

**PERBEDAAN KADAR 25-HYDROXYVITAMIN D
JUMLAH LEUKOSIT, NEUTROPHIL LIMFOCYTE RATIO DAN
KADAR C-REACTIVE PROTEIN
ANTARA ANEMIA DENGAN NON ANEMIA
(Studi pada usia lanjut)**

*The differences of 25-hydroxyvitamin D levels, leucocyte count,
neutrophil limfocyte ratio dan c-reactive protein
in elderly with anemia and non-anemia*



**Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat Sarjana S2**

Magister Ilmu Biomedik

**Vitasari Indriani
22010112410006**

Pembimbing :

Dr. dr. Purwanto Adhipireno, SpPK(K)

Dr. dr. Kusmiyati DK, MKes

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2016

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

**PERBEDAAN KADAR 25-HYDROXYVITAMIN D, JUMLAH LEUKOSIT,
NEUTROPHIL LIMFOCYTE RATIO DAN
KADAR C-REACTIVE PROTEIN
ANTARA ANEMIA DENGAN NON ANEMIA
(STUDI PADA USIA LANJUT)**

Disusun oleh :

Vitasari Indriani
22010112410006

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Pada tanggal 19 Juli 2016
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua

Dr. dr. Purwanto Adhipireno, SpPK(K)
NIP. 195304051983011001

Dr. dr. Kusmiyati DK, MKes.
NIP. 195311091983012001

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr. A. Zulfa Juniarto, Msi.Med, Sp.And, PhD
NIP. 197006081997021001

Dr.dr. Indranila Kustarini S, SpPK(K)
NIP. 195705121987032001

Mengetahui
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana, Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, MSc
NIP 196401301990032001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarsm sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juli 2016
Peneliti

Vitasari Indriani

RIWAYAT HIDUP

I. Identitas

Nama : dr. Vitasari Indriani
NIM S2 Biomedik : 22010112410006
Tempat, tanggal lahir : Jember, 3 April 1980
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

II. Riwayat Pendidikan

1. SDN Purbalingga Lor 1 : lulus tahun 1992
2. SMPN 1 Purbalingga : lulus tahun 1995
3. SMU Negeri 1 Purwokerto : lulus tahun 1998
4. FK UNDIP Semarang : lulus tahun 2004
5. Magister Manajemen PPs UNSOED : lulus tahun 2010
6. PPDS 1 Patologi Klinik : 2012-sekarang
7. Magister Ilmu Biomedik PPs UNDIP : 2012-sekarang

III. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT (2004-2008) : Pkm 1 Sokaraja Banyumas
2. PNS (2008-sekarang) : FK UNSOED Purwokerto

IV. Riwayat Keluarga

1. Nama suami : dr. Agus Setyawan, SpM.
2. Nama anak :
- M. Rafi Arshad Indrawan
- M. Ilham K Indrawan
- M. Althaf Nabil Indrawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa sehingga atas berkat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan tugas penelitian "Perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D*, kadar hemoglobin, kadar hematokrit dan jumlah eritrosit pada usia lanjut dengan anemia inflamasi dan non inflamasi" sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam tulisan ini, tetapi dengan bimbingan kedua pembimbing penulis yang selalu banyak memberikan masukan maka tulisan ini dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Dr. dr. Purwanto Adhipireno, SpPK(K)** selaku pembimbing utama dan kepada **Dr. dr. Kusmiyati DK, MKes.** selaku pembimbing kedua atas segala doa, dukungan dan bimbingan pengetahuan yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan tulisan ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih dengan tulus atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. **Prof Dr Yos Johan Utama SH. M.Hum**, Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan S2 Biomedik.

2. **Prof Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, MKes**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan S2 Biomedik.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro **Dr. dr. RA. Kisdjamiatun RMD, MSc** yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini
4. **dr. A. Zulfa Juniarto, Msi.Med, Sp.And, PhD**, selaku ketua penguji dan **Dr. Dr. Indranila Kustarini, SpPK(K)** selaku anggota penguji karya akhir ini yang telah memberikan masukan dan membantu kami selama pembuatan karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar S2 Biomedik dan PPDS-1 Patologi Klinik FK UNDIP, yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
6. Kedua orang tua, **Ir. Sarkam Kartamedja** dan **Suprihati, SH** yang telah memberikan wejangan, pendidikan, kedisiplinan dan tanggung jawab kepada penulis serta atas doa dan kasih sayang yang terus mengalir.
7. Suamiku tercinta, **dr Agus Setyawan, SpM** dan ketiga buah hati tercinta, **M. Rafi Arshad Indrawan, M. Ilham K Indrawan** dan **M. Althaf Nabil Indrawan**, terimakasih atas doa, cinta dan pengorbanan yang selalu sabar dan setia mendampingi penulis dalam proses penyelesaian tulisan ini.
8. **Teman-teman sejawat Residen Patologi Klinik** semuanya yang selalu memberi bantuan, dukungan dan semangat selama pendidikan ini.
9. Seluruh staf Program Pascasarjana Ilmu Biomedik dan Patologi Klinik UNDIP yang telah membantu dan mendukung dalam penelitian ini.

10. Seluruh staf Laboratorium bagian Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang.
11. **Semua pihak** yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tak lupa kami mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua. Amin.

Semarang Juli 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Perumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan umum	5
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat penelitian.....	5
1.5. Keaslian penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Usia lanjut	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Karakteristik kesehatan usia lanjut.....	10
2.1.3. Proses menua.....	11
2.2. Anemia	13
2.2.1. Definisi anemia	13
2.2.2. Klasifikasi anemia.....	14
2.2.3. Patomekanisme anemia dan defisiensi <i>25-hydroxyvitamin D</i>	15

2.3. <i>25-Hydroxyvitamin D</i>	18
2.3.1. Metabolisme <i>25-Hydroxyvitamin D</i>	20
2.3.2. Pengaruh vitamin D pada anemia	21
2.3.3. Pengaruh vitamin D pada inflamasi	23
2.3.4. Pemeriksaan <i>25-Hydroxyvitamin D</i>	25
2.4. Petanda inflamasi	26
2.4.1. Jumlah leukosit	27
2.4.2. <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i>	27
2.4.3. <i>C-reactive protein</i>	30
2.5. Kerangka teori.....	34
2.6. Kerangka konsep.....	35
2.6. Hipotesis.....	36
BAB III. METODE PENELITIAN	37
3.1. Desain penelitian.....	37
3.2. Ruang lingkup penelitian	37
3.3. Populasi dan sampel.....	37
3.3.1. Populasi target.....	37
3.3.2. Populasi terjangkau	37
3.3.3. Sampel penelitian	38
3.3.3.1. Kriteria inklusi	38
3.3.3.2. Kriteria eksklusi	38
3.4. Cara pengambilan subjek penelitian	39
3.4.1. Besar sampel	39
3.5. Variabel penelitian dan definisi operasional penelitian	40
3.5.1. Variabel bebas.....	40
3.5.2. Variabel tergantung.....	40
3.5.3. Definisi operasional	41
3.6. Alur penelitian.....	42
3.7. Cara pengumpulan data.....	42
3.8. Prosedur pemeriksaan darah	43
3.8.1. Prosedur pemeriksaan Jumlah lekosit dan NLR	43

3.8.2. Prosedur pemeriksaan kadar 25-Hydroxyvitamin D.....	44
3.8.3. Prosedur pemeriksaan CRP.....	46
3.9. Analisis data.....	46
3.10. Etika penelitian.....	47
BAB IV. HASIL PENELITIAN	48
BAB V. PEMBAHASAN.....	52
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR SINGKATAN

ALC	: <i>Absolute Lymphocyte Count</i>
ANC	: <i>Absolute Neutrophyl Count</i>
BPS	: Badan Pusat Statistik
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CFU-E	: <i>Colony forming unit erythrocyte</i>
CKD	: <i>Chronic kidney disease</i>
CPS	: C-polisakarida
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPO	: Eritropoetin
GAKI	: Gangguan akibat kekurangan iodium
GFR	: <i>Glomerular filtration rate</i>
G6PD	: <i>Glucose 6 phosphate dehydrogenase</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte monocyte colony stimulating factor</i>
HbCO	: Karbonmonoksida hemoglobin
HbO ₂	: Oksihemoglobin
IL	: Interleukin
INF	: Interferon
LTB ₄	: Leukotrin B ₄
MCHC	: <i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	: <i>Mean corpuscular volume</i>

MMPs	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
NADPH	: <i>Nikotinamida adenosine dinukleotida hidrogen</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NLR	: <i>Neutrophil limfocyte ratio</i>
OAINS	: <i>Obat anti inflamasi non steroid</i>
1,25 (OH) $_2$ D	: <i>1,25 dihydroxyvitamin D</i>
25 OH D	: <i>25 hydroxyvitamin D</i>
PSGL-1	: <i>P-selektin glikoprotein ligan 1</i>
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
PGE $_2$: <i>Prostaglandin E2</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RAAS	: <i>Renin angiotensin aldosterone system</i>
S-HRP	: <i>Streptavidin-horse radish peroxidase</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor β</i>
TIBC	: <i>Total iron binding capacity</i>
TMB	: <i>Tetramethylbenzidine</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
Usila	: <i>Usia lanjut</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Efek inflamasi pada eritropoesis dan metabolisme besi	17
Gambar 2	Struktur <i>25-Hydroxyvitamin D</i>	18
Gambar 3	Sintesis Vitamin D	19
Gambar 4	Pengaruh <i>25-Hydroxyvitamin D</i>	22
Gambar 5	Kerangka Teori.....	34
Gambar 6	Kerangka konsep	35
Gambar 7	Boxplot perbedaan kadar <i>25-Hydroxyvitamin D</i> Jumlah leukosit, NLR dan CRP	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Keaslian penelitian.....	6
Tabel 2	Perubahan fisiologi yang berhubungan dengan Usia dan Konsekuensinya	12
Tabel 3	Kadar hemoglobin normal.....	14
Tabel 4	Penyakit yang berhubungan dengan anemia penyakit kronik.....	16
Tabel 5	Definisi operasional variabel dan pengukuran.....	41
Tabel 6	Karakteristik subjek penelitian.....	49
Tabel 7	Karakteristik subyek berdasarkan status anemia.....	49
Tabel 8	Distribusi kadar <i>25-hydroxyvitamin D</i> berdasarkan status anemia dan non anemia.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Ethical clearance</i>	66
Lampiran 2	<i>Informed consent</i>	67
Lampiran 3	Kuesioner	69
Lampiran 4	Hasil analisis data.....	72

ABSTRAK

Latar belakang: Kejadian anemia meningkat seiring peningkatan usia pada penduduk usia lanjut. Anemia pada usia lanjut salah satunya akibat defisiensi *25-hydroxyvitamin D*. Defisiensi *25-hydroxyvitamin D*, dapat mengakibatkan anemia melalui mekanisme inflamasi yang melibatkan petanda inflamasi.

Tujuan: Membuktikan perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D*, jumlah leukosit, NLR dan kadar CRP pada usia lanjut dengan anemia dan non anemia.

Metoda Penelitian: Penelitian ini dilakukan dengan metode observasi potong lintang melibatkan 40 usia lanjut pria dengan anemia dan 38 usia lanjut non anemia. Pengukuran dilakukan pada *25-hydroxyvitamin D*, jumlah leukosit, NLR dan CRP. Pada analisis statistic, dilakukan analisa *Saphiro Wilk* dan *Mann Whitney*.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan kadar *25-hydroxyvitamin D* ($p=0,000$), jumlah leukosit ($p=0,022$), NLR ($p=0,002$) dan kadar CRP ($p=0,000$) antara usia lanjut dengan anemia dengan non anemia.

Simpulan: Penelitian ini menunjukkan perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D*, jumlah leukosit, NLR dan kadar CRP antara usia lanjut dengan anemia dengan non anemia.

Kata kunci : usia lanjut, anemia, *25-hydroxyvitamin D*, jumlah leukosit, NLR, CRP

ABSTRACT

Background: Anemia increase along with aging. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with anemia of inflammation in the elderly involving inflammation marker. In this study we attempted to investigate differences of 25-hydroxyvitamin D levels, leucocyte count, NLR and CRP levels in elderly with anemia and non-anemia.

Methods: This study was an observational cross sectional conducted in 40 elderly with anemia and 38 elderly with non-anemia. 25-hydroxyvitamin D, leucocyte count, NLR and CRP, were examined. For statistical analysis, Shapiro Wilk and Mann Whitney differences analysis were conducted.

Results: There were a significant differences between 25-hydroxyvitamin D levels ($p = 0.000$), leucocyte count ($p = 0.022$), NLR ($p = 0.002$) and CRP levels ($p = 0.000$) in elderly with anemia and non-anemia.

Conclusion: This study showed that there were difference between 25-hydroxyvitamin D, leucocyte count, NLR and CRP in elderly with anemia and non-anemia.

Key words: elderly, anemia, 25-hydroxyvitamin D, leucocyte count, NLR, CRP