

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Harapan hidup meningkat dan berdampak pada peningkatan individu lanjut usia (lansia) pada semua negara di dunia. Penduduk berusia ≥ 60 tahun seluruh dunia diperkirakan meningkat 56%, dari 901 juta menjadi 1,4 miliar antara 2015-2030. Pada tahun 2050 diperkirakan mencapai hampir 2,1 miliar dan 1 dari 5 penduduk Indonesia akan masuk kategori lansia. Populasi lansia Indonesia merupakan terbesar kedelapan di dunia dan keempat di Asia.^{1,2}

Menurut undang-undang nomor 13 Tahun 1998, lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia >60 tahun. Menurut Survei Sosial Ekonomi Nasional tahun 2019, jumlah lansia mencapai 25,7 juta jiwa atau sekitar 9,6% dari total penduduk menurut Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2019. Jumlah lansia diprediksi meningkat menjadi 10% tahun 2020 dan 20% tahun 2040. Pada tahun 2050 jumlah lansia diprediksi mencapai 74 juta atau 25% dari total penduduk. Data BPS Sumatera Barat, angka harapan hidup meningkat pada laki-laki dari 67,16% ke 71,10% dan perempuan 70,93% ke 74,90% periode tahun 2018-2020. Meningkatnya jumlah penduduk lansia berdampak pada peningkatan prevalensi penyakit kronis, dan menambah beban biaya perawatan kesehatan.¹⁻⁴

Penuaan didefinisikan sebagai proses penurunan seiring waktu yang mengubah orang dewasa sehat menjadi *frail* dengan berkurangnya cadangan fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit, hilangnya

mobilitas dan ketangkasan, perubahan fisiologis dan kematian. Perubahan fisiologis yang tidak hanya berpengaruh terhadap penampilan fisik, namun juga terhadap fungsi dan responnya pada kehidupan sehari-hari. Fisiologis proses penuaan tidak dapat dilepaskan dengan konsep homeostenosis. Homeostenosis merupakan karakteristik fisiologis penuaan yang ditandai dengan berkurangnya cadangan homeostasis seiring meningkatnya usia pada setiap sistem organ. Lansia tidak hanya memiliki cadangan fisiologis yang semakin berkurang, namun juga memakai cadangan fisiologis untuk mempertahankan homeostasis. Konsep homeostasis ini yang menjelaskan berbagai perubahan fisiologis yang terjadi selama proses menua dan efek yang ditimbulkannya.^{5,6}

Walaupun merupakan suatu proses fisiologis, perubahan dan efek penuaan terjadi sangat bervariasi dan variabilitas ini meningkat seiring usia. Variasi terjadi pada individu dengan umur yang sama, antara sistem organ pada individu yang sama, bahkan terhadap sel pada individu yang sama. Perubahan yang terjadi terhadap otot pada proses menua seperti massa otot berkurang secara bermakna karena kurangnya serat otot, infiltrasi lemak ke berkas otot, peningkatan fatigabilitas dan berkurangnya laju metabolisme basal. Penuaan merupakan faktor risiko penyakit kronis, sarkopenia, dan *frailty* serta kondisi penyakit kronis juga dapat mempercepat proses penuaan biologis, sarkopenia, dan *frailty*.^{3,6,7}

Penuaan merupakan fenomena kompleks yang menyebabkan perubahan dalam sistem fisiologis tubuh. Salah satu perubahan terpenting yang disebut immunosenescens terjadi pada sistem imun. Immunosenescens mencakup perubahan pada sistem imun innate dan adaptif yang berhubungan dengan *low grade inflammation* yang disebut *inflammaging*. *Inflammaging* adalah keadaan yang

berhubungan dengan peningkatan mediator pro-inflamasi secara bertahap melalui stimulasi antigenik secara terus menerus. Beberapa faktor yang berkontribusi secara bersamaan pada *inflammaging*, seperti perubahan keseimbangan pada respon imun innate dan adaptif, stimulasi antigenik kronis, dan *Senescence-Associated Secretory Phenotype* (SASP). *Inflammaging* dianggap sebagai keadaan inflamasi yang steril, karena dapat ditemukan bahkan tanpa adanya infeksi yang jelas. *Inflammaging* merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas pada lansia. Produksi mediator pro-inflamasi dapat didorong oleh sel-sel yang rusak atau peningkatan jumlah sel-sel tua yang terakumulasi seiring bertambahnya usia dan mensekresikan sejumlah besar sitokin inflamasi.⁸⁻⁹

Pada keadaan *inflammaging*, sitokin pro-inflamasi menginduksi enzim yang terlibat dalam imunometabolisme yaitu *Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1* (IDO-1) terutama di monosit atau makrofag dan sel dendritik. Aktivasi sistem imun menyebabkan peningkatan aktivitas IDO-1 dan meningkatkan degradasi *tryptophan* menjadi *kynurenine*, menghasilkan rasio *kynurenine* terhadap *tryptophan* yang tinggi. *Tryptophan* merupakan asam amino esensial yang tidak dapat disintesis dalam tubuh manusia dan defisiensi *tryptophan* dengan cepat menimbulkan manifestasi berbagai kondisi katabolic dan menghambat proliferasi sel imun di jaringan yang mengalami inflamasi.¹⁰⁻¹²

Rasio *kynurenine/tryptophan* mencerminkan katabolisme *tryptophan* yang menunjukkan aktivitas IDO-1. Kadar *kynurenine* meningkat pada penuaan karena peningkatan aktivitas IDO-1 yang disebabkan oleh inflamasi kronis akibat *inflammaging*. Metabolisme *tryptophan* melalui jalur *kynurenine* memainkan peran penting dalam proses penuaan, sistem muskuloskeletal, dan kinerja fisik. Beberapa

kondisi klinis lain yang berhubungan dengan peningkatan aktivasi imun ditandai dengan degradasi *tryptophan* misalnya, sejumlah infeksi termasuk *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), penyakit autoimun, kanker, gangguan neurodegeneratif, dan penyakit kardiovaskular. Sangat penting untuk mengonsumsi *tryptophan* dalam jumlah yang cukup melalui asupan makanan dari produk nabati, seperti kentang, buncis, kedelai, biji kakao, dan kacang-kacangan serta produk hewani, seperti produk susu, telur, daging, dan makanan laut. Metabolit *tryptophan* memiliki berbagai hubungan dengan penurunan kinerja aktivitas fisik, sarkopenia, dan *frailty*.¹²⁻¹⁵

Penelitian Sipahi (2013) pada 94 orang berusia 24-88 tahun di Turki mendapatkan kadar *tryptophan* pada usia ≥ 65 tahun adalah $53,1 \pm 1,6$ $\mu\text{mol/L}$, lebih rendah dibanding usia < 65 tahun adalah $61,4 \pm 2,2$ $\mu\text{mol/L}$, sedangkan kadar *kynurenine* pada lansia dan dewasa adalah $5,0 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ dan $4,3 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,05$). Rasio *kynurenine/tryptophan* secara signifikan lebih tinggi pada lansia $92,1 \pm 3,2$ $\mu\text{mol/mmol}$ dibanding dewasa $73,5 \pm 2,8$ $\mu\text{mol/mmol}$ ($p < 0,05$). Individu dengan hipertensi memiliki kadar *tryptophan* lebih rendah dibandingkan tanpa hipertensi ($p=0,015$). Rasio *kynurenine/tryptophan* meningkat secara signifikan pada pasien dengan hipertensi ($p < 0,05$), Diabetes Melitus (DM) tipe 2 rasio *kynurenine/tryptophan* signifikan lebih tinggi daripada tanpa DM tipe 2 masing-masing $p=0,040$ dan $p=0,012$. Kadar *tryptophan* lebih rendah pada osteoporosis ($p=0,031$) dan hiperlipidemia ($p=0,026$). Penelitian Gomes *et al* (2021), 291 orang usia 65-94 tahun, status *frailty* masing-masing 111 (38%) *non frail*, 130 (45%) *pre frail*, dan 50 (17%) *frail*. Penelitian ini mendapatkan peningkatan signifikan rasio *kynurenine/tryptophan* serta penurunan kadar *tryptophan* dengan status *frailty*.^{16,17}

Berkurangnya kinerja aktivitas fisik yang mulai terjadi setelah dekade kelima kehidupan. Aktivitas fisik secara bertahap menurun 40-80% seiring bertambahnya usia. Penurunan aktivitas fisik pada lansia adalah berkurangnya kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari dan olahraga dalam intensitas ringan-sedang sehingga menyebabkan penurunan kekuatan dan massa otot, peningkatan akumulasi lemak visceral, dan mempercepat *frailty*. Otot rangka merupakan sistem organ terbesar kedua setelah kulit dan merupakan organ endokrin yang mensekresikan miokin dan memengaruhi organ lain serta proses fisiologis secara keseluruhan. Cruz-Jentoft *et al* (2010), memperkirakan lebih dari 600 otot rangka berkontribusi pada 45-55% dari total massa tubuh manusia. Sitokin dan peptida yang dihasilkan oleh otot rangka dikenal dengan miokin, salah satunya Interleukin 15 (IL-15).^{18,19}

Interleukin 15 merupakan miokin dan *growth factor* yang diekspresikan oleh otot rangka dan diregulasi oleh latihan fisik. Interleukin 15 telah diketahui memiliki efek anabolik pada otot rangka secara *in vitro* dan *in vivo*. Interleukin 15 memiliki efek menguntungkan terhadap massa otot dan komposisi tubuh. Quinn *et al* (2010), penelitian pada mencit percobaan menemukan IL-15 menurun secara progresif seiring dengan bertambahnya usia. Inflamasi dapat menyebabkan semakin menurunnya massa otot dan peningkatan akumulasi lemak pada otot rangka, sehingga membentuk lingkaran setan yang dapat mengurangi kekuatan otot, peningkatan berat badan akibat akumulasi lemak yang menyebabkan semakin berkurangnya aktivitas fisik pada lansia. Penurunan massa otot mengakibatkan penurunan kualitas hidup, ketergantungan, gangguan metabolisme, disabilitas yang signifikan dan prediktor *frailty*.²⁰⁻²²

Penelitian Yalcin (2017), pada 80 orang di rawat jalan dengan rentang usia 66-95 tahun mengalami sarkopenia. Kadar IL-15 secara signifikan lebih tinggi pada kontrol. Kadar IL-15 serum yang rendah 3,91 (2,07-15,56) ($p < 0,001$) dihubungkan dengan berkurangnya massa dan kekuatan otot pada lansia di rawat jalan. Komorbid pada penelitian ini hipertensi (70,1%), osteoarthritis (34,5%), DM tipe 2 (31,2%), demensia (23,7%), penyakit paru (10,9%) dan gagal jantung (8%).²⁰ Penelitian Fandi (2020), kadar IL-15 serum pada pasien geriatri dengan presarkopenia lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan sarkopenia dan sarkopenia berat. Kadar IL-15 serum pada pasien geriatri adalah 5,53 (2,07) pg/mL, presarkopenia 7,46 (1,40) pg/mL, sarkopenia 6,02 (0,92) pg/mL dan sarkopenia berat 3,1 (0,5) pg/mL.²³

Frailty merupakan sindrom geriatri multidimensi dengan prevalensi tinggi dan memiliki implikasi penting pada lansia. *Frailty* ditandai dengan kerentanan dan hilangnya resistensi terhadap stresor eksternal, penurunan fungsi fisik, psikologis dan/atau sosial yang berhubungan dengan penuaan. Mengidentifikasi lansia yang *frail* atau berisiko *frailty* harus menjadi salah satu dasar perawatan pasien geriatri, karena masalah kompleks dan penting yang berhubungan dengan penuaan. Dampak merugikan yang disebabkan *frailty* termasuk risiko jatuh, delirium, imobilitas, disabilitas, meningkatnya rawat inap, dan kematian. Faktor risiko terjadinya sindrom *frailty* termasuk proses *inflammaging* yang berhubungan dengan bertambahnya usia, penyakit kronis dan interaksi lingkungan sehingga menyebabkan penurunan fungsi fisiologis di berbagai sistem tubuh, termasuk otot rangka dan tulang, sistem kardiorespirasi, imun dan endokrin.²⁶⁻²⁹

Dua konsep utama *frailty* adalah fenotipe *frailty* dan defisit kumulatif. Lima kriteria fisik pada fenotipe *frailty* seperti penurunan berat badan, kekuatan genggam tangan yang lemah, kelelahan, kecepatan berjalan yang lambat, dan aktivitas fisik yang menurun. *Frailty Index* (FI) adalah indeks risiko dengan menghitung jumlah defisit yang terakumulasi dari waktu ke waktu termasuk disabilitas, komorbid, gangguan fisik dan kognitif, psikososial, dan sindrom geriatri seperti, jatuh, delirium, dan inkontinensia urin. *Frailty index* adalah prediktor yang lebih sensitif terhadap dampak merugikan bagi kesehatan karena skala risiko bergradasi. *Frailty index* juga menunjukkan usia biologis pada lansia, risiko kematian, disabilitas, penurunan fungsional, risiko operasi, dan rawat inap. *Frailty index* diukur dengan membandingkan rasio defisit kesehatan yang dijumpai dengan 40 item *Frailty Index 40* (FI-40) items. Defisit dapat berupa gejala, tanda, penyakit, dan disabilitas yang berhubungan dengan bertambahnya usia. Usia tidak dimasukkan sebagai defisit, tetapi FI meningkat seiring bertambahnya usia. *Frailty index* berkisar dari 0 hingga 1, dan semakin tinggi skor FI, maka orang tersebut dianggap *frail*. Rockwood mengusulkan *cut-off points* dari FI, $\leq 0,08$ sebagai *non frail*, $>0,08 - <0,25$ sebagai *pre frail* dan $FI \geq 0,25$ sebagai *frail*. *Cut-off points* ini diusulkan tanpa memandang usia.³⁰⁻³⁴

Laporan Kojima *et al* (2017), metaanalisis 5 studi pada 11.940 orang di Jepang berusia ≥ 65 tahun yang tinggal di masyarakat menunjukkan prevalensi *frail*, *pre frail*, dan *non frail* masing-masing 7,4%, 48,1%, dan 44,4%. Penelitian Thivan (2020), *cross-sectional* pada sampel sebanyak 1.806 orang tua usia ≥ 60 tahun, prevalensi *frail* 13,9%, *pre frail* 50,9% dan *non frail* 35,1%. Prevalensi *frail* lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Proporsi lansia laki-laki dan

perempuan dengan status *pre frail* dan *non frail* adalah sama. Prevalensi *frailty* di Indonesia, penelitian Setiati S *et al* (2019) pada 448 subjek berusia ≥ 60 tahun yang dilakukan untuk mengetahui prevalensi status *frailty* dan mengidentifikasi faktor risiko *frailty*. Prevalensi *frailty* di penelitian ini pada lansia Indonesia di poli rawat jalan adalah 25,2%. Faktor risiko *frailty* adalah usia, status fungsional dan status gizi. Faktor prognostik memburuknya kondisi *frailty* adalah berusia 70 tahun dan kecepatan berjalan yang lambat.^{3,35,36}

Pada pasien geriatri terdapat kondisi *inflammaging* yang menyebabkan peningkatan degradasi *tryptophan* dan penurunan kadar interleukin 15 serum yang menyebabkan peningkatan akumulasi lemak, penurunan massa serta kekuatan otot dan akhirnya menurunkan aktivitas fisik yang meningkatkan risiko terjadinya *frailty*. Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan suatu penelitian dengan judul “Korelasi antara Kadar Interleukin 15 serum dan Rasio *Kynurenine/Tryptophan* dengan Skor *Frailty Index 40 Items* pada Pasien Geriatri”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar interleukin 15 serum dan rasio *kynurenine/tryptophan* dengan skor *Frailty Index 40 Items* pada pasien geriatri.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui korelasi kadar interleukin 15 serum dan rasio *kynurenine/tryptophan* dengan skor *Frailty Index 40 Items* pada pasien geriatri.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar interleukin 15 serum pada pasien geriatri.
2. Mengetahui rerata rasio *kynurenine/tryptophan* pada pasien geriatri.
3. Mengetahui rerata skor *frailty index 40 items* pada pasien geriatri.
4. Mengetahui derajat korelasi kadar interleukin 15 serum dengan skor *frailty index 40 items* pada pasien geriatri.
5. Mengetahui derajat korelasi rasio *kynurenine/tryptophan* dengan skor *frailty index 40 items* pada pasien geriatri.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai perubahan kadar interleukin 15 serum dan rasio *kynurenine/tryptophan* terhadap status *frailty* pada pasien geriatri.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk meningkatkan kewaspadaan klinisi mengenai risiko *frailty* pada pasien geriatri.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam mendeteksi dini risiko *frailty* sehingga pelayanan pada pasien geriatri menjadi lebih baik.