

KARYA AKHIR

**DINAMIKA KADAR INTERLEUKIN-6
PADA SARKOPENIA USIA LANJUT**

**EXPRESSION OF INTERLEUKIN-6 LEVELS
IN ELDERLY SARCOPENIA**

RESLIANY RACHIM



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**DINAMIKA INTERLEUKIN-6
PADA SARKOPENIA USIA LANJUT**

Expression of Interleukin-6 Levels in Elderly Sarcopenia

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit dalam

Disusun dan diajukan oleh:

RESLIANY RACHIM

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

DINAMIKA INTERLEUKIN-6 PADA SARKOPENIA
USIA LANJUT

The Dinamycs Interleukin 6 in Elderly Sarcopenia

Disusun dan diajukan oleh :

RESLIANY RACHIM

Nomor Pokok : C101215105

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 27 November 2020
dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,


Dr. Agus Sudarso, Sp.PD.K-Ger
Pembimbing Utama


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD.K-GH
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Resliany Rachim

No.Stambuk : C101215105

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 November 2020

Yang menyatakan,



Resliany Rachim

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A.Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrhun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD-KEMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk

menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH** selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Stdi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Dr. dr. Erwin Arief, SpP(K), SpPD-KP** selaku Pembimbing Akademik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedoktern Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedoktern Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. Agus Sudarso, Sp.PD-KGER** dan **Dr. Shanti Pricillia Makagiansar, Sp.PD-KGER** selaku pembimbing karya akhir yang senantiasa memberikan

motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Serta memberikan banyak pelajaran berharga baik akademis maupun non akademis yang sangat berharga dan tidak ternilai.

10. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para penguji: **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD,KGH, Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, Dr.dr.A.Makbul Aman, Sp.PD, KEMD, Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH.**
12. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RS.Kondosapata, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Tri, Maya, Yayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman Angkatan Juli 2015: **dr.Tenri Ampa, dr.Cely Norma, dr.Riswan Idris, dr.A.Rizal, dr.Frans Wabia, dr.Amaliah, dr.Rajibzman, dr.Eko Irawan, dr. dr.Said Umargono, dr.Rasdiana, dr. Idrus, dr.Pratiwi Nasir Hamzah, dr. A.Anissa, dr.Emminarti.** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

16. Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua Orang Tua saya yang sangat saya sayangi Ibunda **Hj.Ernalina**, Ayah **H.Abd.Rachim AF**, dan adik-adik saya yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan material dan immaterial, serta Do'a yang tidak henti-hentinya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan, dan Do'anya selama saya mengikuti Pendidikan ini.
17. Anak-anak saya tercinta **A. Zakhira Haswan** dan **A. Zaskhia Haswan**, yang tulus selalu memberikan dukungan dan kasih sayangnya, dan doa yang tidak henti-hentinya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan, dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah Subhanahu Wa Ta'ala selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, 27 November 2020

Resliany Rachim

ABSTRAK

Resliany : Dinamika Interleukin-6 pada Sarkopenia Usia Lanjut (dibimbing oleh Agus Sudarso, Shanti Pricillia Makagiansar)

Latar Belakang/Tujuan: Sarkopenia adalah suatu sindrom dengan karakteristik kehilangan massa otot dan kekuatan otot yang progresif dengan keluaran klinis yang merugikan seperti cacat fisik, penurunan kualitas hidup, dan kematian. Stres oksidatif dan proses inflamasi diketahui sebagai faktor pemicu sarkopenia dengan melepaskan stimulus katabolik interleukin-6 (IL-6). Berdasarkan informasi diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dinamika IL-6 pada sarkopenia usia lanjut.

Metode: Studi ini merupakan studi analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan di poliklinik Geriatri Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak Maret-Juni 2020. Variabel yang dinilai yaitu derajat sarkopenia (*probable* sarkopenia, sarkopenia, dan *severe* sarkopenia) berdasarkan kriteria dari *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) tahun 2018, usia, jenis kelamin, jumlah komorbid, dan pemeriksaan kadar IL-6.

Hasil: Pada studi ini didapatkan 82 subjek (51 perempuan, 62,2%). Usia rerata 68,95 (6,34) tahun. Prevalensi *probable* sarkopenia 40,2%, sarkopenia 8,5%, sarkopenia berat 6,1%, dan normal 45,1%. Kadar IL-6 ditemukan meningkat secara bermakna sesuai dengan beratnya derajat sarkopenia (normal, 52,81 ng/L; *probable* sarkopenia, 67,47 ug/L; sarkopenia, 135,36 ng/L; dan sarkopenia berat, 287,99 ng/L)). Berdasarkan usia, kadar IL-6 meningkat secara bermakna seiring dengan bertambahnya usia (60-74 tahun, 63,28 ng/L; ≥ 75 tahun, 139,35 ng/L). Berdasarkan jumlah komorbid, kadar IL-6 meningkat secara bermakna sesuai dengan banyaknya jumlah komorbid (1-3 komorbid, 52,86 ng/L; ≥ 4 komorbid (120,84 ng/L).

Kesimpulan: Pada subjek usia lanjut, kadar IL-6 meningkat seiring dengan bertambahnya beratnya derajat sarkopenia. Kadar IL-6 juga meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, dan jumlah komorbid.

Kata Kunci: Sarkopenia, Interleukin-6, Usia Lanjut.

ABSTRACT

Resliany: Expression of Interleukin-6 Levels in Elderly Sarcopenia (guided by Agus Sudarso, Shanti Pricillia Makagiarsar)

Background/Aim: Sarcopenia is a syndrome characterized by progressive loss of muscle mass and muscle strength with a risk of adverse clinical outcomes such as physical disability, decreased quality of life, and death. Oxidative stress and inflammatory processes are known as factors that trigger sarcopenia by releasing the catabolic stimuli of IL-6. Based on this, we study the expression of interleukin-6 (IL-6) Levels in elderly sarcopenia in Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar.

Method: This study was an analytic cross-sectional design conducted at the Geriatric Polyclinic of Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar in March-June 2020. The assessed variables were degree of sarcopenia (*probable* sarcopenia, sarcopenia, dan *severe* sarcopenia) based on *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) criteria, age, sex, number of comorbid, and IL-6 levels examination.

Results: Studied of 82 subjects (51 females, 62.2%). Mean age 68.95 years. The prevalence of *probable* sarcopenia was 40.2%, sarcopenia 8.5%, severe sarcopenia 6.1%, and normal 45.1%. IL-6 levels were found to be significantly increased according to the severity of sarcopenia (normal, 52.81 ng/L; probable sarcopenia, 67.47 ug/L; sarcopenia, 135.36 ng/L; and severe sarcopenia, 287.99 ng/L). Based on age, IL-6 levels increased significantly with age (60-74 years, 63.28 ng/L; ≥ 75 years, 139.35 ng/L). Based on the number of comorbid, IL-6 levels increased significantly according to the number of comorbid (1-3 comorbid, 52.86 ng/L; ≥ 4 comorbid (120.84 ng/L).

Conclusion: In the elderly subject, IL-6 levels increases according to the severity of sarcopenia. IL-6 levels also increases with age, and the number of comorbid.

Keywords: Sarcopenia, IL-6, Elderly.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG	i
KATA PENGANTAR	ii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang masalah	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Usia lanjut dan proses menua	5
2.2 Sarkopenia dan usia lanjut	7
2.3 Sitokin interleukin 6	11
2.4 Pengukuran massa otot	12
2.5 Pengukuran kekuatan otot	12
2.6 Pengukuran performa fisik.....	13
2.7 Sarkopenia dan interleukin 6	13

BAB III KERANGKA TEORI DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	17
3.1 Kerangka teori.....	17
3.2 Definisi operasional	18
BAB IV METODE PENELITIAN	20
4.1 Jenis penelitian.....	20
4.2 Tempat dan waktu penelitian	20
4.3 Populasi dan sampel penelitian	20
4.4 Besar sampel.....	21
4.5 Metode pengambilan sampel	21
4.6 Cara kerja	21
4.7 Alur penelitian	23
4.8 Pengolahan dan analisis data	23
BAB V HASIL PENELITIAN	24
5.1 Karakteristik subjek penelitian	24
5.2 Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan jenis kelamin , usia, derajat sarkopenia, jumlah komorbid	25
BAB VI PEMBAHASAN	28
6.1 Karakteristik subjek penelitian	28
6.2 Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan jenis kelamin	32
6.3 Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan usia	33
6.4 Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan derajat sarkopenia	33

6.5	Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan jumlah komorbid	34
BAB VII PENUTUP		35
7.1	Ringkasan	35
7.2	Kesimpulan	35
7.3	Saran	36
DAFTAR LAMPIRAN		xiv
DAFTAR PUSTAKA		xv

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian	24
Tabel 5.2	Gambaran kadar interleukin 6 berdasarkan jenis kelamin , usia, derajat sakopenia, jumlah komorbid	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme terjadinya sarkopenia.....	9
Gambar 2.2	Patogenesis sarkopenia	10
Gambar 3.1	Kerangka teori	17
Gambar 4.1	Alur penelitian	23

DAFTAR SINGKATAN

ADH	<i>antidiuretic hormone</i>
AGEs	<i>advanced glycation end products</i>
ANG-II	<i>angiotensin II</i>
AKI	<i>acute kidney injury</i>
Akt	<i>serine threonine kinase</i>
AMPK	<i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
ASM	<i>appendicular skeletal muscle</i>
AWGS	<i>Asian Working Group on Sarcopenia</i>
11 β -HSD1	<i>11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1</i>
BIA	<i>bioelectrical impedance analysis</i>
BPH	<i>benign prostatic hyperplasia</i>
BSF-2	<i>B-cell stimulatory factor 2</i>
CD4	<i>cluster of differentiation 4</i>
CHS	<i>cardiovascular health study</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CT-scan	<i>computed tomography scan</i>
DHEA	<i>dehydroepiandrosteron</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DEXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i>

eNOS	<i>endothelial nitric oxide synthase</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EWGSOP	<i>the Eropean Working Group on sarcopenia in Older People</i>
FEV1	<i>forced expiratory volume 1</i>
FVC	<i>forced vital capacity</i>
Fox-O	<i>forkhead box transcription factor O</i>
GH	<i>growth hormone</i>
HbA1C	<i>hemoglobin glikosilat</i>
HDL-C	<i>high density lipoprotein-cholesterol</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HP	<i>helicobacter pylori</i>
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
IL	<i>interleukin</i>
IWGS	<i>international working groupon sarcopenia</i>
LPS	<i>lipopolysaccharide</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
Nf-κB	<i>nuclear factor kappa B</i>
NMJ	<i>neuromuscular junction</i>
NSAID	<i>non steroid anti-inflammatory drugs</i>
8-OH-dG8	<i>hydroxy-2-deoxyguanosine</i>
P38-MAPK	<i>p38 mitogen-activated protein kinase</i>
PGC-1α	<i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-</i>

alpha

pIKB α	<i>phosphorylated inhibitor of kappa B alpha</i>
PI3k	<i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PPOK	penyakit paru obsruktif kronik
PTH	<i>parathyroid hormone</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RPM	<i>round per minute</i>
SCN	<i>sciatic cryoneurolysis</i>
SLE	<i>sistemic lupus erythematosus</i>
SOD-1	<i>superoxyde dismutase-1</i>
SPBB	<i>short physical performance battery</i>
SPSS	<i>statistical package for the social sciences</i>
T3	<i>triiodothyronine</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TUG	<i>time up and go test</i>
UPS	<i>ubiquitin-proteosome system</i>
UV	ultraviolet

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penuaan penduduk telah berlangsung secara pesat terutama di negara berkembang pada dekade pertama abad ini. Di Indonesia, pada tahun 2010 proporsi penduduk yang berusia lebih 65 tahun adalah 5% dan pada tahun 2035 meningkat menjadi 10,6%. Menurut sensus penduduk pada tahun 2010, jumlah penduduk usia lanjut (usila) di Sulawesi Selatan adalah 5,4% dan pada tahun 2035 diperkirakan akan meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 2010 menjadi 9,9%. Usia harapan hidup penduduk Indonesia (laki-laki dan perempuan) naik dari 70,1 tahun pada periode 2010-2015 menjadi 72,2 tahun pada periode 2030-2035.¹

Peningkatan usia harapan hidup dan kesejahteraan penduduk seiring dengan peningkatan populasi usila di Indonesia yang telah memunculkan kecenderungan peningkatan dalam berbagai masalah kesehatan.² Hilangnya kemandirian dalam masyarakat, peningkatan alat pendukung sampai kematian merupakan akibat adanya hendaya dan gangguan fisik yang tidak disadari. Dengan intervensi, proses meningkatnya kelemahan dan *disability* dapat diubah. Dengan demikian, ada potensi untuk menunda ketergantungan dan meningkatkan harapan hidup aktif diantara usila.^{2,3}

Suatu proses yang *irreversible* dan tidak dapat dielakkan merupakan proses menua yang ditandai dengan perubahan morfologi, fungsional dan biokimiawi dari tubuh, termasuk sistem muskuloskeletal. Perubahan sistem muskuloskeletal yang paling nyata dapat berupa kehilangan massa otot, dan kekuatan otot.²

Perubahan besar yang terjadi pada usila adalah penurunan progresif dalam massa otot rangka, yang kemudian mengarah pada penurunan kekuatan otot dan kemampuan fungsional yang dikemukakan oleh Irwin Rosenberg pada tahun 1988, yang dikenal dengan istilah sarkopenia. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) tahun 2010 mendefinisikan sarkopenia sebagai suatu sindrom yang ditandai dengan kehilangan massa otot dan kekuatan otot secara progresif dengan resiko hasil yang merugikan seperti kecacatan fisik, penurunan kualitas hidup, dan kematian.⁴ *The European Working Group on Sarcopenia in Older People* yang kedua pada tahun 2018 merevisi, bahwa kekuatan otot menjadi yang terdepan, karena diakui bahwa kekuatan otot lebih baik daripada massa otot dalam memprediksi hasil yang merugikan.⁵

Ada beberapa mekanisme yang terlibat terhadap kejadian sarkopenia.⁶ Proses multifaktorial yang memicu terjadinya sarkopenia termasuk hilangnya akson alfa motor neuron, kurang aktivitas fisik, perubahan hormon, gangguan asupan nutrisi, stress oksidatif, genetik, dan proses inflamasi.^{4,6} Interleukin 6 adalah prediktor signifikan pada sarkopenia dengan melepaskan rangsangan katabolik.⁶ Studi melaporkan bahwa kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 meningkat pada kasus sarkopenia usia lanjut.⁷

Adanya keterkaitan antara IL-6 dengan sarkopenia, membawa peneliti untuk mengetahui bagaimana dinamika IL-6 pada sarkopenia usia lanjut. Selain itu, penelitian ini masih jarang dilakukan dan dipublikasikan di Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi referensi kedepannya untuk intervensi preventif dan kuratif pada sarkopenia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana dinamika IL-6 pada sarkopenia usia lanjut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui dinamika IL-6 pada sarkopenia usia lanjut.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai derajat sarkopenia pada usia lanjut.
2. Menilai kadar IL-6 berdasarkan jenis kelamin pada usia lanjut.
3. Menilai kadar IL-6 berdasarkan usia pada usia lanjut.
4. Menilai kadar IL-6 berdasarkan derajat sarkopenia pada usia lanjut.
5. Menilai kadar IL-6 berdasarkan jumlah komorbid pada usia lanjut.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Penelitian

Mengetahui dinamika interleukin 6 serum sebagai salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kejadian sarkopenia usia lanjut agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Bidang Pendidikan

Sebagai sarana pendidikan dalam proses melakukan penelitian, melatih cara berpikir analitik sistematis, serta meningkatkan wawasan pengetahuan tentang salah satu faktor yang mempengaruhi keluaran pasien sarkopenia yaitu kadar interleukin 6 serum.

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan masukan dalam memberikan pelayanan kesehatan dengan mengetahui kadar interleukin 6 serum yang dapat mempengaruhi keluaran pada pasien sarkopenia, yaitu mencegah terjadinya kecacatan yang lebih berat dengan memberikan tatalaksana yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Usia Lanjut dan Proses Menua

Terdapat berbagai pengelompokan usila, baik menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (MENKES RI) nomor 67 tahun 2015, dan secara konvensional.^{8,9} Menurut MENKES RI, usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 (enam puluh) tahun ke atas.⁸ Secara konvensional, usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia ≥ 65 tahun, dengan usia 65-79 tahun dikatakan “*early elderly*” dan diatas 75 tahun dikatakan “*late elderly*”.¹⁰

Menua didefinisikan sebagai proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang yang ‘frail’ (lemah, rentan) dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit dan kematian secara eksponensial. Menua juga didefinisikan sebagai penurunan seiring waktu yang terjadi pada sebagian besar makhluk hidup, yang berupa kelemahan, meningkatnya kerentanan terhadap penyakit dan perubahan lingkungan, hilangnya mobilitas dan ketangkasan, serta perubahan fisiologis yang terkait usia.¹⁰

Penuaan umumnya dikaitkan dengan berbagai perubahan yang dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi kesehatan dan / atau usia harapan hidup. Salah satu masalah utama dalam populasi yang menua adalah hilangnya progresif dalam massa otot rangka, kekuatan otot, dan / atau fungsi, yang digambarkan sebagai sarkopenia terkait usia. Pasien usia lanjut yang menderita kondisi patologis multifaktorial ini berisiko mengalami hasil yang merugikan seperti cacat fisik, *frailty*,

diskriminasi sosial, peningkatan resiko rawat inap dan akhirnya peningkatan resiko kematian.¹¹

Proses alamiah yang bersifat kompleks dan multifaktorial merupakan proses menua, yang ditandai dengan degenerasi progresif pada sistem organ dan jaringan dan proses ini sangat bergantung pada genetik dan dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan seperti diet, aktivitas fisik, paparan mikroorganisme, polutan dan radiasi.¹²

Sehubungan dengan proses menua, berbagai teori telah dikemukakan, dan yang paling banyak dianut adalah teori radikal bebas, teori glikosilasi, dan teori DNA *repair*. Teori radikal bebas menyebutkan bahwa produk hasil metabolisme oksidatif yang sangat reaktif (radikal bebas) dapat bereaksi dengan berbagai komponen penting seluler, termasuk protein, DNA, dan lipid, dan menjadi molekul-molekul yang tidak berfungsi namun bertahan lama dan mengganggu fungsi sel lainnya. Teori glikosilasi menyatakan bahwa proses glikosilasi non enzimatis yang menghasilkan pertautan glukosa protein yang disebut sebagai *advanced glycation end products (AGEs)* dapat menyebabkan penumpukan protein dan makromolekul lain yang termodifikasi sehingga menyebabkan disfungsi pada manusia yang menua. Teori DNA *repair* yang dikemukakan oleh Hart dan Setlow menunjukkan bahwa adanya perbedaan pola laju 'repair' kerusakan DNA yang diinduksi sinar ultraviolet (UV) pada berbagai fibroblas yang dikultur. Teori 'DNA *repair*' ini terkait erat dengan teori radikal bebas yang sudah diuraikan diatas, karena sebagian besar radikal bebas terutama *reactive oxygen species (ROS)* dihasilkan melalui fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria.¹⁰

Penuaan normal ditandai dengan penurunan massa tulang dan otot serta peningkatan adipositas. Perubahan muskuloskeletal terkait usia mempengaruhi 7%

usila di atas usia 70 tahun, dan meningkat seiring waktu, dan mempengaruhi lebih dari 20% usila pada usia 80 tahun. Kekuatan otot menurun 1,5% per tahun, dan ini meningkat sebanyak 3% per tahun setelah usia 60 tahun.¹³ Proses menua berdampak pada perubahan struktur tubuh, dimana terjadi penurunan progresif massa otot, perlambatan gerakan otot, dan penurunan kekuatan otot.¹⁴

2.2. Sarkopenia pada Usia Lanjut

Penuaan disertai dengan hilangnya otot rangka secara progresif massa dan kekuatan otot, menyebabkan berkurang kapasitas fungsional dan peningkatan risiko penyakit metabolik kronis.¹⁵

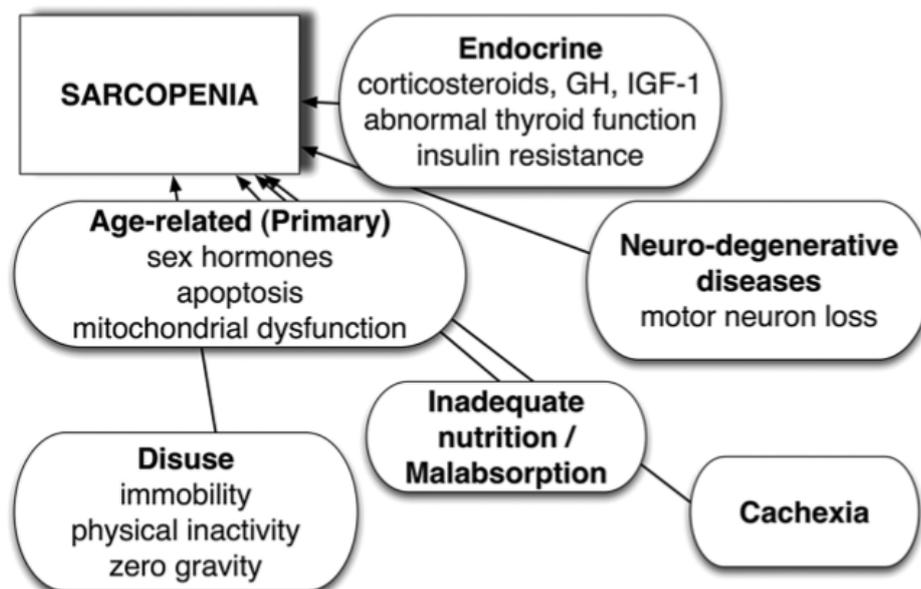
Sarkopenia secara umum diartikan sebagai penurunan massa otot skeletal dan kekuatan otot atau performa fisik.¹⁶ Sarkopenia berasal dari bahasa Yunani *sarx* yang berarti otot dan *-penia* yang berarti kehilangan, yang merupakan konsep patologi yang pertama kali diusulkan oleh Irwin Rosenberg pada tahun 1988.¹⁷

The European Working Group on Sarcopenia in Older People tahun 2010 menetapkan diagnosis sarkopenia bila ada penurunan massa otot dan penurunan kekuatan otot dengan hasil keluaran yang merugikan seperti disabilitas fisik, kualitas hidup yang buruk dan kematian.⁴ Berdasarkan kriteria EWGSOP2 tahun 2018, pasien dikatakan *probable* sarkopenia jika kekuatan otot rendah. Sarkopenia dikatakan *confirmed* jika *probable* sarkopenia ditambah massa otot rendah. Sarkopenia dikatakan berat jika sarkopenia *confirmed* ditambah performa fisik rendah.⁵

Sarkopenia dapat bersifat akut maupun kronik. Sarkopenia yang terjadi kurang dari 6 bulan disebut kondisi akut, dan jika terjadi lebih sama dengan 6 bulan disebut kondisi kronik. Sarkopenia akut berhubungan dengan penyakit akut atau trauma,

sedangkan sarkopenia kronik berhubungan dengan kondisi kronik dan progresif dan peningkatan risiko mortalitas.⁵

Penyebab dari sarkopenia dibagi menjadi penyebab primer dan sekunder. Penyebab primer sarkopenia berhubungan dengan usia (menurunnya aktivitas hormon seks, adanya apoptosis, dan disfungsi mitokondria), sedangkan penyebab sekundernya berhubungan dengan aktivitas (tirah baring, gaya hidup yang jarang bergerak), sarkopenia yang berhubungan dengan penyakit (berhubungan dengan kegagalan organ, penyakit inflamasi, keganasan, dan penyakit endokrin), dan sarkopenia yang berhubungan dengan nutrisi (hasil dari diet tidak adekuat dari energi dan atau protein, seperti malabsorpsi, gangguan gastrointestinal, atau pengobatan yang menyebabkan anoreksia). Selain itu, penyakit neuro-degeneratif seperti kerusakan motor neuron juga dapat mengakibatkan sarkopenia.⁵



Gambar 2.1. Mekanisme terjadinya sarkopenia.⁴

Sarkopenia merupakan kondisi multikausa, dan etiologi sarkopenia terkait dengan kehilangan fungsi neuromuscular, perubahan fungsi endokrin, kurangnya aktivitas fisik, disfungsi mitokondria, genetik, asupan nutrisi dan protein yang rendah, dan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi.^{17,18}

Keseimbangan fisiologis massa otot skelet tergantung pada keseimbangan antara faktor anabolik dan katabolik. Kehilangan otot terjadi akibat penurunan sintesis protein otot yang tidak proporsional dan / atau peningkatan pemecahan protein (Gambar 2.2).¹⁸ Inaktivitas merupakan kontributor penting penurunan massa dan kekuatan otot pada semua usia. Pada usia lanjut ditemukan penurunan *Growth Hormone* (GH) yang mengakibatkan berkurang produksi *Insulin-like Growth Hormone Factor-1* (IGF-1) di hati serta penurunan kemampuan sel otot skelet dalam memproduksi IGF-1. Testosteron menstimulasi mioblas dan meningkatkan jumlah sel satelit yang mempromosikan sintesis protein. Penurunan kadar estrogen sejalan usia akan meningkatkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang dicurigai terlibat dalam proses sarkopenia. Peningkatan TNF- α menstimulasi atrofi otot melalui apoptosis. Kadar vitamin D menurun sejalan usia, dimana vitamin D berperan dalam metabolisme tulang dan otot. Adanya kerusakan pada DNA mitokondria otot mengakibatkan penurunan sintesis protein otot.¹⁷

(*bioassay*). Pengukuran kadar atau konsentrasi IL-6 dengan Uji ELISA. Kadar IL-6 diperiksa dari serum darah. Sekitar 3 mL subjek darah vena diambil oleh asisten peneliti (*phlebotomist*) di pagi hari (antara jam 8:00 dan 10:00) untuk menghindari pengaruh perubahan siklus sirkadian. Darah dalam serum di *centrifuge* at 2000-3000 RPM selama 20 menit dan disimpan di -80°C. Konsentrasi IL-6 di analisis menggunakan *quantikine HS human IL-6 immunoassay reagen* (katalog no E0090Hu). Pemeriksaan IL-6 menggunakan *quantikine HS human IL-6 immunoassay* (daftar katalog no E0090Hu) diukur dengan metode ELISA dengan satuan ng/L. Pengukuran ini dilakukan satu kali tanpa pengulangan. Sensitivitas konsentrasi yang terdeteksi adalah 1,03 ng/L, dan nilai cut-off pada orang normal berkisar sampai dengan 7 ng/L.²⁰

2.4. Pengukuran Massa Otot

Saat ini masih menjadi perdebatan dalam mengukur massa otot. *European Working Group on Sarcopenia in Older People* merekomendasikan *Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)*, *Computed Tomography (CT)*, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, dan *Bioimpedance Analysis (BIA)* untuk penelitian sarkopenia.^{16,21}

Pemeriksaan BIA dapat memperkirakan massa lemak dan massa otot. Pemeriksaan ini cukup murah, mudah dilakukan, pemrosesan cepat, dan non invasif, sehingga penggunaan BIA cocok untuk penilaian sarkopenia komunitas. Meskipun akurasi BIA dalam diagnosis sarkopenia telah divalidasi, namun itu sangat tergantung pada suhu, kelembaban, kondisi kulit, dan lain-lain. Perkiraan hasil yang didapat pada BIA sangat dekat dengan hasil MRI.⁴ Nilai *cut-off* yang

dianggap memiliki massa otot yang rendah sesuai rekomendasi EWGSOP2 adalah $< 7,0 \text{ kg/m}^2$ untuk laki-laki dan $< 5,5 \text{ kg/m}^2$ untuk perempuan.⁵

2.5. Pengukuran Kekuatan Otot

Nilai *cut-off* yang dianggap memiliki kekuatan otot yang rendah sesuai rekomendasi EWGSOP2 adalah $< 27 \text{ kg}$ untuk laki-laki dan $< 16 \text{ kg}$ untuk perempuan.⁵ Kekuatan hand grip isometric berhubungan dengan kekuatan otot ekstremitas bawah.⁴

2.6. Pengukuran Performa Fisik

Performa fisik adalah kemampuan yang dapat diamati untuk melakukan tugas/kegiatan dalam lingkungan sehari-hari, misal naik kursi.²² Performa fisik termasuk kekuatan otot ekstremitas bawah, dan kecepatan berjalan, yang bisa menjadi prediktor signifikan terhadap luaran klinis yang buruk seperti kecacatan, rawat inap bahkan kematian pada lansia.²³ Terdapat berbagai pemeriksaan yang dianjurkan untuk menilai performa fisik yang direkomendasikan EWGSOP2 antara lain: *The Short Physical Performance Battery (SPPB)*, *gait speed*, dan *Timed-Up-and-Go Test (TUG)*.⁵

The short physical performance battery adalah instrumen yang mengevaluasi tes keseimbangan, *gait speed*, dan *a chair stand test*. Nilai *cut-off* untuk SPBB adalah ≤ 8 menunjukkan performa fisik yang rendah.⁵ *Gait speed* adalah tes kecepatan berjalan dianggap sebagai tes sarcopenia yang cepat, aman dan sangat andal, dan ini banyak digunakan dalam praktik. *Time up and go test* adalah suatu tes untuk mengukur keseimbangan dan cara berjalan yang digunakan dalam kehidupan sehari-hari.²⁴ Nilai untuk TUG adalah ≥ 20 detik menunjukkan performa fisik rendah.⁵

2.7. Sarkopenia dan Interleukin 6

Peran potensial IL-6 pada sarkopenia sangat kompleks. Sitokin ini, awalnya dianggap hanya diproduksi oleh sel-sel imun, akhirnya diidentifikasi diproduksi oleh otot dan disebut '*myokine*'. Pada individu yang tidak terinfeksi, otot sebenarnya merupakan sumber utama sirkulasi IL-6. Ekspresi IL-6 meningkat secara akut pada otot skelet yang berkontraksi, pada metabolisme otot, oksidasi asam lemak, dan *uptake* glukosa.²⁵

Namun ada bukti, bahwa peningkatan IL-6 dapat melalui jalur degradasi otot *the ubiquitin proteasome*, dengan peningkatan IL-6 secara sistemik terkait dengan peningkatan protein *ubiquitin* dan mRNA, protein ligase E3 dan mRNA dan aktivitas *proteasome*. Selain itu IL-6 dapat menginduksi resistensi insulin yang menekan aktivitas Akt-mTOR dan menghambat sintesis otot. Efek inflamasi lain adalah pembentukan kortisol jaringan. Kortisol sangat katabolik dan dapat disintesis dari kortison yang tidak aktif di jaringan termasuk otot dan tulang, dengan bantuan enzim 11 β HSD1. Aktifitas 11 β HSD1 meningkat dengan bertambahnya usia dan diinduksi oleh sitokin termasuk TNF dan IL-6. Peningkatan inflamasi sistemik terkait usia dapat secara tidak langsung berdampak pada *turnover* otot melalui induksi 11 β HSD1. Jalur anabolik dan katabolik yang memanfaatkan jalur PI3K-Akt intra-seluler penting pada sarkopenia pada keadaan inflamasi kronis.²⁵

Menurut studi Bian dkk. mekanisme IL-6 menginduksi sarkopenia adalah sebagai berikut: (1). Faktor inflamasi dapat menghambat sintesis protein otot, mempercepat dekomposisi protein, dan meningkatkan ekspresi faktor penghambat

pertumbuhan otot miostatin dan atrofi protein otot, *F-box-1*, *Atrogin-1*, dan lain-lain, sehingga mempercepat katabolisme protein dan meningkatkan konsumsi otot rangka. Jaringan otot mengandung jumlah protein terbanyak dalam tubuh manusia, dan IL-6 dapat menyebabkan pengurangan massa otot dengan cara mengganggu sintesis protein dan berpartisipasi langsung dalam dekomposisi protein. Lebih lanjut, kadar IL-6 yang tinggi dapat menghambat anabolisme jaringan otot pada IGF-I. (2) Perubahan yang berkaitan dengan usia dalam komposisi tubuh dapat dengan mudah menyebabkan peningkatan produk sitokin. Seiring bertambahnya usia, sel-sel adiposa meningkat, dan IL-6 dan TNF- α dapat dengan mudah dikeluarkan, yang memperburuk reaksi inflamasi. Selain itu, ini akan menyebabkan pengurangan massa dan kekuatan otot, yang mengakibatkan terjadinya sarkopenia. (3) Resistensi insulin adalah mekanisme lain dari sarkopenia. Insulin tidak hanya memiliki fungsi mengurangi gula darah, tetapi juga mempercepat sintesis protein target dimana serat otot bereaksi. Pada saat yang sama, penyerapan kalsium dalam sel dipengaruhi oleh insulin. Resistensi insulin dapat menyebabkan penurunan penyerapan kalsium, yang tidak kondusif untuk kontraksi otot. Karena itu, peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α serum dapat menyebabkan resistensi insulin dan terjadi sarkopenia. (4) Penelitian terbaru menunjukkan bahwa reaksi inflamasi juga dapat menyebabkan terjadinya sarkopenia melalui pemicu abnormalitas mitokondria dengan cara mengganggu jumlah atau asal mitokondria.²⁶

Kadar IL-6 serum yang lebih tinggi memprediksi perkembangan sarkopenia dan peningkatan IL-6 juga memprediksi disabilitas dan mortalitas. Selain itu, serum IL-6 yang tinggi pada penilaian awal telah dikaitkan dengan

risiko dua hingga tiga kali lipat lebih besar kehilangan kekuatan otot sebanyak lebih dari 40% selama tiga tahun.²⁵

Namun, keterbatasan utama dalam memahami peran inflamasi pada sarkopenia adalah terbatasnya jumlah penelitian yang mengukur sitokin inflamasi, baik pada tingkat mRNA atau protein, pada otot skelet manusia.²⁵ Stres oksidatif dan proses inflamasi dikenal sebagai faktor pemicu untuk sarkopenia (massa otot yang menurun, kekuatan genggam yang rendah dan atau performa fisik yang menurun) dengan melepaskan rangsangan katabolik IL-6. Berbagai studi menunjukkan hubungan sebab akibat antara sitokin inflamasi dan massa otot yang berkurang baik in-vivo (*rodent models*) dan in-vitro. Infus TNF- α dan IL-6 pada tikus telah terbukti menghasilkan proteolisis dan atrofi pada otot skelet.^{6,7}