

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lanjut usia (lansia) merupakan tahap fisiologis lanjut dari proses kehidupan yang ditandai dengan penurunan adaptasi tubuh terhadap stresor.<sup>1</sup> Seiring dengan bertambahnya usia, fungsi organ tubuh secara alamiah mengalami penurunan sehingga menimbulkan berbagai gangguan, salah satunya gangguan mobilitas. Salah satu prediktor penting mobilitas adalah kekuatan otot.<sup>2</sup> Tingkat kekuatan otot minimum diperlukan untuk dapat melakukan suatu aktivitas bergerak. Pada lansia terjadi kehilangan otot rangka akibat ketidakseimbangan jalur anabolik dan katabolik protein otot dimulai dari atrofi otot hingga akhirnya menjadi sarkopenia. Peningkatan jumlah lansia yang mengalami sarkopenia akan menjadi masalah kesehatan dan kualitas hidup pada lansia di seluruh dunia yang mulai dihadapi saat ini dan masa yang akan datang.<sup>3</sup>

Setiap negara di dunia menghadapi tantangan perubahan demografis. Pertumbuhan penduduk yang cepat akan diikuti dengan pergeseran dalam distribusi populasi ke usia yang lebih tua secara bertahap. Penuaan populasi dilaporkan telah melambat secara signifikan di Eropa dan memiliki dampak besar di masa yang akan datang pada wilayah Asia yang telah berada di fase tingkat kelahiran dan kematian yang rendah.<sup>4</sup>

*United Nations* (UN) mendefinisikan lanjut usia (lansia) sebagai seseorang yang berusia 60 tahun ke atas.<sup>5</sup> Sesuai dengan definisi dari UN, berdasarkan Undang-Undang Republik Indonesia nomor 13 tahun 1998 tentang Kesejahteraan

Lanjut Usia, lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.<sup>6</sup> Berdasarkan data UN *World Social Report 2023*, populasi lansia meningkat tiga kali lipat dari sekitar 260 juta pada tahun 1980 menjadi 761 juta pada tahun 2021. Jumlahnya diproyeksikan akan mencapai 1 miliar pada tahun 2030 dan mencapai lebih dari 1,6 miliar pada tahun 2050.<sup>7</sup> *United Nations World Population Prospects 2022* memaparkan populasi lansia di Asia Tenggara meningkat dengan cepat, proporsi meningkat dari 9,8% pada tahun 2017 menjadi 13,5% pada tahun 2030 dan 20,3% pada tahun 2050.<sup>4</sup>

Indonesia telah memasuki penuaan populasi sejak tahun 2021. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia, pada tahun 2020 proporsi lansia mencapai 9,92% atau sekitar 28,8 juta jiwa, meningkat menjadi 10,82% pada tahun 2021 dan mencapai 11,75% atau sekitar 29,65 juta jiwa pada tahun 2023. Sumatera Barat memiliki proporsi lansia mencapai 10,46% pada tahun 2023. Berdasarkan jenis kelamin, proporsi lansia perempuan di Sumatera Barat mencapai 53,51% dibandingkan laki-laki dengan jumlah 46,49%. Jika dilihat berdasarkan kelompok usia, lansia muda (60 – 69 tahun) mencapai proporsi sebesar 62,11%, diikuti dengan kelompok lansia madya (70 – 79 tahun) 27,57%, dan lansia tua (diatas 80 tahun) 10,32%.<sup>8</sup> Peningkatan populasi lansia akan diikuti dengan peningkatan angka kesakitan akibat penyakit degeneratif yang akan menjadi beban ekonomi penduduk usia produktif.<sup>9</sup>

Dalam proses penuaan terjadi perubahan muskuloskeletal yang meliputi penurunan jumlah dan ukuran miofibril serta hilangnya unit motorik yang menyebabkan atrofi otot pada lansia.<sup>10</sup> Massa otot dan kekuatan otot mengalami penurunan sejalan dengan pertambahan usia. Massa otot menurun sekitar 3-8% per

dekade setelah usia 30 tahun. Penurunan massa otot mencapai 3% per tahun setelah usia 60 tahun, 7% per tahun setelah usia 70 tahun, 20% per tahun setelah usia 80 tahun hingga 50% per tahun setelah usia 90 tahun.<sup>1,11</sup> Studi Rolland *et al.* (2008) melaporkan penurunan kekuatan otot terjadi sebesar 1,5% per tahun setelah usia 50 tahun dan menjadi 3% per tahun setelah usia 60 tahun. Angka meningkat lebih tinggi pada lansia yang mengalami imobilisasi dan dua kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>12</sup> Studi Mitchell *et al.* (2012) menunjukkan pada lansia berusia 75 tahun keatas, massa otot menurun dengan kecepatan 0,64-0,7% per tahun pada perempuan dan 0,8-0,98% per tahun pada laki-laki.<sup>13</sup> Kekuatan otot menurun lebih cepat, dengan kecepatan penurunan 3-4% per tahun pada laki-laki dan 2,5-3% per tahun pada perempuan. Penyebab terbanyak atrofi otot pada lansia berkaitan dengan kurangnya aktivitas fisik hingga imobilisasi.<sup>13</sup>

Berdasarkan *European Working Group on Sarcopenia in Older People* 2018 (EWGSOP2), *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) 2019, dan *American Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium* (SDOC) Sarkopenia didefinisikan sebagai penurunan massa otot disertai kekuatan otot dan/atau performa fisik yang bersifat progresif dan generalisata. Sarkopenia dikaitkan dengan peningkatan luaran yang buruk, yaitu jatuh, penurunan fungsional tubuh, *frailty*, dan kematian. Studi yang menentukan prevalensi sarkopenia relatif jarang, meskipun bukti yang muncul menunjukkan bahwa kejadiannya meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi sarkopenia bervariasi tergantung dari sumber definisi yang digunakan.<sup>14,15</sup> Studi Shafiee *et al.* (2017) melaporkan estimasi prevalensi sarkopenia di dunia 10% pada laki-laki dan 10% pada perempuan. Prevalensi lebih tinggi pada ras non-Asia dibandingkan Asia.<sup>16</sup> Studi Mayhew *et al.*

(2019) melaporkan prevalensi berdasarkan definisi dari *European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP)*, *AWGS*, *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)*, dan *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH)* didapatkan prevalensi berkisar 9,9% hingga 18,6%.<sup>17</sup>

Prevalensi sarkopenia di Asia sebagian besar dilaporkan dari komunitas lansia di Asia Timur dengan prevalensi 21,3% pada laki-laki dan 13,8% pada perempuan di Korea, 9,8% pada laki-laki dan 10,1% pada perempuan di Jepang, dan 19,3% pada komunitas lansia di China.<sup>18-20</sup> Di Indonesia prevalensi sarkopenia berkisar antara 9,1% hingga 17,6%. Studi Vitriana *et al.* (2016) melaporkan prevalensi sarkopenia di Bandung mencapai 9,1% dimana 7,4% pada laki-laki dan 1,7% pada perempuan.<sup>21</sup> Studi Widajanti *et al.* (2020) melaporkan prevalensi sarkopenia di Surabaya sebesar 41,8% dimana 13,9% pada laki-laki dan 27,9% pada perempuan.<sup>22</sup> Studi Harimurti *et al.* (2023) menunjukkan prevalensi sarkopenia di Indonesia mencapai 17,6%, meskipun tidak disebutkan prevalensi setiap wilayah namun secara etnis, prevalensi sarkopenia pada etnis Minang mencapai 21,4%.<sup>23</sup>

Sarkopenia telah menjadi kondisi kesehatan yang berkontribusi pada banyak komponen kesehatan baik pada pasien, masyarakat maupun negara. Sarkopenia dikaitkan dengan ketergantungan fungsional dan disabilitas fisik, sehingga lansia cenderung mengalami peningkatan risiko jatuh, hilangnya kemandirian, dan institusionalisasi yang berkepanjangan. Semua aspek ini menyebabkan peningkatan biaya perawatan kesehatan, memengaruhi kualitas hidup dan mortalitas pasien sarkopenia serta berkontribusi sebagai beban ekonomi keluarga, masyarakat hingga negara.<sup>24,25</sup> Studi Goates *et al.* (2019) melaporkan total estimasi biaya rawat inap

lansia dengan sarkopenia mencapai 40,4 miliar dolar Amerika Serikat (USD) dengan biaya rata – rata per orang mencapai 375 USD. Sarkopenia memberikan beban ekonomi yang cukup besar pada sistem pelayanan kesehatan di Amerika Serikat.<sup>26</sup> Pencegahan, diagnosis dan tatalaksana dini sarkopenia diperlukan untuk menurunkan beban tersebut dimana populasi lansia akan terus semakin meningkat di masa yang akan datang.<sup>24</sup>

Sarkopenia merupakan suatu sindrom geriatri yang kompleks yang disebabkan oleh proses patogenesis yang multifaktorial. Berbagai faktor yang terlibat yaitu degenerasi neuromuskular, perubahan dalam *turnover* protein otot, perubahan kadar dan sensitivitas terhadap hormon, inflamasi kronis, stres oksidatif, serta faktor perilaku dan gaya hidup.<sup>27</sup> Massa otot ditentukan oleh keseimbangan antara anabolik dan katabolik protein. Jalur anabolik yang mendukung sintesis protein otot yaitu *protein kinase B* (Akt/PKB), *mammalian target of rapamycin* (mTOR), aktivitas fisik, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), insulin, asupan protein dan asam amino bercabang. *Mammalian target of rapamycin* diketahui juga diaktivasi oleh beberapa stimuli seperti IGF-1, insulin, asupan protein, asam amino, dan aktivitas fisik.<sup>27,28</sup>

Malnutrisi protein merupakan kontributor yang signifikan terhadap perkembangan sarkopenia. Atrofi atau hipertrofi miofibril otot tergantung pada kandungan protein didalamnya. Lebih dari 80% berat kering otot terdiri dari protein. Atrofi otot terjadi ketika degradasi meningkat dan sintesis dihambat. Ketidakmampuan tubuh untuk mensintesis protein secara efektif, dikombinasikan dengan asupan protein yang tidak mencukupi untuk mempertahankan massa otot, menyebabkan percepatan proses terjadinya sarkopenia.<sup>29</sup>

*Transthyretin* (TTR) merupakan protein ekstraseluler yang diproduksi di hati dan pleksus koroidalis. *Transthyretin* memiliki peran dalam pengangkutan *thyroxine* (T4) dan retinol ke seluruh tubuh dan otak, pemeliharaan sel saraf di sistem saraf pusat dan perifer, hingga regulasi proliferasi dan metabolisme sel otot.<sup>30</sup> Penuaan mengakibatkan perubahan pada sejumlah fungsi metabolik dan fisiologis dengan salah satu konsekuensi berkurangnya massa otot tanpa lemak juga dikenal sebagai *lean body mass* (LBM), yang menjadi komponen penyusun otot rangka.<sup>31</sup> Kandungan protein intraseluler dari setiap komponen LBM dapat mengalami penurunan kadar nitrogen yang memengaruhi jumlah produksi TTR di hati.<sup>32</sup> Studi Ingebleek *et al.* menunjukkan konsentrasi TTR mengalami penurunan progresif setelah usia 60 tahun, mengikuti penurunan kadar nitrogen penyusun komponen LBM. Studi menunjukkan kompartemen nitrogen tubuh tercermin dari tingkat sekresi TTR oleh hati yang muncul sebagai indikator utama LBM dan hubungan linier antara kadar LBM dengan TTR pada lansia.<sup>32,33</sup>

*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) merekomendasikan pendekatan malnutrisi pada lansia melalui penggunaan alat skrining, dan melakukan pemeriksaan penanda biokimia melalui analisis kadar TTR dan *retinol binding protein* (RBP).<sup>34</sup> Penurunan konsentrasi TTR menunjukkan suatu perburukan malnutrisi protein, sementara peningkatan konsentrasi TTR menunjukkan perbaikan spontan atau respons yang baik terhadap intervensi nutrisi. Tingkat respons TTR yang lebih tinggi terhadap defisit nutrisi disebabkan oleh waktu paruh biologis yang lebih pendek dibandingkan albumin. *Transthyretin* dapat memprediksi luaran pada lansia yang teridentifikasi mengalami malnutrisi.<sup>35</sup> Studi Beudart *et al.* (2019) menunjukkan bahwa malnutrisi dari

kriteria *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) dikaitkan dengan risiko tiga kali lipat lebih tinggi untuk berkembang menjadi sarkopenia dan/atau sarkopenia berat sesuai definisi EWGSOP2 selama masa tindak lanjut empat tahun pada lansia yang tinggal di komunitas.<sup>36</sup>

*Transthyretin* telah digunakan di bidang nutrisi secara luas sebagai prognosis, evaluasi pasien malnutrisi dan deteksi penurunan LBM yang menjadi penyusun otot rangka. Namun studi TTR sebagai biomarker sarkopenia masih terbatas. Dalam laporan konsensus *South Asian Working Action Group on Sarcopenia* (SWAG-SARCO) 2022, dinyatakan bahwa TTR merupakan salah satu biomarker sarkopenia yang berkaitan dengan aspek nutrisi dan masih dalam studi klinis lanjut perihal relevansi TTR terhadap sarkopenia.<sup>37</sup>

Salah satu relevansi TTR terhadap sarkopenia diketahui bahwa TTR berperan dalam mengatur konsentrasi *Retinoid X Receptor Gamma* (RXR $\gamma$ ) dan *Fibronectin Type III Domain Containing 5* (FNDC5) atau disebut juga sebagai *irisin* yang memiliki timbal balik dalam memicu faktor regulasi miogenik dan mendorong miogenesis.<sup>38,39</sup> Studi Lee *et al.* (2019) pada tikus didapatkan penurunan kadar TTR pada otot tikus berusia 26 minggu, dibandingkan dengan otot berusia 16 minggu, menunjukkan adanya hubungan antara TTR dengan otot yang mengalami penuaan. Analisis *microarray* menunjukkan bahwa gen yang diatur oleh *Triiodothyronine* (T3), seperti *irisin* dan RXR $\gamma$  dipengaruhi oleh *knockdown* gen TTR, yang mengimplikasikan bahwa hormon tiroid dan TTR berkoordinasi satu sama lain terkait dengan pertumbuhan dan perkembangan otot.<sup>39</sup>

*Transthyretin* juga memengaruhi kadar *irisin* dalam tubuh yang berperan mengubah lemak putih menjadi lemak coklat, yang memiliki dampak pada lansia terhadap risiko obesitas dan diabetes melitus (DM) tipe 2. Studi Xiu *et al.* (2021) melaporkan kadar TTR rendah (kurang dari 17 mg/dl) secara signifikan lebih tinggi pada lansia laki-laki dengan DM tipe 2 dan sarkopenia dibandingkan dengan kelompok DM tipe 2 non sarkopenia.<sup>40</sup>

Beberapa studi mendukung hubungan kadar TTR dengan sarkopenia di rawat inap memiliki hasil yang lebih rendah dibandingkan non sarkopenia. Studi Heo WS *et al.* (2015) melaporkan lansia dengan sarkopenia memiliki kadar TTR yang lebih rendah dibandingkan lansia non sarkopenia di rawat inap.<sup>41</sup> Studi Chen *et al.* (2019) melaporkan hubungan non linier antara kadar TTR dengan kejadian sarkopenia, 82,05% lansia yang di rawat inap dengan sarkopenia memiliki kadar TTR yang rendah dibandingkan dengan lansia non sarkopenia ( $p < 0,001$ ).<sup>42</sup>

Studi Liu K *et al.* (2021) melaporkan 15,40% lansia dengan sarkopenia memiliki kadar TTR lebih rendah dibandingkan kelompok non sarkopenia baik jenis kelamin laki-laki maupun perempuan ( $p < 0,023$ ).<sup>43</sup> Studi Xiu *et al.* (2021) melaporkan kadar TTR lebih rendah ditemukan pada lansia dengan sarkopenia dibandingkan non sarkopenia di komunitas ( $p < 0,001$ ). Kadar TTR yang rendah berisiko 4,15 kali untuk mengalami sarkopenia pada laki-laki dan 1,12 kali pada perempuan.<sup>40</sup> Studi Xu B *et al.* (2022) menyatakan bahwa status gizi yang buruk dinilai melalui pengukuran kadar TTR berkorelasi negatif dengan kejadian sarkopenia ( $p < 0,01$ ). Kadar TTR lebih rendah ditemukan pada lansia dengan sarkopenia dibandingkan non sarkopenia ( $p = 0,001$ ) sehingga dianjurkan TTR menjadi prediktor yang kuat untuk kejadian sarkopenia.<sup>44</sup>

Lansia yang mengalami malnutrisi cenderung menjadi sarkopenia dikemudian hari, sehingga mengancam lansia yang telah mengalami sarkopenia untuk mengalami peningkatan severitas sarkopenia, perburukan morbiditas dan mortalitas serta penurunan kualitas hidup pada lansia dengan sarkopenia. Maka diperlukan deteksi dini sarkopenia pada lansia dengan pemeriksaan *transthyretin* sebagai *biomarker* malnutrisi, penurunan massa otot dan sarkopenia agar dapat diberikan intervensi dini sebelum mengalami deteriorasi nutrisi, kekuatan otot, fungsi otot maupun severitas sarkopenia. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan suatu penelitian dengan judul “Perbedaan Kadar *Transthyretin* Plasma antara Sarkopenia dan Non Sarkopenia pada Lanjut Usia”.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *transthyretin* plasma antara sarkopenia dan non sarkopenia pada lanjut usia?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *transthyretin* plasma antara pasien sarkopenia dan non sarkopenia pada lanjut usia.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar *transthyretin* plasma pada pasien lanjut usia dengan sarkopenia.
- b. Mengetahui kadar *transthyretin* plasma pada pasien lanjut usia non sarkopenia.
- c. Mengetahui perbedaan kadar *transthyretin* plasma antara pasien sarkopenia dan non sarkopenia pada lanjut usia.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar *transthyretin* plasma antara sarkopenia dan non sarkopenia pada lanjut usia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi penggunaan kadar *transthyretin* plasma sebagai prediktor sarkopenia yang dapat membantu klinisi dalam mendeteksi dini risiko sarkopenia pada lanjut usia.

