non anemia pada usia lanjut.

Hasil pemeriksaan kadar *25-hydroxyvitamin D* pada usia lanjut dengan anemia lebih rendah dari pada non anemia (12,66vs30,92)ng/ml. Kondisi ini sesuai dengan fungsi *25-hydroxyvitamin D* sebagai imunomodulator yang berperan pada hambatan sitokin pro inflamasi yang berpengaruh pada proses eritropoesis.^{11,12,55,66}

Perbedaan yang signifikan terdapat pada kadar *25-hydroxyvitamin D* (p=0,000), sesuai perannya pada tingkat seluler. Penelitian yang dilakukan

Todd *et al* (2011) menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D akan mengakibatkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang mengarah pada proses terjadinya anemia.³ Penelitian Santoro *et al* (2015),¹⁵ menunjukkan bahwa defisiensi dan insufisiensi *25-hydroxyvitamin D* menghambat modulasi *vitamin D receptor* (VDR). Hambatan pada VDR mengakibatkan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi di stroma dan sel, peningkatan sitokin proinflamasi diikuti dengan peningkatan hepsidin. Hepsidin akan menghambat metabolisme besi dan absorpsi besi di usus serta blokade pelepasan besi ferroportin oleh makrofag.^{8,18} Kadar besi dalam serum akan menurun, mengganggu proses eritropoesis dan terjadilah peningkatan kejadian anemia pada usia lanjut.

Hasil pemeriksaan jumlah leukosit pada usia lanjut dengan anemia lebih tinggi dari pada non anemia (8,37vs 6,97) $\times 10^3/\mu\text{L}$, walaupun masih dalam batas nilai rujukan. Hal ini dapat disebabkan oleh mekanisme peningkatan dan penurunan jumlah leukosit dapat terjadi pada proses inflamasi, sehingga terdapat perbedaan bermakna pada kondisi anemia dibandingkan dengan non anemia. Anemia pada usia lanjut bisa terjadi akibat proses inflamasi dan non inflamasi (defisiensi zat gizi dan *unexplained anemia*), hal ini sesuai dengan hasil yang ditunjukkan penelitian ini dimana rerata jumlah leukosit pada kedua kelompok masih dalam nilai rujukan normal. Hasil uji statistik kedua kelompok menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,022$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Yildirim *et al* (2013) terdapat perbedaan jumlah

leukosit antara penderita anemia pada penyakit ginjal kronik maupun tidak. Peningkatan jumlah leukosit pada anemia dapat terjadi akibat adanya proses inflamasi dikaitkan dengan kadar *25-hydroxyvitamin D* pada kelompok anemia yang berada pada kategori insufisiensi dan defisiensi. Pada kondisi inflamasi leukosit merupakan sistem imun non spesifik yang pertama kali menuju lokasi inflamasi, sehingga jumlahnya akan meningkat pada anemia dimana terjadi proses inflamasi.

Hasil pemeriksaan NLR pada usia lanjut dengan anemia lebih tinggi dari pada non anemia (2,57 vs 1,91). Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,002$). Hal ini dapat disebabkan oleh mekanisme peningkatan neutrofil, serta penurunan limfosit dapat terjadi pada proses inflamasi. Inflamasi pada anemia usia lanjut dapat diakibatkan oleh defisiensi vitamin D, sehingga didapatkan hasil terdapat perbedaan *25-hydroxyvitamin D* antar dua kelompok. Anemia usia lanjut merupakan proses kronis, seperti diabetes melitus, penyakit jantung maupun ginjal. Inflamasi yang kronis akan mengakibatkan peningkatan jumlah neutrofil diikuti penurunan jumlah limfosit.^{61,65} Hasil ini sesuai dengan penelitian Mellentin *et al* (2013) yang mengambil subjek antara perokok maupun tidak merokok, mekanisme inflamasi kronis yang terjadi mengakibatkan perbedaan jumlah leukosit, jumlah neutrofil dan limfosit.

Pemeriksaan kadar CRP pada usia lanjut dengan anemia lebih tinggi dari pada non anemia (7,27 vs 3,56)mg/L. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok anemia dengan non

anemia ($p=0,000$). Hasil ini sesuai teori yang menyebutkan bahwa peningkatan produksi protein fase akut (CRP) akan mengakibatkan eritropoesis inefektif dengan cara penghambatan proliferasi dan diferensiasi prekursor eritroid dan resistensi EPO yang dapat mengakibatkan gangguan eritropoesis di sumsum tulang sehingga mengakibatkan anemia.^{46,47,50}

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mellentin *et al* (2014)²² dan Lee *et al* (2015)²³ dimana terdapat hubungan antara kadar *25-hydroxyvitamin D* dengan CRP melalui mekanisme inflamasi pada responden dengan insufisiensi dan defisiensi *25-hydroxyvitamin D*. Pada responden usia lanjut pada penelitian ini sebagian besar mengalami insufisiensi *25-hydroxyvitamin*, hal ini mendukung hasil penelitian mengenai mekanisme inflamasi pada anemia yang ditandai dengan peningkatan kadar CRP.

Pada usia lanjut dengan anemia juga terjadi inflamasi akibat penurunan kadar hemoglobin dan jumlah eritrosit akan mengakibatkan hipoksia jaringan, kerusakan endotel sehingga terjadi kondisi inflamasi yang juga akan meningkatkan kadar CRP dalam serum.

Faktor lain yang berperan dan perlu diperhatikan pada kejadian anemia pada usia lanjut adalah defisiensi gizi lain. Defisiensi gizi lain meliputi defisiensi Fe, vitamin B12 dan asam folat sebagai unsur-unsur penting dalam proses eritropoesis.^{9,43} Defisiensi vitamin B12 dan asam folat tidak berpengaruh pada mekanisme anemia akibat defisiensi zat gizi

dan dapat disingkirkan dari morfologi eritrosit dimana akan didapatkan morfologi eritrosit makrositik dengan MCV >95fl. Mekanisme anemia karena defisiensi Fe dapat terjadi melalui mekanisme inflamasi yang memacu peningkatan kadar hepsidin di hepar. Peningkatan kadar hepsidin dapat juga diikuti dengan peningkatan dan penurunan jumlah leukosit maupun NLR yang diakibatkan oleh mekanisme inflamasi. Kondisi ini akan memberikan gambaran petanda inflamasi yang sama pada responden yang mengalami inflamasi baik pada kelompok anemia dan non anemia sehingga tidak didapatkan perbedaan jumlah leukosit dan NLR pada anemia dan non.⁶⁴

5.4 Keterbatasan penelitian

Penelitian ini tidak memeriksa parameter status defisiensi Fe untuk mengetahui status Fe. Anemia akibat defisiensi besi hanya disingkirkan berdasarkan hitung jenis leukosit, gambaran darah tepi normositik normokromik dan morfologi eritrosit.