

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Usia lanjut (usila) merupakan kelompok umur pada manusia yang telah memasuki tahapan akhir dari fase kehidupannya. Usia lanjut adalah dimana individu yang berusia di atas 60 tahun yang pada umumnya memiliki tanda-tanda terjadinya penurunan fungsi biologis, psikologis, sosial dan ekonomi.

Dalam penggunaan sehari-hari, istilah usia lanjut sering dianggap sama dengan pasien geriatri. Pada prinsipnya, pengertian geriatri dan usia lanjut serupa tetapi tidak sama. Usia lanjut adalah seseorang yang sudah berusia lanjut namun masih sehat, sedangkan pasien geriatri adalah usia lanjut dengan banyak masalah penyakit (multipatologi).<sup>1</sup>

Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup maka terjadi peningkatan jumlah penduduk usia lanjut ( $\geq 60$  tahun). Secara global populasi usila diperkirakan meningkat hampir tiga kali lipat dari 743 juta pada 2009 menjadi dua milyar pada tahun 2050. Sedangkan populasi usia lanjut di Indonesia antara tahun 1990-2025 akan naik empat kali lipat yang merupakan suatu angka tertinggi didunia. Pada tahun 2013, populasi usia lanjut di Sumatera Barat sebanyak 8,41%. Kota Padang pada tahun yang sama memiliki jumlah penduduk usia lanjut 82.790 orang, meningkat 1,03% dibandingkan tahun 2012.<sup>2,3,4</sup>

Proses menua seyogyanya dianggap sebagai suatu proses normal dan tidak selalu menyebabkan gangguan fungsi organ atau penyakit . Menua adalah proses

yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang yang rapuh dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit seiring dengan bertambahnya usia.<sup>3,4</sup>

Tujuan hidup manusia adalah menjadi tua tetap sehat (*healthy ageing*). *Healthy aging* artinya menjadi tua dalam keadaan sehat. Pada fase ini usia lanjut diharapkan bahagia serta mandiri sejauh mungkin, dengan mempunyai kualitas hidup yang baik. Karena jika penuaan ini berkaitan dengan kerapuhan dan kecacatan, maka beban pada sarana dan pelayanan kesehatan juga bertambah berat. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa salah satu cara untuk mencapai tujuan proses menua sehat dan aktif adalah upaya mencegah agar proses menua tadi tidak disertai dengan proses patologik.<sup>3</sup>

Proses menua merupakan suatu mekanisme fisiologis yang kompleks. Berbagai teori tentang proses menua telah banyak dikemukakan oleh para ahli. Teori penuaan ini terus berkembang sampai ke era teori penuaan modern. Akan tetapi belum ada satu teori pun yang dapat menjelaskan proses penuaan secara menyeluruh. Satu teori saling mendukung teori yang lainnya.<sup>3,5</sup>

Teori radikal bebas belakangan ini lebih banyak dianut dan dipercaya secara luas sebagai teori yang dapat menjelaskan proses menua. Teori radikal bebas ini diperkenalkan pertama kali oleh Denham Harman pada tahun 1956, Dalam perkembangannya, teori penuaan modern menyebut teori ini sebagai *oxidative stress theory*.<sup>6</sup>

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi oksidan dengan kapasitas detoksifikasi oleh antioksidan sehingga menyebabkan terjadinya gangguan

fungsi pada tingkat seluler dan molekuler. Radikal bebas yang terbentuk karena stres oksidatif ini dianggap sebagai penyebab penting kerusakan fungsi dan kelangsungan hidup sel. Radikal bebas bisa dalam bentuk superoksida anion, hidroksil, peroksil, radikal purin yang dihasilkan selama metabolisme sel normal. Selain itu radikal bebas juga dihasilkan oleh respirasi mitokondria, autooksidasi biomolekul dan polutan lingkungan serta radiasi.<sup>6,7,8</sup>

*Reactive oxygen species* berpotensi besar menyebabkan kerusakan sel, bahkan mitokondria juga menjadi target kerusakan. Peningkatan ROS mengakibatkan berhentinya replikasi sel (*replication arrest / replicative senescence*) sehingga mengganggu kelangsungan hidup sel dan menjadi menua. Proses ini menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan fungsi semua sistem secara alamiah dan bertahap yang menyebabkan penurunan kapasitas adaptasi, peningkatan mortalitas dan morbiditas. Stres oksidatif juga menyebabkan pemendekan telomer yang berperan penting dalam mekanisme penuaan.<sup>3,9</sup>

Secara alamiah manusia memiliki sistem antioksidan kompleks baik enzimatis maupun non-enzimatis yang bekerja sinergis untuk melindungi sel dan sistem organ dari kerusakan akibat radikal bebas. Walaupun telah ada sistem penangkal alami tersebut, namun sebagian radikal bebas tetap lolos. Bahkan semakin lanjut usia seseorang semakin banyak radikal bebas yang terbentuk sehingga kerusakan terus terjadi. Antioksidan endogen ini juga mengalami penurunan seiring dengan penambahan usia.<sup>3,7,10</sup>

Ginjal adalah salah satu organ tubuh yang cepat mengalami penuaan. Hal ini disebabkan karena ginjal memiliki aktivitas yang tinggi (*highly energetic*), oleh

karena itu sangat tergantung dengan metabolisme aerob yang menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif dan menghasilkan radikal bebas sebagai zat antara. Kondisi ini menjadikan ginjal sebagai gudang radikal bebas.<sup>10,11</sup>

Stres oksidatif pada ginjal menyebabkan penuaan sel ginjal sehingga terjadi gangguan hantaran sinyal sel, peningkatan apoptosis, penurunan kemampuan regenerasi sel dan fibrosis. Proses ini selanjutnya dapat berkembang menjadi gangguan fungsi ginjal ringan (*mild insufficiency of kidney function*) yang berpeluang untuk berlanjut menjadi penyakit ginjal kronis (PGK). Sehingga dapat disimpulkan bahwa penuaan menjadi faktor risiko untuk dimulainya serta meningkatnya progresifitas PGK.<sup>10,11</sup>

Proses penuaan menyebabkan terjadinya perubahan struktur dan fungsi pada ginjal. Sebagai parameter untuk mengetahui fungsi ginjal adalah nilai laju filtrasi glomerulus (LFG). Sejak umur 40 tahun mulai terjadi penurunan LFG sekitar 1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> dan berkurangnya massa parenkim ginjal 1% setiap tahunnya. Hal ini mungkin dapat menjelaskan penyebab PGK lebih banyak ditemukan pada usia lanjut. Peningkatan insiden PGK pada usia lanjut akan menyebabkan tingginya *morbidity, length of hospitality, mortalitas*, sehingga menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia.<sup>12,13,14</sup>

Berdasarkan data, proporsi usila pada penderita PGK cukup tinggi. Penelitian oleh *The National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) 2007, ditemukan bahwa penderita PGK yang berusia lebih dari 70 tahun lebih banyak (37,8%) dibandingkan umur 20-39 tahun (0,7%) dan perbedaan ini semakin



meningkat setiap tahunnya. Menurut *The United State Renal Data System* (USRDS) 2011, 40% dari penderita PGK di Amerika Serikat berusia lebih dari 65 tahun.<sup>15,16,17</sup>

Banyak penelitian yang melaporkan terjadinya penurunan LFG tanpa disertai adanya komorbid lain pada usia lanjut. Akan tetapi mekanisme yang mendasarinya masih belum jelas. Penelitian besar *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, melakukan observasi nilai LFG serial terhadap 254 laki-laki normal berusia 22-97 tahun. Pada penelitian ini didapatkan bahwa terjadi penurunan LFG rata-rata 0,75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per tahun. Penelitian lain oleh *Mayo clinic* (2010) terhadap donor ginjal sehat menunjukkan terjadinya penurunan LFG sekitar 6,3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per dekade.<sup>17,18,</sup>

Berdasarkan teori penuaan, maka stres oksidatif merupakan faktor penting yang menghubungkan penurunan fungsi ginjal dengan penuaan. Berbagai penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara stres oksidatif dengan penurunan LFG pada penuaan. Peningkatan stress oksidatif sudah secara luas digunakan untuk menilai penurunan fungsi ginjal dan efektifitas penatalaksanaan penyakit ginjal kronik.<sup>10,19</sup>

Stres oksidatif dapat diukur dengan produk akhir spesifik dari prosesnya (*specific end products*) karena radikal bebas tidak dapat bertahan lama dalam sirkulasi. Salah satu penanda yang dapat digunakan adalah malondialdehid (MDA). Malondialdehid telah digunakan secara luas sebagai penanda penuaan, termasuk pada ginjal. Li *et al* (2012) dalam penelitiannya menunjukkan tingginya kadar MDA serum pada usia lanjut dibandingkan kontrol. memiliki hubungan dengan kejadian MIKF dan PGK.<sup>10,19</sup>

Malondialdehid merupakan produk peroksidasi lipid. Apabila lipid bereaksi dengan radikal bebas maka akan terjadi proses peroksidasi membentuk peroksida lipid. Peroksida lipid mengalami dekomposisi membentuk beberapa produk termasuk MDA. Peroksida lipid ini akan menginduksi kerusakan endotel dan respon inflamasi, menghambat vasodilatasi dan mengaktivasi makrofag. Produk ini juga menyebabkan terbentuknya radikal bebas dan ROS.<sup>19,20</sup>

Penelitian tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan penuaan terus berkembang. Dalam 10 tahun terakhir ini peneliti mengembangkan sirtuin sebagai *anti aging*. Hal ini berawal dengan ditemukannya *silent information regulator 2* (Sir2) pada ragi tahun 1986. Pada penelitian ini terbukti bahwa pada ragi yang panjang umur terdapat ekspresi yang berlebihan gen ini, sedangkan pada ragi yang umurnya lebih pendek ditemukan ekspresi yang rendah. Sejak itu Sir2 dipercaya sebagai gen yang berperan dalam kelangsungan hidup yang lebih lama (*longevity*).<sup>22,23</sup>

Ilmuwan kemudian menemukan homolog gen Sir2 ini pada mamalia, yaitu sirtuin (SIRT). Sirtuin adalah kelompok protein kelas III histon deasetilase yang memiliki aktivitas deasetilasi terhadap histon dan non histon yang tidak mengandung *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) deasetilase dan/atau *adenosin diphosphate* (ADP) *ribosiltransferase* yang berperan dalam metabolisme dan respon terhadap stres. Enzim ini bekerja dengan bantuan koenzim NAD untuk menjalankan fungsinya.

23

Sirtuin dikenal memiliki 7 macam polimer dan ditemukan dalam tempat yang berbeda di dalam sel. Sirtuin 1, 6 dan 7 terutama ditemukan di nukleus, sirtuin 2

terdapat di sitoplasma, sedangkan sirtuin 3,4 dan 5 terdapat di mitokondria. Semua famili sirtuin ini memiliki aktivitas enzimatis pada proses intraseluler.<sup>24</sup>

Sirtuin 1 (SIRT1) dianggap paling homolog dengan Sir2 ragi dan memiliki kemampuan deasetilasi histon maupun non histon dari berbagai substrat. Sirtuin 1 diekspresikan oleh berbagai sel pada organ tubuh namun paling banyak di ginjal terutama medulla. Kwon *et al* (2015) pada penelitiannya membuktikan bahwa SIRT1 predominan diekspresikan oleh ginjal dibandingkan dengan jaringan lemak, hati, limpa dan kulit, pada mencit muda.<sup>25,26,27,28</sup>

Sirtuin 1 saat ini dianggap sebagai kunci dari proses penuaan dan dikenal sebagai *master regulator*. Sirtuin 1 tidak hanya memiliki aktivitas deasetilasi terhadap histon saja namun juga pada banyak faktor-faktor transkripsi dan kofaktornya, seperti p53, FOXO, *peroxisome proliferator activated receptor*  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), *co-activator-1 $\alpha$*  dan NF- $\kappa$ B yang berperan dalam aktivitas seluler krusial termasuk respon terhadap stress, metabolisme dan panjang umur (*cell senesce*).<sup>29,30</sup>

Salah satu peran penting SIRT1 adalah sebagai *redox regulator*. Enzim ini mendeteksi kondisi *inbalance* disekitarnya melalui kadar NAD. Setelah itu akan terjadi deasetilasi oleh sirtuin 1 dengan substratnya sehingga diaktifkannya gen antioksidan seperti SOD2 (*superoxide dismutase 2*), GPX1 (*glutathione peroxidase*). Tong *et al* (2009) menemukan bahwa sirtuin dalam kondisi stress oksidatif menghasilkan *O-acetyl-ADP ribose* (OAADPR) yang bisa berubah menjadi ADP ribose, dimana keduanya memiliki efek proteksi sel terhadap stress oksidatif.<sup>31</sup>

Disamping peran umum yang diuraikan di atas, SIRT1 memiliki peran spesifik untuk efek renoprotektif. Efek renoprotektif SIRT1 ini telah diamati pada

beberapa penelitian dengan hewan coba. Peran spesifik tersebut diantaranya adalah menjaga integritas podosit pada membran basal glomerulus, menekan ekspresi *angiotensin II type 1 receptor* (AT1R) dan pengaturan sintesis *erythropoietin* (EPO).<sup>23,32</sup>

Podosit memiliki peran penting dalam memelihara daya filtrasi glomerulus. Podosit bersama dengan dengan endotel dan membran basal merupakan barrier filtrasi glomerulus. Berdasarkan penelitian pada hewan coba, mekanisme sirtuin 1 dalam menjaga integritas podosit adalah melalui aktivasi cortactin dan penekanan ekspresi claudin 1.<sup>23,32</sup>

Sirtuin 1 juga berperan dalam menekan ekspresi AT1R. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Benigni *et al* pada tahun 2009. Penekanan ekspresi AT1R mengakibatkan efek *Angiotensin II* (Ang II) dalam patogenesis hipertensi dan kerusakan ginjal juga ditekan.<sup>23,33</sup>

Peran spesifik lainnya yang dipengaruhi SIRT1 adalah pengaturan sintesis EPO. Sirtuin 1 mengaktivasi *hypoxia inducible factor* (HIF) sebagai respon terhadap hipoksia jaringan sehingga menyebabkan ekspresi berlebihan dari EPO. Penurunan ekspresi SIRT1 dapat menyebabkan kerusakan akibat hipoksia yang berujung terjadinya kerusakan ginjal kronik.<sup>23</sup>

Kadar SIRT1 mengalami perubahan seiring dengan proses penuaan yang terjadi dalam perjalanan hidup manusia. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kadar SIRT1 semakin menurun sejalan dengan penuaan. Hal ini disebabkan adanya stres oksidatif dalam waktu yang lama yang mengakibatkan gangguan transkripsi, post transkripsi, translasi, dan peningkatan degradasi sehingga kadar SIRT1 menurun.



Lim *et al* (2012) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa ekspresi SIRT1 lebih rendah pada mencit tua dibandingkan mencit yang lebih muda. Penelitian lainnya oleh Kitada *et al* (2015) dan Kwon *et al* (2015) juga menunjukkan hasil yang sama.

24,28,29, 34

Penelitian tentang SIRT1 kemudian terus berkembang dengan penelitian pada manusia. Beberapa penelitian telah melakukan penelitian mengenai kadar SIRT1 serum pada manusia dengan menggunakan metode Elisa. Walaupun SIRT1 merupakan enzim intrasel namun SIRT1 dapat dideteksi dalam serum. Menurut Hess (2007) perbedaan gradien konsentrasi menyebabkan terjadinya *release* enzim intrasel ke dalam serum. Dimana enzim intrasel memiliki konsentrasi yang lebih tinggi pada intrasel dibandingkan ekstra sel. Perbedaan gradien konsentrasi menyebabkan adanya *flow* enzim intrasel keluar sel sehingga terjadi difusi pasif melalui membran sel. Konsentrasi enzim intrasel yang tinggi juga menyebabkan terjadinya *stretching* pada membran sel. Dimana pada kondisi fisiologis, membran sel tidak permeabel untuk dilewati protein molekul besar. Sehingga ketika konsentrasi enzim intrasel rendah baik karena produksi yang menurun ataupun degradasi yang meningkat maka akan direfleksikan dengan rendahnya kadar enzim tersebut dalam serum. <sup>35,36,37</sup>

Penelitian mengenai kadar serum SIRT1 pada usia lanjut antara lain dilakukan oleh Kumar *et al* pada tahun 2013. Penelitian ini menemukan bahwa pasien Alzheimer memiliki kadar SIRT1 serum lebih rendah dibandingkan usila kontrol. Selanjutnya pada 2014 Kumar *et al* melakukan penelitian kadar SIRT1 serum pada pasien *frailty*. *Frailty* pada usia lanjut mencerminkan status klinis yang kompleks

yang terkait dengan penuaan. Pada penelitian ini didapatkan kadar serum SIRT1 lebih rendah pada pasien dengan *frailty* dibandingkan *non frailty*. Dey (2016) melakukan penelitian yang sama dan juga mendapatkan hasil yang sama dengan Kumar.<sup>37,38,39</sup>

Penelitian terbaru oleh Zhang *et al* (2016) menyimpulkan SIRT1 sebagai *ovarian aging marker*. Proses penuaan berjalan parallel pada setiap organ tubuh manusia. Hal ini berarti walaupun pada penelitian tersebut baru membuktikan pada otak dan ovarium, akan tetapi proses penuaan juga terjadi pada organ tubuh lainnya. Sehingga ke depannya penggunaan SIRT1 sebagai *aging marker* terbuka lebar.<sup>40</sup>

Rendahnya kadar SIRT1 pada usia lanjut diantaranya akan mengakibatkan stress oksidatif meningkat, inflamasi meningkat, apoptosis yang meningkat, *autophagy* yang menurun, kadar *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) berkurang dan peningkatan ekspresi AT1R. Hal ini menyebabkan terjadinya gangguan struktur dan fungsi ginjal yang dapat dinilai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).<sup>23,41</sup>

Beberapa penelitian melaporkan manfaat *calorie retraction* (CR) terhadap kadar SIRT1. Kitada *et al* (2013) melaporkan bahwa retriksi kalori 40% pada mencit tua dapat meningkatkan kadar SIRT1 dan terjadi perbaikan fungsi pada organ-organ yang menua. *Calorie retraction* memediasi aktivasi SIRT1 dan mengaktivasi FOXO3a.<sup>42</sup>

Penggunaan aktivator sirtuin, resveratrol, dapat meningkatkan aktivitas sirtuin serta dapat meningkatkan kadar protein SIRT1 tersebut. Penggunaan resveratrol pada berbagai penyakit degeneratif telah dibuktikan manfaatnya pada berbagai penelitian.

Price *et al* (2012) menunjukkan bahwa penggunaan resveratrol memberikan efek metabolik positif melalui aktivasi SIRT1.<sup>42</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini untuk mengetahui korelasi stres oksidatif, kadar SIRT1 serum dan eLFG pada usia lanjut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi stres oksidatif, kadar sirtuin 1 serum dan estimasi laju filtrasi glomerulus pada usia lanjut ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi stres oksidatif, kadar sirtuin 1 serum dan estimasi laju filtrasi glomerulus pada usia lanjut.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

- a. Mengetahui kadar malondialdehid serum pada usia lanjut.
- b. Mengetahui kadar sirtuin 1 serum pada usia lanjut.
- c. Mengetahui estimasi laju filtrasi glomerulus pada usia lanjut.
- d. Mengetahui korelasi kadar malondialdehid serum dengan kadar sirtuin 1 serum pada usia lanjut.
- e. Mengetahui korelasi kadar malondialdehid serum dengan estimasi laju filtrasi glomerulus pada usia lanjut.
- f. Mengetahui korelasi kadar sirtuin 1 serum dengan estimasi laju filtrasi glomerulus pada usia lanjut.

