

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan populasi terjadi bersamaan dengan pertumbuhan populasi, urbanisasi, dan migrasi internasional. Setiap negara di dunia mengalami pertumbuhan baik dalam jumlah maupun proporsi lanjut usia di dalam populasi. *United Nations* (UN) mendefinisikan lanjut usia sebagai individu yang berusia 60 tahun ke atas.¹

Menurut UN 2019 *Revision of the World Population Prospects*, ada 728 juta orang berusia 65 tahun ke atas dalam populasi global pada tahun 2020, dan jumlah ini akan meningkat menjadi lebih dari 1,8 miliar pada tahun 2060 jika dibandingkan sebanyak 262 juta pada tahun 1980. Selain itu, pada tahun 2050 diprediksi akan terdapat 33 negara yang jumlah lanjut usianya mencapai lebih dari 10 juta orang, dimana 22 negara di antaranya merupakan negara-negara berkembang. *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan bahwa ada 34 juta orang di Amerika Serikat berusia 65 tahun ke atas atau 13% dari total populasi, dan ini akan meningkat menjadi 70 juta orang pada tahun 2030, atau 20% dari total populasi.¹

Sesuai dengan definisi UN, berdasarkan Undang-undang Republik Indonesia nomor 13 tahun 1998, lanjut usia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.² Peningkatan jumlah penduduk lanjut usia di Indonesia terjadi dalam waktu 50 tahun terakhir. Selama periode tersebut, proporsi

penduduk lanjut usia di Indonesia meningkat dua kali lipat dibandingkan periode sebelumnya.²

Berdasarkan laporan Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia, pada tahun 2021 proporsi lanjut usia mencapai 10,82% atau sekitar 29,3 juta orang. Jika dilihat berdasarkan jenis kelamin, lanjut usia perempuan lebih banyak dibandingkan lanjut usia laki-laki sekitar 52,32% berbanding 47,68%. Di Sumatera Barat sendiri proporsi lanjut usia berusia 60-69 tahun 62,04%, usia 70-79 tahun 28,49% dan usia 80 tahun ke atas 9,47%. Peningkatan penduduk lanjut usia berbanding lurus dengan peningkatan kebutuhan termasuk perawatan dan prevalensi penyakit kronis yang pada akhirnya menjadi beban ekonomi penduduk usia produktif.³

Seiring bertambahnya usia, massa otot terus mengalami penurunan. Atrofi otot selama penuaan disebabkan oleh penurunan jumlah dan luas penampang serat otot serta penurunan jumlah neuron motorik.⁴ Setelah usia 50 tahun, massa otot menurun 1-2% per tahun sedangkan kekuatan otot menurun 1,5% per tahun antara usia 50-60 tahun dan semakin menurun hingga 3% per tahun setelah usia 60 tahun.⁵ Pria kehilangan massa otot yang lebih absolut dan relatif daripada wanita. Menurut Mitchell *et al* (2012) sejak pertengahan tahun 70-an, kehilangan otot terjadi 0,80-0,98% per tahun pada pria dan 0,64-0,70% per tahun pada wanita.⁶ Menurut Hughes *et al* (2001), terjadi penurunan kekuatan otot sebesar 10-15% per dekade hingga mencapai usia 70 tahun dengan percepatan sebesar 25-40% per dekadanya.⁷

Sarkopenia awalnya didefinisikan sebagai hilangnya massa otot yang terkait usia. Definisi sarkopenia berdasarkan *European Working Group on*

Sarcopenia in Older People (EWGSOP) adalah sindrom yang ditandai dengan hilangnya massa dan kekuatan otot rangka secara progresif dan menyeluruh dengan risiko cacat fisik dan penurunan kualitas hidup. Seiring pertumbuhan populasi lanjut usia, prevalensi sarkopenia ikut meningkat. Jumlah individu dengan sarkopenia di Eropa meningkat dari 11-20 juta pada tahun 2016 dan diperkirakan menjadi lebih dari 19-32 juta pada tahun 2045.⁸ Menurut Diz *et al* (2017), perkiraan prevalensi sarkopenia pada usia > 60 tahun di Brasil adalah 17%, yang secara khusus 12% untuk pria dan 20% untuk wanita.⁹ Menurut Pasco *et al* (2016), prevalensi sarkopenia di Australia sebanyak 11% pada pria dan 15% pada wanita.¹⁰

Di Indonesia sendiri studi mengenai prevalensi sarkopenia masih sedikit. Sebuah penelitian oleh Vitriana *et al* (2016), menghitung prevalensi lanjut usia dengan sarkopenia di kota Bandung dan Jatinangor. Hasil penelitian tersebut menunjukkan prevalensi sarkopenia dari 229 partisipan sekitar 9,1% dimana 7,4% pada laki-laki dan 1,7% pada wanita.¹¹ Penelitian lain di Surabaya oleh Widajanti *et al* (2020), mendapatkan prevalensi sarkopenia sebesar 41,8% dari 308 partisipan.¹²

Sarkopenia semakin menambah beban ekonomi yang signifikan bagi negara. Menurut Jannssen *et al* (2004), pada tahun 2000 diperkirakan biaya perawatan kesehatan di Amerika Serikat akibat sarkopenia adalah \$ 18,5 miliar AS atau ~1,5% dari total alokasi pengeluaran di bidang kesehatan.¹³ Menurut laporan CDC ada 1,5 juta orang di Amerika Serikat berusia 65 tahun ke atas dan 33%-nya telah dirawat di fasilitas kesehatan karena ketidakmampuan mereka dalam beraktivitas sehari-hari.⁸

Chronic Heart Failure (CHF) merupakan penyakit yang serius dan sering dengan angka mortalitas yang tinggi. Prevalensi CHF meningkat seiring bertambahnya usia dan merupakan suatu kondisi yang sangat memberatkan bagi lanjut usia. Namun, karena peningkatan populasi lanjut usia tidak dapat dihindari bahwa mereka akan mengalami berbagai derajat CHF dan bahkan tidak didiagnosis sampai mereka menjadi *frailty*.¹⁴

Dalam studi Framingham, prevalensi CHF mencapai 10% pada individu yang berusia >80 tahun.¹⁴ Di Indonesia prevalensi CHF tahun 2013 sebesar 0,13%. Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi penyakit jantung di Indonesia berdasarkan usia yaitu 3,9% pada usia 55-64 tahun, 4,6% pada usia 65-74 tahun dan 4,7% pada usia > 75 tahun.¹⁵

Kehilangan otot rangka sering diamati pada pasien dengan CHF dan dapat berkontribusi pada kelelahan, dispnea serta aktivitas fisik yang rendah, yang menyebabkan *outcome* kesehatan yang buruk. Aktivitas fisik yang berkurang pada pasien CHF akan menyebabkan sarkopenia sekunder. Pada lanjut usia yang telah sarkopenia apabila disertai dengan CHF akan mengurangi toleransi aktivitasnya. Hal ini berujung kepada semakin memperberat kondisi sarkopenia lanjut usia tersebut.¹⁶

Tingginya insiden sarkopenia pada pasien CHF disebabkan oleh disfungsi mitokondria yang dikombinasikan dengan metabolisme energi abnormal dan transisi dari *myofiber type I* ke *type II*. Selain itu, malnutrisi, peningkatan sitokin proinflamasi, penurunan hormon anabolik, peningkatan ekspresi miostatin, apoptosis, dan stres oksidatif juga terlibat dalam disfungsi otot pada CHF. Oleh karena pengaruh yang merugikan di otot rangka pada CHF, sekitar 20% pasien

CHF menderita sarkopenia, yang secara signifikan lebih tinggi daripada populasi umum.¹⁶

Menurut penelitian Pinijung *et al* (2021), dari 152 pasien dengan CHF didapatkan prevalensi sarkopenia sebesar 19,8% dengan usia rata-rata 58,5 tahun.¹⁷ Dalam analisis *Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure* (SICA-HF), mengevaluasi 200 individu dengan CHF didapatkan prevalensi sarkopenia sebesar 14,4%. Dalam studi GLISTEN pada pasien rawat inap lanjut usia, prevalensi sarkopenia pada CHF sebesar 19,4% dimana pada pria 20,2% dan wanita 18,0% dibandingkan dengan prevalensi tanpa sarkopenia pada CHF adalah 16,3% pria 13,5% dan wanita 18,6%.¹⁸ Gospodinov *et al* (2022), mengemukakan bahwa sarkopenia merupakan faktor yang meningkatkan angka mortalitas dan menurunkan *survival rate* pasien CHF.¹⁹

Saat ini penanda untuk mendeteksi sarkopenia menjadi paradigma baru. Interpretasi dalam pemeriksaan untuk mendiagnosis sarkopenia sangat menantang, karena parameter yang diukur tidak spesifik terhadap otot atau sensitif terhadap etiologi. Selain itu, individu pada tahap akhir sarkopenia mungkin tidak dapat melakukan tes ini. Untuk alasan itu, diagnosis, pengobatan, dan tindak lanjut yang efektif harus disertai dengan evaluasi biomarker yang spesifik terhadap otot.²⁰

Sangat sulit untuk menemukan satu penanda yang dapat memenuhi semua kriteria dari sarkopenia, namun penting untuk mengembangkan kandidat penanda yang sesuai sebagai alat uji yang dapat digunakan sebagai pelengkap *imaging* dan tes fungsional lainnya. Miokin yang diproduksi oleh otot menjadikannya sebagai

kandidat penanda sarkopenia. Salah satunya adalah irisin yang secara positif berhubungan dengan massa dan kekuatan otot.²¹

Irisin memiliki peran mengubah lemak putih menjadi lemak coklat saat latihan fisik.²² Hal ini berdampak pada kesehatan yang mengurangi risiko obesitas serta diabetes melitus tipe 2. Irisin juga berperan secara autokrin pada otot yang terbukti dari studi pada tikus yang diberikan r-irisin dalam konsentrasi rendah secara signifikan meningkatkan ekspresi *Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha* (PGC-1 α), *Nuclear Respiratory Factor 1* (NRF1), dan *Mitochondrial Transcription Factor A* (MTFA) yang menyebabkan peningkatan jumlah mitokondria dan konsumsi oksigen. Irisin berperan dalam menghambat ekspresi miostatin dan meningkatkan *Insulin-Like Growth Factor I* (IGF-1) melalui jalur *Extracellular Signal-Regulated Kinases* (ERK), sehingga merangsang pertumbuhan sel otot.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Aryana *et al* (2020), mendapatkan bahwa kadar irisin berpengaruh secara bermakna terhadap sarkopenia pada uji regresi logistik dengan nilai *odd ratio* (OR) sebesar 103,41 ($p < 0,001$). Hal ini berarti perkiraan risiko terjadinya sarkopenia pada lanjut usia dengan kadar irisin rendah ($< 4,51$ ng/L) 103,41 kali lebih besar dari lanjut usia dengan kadar irisin tinggi ($\geq 4,51$ ng/L).²¹

Studi yang dilakukan oleh Chang *et al* (2014), menunjukkan kadar irisin serum lebih rendah pada kelompok lanjut usia dibandingkan dengan dewasa muda. Pada studi tersebut, kadar irisin lanjut usia dibandingkan dewasa muda pada kelompok laki-laki yaitu 1.241 ng/mL vs. 1.567 ng/mL ($p < 0,05$), sedangkan pada kelompok wanita yaitu 1.336 ng/mL vs. 1.780 ng/mL ($p < 0,05$).

Studi ini juga menunjukkan kadar serum irisin secara signifikan lebih rendah pada kelompok subjek dengan sarkopenia dibandingkan kelompok subjek yang normal (1.003 ng/ mL vs. 1.476 ng/mL ($p < 0,05$) pada kelompok laki-laki, dan 1.210 ng/mL vs. 1.559 ng/ml ($p < 0,05$) pada kelompok wanita.²⁰

Irisin yang dihasilkan otot rangka juga dipengaruhi profilnya pada pasien CHF, meskipun miopati terkait CHF dianggap sebagai cedera otot sekunder akibat penurunan perfusi kapiler. Sarkopenia dan CHF semakin membatasi toleransi aktivitas fisik pasiennya, sehingga mengubah kadar irisin tersebut sesuai dengan perkembangan penyakitnya. Lebih dari itu, eksaserbasi akut CHF dan rawat inap yang berulang juga dikaitkan dengan penurunan aktivitas fisik pasien. Akibatnya, gangguan sintesis dan pelepasan irisin menyebabkan gangguan metabolisme yang memperburuk kelemahan otot, intoleransi fisik, dan disfungsi jantung itu sendiri.²⁴

Ditemukan hubungan yang positif antara kadar irisin serum dan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF). Silvestrini *et al* (2019), melaporkan bahwa kadar irisin serum secara signifikan lebih tinggi pada *Heart Failure preserved Ejection Fraction* (HFpEF) daripada pada pasien *Heart Failure reduce Ejection Fraction* (HFrEF). Kadar irisin juga menunjukkan korelasi positif dengan kadar *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) dan derajat klinis pasien CHF sesuai *New York Heart Association* (NYHA). Pada tahap CHF, kadar irisin serum yang rendah mewakili kondisi kehilangan massa otot.²⁵

Matsuo *et al* (2015) melaporkan penurunan ekspresi *Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5* (FNDC5) di otot rangka dan penurunan kadar irisin yang beredar pada tikus dengan CHF kronis yang disebabkan oleh iskemia jantung.²⁶ Lecker *et al* (2012) mempelajari pasien dengan CHF dengan LVEF \leq

40% yang menjalani latihan kardiopulmoner aerobik menemukan bahwa ekspresi gen FNDC5 dan PGC-1 α pada otot rangka berkorelasi positif dengan kinerja latihan aerobik pada pasien dengan CHF.²⁷

Irisin memiliki efek terapeutik potensial dalam penyakit metabolik yang akan mengarah pada penggunaan dalam pengobatan obesitas, diabetes mellitus tipe 2, atau penyakit kardiovaskular. Irisin dapat digunakan sebagai makanan tambahan, obat, atau target baru untuk pengobatan penyakit metabolik atau masalah kesehatan terkait metabolisme. Pada saat yang sama, strategi untuk pengaturan jalur pensinyalan irisin juga dapat memberikan ide-ide inovatif untuk mengendalikan atau intervensi pada penyakit metabolik manusia atau masalah kesehatan metabolik.²⁸

Irisin telah terbukti efektif untuk gagal jantung. Penelitian telah menunjukkan bahwa reseptor integrin αV mempromosikan efek fisiologis irisin. Irisin dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien gagal jantung dengan mengatur *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Lactate Dehydrogenase* (LDH), dan *Histone Deacetylase 4* (HDAC4). Jalur *p38 Mitogen-activated Protein Kinase* (P38MAPK) dan *Nuclear Factor Kappa-B* (NF κ B) dapat mengurangi respons inflamasi pasien dengan gagal jantung. Satu studi membuktikan bahwa selama perkembangan gagal jantung, irisin menginduksi *protective autophagy* melalui aktivasi jalur pensinyalan *AMP-activated Protein Kinase – UNC-51-like Kinase 1* (AMPK-ULK1) untuk mencegah hipertrofi miokard.²⁸

Pada lanjut usia terdapat peningkatan risiko terjadinya sarkopenia dan CHF. Jika kedua kondisi ini terjadi secara bersamaan dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada lanjut usia tersebut dibandingkan dengan lanjut

usia sarkopenia. Pada kedua kondisi tersebut irisin diharapkan sebagai penanda prediktor dan alternatif pilihan pengobatan di kemudian hari. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan suatu penelitian dengan judul -Perbedaan Kadar Irisin Serum pada Pasien Lanjut Usia Sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia.
2. Mengetahui rerata kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia dengan *Chronic Heart Failure*.
3. Mengetahui rerata kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia tanpa *Chronic Heart Failure*.
4. Mengetahui perbedaan kadar irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai perbedaan kadar

irisin serum pada pasien lanjut usia sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*.

2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan dan peningkatan kewaspadaan klinisi dalam menilai massa, kekuatan dan performa otot pada lanjut usia sarkopenia dengan dan tanpa *Chronic Heart Failure*.
3. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam deteksi dini sarkopenia pada lanjut usia baik dengan atau tanpa *Chronic Heart Failure*, serta menjadi bahan edukasi kepada masyarakat mengenai sarkopenia dengan *Chronic Heart Failure* pada lanjut usia.

