


# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pasien geriatri menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 79 tahun 2014 adalah pasien lanjut usia dengan multi penyakit dan atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu dengan pendekatan multidisiplin yang bekerja secara interdisiplin. Lanjut usia (lansia) menurut Undang-Undang nomor 13 tahun 1998 adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.<sup>1,2</sup>



Indonesia merupakan negara dengan populasi lansia terbesar ke delapan di dunia dan terbesar ke empat di Asia. Pada tahun 2015, Indonesia memiliki populasi lansia terbesar di Asia Tenggara dengan jumlah lansia sekitar 21 juta orang (8,2%). Pada tahun 2020, populasi lansia di Indonesia meningkat mencapai sekitar 26,82 juta orang (9,92 %). Dengan kata lain, saat ini Indonesia tengah bertransisi menuju kondisi penuaan penduduk dengan persentase penduduk berusia 60 tahun ke atas berada di atas 7% dari keseluruhan penduduk dan akan berubah menjadi negara dengan struktur penduduk tua (*ageing population*) ketika angkanya di atas 10%. Data survei sosial ekonomi nasional Maret 2020, terdapat enam provinsi yang telah memasuki fase struktur penduduk tua yakni Daerah Istimewa Yogyakarta 14,71%, Jawa Tengah 13,81%, Jawa Timur 13,38%, Bali 11,58%, Sulawesi Utara 11,51%, dan Sumatera Barat 10,07 %.<sup>3</sup>

Sindroma *frailty* merupakan sindroma terkait usia yang secara teoritis didefinisikan sebagai keadaan klinis di mana terjadi peningkatan kerentanan akibat penurunan cadangan dan fungsi sistem fisiologis sehingga terjadi penurunan kemampuan sehari-hari. Pengukuran skor *frailty* mewakili penilaian usia biologis dan berguna untuk mengetahui status kesehatan seseorang. Sindroma *frailty* ditandai dengan penurunan berat badan, kelelahan akibat rendahnya *endurance* dan energi, penurunan kekuatan genggaman tangan, kecepatan berjalan yang lambat, dan berkurangnya aktivitas fisik. Sindroma *frailty* diklasifikasikan menjadi tiga kelompok yaitu *fit*, *pre-frail*, dan *frail*, di mana diagnosis *frailty* ditegakkan jika terpenuhi tiga dari lima kriteria sedangkan *pre-frail* jika hanya memenuhi satu atau dua kriteria dan *fit* jika individu tidak memenuhi satu pun dari kriteria tersebut.<sup>5</sup>

Sistem penilaian untuk mendiagnosis sindroma *frailty* berdasarkan konsep *frailty* dibagi menjadi dua sistem penilaian, yaitu sistem penilaian fenotip dan sistem skor. Sistem penilaian fenotip terdiri dari *cardiovascular health study* (CHS), *study of osteoporotic fracture* (SOF), dan sistem skor terdiri dari *frailty index-40 items* (FI-40 items), *frailty index-comprehensive geriatric assessment* (FI-CGA), dan *clinical frailty scale* (CFS). Setiap sistem penilaian memiliki kelebihan dan kekurangan masing - masing dalam mendiagnosis dan mengevaluasi status *frailty*.<sup>6,7</sup>

Penelitian Seto *et al.* (2015) yang dilakukan untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas pada sistem penilaian CHS, SOF, dan FI-CGA terhadap FI-40 items menunjukkan sensitivitas 41,2%, spesifisitas 95% pada sistem penilaian CHS, sensitivitas 17,6%, spesifisitas 99,5% pada SOF, dan sensitivitas 8,8%, spesifisitas 100% pada FICGA. Penelitian ini menyimpulkan bahwa sistem penilaian lainnya

memiliki akurasi yang tinggi untuk diagnosis sindroma *frailty* namun tidak dapat menggantikan FI-40 *items* sebagai skrining awal *frailty*. Penelitian validasi yang dilakukan di Kanada menunjukkan korelasi yang sangat kuat antara sistem skor FI-40 *items* dengan kesintasan pasien (Pearson  $r = 0,992$  untuk perempuan dan  $0,995$  untuk laki-laki). Berdasarkan sistem skor *frailty index-40 items* kondisi *frailty* diklasifikasikan menjadi tiga kelompok yaitu skor  $\leq 0,08$  sebagai *fit*, skor  $>0,08 - <0,25$  sebagai *prefrail*, dan skor  $\geq 0,25$  sebagai *frail*.<sup>6,8</sup>

Penelitian Metaanalisis yang melibatkan 28 negara menunjukkan insiden sindroma *frailty* sebesar 43,4 kasus dan *prefrail* 150,6 kasus per 1.000 orang per tahun. Di Indonesia penelitian Setiati *et al.* (2019) pada 448 pasien geriatri dengan berbagai penyakit komorbid di poliklinik geriatri dari 15 rumah sakit pemerintah menunjukkan prevalensi *frail* pada tahun 2019 sebesar 25,2%. Penelitian Setiati *et al.* (2021) di Indonesia pada tahun 2020 menunjukkan prevalensi *frail* sebesar 18,70%, *pre-frail* 66,20%, dan *fit* 15,10%.<sup>9-11</sup>

Sindroma *frailty* menjadi masalah utama kesehatan pada lansia di Indonesia karena sindroma *frailty* meningkatkan risiko perburukan kesehatan seperti risiko jatuh, pemanjangan masa rawat inap, disabilitas, penurunan kualitas hidup dan mortalitas. Menurut Hoogendijk *et al.* (2019) sindroma *frailty* ditemukan 53% pada lansia dengan masa rawat inap yang panjang, 5 - 29% pada infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), 37% pada penyakit gagal ginjal dan 42% pada keganasan hematologi. Penelitian metaanalisis Pranata *et al.* (2021) menunjukkan setiap peningkatan 1 poin skor CFS dikaitkan dengan peningkatan 12% angka mortalitas (OR 1,12 (1,04, 1,20),  $p = 0,003$ ; I2: 77,3%). Penelitian Fan *et al.* (2020)

menggunakan *frailty index-28 items* menunjukkan setiap kenaikan skor 0,1 dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas.<sup>12-14</sup>

Sindroma *frailty* ditandai dengan disregulasi multisistem yang menyebabkan hilangnya homeostasis, penurunan cadangan fisiologis yang bermanifestasi maladaptif terhadap respon stres yang mengakibatkan penurunan fungsional dan perburukan status kesehatan. Faktor risiko sindroma *frailty* adalah faktor genetik, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, sel senesen, dan beberapa faktor lain, seperti karakteristik sosio-demografi, usia, jenis kelamin perempuan, status gizi dan nutrisi, mikronutrien yang dikonsumsi, obesitas, penurunan berat badan, penurunan aktivitas fisik, lingkungan, kondisi psikologis, polifarmasi dan penyakit komorbid. Penelitian saat ini menunjukkan penyebab sindroma *frailty* salah satunya adalah inflamasi kronis dan penurunan sistem imunitas.<sup>15-17</sup>

Pada penuaan terjadi proses senesen yang ditandai dengan kondisi inflamasi kronik ringan sistemik atau "*inflammaging*" dan disfungsi sistem imun yang disebut "immunosenesen". Kondisi "*inflammaging*" yang terjadi pada penuaan disebabkan oleh peningkatan kadar IL-6 dan *tumor necrosis factor* alpha (TNF- $\alpha$ ). Interleukin-6 adalah mediator yang larut dalam respon imun dan inflamasi. Interleukin-6 diekspresikan di berbagai jaringan akibat proses inflamasi dan cedera jaringan. Interleukin-6 digambarkan sebagai "sitokin untuk ahli gerontologi", yang berperan dalam jalur pensinyalan yang memodulasi *aging*.<sup>16,18</sup>

Sindroma *frailty* sangat berkaitan dengan peningkatan kadar IL-6 yang meningkat seiring bertambahnya usia. Pada penuaan IL-6 meningkat dengan nilai rata-rata berkisar 1,4 - 3,5 pg/ml pada pria dan 1,1 - 2,1 pg/ml pada wanita.

Peningkatan IL-6 berkaitan dengan fenotip *frailty* seperti berkurangnya kecepatan berjalan, berkurangnya kekuatan otot, penurunan kinerja ekstremitas bawah, dan anemia. Penelitian menunjukkan IL-6 pada kelompok *frail* dan *pre-frail* lebih tinggi dibandingkan *non-frail* dengan indeks inflamasi IL-6 sebesar  $0,333 \cdot \log$ . Penelitian Epps *et al.* (2016) terhadap 117 lansia usia 62 - 95 tahun menunjukkan kadar IL-6 pada *frail* dan *pre-frail* lebih tinggi dibandingkan *fit*.<sup>19-21</sup>

Penelitian Hubbard *et al* (2009) menunjukkan terdapat korelasi antara kadar IL-6 dengan skor *frailty* ( $r= 0.369, p < 0.01$ ). Penelitian Gomez-Rubio *et al.* (2022) menunjukkan terdapat korelasi peningkatan IL-6 dengan *frailty* ( $r = 0.26; p = 0.025$ ), Penelitian Nurmila *et al.* (2022) menggunakan skor CHS menunjukkan kadar IL-6 secara signifikan berkorelasi dengan *frailty* pada lansia berusia 60 - 69 tahun ( $p < 0,001$ ). hal ini menyimpulkan terdapat korelasi sindroma *frailty* dengan inflamasi.<sup>22-24</sup>

Pada penuaan terjadi disfungsi sistem imun atau “immunosenesen” yang terjadi akibat beberapa faktor antara lain peningkatan stres oksidatif, inflamasi, pemendekan telomer, kerusakan DNA dan involusi timus. Pada penuaan terjadi regresi timus yang menyebabkan penurunan *thymopoiesis* sehingga terjadi pergeseran kompartemen sel limfosit T dari sel T naif ke sel T memori yang akan menurunkan diferensiasi sel T naif dan produksi sel T efektor yaitu subset sel T  $CD4^+$  dan  $CD8^+$ . Perubahan kompartemen sel limfosit  $CD4^+$  dan  $CD8^+$  akan menyebabkan penurunan rasio  $CD4/CD8$ .<sup>25-27</sup>

Rasio  $CD4/CD8$  digunakan sebagai penanda immunosenesen, aktivitas sistem imun dan inflamasi. Penurunan rasio  $CD4/CD8$  meningkat seiring bertambahnya

usia, dimana rasio  $CD4^+/CD8^+ < 1$  dikaitkan dengan peningkatan derajat *frailty* dan mortalitas. Penelitian Guaraldi *et al.* (2019) menggunakan *frailty index - 37 items* menunjukkan peningkatan per 0,01 *frailty index* akan menurunkan jumlah CD4 (100 sel) ( $p < 0.001$ ) dan rasio CD4/CD8 ( $p < 0.001$ ). Penelitian Johnstone *et al.* (2016) pada lansia menggunakan FI-30 *items* menunjukkan tidak terdapat korelasi rasio CD4/CD8 dengan skor *frailty index*, namun peningkatan presentase sel-T CD8+ memori berkorelasi dengan peningkatan skor *frailty index* ( $p = 0,02$ ).<sup>28-29</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dijabarkan diketahui bahwa sistem penilaian lain memiliki sensitivitas yang rendah dan spesifisitas yang tinggi untuk mendiagnosis sindroma *frailty* dengan akurasi tinggi namun masih tidak dapat menggantikan FI-40 *items* sebagai skrining awal *frailty*. Berdasarkan latar belakang diatas menunjukkan bahwa *frailty* berkorelasi dengan peningkatan inflamasi dan penurunan sistem imun, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti korelasi kadar IL-6 dan rasio CD4/CD8 dengan menggunakan kuesioner FI-40 *items* pada pasien geriatri untuk mengetahui korelasi antara kadar IL-6 dan rasio CD4/CD8 dengan skor FI-40 *items* pada pasien geriatri.

