

TESIS

DINAMIKA INTERLEUKIN-6 PADA SINDROM FRAILTY

***THE EXPRESSION OF INTERLEUKIN-6 IN FRAILTY
SYNDROME***

Disusun dan diajukan oleh

NURMILA

C101215205



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

DINAMIKA INTERLEUKIN-6 PADA SINDROM FRAILTY

*THE EXPRESSION OF INTERLEUKIN-6 IN FRAILTY
SYNDROME*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

NURMILA

C101215205

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS
KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

DINAMIKA INTERLEUKIN-6 PADA SINDROM FRAILITY

THE EXPRESSION OF INTERLEUKIN-6 IN FRAILITY SYNDROME

Disusun dan diajukan oleh :

NURMILA

Nomor Pokok : C101215205

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger
NIP. 195804121987031002



dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger
NIP. 197408172002121002



Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : Nurmila
NIM : C101205215
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “ Dinamika Interleukin-6 Pada Pasien Frailty ” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 04 Juli 2022

Yang menyatakan,



KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam dan selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
3. **dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit

Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas keilmuannya untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.
5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger** dan **dr. Agus Sudarso, SpPD, K-Ger** selaku Pembimbing 1 dan pembimbing 2 dalam Penelitian ini yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.

7. **Dr.dr. Erwin Arif, Sp.P, Sp.PD, K-P (K)** selaku Pembimbing Akademik 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 Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
10. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK; Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH; Dr.dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM dan dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger.**
11. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Bengkayang atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya

semester satu hingga sekarang. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.

13. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, Angkatan Januari 2016, genk etang terbaik. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih kk rini, kk Andy, kk asyura, kk vera, tika, iqha, ucha, ecy, dan yang paling pandai juned, trina dan koko. Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.

14. Kepada sahabat-sahabatku Genk Ruby, dr. Fadli Ananda, SpOG,M.Kes, dr. Andi Farid A, SpOG,M.kes, dr. St.Nurul Rezky, SpDV, dr. Firman, SpJP, dr.Achsan A Muin cSp.B, dr. Andi Husni Esa D, Sp.A, dr.Nadya AR Bubakar,Sp.A, dr. Nur Putri Irmayani,cSp.DV dan yang spesial sahabat ku tersayang Andi Asri P, S.Ked (tachie). Terima kasih sudah menjadi sahabat baik saya sejak 2003, dan terima kasih atas semua dukungan selama ini.

15. Seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUnhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah Ibu saya tercinta – Alimuddin dan Patimasang serta Ibu Husniati dan alm. Winarno

selaku mertua yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukunganya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, Capt. Zulkarnanin, M.Mar, Haji Arifin, Zulkifli, sultan Banjar Zulfadli, Nurlela, Muh. Syarif, Nursyamsi, Saskia, Muh.Syahid, dan yang tersayang suamiku dr.Antariksa Putra W, Sp.PK atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juli 2022

Nurmila

ABSTRAK

Nurmila : Dinamika Interleukin-6 Pada Sindrom *Frailty* (dibimbing oleh Wasis Udaya)

Latar belakang : *Frailty* (kerentaan) merupakan suatu sindrom biologis terkait usia, berupa penurunan kapasitas fisiologik dan daya tahan terhadap stressor akibat akumulasi penurunan berbagai sistem fisiologik tubuh. Klasifikasi sindrom *frailty* terbagi atas *robust/fit*, *pre-frail* dan *frail*. Peranan inflamasi pada sindrom *frailty* sebagai fitur penting dari immunosenens, penuaan ditandai dengan terdapatnya inflamasi sistemik kronis yang disebut “inflamm-aging”. Peningkatan molekul inflamasi seiring dengan usia ini juga meliputi peningkatan sitokin proinflamasi salah satunya IL-6. Peran fisiologis IL-6 telah banyak diselidiki dalam konteks fase akut. Namun, ada beberapa bukti bahwa IL-6 juga memainkan peran dalam patogenesis penyakit kronis.

Metode: Penelitian ini dilakukan di poliklinik Geriatri Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan menggunakan rancangan potong lintang terhadap 90 penderita sindrom *frailty* usia 60 - 87 tahun yang memenuhi kriteria penelitian. Pemeriksaan sindrom *frailty* berdasarkan pada sistem skor Cardiovascular Health Study (CHS). Uji statistik menggunakan *Anova test* dan *Kruskal-Wallis test*, dimana hasil dianggap signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Subjek jenis kelamin terbanyak pada perempuan (54,4%), laki-laki (45,6%). Prevalensi status *frailty* terbanyak pada *frail* (43,3%). Kadar interleukin-6 paling tinggi pada *frail* ($31,12 \pm 13,40$), dibandingkan *pre-frail* ($22,50 \pm 3,29$) dan *robust* ($18,53 \pm 2,04$). Perbedaan secara statistik bermakna. Kadar IL-6 lebih tinggi pada usia ≥ 70 tahun ($27,01 \pm 9,02$) dan usia 60-69 tahun ($24,71 \pm 10,94$). Perbedaan statistik bermakna. Kadar IL-6 berbeda secara bermakna diantara *robust*, *pre-frail* dan *frail* hanya pada usia 60-69 tahun.

Kesimpulan : IL-6 meningkat sesuai beratnya status *frailty* pada subjek 60 -69 tahun. Usia ≥ 70 tahun tidak ditemukan perbedaan kadar interleukin-6 sesuai dengan beratnya status *frailty*.

Kata kunci : *Frailty*, IL-6, CHS, Lansia

ABSTRACT

Nurmila : The Expression of Interleukin-6 in Frailty Syndrome (Supervised by Wasis Udaya)

Background: *Frailty* is an age-related biological syndrome, form of a decrease in physiological capacity and resistance to stressors due to the accumulation of decreases in various physiological systems of the body. Classification of *frailty* syndrome is divided into *robust/fit*, *pre-frail* and *frail*. The role of inflammation in *frailty* syndrome as an important feature of immunosenescence, aging is characterized by the presence of chronic systemic inflammation called "inflamm-aging". This increase in inflammatory molecules with age also includes an increase in proinflammatory cytokines, one of which is IL-6. The physiological role of IL-6 has been extensively investigated in the context of the acute phase. However, there is some evidence that IL-6 also plays a role in the pathogenesis of chronic disease.

Methods: This study was conducted at the Geriatrics Polyclinic of Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar using a cross-sectional design on 90 patients with *frailty* syndrome aged 60 - 70 years who met the research criteria. *Frailty* syndrome examination is based on the Cardiovascular Health Study (CHS) scoring system. Statistical test using Anova test and Kruskal-Wallis test, where the results are considered significant if the p value <0.05.

Results: Most of the sex subjects were female (54.4%), male (45.6%). The highest prevalence of *frailty* status is on *frail* (43.3%). Interleukin-6 levels were highest in *frail* (31.12 ± 13.40), compared to *pre-frail* (22.50 ± 3.29) and *robust* (18.53 ± 2.04). The difference was statistically significant. IL-6 levels were higher at age ≥ 70 years (27.01 ± 9.02) and age 60-69 years (24.71 ± 10.94). The statistical difference was significant. IL-6 levels were significantly different between *robust*, *pre-frail* and *frail* only at the age of 60-69 years.

Conclusions: IL-6 increased according to severity of *frailty* status in subjects 60-69 years of age. Age ≥ 70 years, there was no difference in interleukin-6 levels according to severity of *frailty* status.

Keywords: Frailty, IL-6, CHS, elderly

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR SINGKATAN.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Sindrom frailty.....	5
2.2 Patofisiologi frailty....	7
2.3 Pengaruh inflamasi terhadap frailty	8
2.4 Peranan interleukin-6	9
2.5 Fisiologi interleukin-6.....	10
2.6 Interleukin-6 dan frailty	12
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	15
3.1 Kerangka Teori	15
3.2 Definisi Operasional	16
3.3 Hipotesis Penelitian	18
BAB IV METODE PENELITIAN	19
4.1 Desain Penelitian	19

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	19
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
4.4 Besar Sampel	20
4.5 Metode Pengambilan Sampel	20
4.6 Cara Kerja	20
4.7 Alur Penelitian	21
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	21
BAB V HASIL PENELITIAN	22
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	22
5.2 Gambaran Kadar Interleukin-6 Berdasarkan Status <i>Frailty</i>	24
5.3 Gambaran Kadar IL-6 Pada Usia	25
5.4 Hubungan Kadar IL-6 Berdasarkan Usia dan Status <i>Frailty</i>	26
BAB VI PEMBAHASAN	27
6.1 Gambaran Karakteristik Responden Usia Lanjut	32
6.2 Gambaran Kadar Interleukin-6 Berdasarkan Status <i>Frailty</i>	33
6.3 Gambaran Kadar IL-6 Berdasarkan Usia	34
6.4 Perbandingan Kadar IL-6 Pada Status <i>Frailty</i>	35
BAB VII PENUTUP	37
4.7 Ringkasan	37
4.8 Kesimpulan	37
4.8 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	24
Tabel 5.2. Gambaran Kadar Interleukin-6 Berdasarkan Status Frailty	25
Tabel 5.3. Gambaran Kadar IL-6 Pada Usia &	27
Tabel 5.4. Gambaran Kadar IL-6 Pada Setiap Komponen Frailty	27
Tabel 5.5. Perbandingan Kadar IL-6 Pada Status Frailty	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi frailty.....	7
Gambar 2.2 Siklus frailty	8
Gambar 3.1 Peranan interleukin-6 pada fungsi fisiologis	10
Gambar 3.2 Peranan interleukin-6 pada patofisiologi	11
Gambar 3.3 Inflamasi pada frailty	13
Gambar 3.4 Biomarker pada frailty	14
Gambar 5.1 Perbandingan Kadar IL-6 Menurut Status Frailty	29

DAFTAR SINGKATAN

AD	<i>alzheimer disease</i>
Akt	<i>serine threonine kinase</i>
AMPK	<i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
CCR	<i>chemikine receptor</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CHS	<i>cardiovascular health study</i>
COP	<i>circulating osteoprogenitor</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CT-scan	<i>computed tomography scan</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DHEA	<i>dehydroepiandrosteron</i>
Fox-O	<i>forkhead box transcription factor O</i>
GH	<i>growth hormone</i>
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
IL	<i>interleukin</i>
IL-6R	<i>interleukin-6 receptor</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
Nf-kB	<i>nuclear factor kappa B</i>
pIKB α	<i>phosporilated inhibitor of kappa B alpha</i>
PI3k	<i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>

RNA	<i>ribonucleid acid</i>
sTNF-RII	<i>tumor necrosis factor receptor</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Lanjut usia atau lansia merupakan seseorang yang berada pada tahapan dewasa akhir dimana usianya dimulai dari 60 tahun keatas. Populasi orang usia lanjut (usila) di dunia termasuk di Indonesia semakin meningkat. Pada tahun 2020 – 2025 laporan dari badan pusat statistik Jakarta diperkirakan terdapat sekitar 29 juta jiwa penduduk berusia 60 tahun ke atas di Indonesia (11,11 % dari total populasi) dengan usia harapan hidup (UHH) mencapai 73,6 tahun dan proporsi perempuan usila lebih besar dibandingkan lelaki (11,43% vs. 10,78%). Seiring dengan bertambahnya usia, secara fisiologik terjadi proses menua yang sifatnya heterogen antar-individu bahkan antar-sel karena dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan.¹

Proses menua dapat berujung pada ketercapaian *successful aging* (tidak terdapat kondisi patologis dan hendaya apapun), *usual (normal) aging* (terdapat penyakit atau penurunan kapasitas cadangan fisiologik yang sering diinterpretasikan sebagai dampak usia), atau *pathologic agent* (terdapat penyakit kronik berat atau hendaya berat sehingga membutuhkan bantuan/ketergantungan dengan orang lain untuk melakukan aktivitas hidup sehari-hari). Kaum usila dengan proses menua patologis memiliki risiko untuk menjadi usila yang *frail* (renta).² Selain itu, sindrom *frailty* seringkali berkaitan dengan hendaya sehingga memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya penurunan kualitas hidup terkait kesehatan yang buruk.³

Frailty (kerentaan) merupakan suatu sindrom biologis terkait usia, berupa penurunan kapasitas fisiologik dan daya tahan terhadap stressor akibat akumulasi penurunan berbagai sistem fisiologik tubuh. Saat ini sindrom *frailty* dianggap sebagai salah satu sindrom geriatri yang berdampak pada peningkatan risiko terjadinya luaran kesehatan yang buruk, antara lain dalam hal perburukan mobilitas, perburukan status fungsional (hendaya dalam melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari / *disability*), perawatan rumah sakit dan kematian.⁴

Prevalensi sindrom *frailty* pada populasi usia lanjut di Eropa bervariasi antara 5,8% dan 27,3%, dengan 34,6% hingga 50,9% merupakan kondisi *pre-frail*, sedangkan di Asia sendiri prevalensi sindrom *frailty* berkisar 17%.⁵ Penelitian oleh Seto dkk di poliklinik geriatri Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan prevalensi *frail* sebesar 25,3% dan *pre-frail* 71%.⁶

Klasifikasi sindrom *frailty* terbagi atas tiga status *frailty* yaitu *robust/fit*, *pre-frail* dan *frail*. Diagnosis sindrom *frailty* berdasarkan Fried fenotipe ditegakkan berdasarkan tiga atau lebih dari lima kriteria yaitu kelemahan, berkurangnya kecepatan jalan, keluhan cepat lelah, menurunnya aktivitas dan berkurangnya berat badan.⁷ Subjek disebut mengalami *frail* apabila terdapat 3 atau lebih dari 5 kriteria yang ada, *pre-frail* apabila ditemukan 1 atau 2 dari 5 kriteria, dan *robust/fit* apabila subjek tidak memiliki salah satu komponen dari 5 kriteria.⁴ Penyebab sindroma *frailty* multifaktorial ada yang bersifat genetik, proses menua, gaya hidup dan kondisi lain yang dianggap memiliki pengaruh cukup bermakna terhadap terjadinya sindrom *frailty* adalah inflamasi.⁸

Peranan inflamasi pada sindrom *frailty* sebagai fitur penting dari immunosenensi, penuaan ditandai dengan terdapatnya inflamasi sistemik kronis

yang disebut “inflamm-aging”. Fenotip inflamasi ini ditandai dengan peningkatan kadar penanda molekuler dan seluler dari inflamasi. Peningkatan molekul inflamasi seiring dengan usia ini juga meliputi peningkatan sitokin proinflamasi.⁹

Sitokin proinflamasi yang meningkat seiring usia dikatakan berhubungan dengan *frailty* seperti interleukin-6. Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit kronis yang berkaitan dengan penuaan seperti osteoporosis, penyakit Alzheimer (AD), dan neoplasia.¹⁰ Interleukin 6 adalah sitokin yang terlibat tidak hanya dalam reaksi inflamasi dan infeksi, tetapi juga dalam regulasi proses metabolisme, regeneratif dan saraf.^{11,12} Peran fisiologis IL-6 telah banyak diselidiki dalam konteks fase akut. Namun, ada semakin banyak bukti bahwa IL-6 juga memainkan peran kunci dalam patogenesis penyakit kronis.¹³ Penelitian sebelumnya oleh Jeffrey dkk mengemukakan bahwa kadar interleukin-6 yang tinggi merupakan faktor risiko untuk semua penyebab peradangan kronis terkait CVD, kanker, dan tingkat mortalitas.¹⁴

Berpijak pada uraian diatas, adanya keterkaitan yang kuat antara sitokin proinflamsi interleukin-6 dan *frailty* membawa peneliti untuk mengetahui hubungan antara interleukin-6 dan status *frailty* pada usia lanjut, khususnya di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana dinamika Interleukin-6 dengan status sindrom *frailty* pada usia lanjut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.1.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui dinamika interleukin-6 berdasarkan status *frailty* usia lanjut.

1.1.2 Tujuan khusus

1. Menentukan status *frailty* usia lanjut.
2. Mengukur kadar interleukin-6 usia lanjut.
3. Membandingkan kadar interleukin-6 berdasarkan status *frail*, *pre-frail* dan *robust/fit*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bidang Penelitian

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

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 frailty yaitu kadar interleukin-6 serum.

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 frailty, yaitu mencegah terjadinya kecacatan yang lebih berat dengan memberikan tatalaksana yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom *frailty*

2.1.1 Definisi sindrom *frailty*

Frailty merupakan suatu sindrom klinis multidimensional terkait usia yang ditandai dengan penurunan fungsi fisiologis, kekuatan dan ketahanan fisik sehingga rentan mengalami ketergantungan dan/atau kematian.^{15,16} Berdasarkan konsep tersebut, maka diperkenalkan dua definisi utama berdasarkan instrumen penilaiannya masing-masing yaitu (1) *frailty* phenotype yang dikenal juga dengan fried's definition atau Cardiovascular Health Study (CHS) dan (2) *frailty* index. Berbagai definisi lainnya juga telah dijelaskan dalam literatur yaitu: FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Loss of weight), Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE-FI), dan The Groningen Frailty Indicator.^{16,7}

Berdasarkan penelitian Cardiovascular Health Study (CHS) yang dilakukan oleh Fried dkk. pada 5.317 perempuan dan laki-laki berusia diatas 65 tahun berbasis komunitas, maka ditetapkan sistem skor untuk sindrom *frailty* yang dipandang sebagai fenotip (sindrom klinis) dengan kriteria: penurunan berat badan yang tidak dikehendaki, keluhan kelelahan, kelemahan handgrip strength, kecepatan berjalan yang lambat dan aktifitas fisik yang rendah. Berdasarkan kriteria diatas, seseorang dinyatakan sebagai *frail* jika memenuhi tiga atau lebih dari lima kriteria, *pre-frail* jika hanya memenuhi satu atau dua kriteria, dan *fit/robust* jika tidak memenuhi salah satu dari lima kriteria.⁷

Prevalensi *frailty* menurut The Cardiovascular Health Study mencapai 7% pada usia lanjut di masyarakat berusia 65 tahun ke atas dan mencapai 30%

pada usia lanjut 80 tahun atau lebih. Prevalensi pada perempuan dengan hendaya berusia 65 tahun menurut The Women's Health and Aging Study mencapai 28%. Setiati et al mendapatkan prevalensi sindrom *frailty* pada 270 pasien usia lanjut rawat jalan yakni kondisi *pre-frail* sebesar 71,1 % sedangkan *frailty* sebesar 27,4%.^{17,1}

Konsep mengenai *frailty* terus berkembang hingga saat ini, baik klinisi maupun peneliti telah sepakat bahwa kerapuhan merupakan keadaan yang sulit di definisikan namun mudah di evaluasi. *Frailty* adalah sindrom geriatrik umum, ditandai dengan penurunan cadangan dan peningkatan kerentanan terhadap hasil yang merugikan, termasuk jatuh, rawat inap, dan kematian.¹⁸

Frailty index yang pertama kali diperkenalkan oleh Rockwood dkk. mengacu pada penilaian geriatri komprehensif dengan menghitung akumulasi defisit yang terdiri dari gangguan kognitif dan fisik, faktor resiko psikososial, dan sindrom geriatri selain *frailty*.⁷

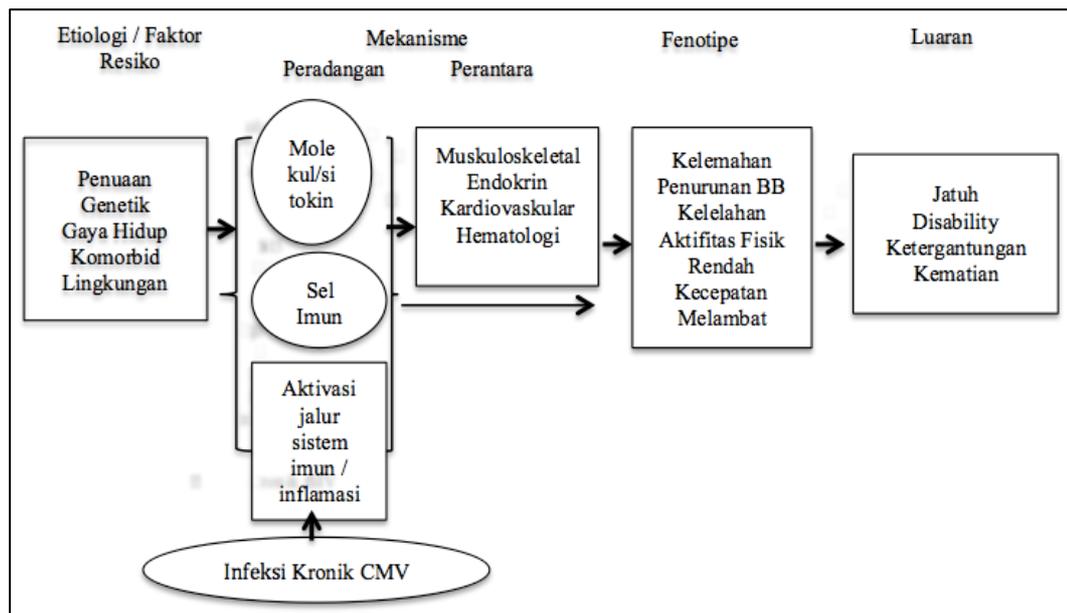
Frailty dipertimbangkan sebagai proses berkelanjutan dari *robustness* ke kondisi *pre-frail* hingga kondisi *frail*. Seseorang dengan kondisi *pre-frail* dapat berubah menjadi kondisi *frailty* atau bahkan membaik menjadi tidak *frail*. Konsep *frailty* yang dinamis itu memungkinkan kesempatan intervensi untuk mencegah seseorang dengan kondisi *pre-frail* jatuh dalam kondisi *frailty*.¹⁹

Menurut hipotesis yang dikemukakan oleh Fried dkk. Elemen utama yang berkontribusi terhadap terjadinya sindroma *frailty* adalah sarkopenia (rendahnya massa otot dan fungsi otot). Faktor risiko sindrom *frailty* ada yang dapat dan tidak dapat dimodifikasi. Empat faktor yang dianggap penting dalam etiologi sindrom *frailty* adalah faktor genetik, proses menua, gaya hidup, dan

penyakit (termasuk penyakit yang masih subklinis dan penyakit atau trauma yang bersifat akut).¹⁸

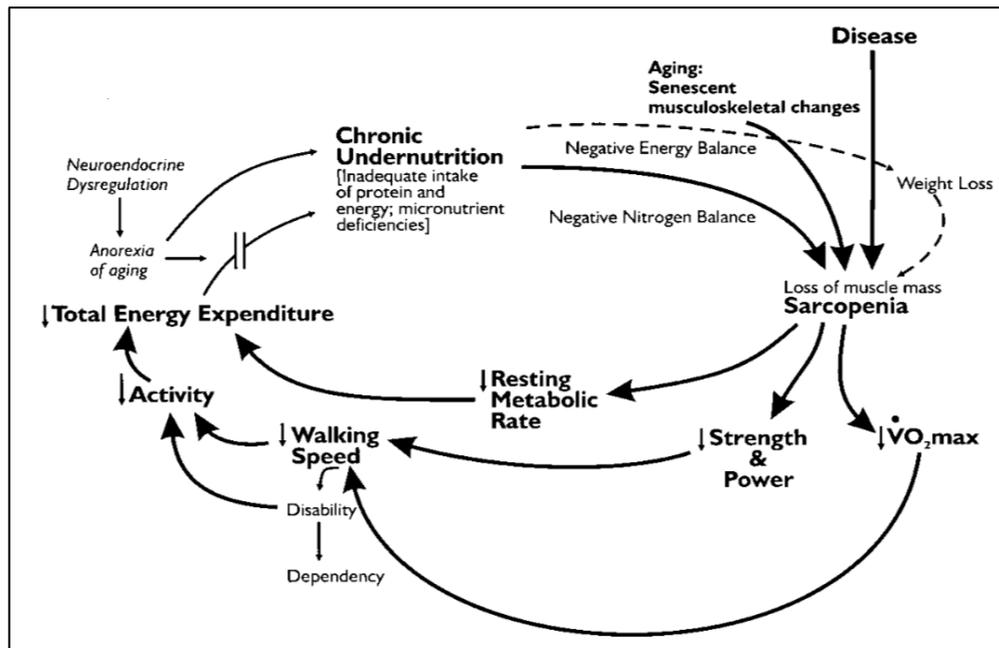
2.1.2 Patofisiologi *Frailty*

Sebagian besar literatur menyebutkan bahwa *frailty* melibatkan proses patofisiologi multisistem yaitu inflamasi kronik/aktivasi imun, keterlibatan sistem muskuloskeletal dan endokrin.^{7,20}



Gambar 2.1 Patofisiologi *frailty*.⁷

Penelitian mengenai *frailty* masih terus dikembangkan, namun patofisiologi yang jelas masih diperdebatkan. Pada prinsipnya, patogenesis dan progresi *frailty* berhubungan dengan akumulasi kerusakan seluler dan molekuler pada berbagai sistem tubuh. Proses kerusakan ini terjadi secara alamiah pada proses menua yang normal. Meskipun demikian, kerusakan yang terjadi mempunyai ambang batas. Manifestasi *frailty* akan tampak pada mereka yang telah melewati ambang batas tersebut.¹⁶



Gambar 2.2 Siklus *frailty*.⁴

Siklus *frailty* diawali dengan akumulasi dari efek berkurangnya aktivitas fisik, nutrisi yang inadkuat, lingkungan yang tidak sehat, injury, penyakit dan gangguan berbagai obat yang kesemuanya terjadi seiring proses menua. Berbagai faktor diatas menyebabkan malnutrisi kronik yang pada akhirnya menyebabkan penurunan massa otot yang dikenal dengan sarcopenia. Dalam keadaan sarcopenia, diperlukan usaha yang lebih besar untuk melakukan aktivitas dengan intensitas tertentu. Ambang laktat yang tinggi pada usia lanjut menyebabkan pasien usia lanjut harus meningkatkan kapasitas aktivitas fisiknya yang seringkali menyebabkan malas beraktivitas.^{21,22}

Penurunan aktivitas fisik disertai penurunan fungsi dan cadangan sistem kardiovaskuler menyebabkan sarcopenia semakin berat. Seluruh perubahan tersebut menyebabkan penurunan resting metabolisme sehingga menurunkan energi ekpenditur total. Siklus *frailty* ini akan berputar dan semakin berat.²⁰

2.1.3 Pengaruh Inflamasi terhadap *frailty*

Peradangan juga terkait dengan sindrom kelemahan atau *frailty*,

Interleukin 6 (IL-6) dan protein C-reaktif telah ditemukan meningkat pada orang dewasa pada komunitas lemah tua. IL-6 sangat terkait dengan efek fisiologis yang merugikan seperti sarcopenia, penurunan berat badan, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Selain itu, IL-6 dapat menyebabkan anemia dengan langsung menghambat produksi erythropoietin atau dengan mengganggu metabolisme besi yang normal. Dalam kohort komunitas dewasa yang lebih tua, anemia normositik subklinis diamati pada mereka yang lemah, dan korelasi terbalik yang ditemukan antara serum IL-6 dan hemoglobin tingkat. Inflamasi kronik ini mungkin juga memberikan kontribusi untuk efek hematologi lain seperti aktivasi kaskade pembekuan. Memang, orang dewasa yang lemah telah ditemukan memiliki tingkat signifikan peningkatan faktor VIII, fibrinogen, dan D-dimer.²⁰

3.1 Peranan interleukin-6

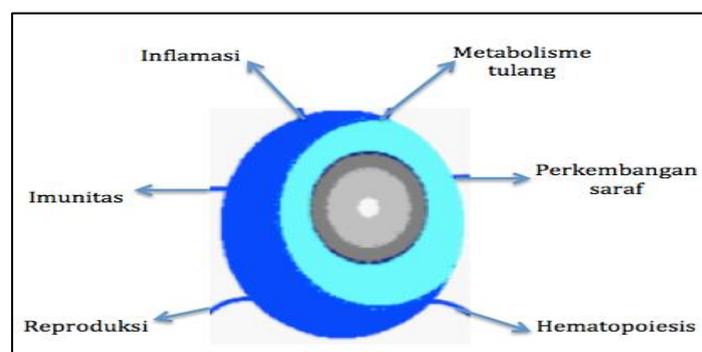
Interleukin-6 (IL-6) adalah bagian dari sitokin yang secara kolektif disebut “sitokin tipe interleukin-6”. Beberapa fungsi interleukin-6 yaitu berperan aktif dalam imunologi, metabolisme tulang, reproduksi, radang sendi, neoplasia, dan penuaan. Ekspresi IL-6 diatur oleh berbagai faktor, termasuk hormone steroid, baik pada level transkripsional maupun pasca transkripsional. IL-6 mencapai efeknya melalui reseptor IL-6 khusus ligan (IL-6R), tidak seperti kebanyakan reseptor sitokin lainnya, IL-6R aktif dalam bentuk membran terikat dan larut.¹⁰

3.1.1 Fisiologi interleukin-6

Interleukin-6 dapat terlibat dalam berbagai proses biologis, berikut daftar sinonim yang panjang dari interleukin-6 (faktor stimulasi sel B-2, faktor diferensiasi sel B, faktor penggantian sel T, faktor interferon- β 2, protein 26-kDa,

faktor pertumbuhan hybridoma, faktor 1 plasmaitoma hybridoma interleukin, faktor pertumbuhan plasmaitoma, faktor stimulasi hepatosit, faktor penginduksi makrofag granulosit faktor 2, faktor diferensiasi sel T sitotoksik, trombopoetin). Meskipun bukan representasi eksklusif, beberapa aktivitas biologis IL-6 digambarkan pada gambar 3.1.¹⁰

Interleukin-6 pertama kali dikloning untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi protein interferon- β yang diinduksi oleh virus. Strategi ini melibatkan pengobatan fibroblast manusia yang dikultur dengan poli RNA (I), poli (C), yang meniru aktivitas virus untai ganda. IL-6 sekarang dikenal oleh karena perannya dalam respon inflamasi fase akut, yang ditandai oleh produksi berbagai protein akut yang disebut protein hati (misalnya protein reaktif C, amiloid serum A, fibrinogen, komplemen, α 1-antitrypsin). Selain perannya dalam fase akut, IL-6 penting untuk pengembangan reaksi imunologis spesifik. IL-6 menginduksi diferensiasi sel B teraktivasi tetapi tidak istirahat, yang berujung pada produksi imunoglobulin, bersama-sama dengan diferensiasi sel B, IL-6 merangsang proliferasi sel T thymus dan perifer yang bekerjasama dengan IL-1 menginduksi diferensiasi sel T menjadi sel T sitotoksik dan mengaktifkan sel alami, dimana hal ini mendukung pentingnya IL-6 untuk respon imun no spesifik dan spesifik.^{10,23}

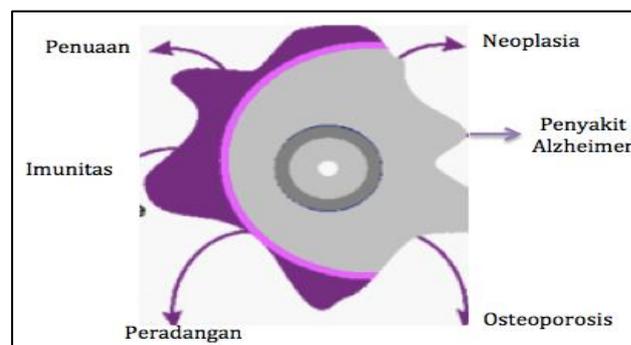


Gambar 3.1 Peranan interleukin-6 pada fungsi fisiologis.¹⁰

Banyak data menunjukkan bahwa ekspresi gen IL-6 serta tingkat jaringan dan serum meningkat dengan usia lanjut. Pengamatan awal menunjukkan peningkatan IL-6 terkait usia pada tikus yang rentan penyakit autoimun. Peningkatan ini dianggap sebagai pertanda perkembangan karakteristik sindrom seperti lupus eritematosus dari jenis penyakit autoimun.¹²

Peningkatan IL-6 belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi mungkin menjadi penyebab sebagian penyakit terkait usia lanjut yang dilaporkan bersamaan tingkat IL-6 yang meningkat. Namun, peningkatan dalam siklus IL-6 telah ditunjukkan pada orang tua yang tampaknya sehat. Satu mekanisme yang diusulkan adalah berkurangnya pengaruh steroid seks penghambat normal pada ekspresi IL-6 endogen. Jadi, pada saat menopause dan andropause, ekspresi gen IL-6 tidak terlalu diatur, ada ekspresi yang tidak memadai (setidaknya di beberapa jaringan), dan ada peningkatan kadar serum.²⁴

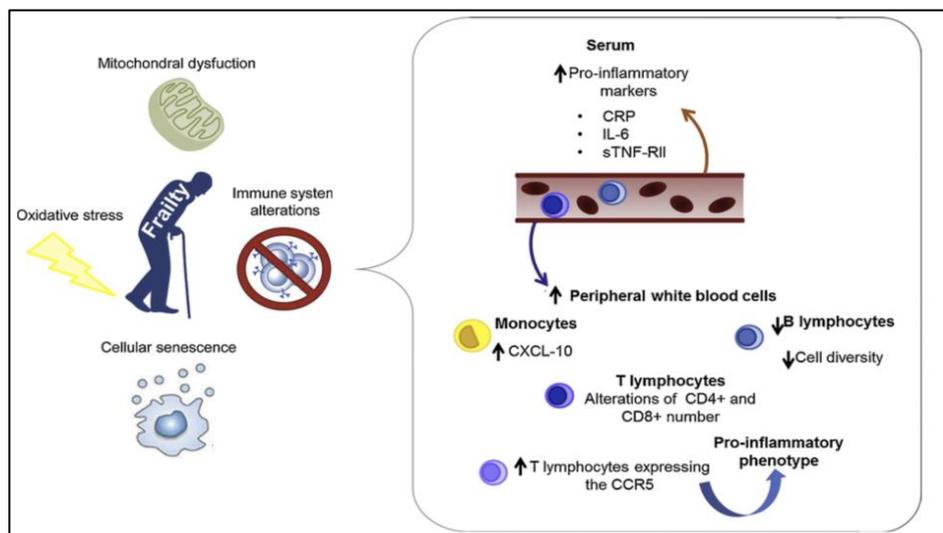
Signifikansi biologis dari peningkatan IL-6 ini belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi setidaknya dari beberapa penyakit terkait usia lanjut (seperti osteoporosis, neoplasia dan Alzheimer disease) telah ada investasi diawal yang memainkan peranan penting.^{23,25}



Gambar 3.2 Peranan interleukin-6 pada patofisiologi.¹⁰

3.2 Interleukin-6 dan *Frailty*

Pada usia lanjut, kadar IL-6 meningkat, mungkin karena hilangnya pengaruh penghambat steroid seks sekunder. Konsekuensi muskuloskeletal dan metabolik yang diprediksi meliputi pola perubahan karena penyakit inflamasi kronis dan kelemahan. Cacat yang mungkin terkait dengan peningkatan kadar IL-6 termasuk penurunan massa otot, anemia, trombotosis, penurunan kepadatan mineral tulang, penurunan kolesterol serum dan albumin, dan demensia. Dalam sejumlah besar individu yang sehat sepanjang rentang hidup, peningkatan IL-6 dikaitkan dengan disfungsi tipikal dengan usia. Oleh karena itu, peningkatan yang berhubungan dengan usia pada IL-6 dapat menjelaskan terjadinya “peradangan kronis” pada beberapa orang lanjut usia, bahkan jika tanpa adanya fokus peradangan atau infeksi.²⁶



Gambar 3.2.1 Inflamasi pada *frailty*.²⁷

Frailty adalah suatu sindrom yang terkait dengan berbagai faktor patofisiologis, termasuk stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan penuaan seluler. Selain itu, disregulasi proses inflamasi juga berperan penting. Peningkatan kadar serum molekul inflamasi, termasuk CRP

(protein C-reaktif), IL-6 (interleukin 6) dan sTNF-RII (75 kDa reseptor II TNF α terlarut) telah diamati pada usia lanjut yang *prefrail* dan *frailty*.²⁸

Individu yang menderita memiliki jumlah leukosit perifer yang meningkat. Monosit dari individu yang lemah menunjukkan ekspresi CXCL-10 yang lebih tinggi (ligan 10 chemokine CXC), mediator proinflamasi. Repertoar sel T dan B tampaknya akan terpengaruh. Dipercayai bahwa perubahan dalam persentase limfosit T CD8 + dan CD4 + berperan dalam kelemahan.²⁸

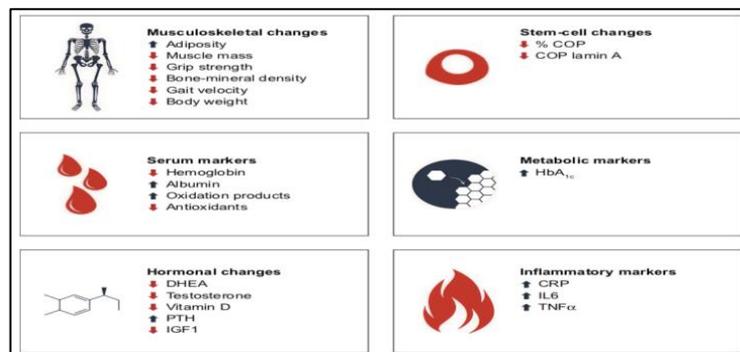
Namun, studi tambahan diperlukan untuk menjelaskan peran ini dengan lebih baik karena beberapa penelitian melaporkan peningkatan rasio CD4 + / CD8 +, sementara yang lain menggambarkan peningkatan CD8 + dan penurunan jumlah CD4 pada subyek yang lemah. Selain itu, kadar limfosit T yang lebih tinggi yang mengekspresikan CC chemokine receptor 5 (CCR5) telah dilaporkan pada lansia yang lemah: sel-sel ini memiliki fenotipe tipe 1 proinflamasi. Dalam darah tepi manusia lemah, persentase penurunan limfosit B dan keragaman sel B diamati.²⁸

Proses menua ditandai dengan tingginya kadar petanda inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), dan C-reactive protein (CRP) tanpa sebab yang jelas. Inflamasi kronik derajat rendah pada orang tua telah dikenal sebagai “*inflammaging*”. Penelitian epidemiologi menunjukkan *inflammaging* sebagai faktor resiko percepatan penurunan massa otot dan kekuatan otot.²⁹

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa CRP dapat bekerja sebagai regulator katabolik dalam otot dengan cara menghambat mTOR melalui

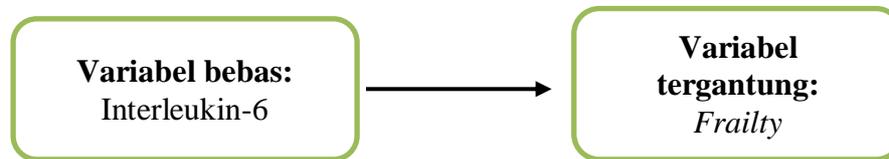
penekanan sinyal P3IK/Akt atau dengan peningkatan AMP-activated protein kinase (AMPK) yang dapat secara langsung menghambat mTOR 16.³⁰ Proses menua telah dikaitkan dengan peradangan, yang dianggap sebagai mekanisme fisiologis penting pada penurunan fungsi yang bertahap pada semua usia, aktivitas inflamasi tingkat rendah ini dapat menjadi penyebab mendasar dari sindrom *frailty*.³¹

IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang terkait erat dengan respons inflamasi pada fase akut, yang disebabkan oleh berbagai sel manusia, termasuk makrofag, miosit, dan adiposit. Penanda ini mudah diukur dan berkorelasi tidak hanya dengan kelemahan tetapi juga dengan hasil negatif pasien dan komorbiditas. Mereka menjelaskan efek sistemik dari sindrom tersebut. Namun, telah ditunjukkan bahwa biomarker inflamasi tidak dapat memprediksi perjalanan pasien dari yang *fit/robust* ke *pre-frail* dan *frail*.³¹



Gambar 3.2.2 Biomarker pada *frailty*.²⁶

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka konsep

3.3 Definisi Operasional

1. Usia lanjut adalah seseorang yang telah berusia lebih atau sama dengan 60 tahun yang ditentukan berdasarkan kartu tanda penduduk (KTP) atau identitas lainnya.

Kriteria objektif: usia \geq 60 tahun

2. Interleukin-6 adalah kadar sitokin IL-6 plasma yang diperiksa dengan metode enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) dengan menggunakan alat ELISA. Kadar IL-6 yang tinggi adalah kadar yang $>$ median kadar IL-6 seluruh sampel

Kriteria objektif : Serum usia lanjut

3. *Frailty* adalah suatu sindroma geriatri dengan karakteristik berkurangnya kemampuan fungsional dan gangguan fungsi adaptasi yang diakibatkan oleh menurunnya fungsi berbagai sistem tubuh, serta meningkatnya kerentanan terhadap berbagai macam tekanan, yang menurunkan performa fungsional seseorang. Komponen status *frailty* terdiri atas penurunan berat badan, kelemahan, kelelahan, kecepatan yang melambat, dan aktivitas fisik yang rendah. Pada status *frailty* terbagi atas *robust*, *pre-frail*, dan *frail*.

Kriteria objektif : berdasarkan pada sistem skor Cardiovascular Health Study (CHS); *robust* jika tidak memenuhi salah satu dari 5 kriteria, *pre-frail* jika memenuhi 1-2 kriteria, dan *frail* jika memenuhi 3 dari 5 kriteria.

Kriteria klinis sindrom *frailty*

- Karakteristik *frailty* :

1. Penurunan berat badan → Pengukuran *frailty* : Berat badan turun >5 kg dalam 1 tahun terakhir atau 5% dari berat badan 1 tahun sebelumnya.
2. Kelemahan → Kekuatan genggamannya terlemah, 20% terbawah (d disesuaikan dengan jenis kelamin dan indeks massa tubuh), dengan menggunakan dinamometer genggamannya tangan dianggap positif jika;

Untuk laki-laki :

IMT ≤ 24 : ≤ 16 kg

IMT 24,1-26 : ≤ 21 kg

IMT 26,1-28 : $\leq 19,4$ kg

IMT > 28 : $\leq 16,8$ kg

Untuk perempuan :

IMT ≤ 23 : $\leq 15,2$ kg

IMT 23,1-26 : $\leq 20,2$ kg

IMT 26,1-29 : $\leq 19,4$ kg

IMT > 29 : $\leq 15,8$ kg

3. Kelelahan → Keluhan kelelahan yang dilaporkan, berdasarkan dua pertanyaan yang terdapat pada kuesioner CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), yakni: “Saya merasa memerlukan usaha lebih untuk melakukan segala sesuatu” dan “Saya merasa sulit untuk memulai aktivitas seperti biasa”. Jawaban ya untuk jumlah waktu sering atau sebagian besar waktu atau setiap saat dalam 1 minggu terakhir dianggap positif.

4. Kecepatan yang melambat → Kecepatan melambat dinilai dengan menggunakan Timed Up and Go Test. Kecepatan dinyatakan melambat jika tes dijalani lebih dari 10 detik.
5. Aktifitas fisik yang rendah → Aktivitas fisik dinilai menggunakan Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) , partisipan dengan skor berada pada kelompok 20% dibawah dinyatakan positif.
 - 20% dibawah untuk laki-laki : $\leq 187,75$ Kkal/minggu
 - 20% dibawah untuk perempuan : $\leq 172,50$ Kkal/minggu

3.5 Hipotesis penelitian

Kadar interleukin-6 meningkat pada status *frail* dibandingkan pada *pre-frail* dan robust.