



SARKOPENIA PADA LANSIA

Problem Diagnosis dan Tatalaksana

IGP SUKA ARYANA



PANUDUH ATMA WARAS

SARKOPENIA PADA LANSIA : Problem Diagnosis dan Tatalaksana

Penulis :

I Gusti Putu Suka Aryana



PENERBIT

PANUDUH ATMA WARAS

Jl. ByPass Ngurah Rai Nomor: 888 xx, Denpasar, Bali - Indonesia

(0361) 6209990

(+62)82236180725

info@baswarapress.com

panuduhatmawaras@gmail.com

SARKOPENIA PADA LANSIA :

Problem Diagnosis dan Tatalaksana

Penulis :

I Gusti Putu Suka Aryana

Layout and Cover :

Kadek Vera Yuwana

Editor :

Kadek Vera Yuwana

I Made Jana Darmika

ISBN (PDF) : 978-623-97955-8-0

Copyright © Oktober 2021

Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang. Pertama kali diterbitkan di Indonesia dalam Bahasa Indonesia oleh PANUDUH ATMA WARAS. Penggunaan material dalam karya ini diatur dalam Lisensi Publik Creative Commons 4.0 Atribusi-NonKomersial-TanpaTurunan (CC-BY-ND). Pengguna dapat mengutip konten dalam karya ini dengan memberi kredit yang sepatutnya kepada penulis asli karya ini. Dilarang menggunakan karya ini untuk kepentingan komersial dalam bentuk apapun. Dilarang mengubah dan menyebarkan isi karya ini dalam bentuk apa pun tanpa izin tertulis dari penulis.

PENERBIT

PANUDUH ATMA WARAS

Jl. ByPass Ngurah Rai Nomor: 888 xx, Denpasar, Bali – Indonesia

(0361) 6209990; (+62)82236180725

info@baswarapress.com

panuduhatmawaras@gmail.com

PERSEMBAHAN

Kupersembahkan buku ini untuk,

Ayahku , Alm. I Gusti Nengah Sukadana

Guru kesabaran dan kedamaian jiwa

Ibuku, Gusti Ayu Made Sukarti

Inspirasi semangat jiwa hening dalam asa

Istri, I Gusti Ayu Mirah Kristina

Inspirasi ketabahan dalam penyempurnaan jiwa

Anakku, I Gusti Ayu Prasavita Sashi Kirana

Inspirasi kebaikan dan welas kasih tiada batas

Anakku, I Gusti Bagus Pradhipa Yaksa Mahottama

Inspirasi kesempurnaan dalam ketidaksempurnaan

BIODATA PENULIS



Pendidikan

I Gusti Putu Suka Aryana, lahir di Tabanan, 29 Maret 1971. Penulis menyelesaikan pendidikan dasar di Sekolah Dasar 6 Delod Peken Tabanan (selesai 1984), Sekolah Menengah Pertama di SMPN 1 Tabanan (selesai 1987) dan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMAN 1 Tabanan (selesai 1990). Kemudian, penulis melanjutkan pendidikan ke Perguruan Tinggi di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana program studi Pendidikan Dokter (selesai 1997) dan pendidikan spesialis penyakit dalam (selesai 2005). Setelah lulus pendidikan spesialis, penulis melanjutkan pendidikan jenjang konsultan geriatri (selesai 2009) dan Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran (selesai 2020).

Penulis bekerja sebagai staf dokter dan dosen di Departemen/KSM Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah (sejak 2005 sekarang). Sejak tahun 2017 sampai sekarang, penulis menjabat sebagai Ketua Komite Koordinasi Pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah dan Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Cabang Bali dari tahun 2018 sampai dengan sekarang.

Publikasi Buku

Beberapa buku yang sudah terbit adalah sebagai berikut :

1. Standar Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam . Jakarta: Kolegium Ilmu Penyakit Dalam Indonesia, 2016.
2. Pedoman Nasional, Asupan Nutrisi Orang Pada Usial Lanjut dan Pasien Geriatri. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam, 2017.
3. Geriatric Opinion. Denpasar: Udayana University Press,2018
4. Aging and Sarcopenia. Mauritius : Lambert Academic Publishing, 2018
5. BEROBATLAH KE RUMAH SAKIT PENDIDIKAN (Konsep Pendidikan Kedokteran Klinik Di Rumah Sakit Pendidikan). Denpasar: Pilar, 2019.
6. SAHAJA Sehat Bahagia di Usia Senja. Denpasar: Pilar, 2019. Denpasar: Pilar, 2020.
7. Proceeding Book Bali Healthy Ageing Symposium 2019 'Challenges, Opportunities and Implementation of Healthy Ageing in Bali. Denpasar: Udayana University Press, 2019.
8. Proceeding Book 2nd ASEAN Conference on Healthy Ageing 2019 'Interdisciplinary Approach on Healthy Ageing. Denpasar: Udayana University Press, 2019.
9. BUKU PANDUAN TATANAN KEBIASAAN BARU PENDIDIKAN KEDOKTERAN KLINIK ERA COVID 19. Denpasar: Udayana University Press, 2020.
10. Background and Management of Muscular Atrophy. Chapter - Clinical Relations of Sarcopenia. London: IntechOpen, 2021.

Hak Kelayakan Intelektual (HAKI)

Sertifikat Hak Kelayakan Intelektual (HAKI) yang telah diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Aging And Sarcopenia. Nomor HAKI 000123808 tahun 2018
2. Myokine Regulation As Marker Of Sarcopenia In Elderly. Nomor HAKI 000124935 tahun 2018
3. BEROBATLAH KE RUMAH SAKIT PENDIDIKAN (Konsep Pendidikan Kedokteran Klinik Di Rumah Sakit Pendidikan). Nomor HAKI 000148744 tahun 2019
4. SAHAJA Sehat Bahagia di Usia Senja. Nomor HAKI 000209175 tahun 2020.

Publikasi

1. Role of Interleukin-15 in Sarcopenia: Future New Target Therapy, International Journal of Geriatrics and Gerontology, Volume 2017 Issue 02.
2. Controversion on antioxidant administration in elderly, MOJ Yoga & Physical Therapy, Volume 3 Issue 3 – 2018.
3. The relationship between IL-6 and CRP with Sarcopenia in indigenou elderly population at Pedawa Village, Buleleng, Bali, Indonesia, Health Science Journal of Indonesia, Vol. 9, No. 1, June 2018.
4. Myokine Regulation as Marker of Sarcopenia in Elderly, Molecular and Cellular Biomedical Sciences, Vol.2 No.2, September 2018.
5. Hubungan Hipertensi Terhadap Gangguan Kognitif Pada Lanjut Usia di Panti Werdha Wana Seraya

- Denpasar, *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, Volume 3 No.1 2019.
6. High Myostatin Serum Related with High Prevalence of Sarcopenia Among Elderly Population in Pedawa Village, Bali, Indonesia, *The Indonesian Biomedical Journal*, Volume 11 No.3 2019.
 7. Hubungan antara sepsis dan kejadian sindroma delirium pada penderita lanjut usia dengan penyakit infeksi di Instalasi Gawat Darurat RSUP Sanglah Denpasar, *MEDICINA*, Volume 50 No.2 2019.
 8. An Impact of Simulated Interprofessional Workshop on Healthcare Professionals' and Patients' Values Recognition, *IAKMI Public Health Journal Indonesia*, Volume 1, No. 1 2020.
 9. Diabetes mellitus control among elderly patients at geriatric polyclinic of Karangasem District Hospital, Bali, Indonesia: a preliminary study, *Bali Medical Journal*, Volume 9, No. 1 2020.
 10. The association between Body Mass Index (BMI) and Activity of Daily Living (ADL) in the population-based elderly at Buleleng and Tabanan regencies, Bali, Indonesia, *Bali Medical Journal*, Volume 9 No. 1 2020.
 11. Relationship of albumin serum levels and Neutrophil-Lymphocyte Ratios (NLR) on activities of daily living elderly patients with delirium at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia, *Bali Medical Journal*, Volume 9 No. 1 2020.
 12. Irisin Rendah dalam Serum sebagai Faktor Risiko Sarkopenia pada Lanjut Usia. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, Volume 7 No.4 2020.
 13. Hubungan antara obesitas sentral dengan massa dan fungsi otot ekstremitas pada populasi lanjut usia

- di kawasan rural Provinsi Bali-Indonesia. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, Volume 4 No.2 2020.
14. Hubungan gangguan pendengaran dan frailty pada lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Wana Seraya Denpasar. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, Volume 4 No.2 2020.
 15. Evaluasi derajat delirium sebagai prediktor mortalitas pasien usia lanjut dengan delirium yang dirawat di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 2020, Volume 11, No. 3 2020
 16. Prevalensi sarkopenia dan frailty di desa Pedawe, Mangupura, Serai dan Songan. *Intisari Sains Medis* 2020, Volume 11, No. 2 2020
 17. Hubungan kadar testosteron serum dengan kekuatan genggam pada lanjut usia laki-laki. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana*, Volume 4 No.1 2020.
 18. An impact of simulated interprofessional workshop on healthcare professionals' and patients' values recognition. *IAKMI Public Health Journal Indonesia*, Volume 1 No.1 2020.
 19. Frailty and its associated risk factors: first phase analysis of Multicentre Indonesia Longitudinal Aging Study. *Frontiers in medicine*, Volume 8 April 2021.

Penulis banyak melakukan publikasi sebagai Author dan Co-Author, serta sebagai pembicara di tingkat Nasional dan Internasional dibidang Geriatri, *Healthy Aging*, *Frailty* dan Sarcopenia.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Maha Kuasa, atas berkat Rahmat Nya, penulisan dapat menyelesaikan penulisan buku berjudul Sarkopenia pada Lansia: Problem Diagnosis dan Tatalaksana. Terima kasih banyak atas dukungan, semangat dari keluarga, senior, sejawat, sahabat, guru dalam penyelesaian buku ini.

Sarkopenia merupakan penurunan massa otot yang disertai dengan penurunan kekuatan otot dan atau performanya. Hal ini sering dianggap sebagai perubahan fisiologi biasa akibat proses penuaan dan sering tidak mendapatkan perhatian. Faktanya, sarkopenia merupakan pintu masuk awal dari semua penyakit yang ditakuti seperti diabetes. Sarkopenia meningkatkan risiko kejadian osteoporosis, diabetes, penyakit jantung koroner, hipertensi bahkan kanker. Hal ini dimungkinkan karena otot memiliki hubungan secara sistemik dengan seluruh organ tubuh kita.

Buku ini dimaksudkan sebagai sumber yang bermanfaat bagi mahasiswa kedokteran, residen, rekan sejawat, juga klinisi dan peneliti. Dalam buku ini membahas problem diagnosis dan tatalaksana sarkopenia secara komprehensif. Penulis berharap buku ini akan memenuhi harapan yang diinginkan dalam memberikan pengetahuan praktis yang dapat langsung diterapkan untuk meningkatkan perawatan pasien.

Denpasar, Oktober 2021

Penulis

I Gusti Putu Suka Aryana

DAFTAR ISI

PERSEMBAHAN	iv
BIODATA PENULIS	v
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
PENUAAN	2
POPULASI LANJUT USIA	12
PERUBAHAN FUNGSI ORGAN AKIBAT PENUAAN.....	19
PERUBAHAN OTOT AKIBAT PENUAAN	24
BAB2. DEFINISI, TERMINOLOGI DAN SPEKTRUM SARKOPENIA	27
ANOREXIA DAN CACHEXIA	32
SARKOPENIA.....	38
DYNAPENIA.....	44
FRAILTY (KERENTAAN)	45
FAILURE TO THRIVE (GAGAL PULIH).....	50
BAB 3. EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO SARKOPENIA.....	54
EPIDEMIOLOGI SARKOPENIA.....	54
FAKTOR RISIKO SARKOPENIA.....	56
BAB 4. PATOGENESIS DAN MEKANISME MOLEKULAR	
SARKOPENIA	64
PATOGENESIS	64
MEKANISME MOLEKULAR	66
BAB 5. DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI SARKOPENIA.....	73
DIAGNOSIS SARCOPENIA	73
TAHAPAN DIAGNOSIS.....	78
KLASIFIKASI SARCOPENIA.....	82
BAB 6. TATALAKSANA KOMPREHENSIF SARKOPENIA	85
TATALAKSANA SARKOPENIA	85
LATIHAN FISIK	87

LATIHAN FISIK DAN MYOKINE	91
POLA MAKAN	95
DIET PROTEIN.....	95
DIET VITAMIN D.....	98
ANTIOKSIDAN	102
<i>ASAM LEMAK TAK JENUH RANTAI PANJANG</i>	103
BAB 7. TERAPI HORMONAL PADA SARKOPENIA	105
TESTOTERON.....	105
ESTROGEN DAN TIMBOLON	106
<i>GROWTH HORMONE</i>	107
<i>DHYDROEPIANDDROSTERONE</i>	108
GHRELIN.....	109
<i>SELECTIVE ANDEGEN RECEPTOR MODULAR</i>	109
BAB 8. TANTANGAN TERAPI DI MASA MENDATANG.....	110
DAFTAR PUSTAKA	121

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi proses penuaan.....	4
Gambar 1. 2 Persentase peningkatan penduduk berdasarkan usia dari tahun 2000 sampai dengan 2050.....	12
Gambar 1. 3 Angka kelahiran dan usia harapan hidup penduduk dunia pada tahun 1950 sampai dengan 2015.....	13
Gambar 1. 4 Proyeksi waktu persentase penduduk berusia ≥ 65 tahun saat mencapai 7-14% dan 14-21%	14
Gambar 1. 5 Piramida penduduk: distribusi usia dan jenis kelamin tahun 2000 dan 2050.....	15
Gambar 1. 6 Proyeksi penduduk lanjut usia tahun 2015 sampai 2030.....	18
Gambar 1. 7 Penyakit akibat inaktivitas fisik.....	26
Gambar 2. 1 Perbedaan sindrom geriatri dengan sindrom pada umumnya.....	29
Gambar 2. 2 Model kohlea sindrom kemunduran fisik dan malnutrisi pada lanjut usia yang disebut geriatric malnutrition syndrome.....	31
Gambar 2. 3 Patofisiologi sitokin dapat menimbulkan cachexia.....	34
Gambar 2. 4 Patofisiologi terjadinya cardiac cachexia.....	35
Gambar 2. 5 Patofisiologi anorexia cachexia pada kanker	36
Gambar 2. 6 Patofisiologi anorexia cachexia pada kanker mempengaruhi otak.....	37
Gambar 2. 7 1. Kondisi otot wanita usia 21 tahun (IMT= 24.3 kg/m ²); 2. Kondisi otot wanita usia 75 tahun (IMT=24.5 kg/m ²).....	39
Gambar 2. 8 Perubahan tubuh yang mengalami obesitas sarkopenia.....	40

Gambar 2. 9 Perubahan tubuh yang mengalami obesitas sarkopenia.....	41
Gambar 2. 10 Perubahan asupan makanan, aktifitas fisik dan metabolisme basal sesuai dengan peningkatan usia yang meningkatkan risiko obesitas sarkopenia	42
Gambar 2. 11 Patogenesis frailty	46
Gambar 2. 12 Kriteria Clinical Frailty Scale	50
Gambar 3. 1 Faktor risiko terjadinya sarkopenia pada pasien geriatri	63
Gambar 4. 1 Patogenesis sarkopenia	65
Gambar 4. 2 Hubungan antara sarkopenia dengan inflamasi kronis.....	66
Gambar 4. 3 Berbagai mekanisme sarkopenia sampai di tingkat seluler	69
Gambar 4. 4 Mekanisme Molekuler Sarkopenia	72
Gambar 5. 1 Pendekatan klinis diagnosis sarkopenia	74
Gambar 5. 2 Alur diagnosis sarkopenia	81
Gambar 6. 1 Mekanisme diet protein dalam peningkatan densitas tulang.....	97
Gambar 6. 2 Mekanisme potensial peran vitamin D dalam fungsi otot.....	99
Gambar 6. 3 Mekanisme potensial peran vitamin D dalam tubuh.....	101
Gambar 8. 1 Pendekatan farmakologi dalam pra uji klinis dan uji klinis untuk mengobati inflamasi dan pengecilan otot pada kanker cachexia	111
Gambar 8. 2 Sinyal Myostatin melalui heterodimer ActRIIB-ALK4 / 5 mengaktifkan Smad2 / 3 dengan pemblokiran MyoD transactivation dalam loop umpan balik autoregulasi.....	113
Gambar 8. 3 Efek ACE-inhibitor pada muskuloskeletal.....	116

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Teori proses penuaan	5
Tabel 2. 1 Kriteria Frailty Phenotype	47
Tabel 2. 2 Kriteria RAPUH.....	48
Tabel 5. 1 Kategori skrining sarkopenia menurut AWGS 2014	73
Tabel 5. 2 Kuisisioner SARC-F	78
Tabel 5. 3 Katagori sarkopenia berdasarkan penyebab.....	83
Tabel 5. 4 Stadium Sarkopenia.....	83

Konsekuensi sarkopenia sebagai proses akibat penuaan sering tidak mendapatkan perhatian. Kata sarkopenia belum banyak dikenal dikalangan klinisi maupun masyarakat awam. Konsekuensi akibat penuaan selama ini lebih tercurah pada terjadinya osteoporosis, impotensi, penyakit degeneratif seperti diabetes, hipertensi, osteoarthritis, arteriosklerosis, atau bahkan risiko kanker dan infeksi menjadi ditakuti. Gangguan pada otot akibat penuaan disebut sarkopenia luput dari perhatian.

Sarkopenia ditandai dengan penurunan massa otot disertai penurunan kekuatan otot dan atau performanya sering dianggap sebagai perubahan fisiologi biasa akibat penuaan. Otot yang memiliki massa hampir 50% dari massa tubuh sangatlah penting. Padahal terjadinya sarkopenia adalah pintu masuk awal dari semua penyakit yang ditakuti seperti diabetes. Sarkopenia meningkatkan risiko kejadian osteoporosis, diabetes, penyakit jantung koroner, hipertensi bahkan kanker. Hal ini dimungkinkan karena otot memiliki hubungan secara sistemik dengan seluruh organ tubuh kita.

Otot bukan hanya sekedar alat gerak tubuh saja. Otot adalah organ endokrin yang dapat mensekresi protein (myokine) yang mempengaruhi metabolisme tubuh secara sistematis. Otot adalah organ protektif yang melawan efek negatif dari lemak tubuh. Bila massa otot menurun (sarkopenia) maka fungsi protektif tubuh akan terganggu. Nutrisi dan latihan adalah dua pilar utama untuk menjaga massa dan fungsi otot. Dalam buku ini akan dibahas proses aging dan pengaruhnya terhadap otot serta pengertian sarkopenia, diagnosis, dan manajemen komprehensifnya. Tantangan dimasa mendatang untuk dapat mendiagnosis sarkopenia dengan lebih mudah serta menemukan pengobatan dengan target kerja yang efektif dan aman digunakan lanjut usia jangka panjang.

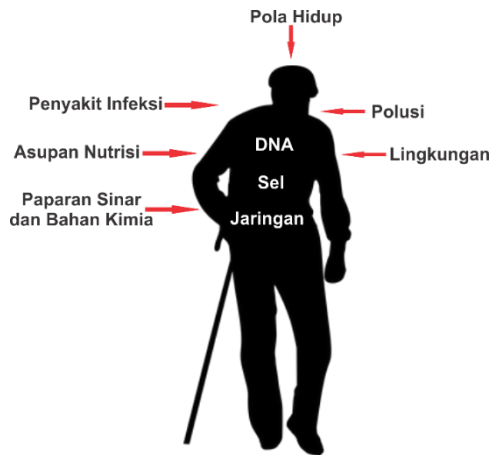
PENUAAN

Penuaan merupakan proses alami yang terjadi pada setiap manusia. Proses ini mengakibatkan berbagai perubahan baik secara fisik maupun mental seseorang. Perubahan yang terjadi dalam proses penuaan akan menurunkan kesehatan pada lanjut usia dan pada akhirnya merupakan salah satu penyebab kematiannya. Penuaan sendiri didefinisikan sebagai suatu akumulasi dari berbagai macam perubahan sel dan jaringan yang menurunkan fungsinya dan bertanggung jawab terhadap peningkatan kerentanan terhadap penyakit atau trauma serta risiko

kematian (Pedersen, 2006). Dalam arti luas konsep penuaan memiliki mekanisme yang sama dengan pertumbuhan dan perkembangan sel. Sel yang imatur mengalami proses penuaan menjadi matur, kemudian berdiferensiasi sampai akhirnya mengalami kerusakan dan akhirnya mati. Dalam sebuah sistem organ sel mengalami siklus pertumbuhan, diferensiasi, kematangan, kematian (apoptosis) selanjutnya akan merangsang terjadinya pertumbuhan sel yang baru (regenerasi). Siklus apoptosis-regenerasi sel akan mempertahankan fungsi organ tetap optimal, tetapi ternyata pada akhirnya terjadi ketidakseimbangan. Apoptosis terjadi lebih banyak dari pada regenerasi sehingga fungsi organ menurun. Ini merupakan fase yang kita sebut penuaan.

Proses penuaan sel dalam sebuah organ tidak berlangsung bersamaan, begitu juga pada manusia proses penuaan masing-masing organ tidak berlangsung bersamaan. Ada kalanya proses penuaan mata mendahului organ lain, atau rambut yang terlebih dulu memutih, terjadi katarak, gigi ompong, gangguan penglihatan, dan lain-lain. Walaupun semua individu mengalami proses penuaan tetapi proses yang berlangsung sangat berbeda satu dengan yang lain. Proses penuaan terjadi akibat interaksi dari faktor internal dan eksternal individu. Faktor internal yang dimaksud adalah genetik, sistem molekul sel jaringan tubuh individu, sedangkan faktor eksternal adalah faktor

asupan nutrisi, pola hidup, lingkungan, aktivitas, polusi, paparan sinar dan bahan kimia, penyakit infeksi. Seseorang dapat berumur panjang karena memiliki pola hidup yang sehat dibandingkan tidak. Seseorang dapat terlihat lebih tua dari umurnya atau sebaliknya. Sehingga terjadi perbedaan antara umur biologis dan umur kronologis masing-masing individu.



Gambar 1. 1 Faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi proses penuaan

Umur biologis adalah umur yang dilihat dari penuaan yang terjadi pada organ tubuh. Secara sederhana dan kasar digunakan penampilan, masih segar tegak, rambut ubanan atau tidak, kulit keriput, dan lain-lain. Sedangkan umur kronologis, murni didasarkan waktu yang dilihat dari tanggal kelahiran sampai saat tersebut. Pengendalian faktor eksternal akan dapat memperlambat proses penuaan

sampai pada batas tertentu saja. Karena faktor internal dalam hal ini gen tidak dapat diperbaiki sehingga akan mencapai batas umur tertentu saja. Proses penuaan tidak hanya dikaitkan dengan satu faktor namun penuaan berkaitan dengan banyak faktor yang saling berhubungan. Proses penuaan yang terjadi secara multifaktorial secara garis besar dapat dibagi menjadi dua teori proses penuaan, yaitu teori stokastik dan teori non-stokastik.

Tabel 1. 1 Teori proses penuaan (Lange dan Grossman, 2010)

Teori	Ringkasan
Teori stokastik	
<ul style="list-style-type: none"> • Teori radikal bebas 	membran, asam nukleat, dan protein dirusak oleh radikal bebas, yang menyebabkan kerusakan sel dan penuaan
<ul style="list-style-type: none"> • Teori <i>error catastrophe</i> 	kesalahan dalam sintesis DNA dan RNA terjadi dengan penuaan
<ul style="list-style-type: none"> • Teori keausan 	sel aus dan tidak bisa berfungsi dengan penuaan
<ul style="list-style-type: none"> • Teori <i>cross-link</i> 	dengan penuaan, protein menghambat proses metabolisme dan menyebabkan masalah dengan mendapatkan nutrisi ke sel dan mengeluarkan produk limbah seluler
Teori non-stokastik	
<ul style="list-style-type: none"> • Teori pemrograman genetika atau <i>genetic clock</i> 	sel membelah sampai mereka tidak lagi mapu, dan ini memicu apoptosis atau kematian sel
<ul style="list-style-type: none"> • Teori neuroendokrin 	masalah dengan sistem umpan balik kelenjar hipotalamus-hipofisis-endokrin menyebabkan penyakit; peningkatan faktor pertumbuhan insulin mempercepat penuaan
<ul style="list-style-type: none"> • Teori imunologis 	penuaan disebabkan oleh fungsi imunologis yang salah, yang terkait dengan kesejahteraan umum

1. Teori Stokastik

Penuaan terjadi berdasarkan kejadian acak yang menyebabkan kerusakan sel yang kemudian terakumulasi sejalan dengan penambahan usia organisme. Teori ini mencakup beberapa teori yang lebih spesifik, antara lain teori radikal bebas, teori *error catastrophe*, teori keausan, dan teori *cross-link*.

a. Teori radikal bebas

Radikal bebas adalah atom, melekul, atau senyawa dengan satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas memiliki sifat elektrofilik yang berpengaruh terhadap kerapatan elektron seperti atom nitrogen pada DNA, RNA, dan protein. Kemampuan untuk memperbaiki kerusakan DNA berbanding lurus dengan umur spesies dan kemampuan perbaikan terganggu pada sel normal karena perkembangan penuaan. Teori radikal bebas menunjukkan kerusakan oksidatif karena beberapa partikel bebas yang diproduksi dalam proses metabolisme normal seperti superoksida (O_2^-), hidroksil (OH^-), nitrik oksida (NO), dan peroksinitrit ($ONOO^-$) menyebabkan penuaan. Penelitian ini juga didukung dari hasil studi pada hewan yang menghasilkan bahwa produk kerusakan oksidatif pada jaringan yang dirusak radikal bebas seperti lipofuscin, hydroperoxides lipid, malondialdehyde, kelompok karbonil, dan anosin 8-

hydroxy-2deoxygu terdapat pada hewan yang lebih tua (Park dan Yeo, 2013). Organisme memiliki mekanisme perlindungan terhadap radikal bebas untuk mencegah kerusakan dengan senyawa antioksidan, seperti vitamin E, β -karoten, asam askorbat, dan asam urat serta enzim antioksidan termasuk *superoksida dismutase*, *glutathione peroxidase*, *glutathione redoksase*, *DT-diaphorase*, dan katalase. Pertahanan sekunder lain yang berfungsi memperbaiki organ yang rusak terdiri dari enzim lipolitik (fosfolipase A2), sistem proteolitik (proteinase dan peptidase), dan sistem perbaikan DNA dan RNA (endonuklease dan eksonuklease).

b. Teori *error catastrophe*

Teori ini menjelaskan penuaan merupakan akumulasi kesalahan pada prosedur replikasi DNA, transkrip gen untuk menghasilkan mRNA, dan sintesis protein sehingga mempengaruhi kerusakan sel. Transfer informasi genetik dari DNA hingga ke sintesis protein melalui berbagai mekanisme. Pertama kali melalui proses transkripsi dimana transfer informasi genetik dari DNA beruntai ganda ke mRNA beruntai tunggal yang mampu mengangkut informasi ini dari dalam inti sel, tempat DNA disimpan, ke sitoplasma yang mengelilingi nukleus, tempat protein akan dibuat. Selanjutnya proses translasi mRNA ke sitoplasma dan sintesis protein. Proses

penuaan akan terjadi saat terjadi kesalahan dari proses tersebut secara terus menerus hingga organisme tidak bisa bertahan hidup.

c. Teori keausan

Tubuh manusia akan mengalami penuaan akibat dari akumulasi kejadian yang dialami secara terus menerus, seperti kerusakan akibat kecelakaan, penyakit, radiasi, zat beracun, makanan dan gaya hidup. Selain itu terjadi akibat akumulasi sampah metabolik yang merusak DNA. Teori ini juga menjelaskan organisme memiliki energi tetap yang akan habis pada waktunya.

d. Teori *cross-link*

Struktur molekular normal yang terpisah dan akan terikat melalui reaksi kimia. Seiring bertambahnya usia, mekanisme pertahanan tumbuh mulai melemah sehingga proses *cross-link* berlanjut hingga terjadi kerusakan. Akibat hal tersebut menyebabkan mutasi sel serta ketidakmampuan dalam mengatasi sampah metabolik.

2. Teori Non-Stokastik

Proses penuaan terjadi akibat peristiwa yang telah terprogram pada genetik yang menyebabkan kerusakan sel yang mempercepat proses apoptosis. Teori ini mencakup beberapa teori yang lebih spesifik, antara lain teori pemrograman genetik atau jam genetik, teori neuroendokrin, dan teori imunologis.

a. Teori pemrograman genetika atau *genetic clock*

Teori ini menjelaskan bahwa penuaan merupakan suatu proses yang alami dimana setiap individu diwariskan secara turun-temurun (genetika) sudah memiliki rata-rata usia sejak lahir yang mengakibatkan proses penuaan sudah terprogram dengan sendirinya. Teori ini juga didukung dengan kurva kehidupan yang sama ditunjukkan pada hewan dan tumbuhan serta diketahui terjadinya peningkatan rata-rata umur manusia selama 10 dekade terakhir namun rerata ini tidak menyebabkan perubahan yang besar pada umur maksimal manusia. Program genetik jam biologi pada manusia memiliki program maksimal yang diturunkan adalah selama 110 tahun. Secara genetik sel diprogram berhenti membelah setelah mencapai 50 divisi sel dan selanjutnya akan kehilangan fungsinya. Dalam teori ini menjelaskan adanya gen penuaan pada setiap sel yang diekspresi pada periode waktu tertentu

b. Teori neuroendokrin

Teori neuroendokrin menjelaskan penyebab penuaan karena terjadinya gangguan ketidakseimbangan hormon. Ketidakseimbangan hormon ini berpengaruh terhadap sistem saraf. Hormon memiliki peran dalam mengorganisasi organ dalam tubuh untuk menjalankan tugas dan menyeimbangkan fungsi

tubuh. Pada sistem hipotalamus-pituitary gland-endocrine yang memiliki peran mengatur homeostatis di dalam tubuh. Seiring bertambahnya usia, kemampuan hipotalamus dalam mengatur homeostatis menjadi kurang efektif. Kerusakan sistem hipotalamus-pituitary gland-endocrine berefek pada fungsi fisiologis tubuh. Penurunan kemampuan hipotalamus ini berhubungan dengan hormon kortisol yang diproduksi di kelenjar adrenal. Hormon kortisol bertanggung jawab untuk stres dan merupakan salah satu dari beberapa hormon yang meningkat pada lanjut usia.

c. Teori imunologi

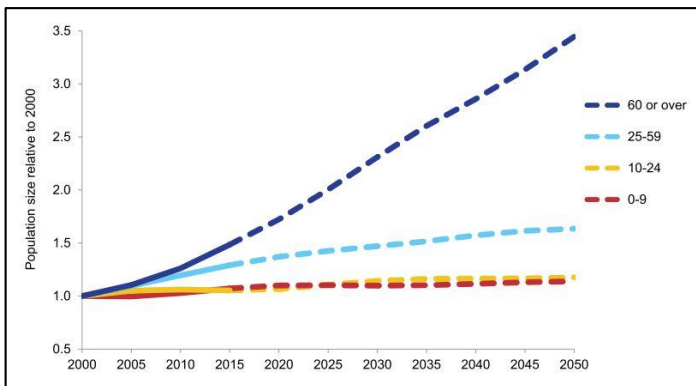
Selama penambahan usia sistem imun mengalami penurunan respon imun secara spesifik maupun non spesifik. Perubahan respon imun ini berhubungan langsung dengan proses penuaan. Terjadi penurunan jumlah sel B, sel T, CD4⁺ dan CD8⁺ dengan peningkatan relatif *natural killer* (NK) sehingga jumlah limfosit keseluruhan tidak menurun (modul geriatri). Penurunan respon imun yang seiring dengan peningkatan usia menyebabkan gangguan pada organisme dan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi. Teori imunitas berhubungan langsung dengan proses penuaan. Selama proses penuaan, sistem imun juga akan mengalami kemunduran dalam pertahanan terhadap organisme asing yang masuk ke dalam

tubuh sehingga pada lansia akan sangat mudah mengalami infeksi dan kanker. Perubahan sistem imun ini diakibatkan perubahan pada jaringan limfoid sehingga tidak adanya keseimbangan dalam sel T untuk memproduksi antibodi dan kekebalan tubuh menurun. Pada sistem imun akan terbentuk autoimun tubuh. Perubahan yang terjadi merupakan pengalihan integritas sistem tubuh untuk melawan sistem imun itu sendiri.

Tidak ada satu teori pun yang dapat menjelaskan proses penuaan dengan tuntas. Semua teori memiliki kelebihan dan kerugian. Teori radikal bebas merupakan teori yang paling banyak digemari para ahli. Semua teori menjelaskan proses penuaan dengan saling melengkapi. Berbagai teori tersebut juga menunjukkan proses penuaan di berbagai tingkatan, baik tingkat sel, molekuler, seluler sistem, dan jaringan. Berbagai penelitian untuk menghambat proses penuaan telah dilakukan berdasarkan teori yang ditemukan, tetapi tidak sepenuhnya berhasil karena memang proses terjadi di berbagai tingkatan sehingga diperlukan manipulasi komprehensif dan terpadu. Konsep *healty aging* lebih disenangi dari pada *anti aging* karena proses penuaan adalah proses alami yang harus dilalui.

POPULASI LANJUT USIA

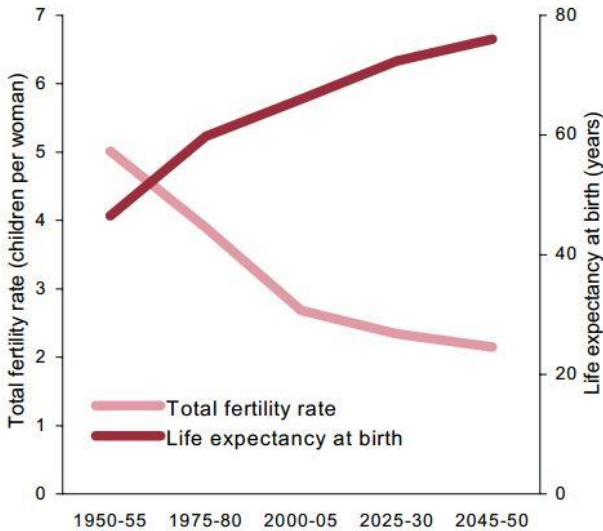
Di berbagai negara, peningkatan harapan hidup secara berkelanjutan telah menjadi salah satu pencapaian terbaik umat manusia (Kirkwood, 2008). Sebagai konsekuensinya, hal ini juga meningkatkan proporsi lanjut usia (Arnold, dkk., 2011). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2013, pada tahun 1950 hanya terdapat 202 juta jiwa populasi geriatri, meningkat sebanyak empat kali lipat pada tahun 2013 menjadi 841 juta jiwa. Pada tahun 2050, jumlah ini diperkirakan akan meningkat tiga kali lipat menjadi sekitar 1,5 miliar (16% dari populasi dunia). Peningkatan ini merupakan peningkatan terbesar daripada kelompok umur lainnya (ONU, 2015).



Gambar 1. 2 Persentase peningkatan penduduk berdasarkan usia dari tahun 2000 sampai dengan 2050 (ONU, 2015)

Secara global populasi mengalami suatu perubahan yang disebut sebagai “demographic transition” dimana

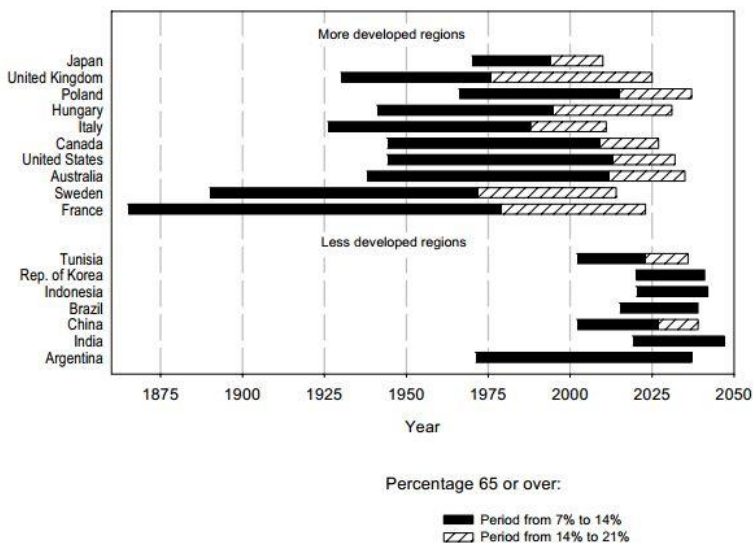
terjadi penurunan mortalitas dan angka fertilitas. Umur harapan hidup menjadi lebih lama. Hal ini berakibat populasi lanjut usia secara global mengalami peningkatan tajam. Penurunan angka fertilitas lebih besar dialami oleh negara maju sedangkan pada negara berkembang penurunan lebih ringan. Hal yang sama terjadi pula pada angka mortalitas, dimana penurunan yang lebih besar pada negara maju.



Gambar 1. 3 Angka kelahiran dan usia harapan hidup penduduk dunia pada tahun 1950 sampai dengan 2015 (ONU, 2015)

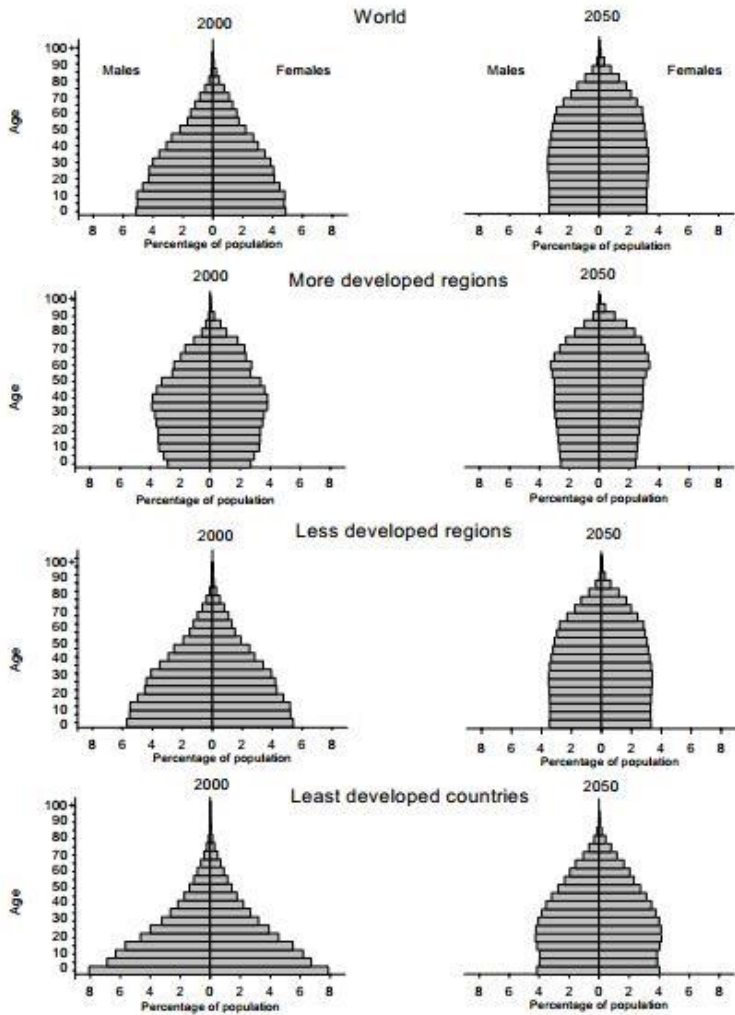
Perkembangan populasi lanjut usia semakin tahun semakin meningkat. Di negara maju seperti Perancis telah memiliki populasi lanjut usia ≥ 65 tahun sejak 1875 (7-14%).

Tahun 1975 negara berkembang Argentina telah menyusul dengan populasi tersebut. Perkembangan ini juga diikuti negara lainnya.



Gambar 1. 4 Proyeksi waktu persentase penduduk berusia ≥ 65 tahun saat mencapai 7-14% dan 14-21% (Mirkin and Weinberger, 2001)

Pada grafik piramida penduduk jelas terlihat penambahan populasi yang terjadi. Gambar 1.4 menunjukkan perubahan dari tahun 2000 dan perkiraan tahun 2050. Negara maju akan mendapatkan jumlah populasi lanjut usia melebihi populasi jumlah usia muda. Hal ini tidak terjadi pada negara sedang berkembang karena mendapatkan bonus populasi yaitu tingginya jumlah usia muda mengimbangi tingginya lanjut usia.



Gambar 1. 5 Piramida penduduk: distribusi usia dan jenis kelamin tahun 2000 dan 2050 (Mirkin dan Weinberger, 2001)

Gambar 1.5 menunjukkan bahwa di negara maju (*more developed countries*) terjadi perubahan yang sangat penting. Populasi lanjut usia akan terus bertambah tetapi

populasi usia dewasa dan anak-anak mengalami penurunan, terjadi piramida yang terbalik. Hal ini akan membawa dampak besar pada negara tersebut karena usia non produktif (lanjut usia dan anak-anak) sangat jauh melebihi usia produktif, pemerintah harus menerapkan 2 strategi penting, yaitu:

1. Memperpanjang usia pensiun, sehingga lanjut usia selama mungkin untuk produktif dan mandiri. Mempekerjakan kembali lanjut usia semaksimal mungkin.
2. Meningkatkan jumlah usia produktif dengan mendatangkan dari negara lain. Banyak negara maju yang mengimpor tenaga kesehatan dari luar untuk membantu perawatan lanjut usia dinegaranya.

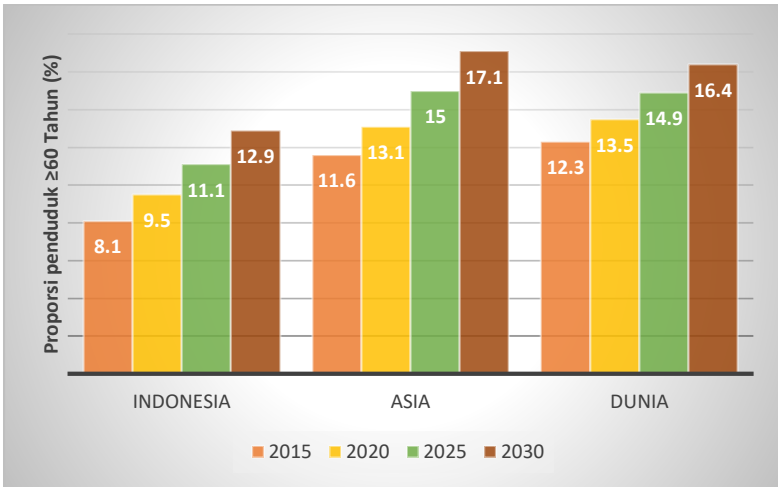
Hal berbeda terjadi pada beberapa negara yang sedang berkembang adalah didapatkannya bonus populasi. Bonus populasi adalah populasi lain yang meningkat di samping populasi lanjut usia. Dalam hal ini adalah usia muda (usia produktif). Bonus populasi adalah keuntungan bagi negara sedang berkembang. Bonus populasi usia muda akan diberdayakan untuk mengurangi beban negara akibat tingginya populasi lanjut usia pengembangan sinergisme populasi usia muda dan lanjut usia akan lebih meningkatkan produktifitas di kedua populasi tersebut. Kebijakan beberapa negara dalam menghadapi ledakan populasi dengan mengurangi angka kelahiran akan membawa permasalahan baru. Apapun permasalahan

populasi di suatu negara maka upaya memandirikan lanjut usia adalah upaya universal yang harus diterapkan semua negara. WHO mencanangkan gerakan "active aging" yaitu suatu gerakan yang mengajak lanjut usia tetap aktif atau semaksimal mungkin untuk tetap aktif melakukan aktifitas. Apapun bentuk aktifitas tersebut, baik hanya berupa aktifitas dasar sehari-hari, ataupun aktifitas lanjutan yang lebih kompleks dengan menggunakan instrumen (*Instrumental Daily Living*). Bahkan aktifitas yang lebih produktif untuk dapat menghasilkan barang dan jasa. Banyak contoh para lanjut usia yang baru sukses dalam hidup atau bisnisnya setelah lanjut usia.

Hal ini senada dengan dikembangkannya ilmu geriatri yang bertujuan untuk kemandirian lanjut usia atau paling tidak sedikit mungkin tergantung dengan orang lain. Lanjut usia yang aktif akan dapat mengoptimalkan kinerja otot tubuh untuk mencegah sarkopenia yang juga luput oleh penurunan fungsi tubuh lain. Jadi kemandirian merupakan status fungsional lanjut usia yang dijadikan tolak ukur dan fokus perawatan dalam mengembalikan kesehatan lansia.

Antara tahun 2010-2050, jumlah lanjut usia (lansia) di negara berkembang diproyeksikan meningkat lebih dari 250%, berbeda dengan negara maju yang hanya mengalami peningkatan sebanyak 71% (WHO, 2011). Hingga 2030 penduduk lanjut usia berusia 60 tahun keatas

diperkirakan meningkat 71% di Amerika Latin dan Karibia, 66% di Asia, dan 64% di Afrika (ONU, 2015).



Gambar 1. 6 Proyeksi penduduk lanjut usia tahun 2015 sampai 2030 (Kementerian Kesehatan RI, 2017)

Selama lima dekade dari tahun 1971 sampai 2017 di Indonesia terjadi peningkatan jumlah penduduk lanjut usia sebesar dua kali lipat. Tahun 2017 diperkirakan terdapat 23,66 juta jiwa (9,03%) penduduk lanjut usia di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Lima besar provinsi di Indonesia yang memiliki presentasi jumlah penduduk lanjut usia tertinggi pada tahun 2017, yaitu DI Yogyakarta (13,90%), Jawa Tengah (12,46%), Jawa Timur (12,16%), Bali (10,79%) dan Sulawesi Barat (10,37%) (Badan Pusat Statistik, 2018). Proyeksi penduduk Indonesia pada tahun 2010 sampai dengan 2035, diprediksi kelompok lanjut usia memiliki

proporsi 10% dari seluruh penduduk Indonesia pada tahun 2020 (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Peningkatan proporsi usia tua memicu permasalahan baru di bidang kesehatan dan sosioekonomi (Arnold, dkk., 2011). Permasalahan kesehatan karena peningkatan proporsi lanjut usia mengakibatkan terjadi transisi epidemiologi, dimana terjadi pergeseran penyakit infeksi dan gangguan gizi menjadi penyakit degeneratif dan gangguan status fungsional. Penuaan berkaitan dengan perubahan progresif fungsi fisiologis semua organ, yang mengakibatkan disabilitas, morbiditas dan mortalitas (Kirkwood, 2008; Arnold, dkk., 2011). Kerapuhan (*frailty*) terkait usia, *insecurity*, dan penurunan aktivitas fisik pada usia tua berkontribusi terhadap kehilangan progresif fungsi dan massa otot, yang disebut sebagai sarkopenia (Arnold, dkk., 2011).

PERUBAHAN FUNGSI ORGAN AKIBAT PENUAAN

Penuaan merupakan proses yang secara umum sudah diketahui akan menyebabkan penurunan kinerja dan fungsi organ tubuh. Penurunan fungsi organ pada lanjut usia tidak hanya murni terjadi secara alami akibat proses penuaan namun dapat terjadi karena penyakit tertentu atau interaksi akibat proses penuaan dan penyakit. Penurunan fungsi sistem organ pada lanjut usia biasa terjadi karena pengurangan jumlah jaringan seluler akibat apoptosis sel, penurunan fungsi metabolisme, timbulnya penyakit, dan

hilangnya kemampuan regenerasi sel. Perubahan fungsi organ seiring dengan penambahan usia sebagai berikut (Park dan Yeo, 2013):

1. Sistem Saraf Pusat

Penuaan mengakibatkan penurunan aliran darah serebral sekitar 20% yang berdampak pada berkurangnya jumlah dan aktifitas sel saraf serebral. Proses ini menyebabkan hilangnya beberapa neuron pada otak seperti lokus ceruleus, nitria substantif, hippocampus, nukleus kaudatus, putamen, dan korteks serebral. Walaupun terjadi penurunan jumlah sel saraf, sel-sel lain mengkompensasi kehilangan cabang generatif yang mengakibatkan total dendrit korteks dan hippocampus meningkat sampai usia empat puluhan hingga enam puluhan. Setelah usia delapan puluh tahun terjadi penurunan dendrit menjadikan memori, fungsi kognitif, dan fungsi intelektual terganggu.

2. Sistem Neuroendokrin

Beberapa neuron dalam sistem neuroendokrin akan menghilang akibat dari proses penuaan. Hilangnya neuron dalam hipotalamus memiliki pengaruh yang luas terhadap kelenjar pituitari hingga menurunkan kinerja organ target endokrin. Perubahan hormon saat penuaan sangat berdampak pada wanita, terjadi penurunan produksi hormon seks dan sekresi renin di ginjal dan aldosteron pada adrenal. Selain saat hormon

paratiroid yang disekresikan saat proses penuaan akan mempercepat osteoporosis pada lanjut usia.

3. Sistem Kardiovaskular

Saat penuaan ditemukan pertumbuhan serabut kolagen disekitar kapiler lapisan miokard. Selain itu perubahan yang terlihat saat penuaan terjadi pada dinding kapiler yang menebal dan mengeras. Perubahan juga terjadi pada lapisan miokard jantung, dimana serabut kolagen yang biasanya jarang ditemukan pada miokardiosit orang dewasa normal sedangkan pada penuaan terjadi pertumbuhan terutama ditemukan di sekitar kapiler lapisan miokard. Perubahan lain dalam sistem kardiovaskular terlihat pada reaksi glikosilasi yang menyebabkan pengerasan dan penebalan dinding arteri. Memasuki dekade ketiga kehidupan terjadi penurunan curang jantung sekitar 1% dalam batas normal per tahun pada individu tanpa penyakit jantung (Boss dan Seegmiller, 1981). Pada lanjut usia banyak ditemukan penurunan volume darah yang memasuki arteri akibat terhambatnya aktivitas baroreseptor sehingga terjadi hipotensi ortostatik. Perubahan anatomis tersebut juga mempengaruhi penurunan fungsi diastolik dan meningkatkan tekanan nadi.

4. Sistem Pernapasan

Akumulasi dari beberapa perubahan fisiologis sistem pernapasan akibat proses penuaan akan menurunkan

fungsi paru. Saat proses penuaan kondisi paru kurang elastis dan ekspansif karena penurunan jumlah serat elastis dan serat kolagen, elastisitas dinding alveolar menurun dan ukuran alveoli lebih kecil serta kemampuan ekspansi saluran-saluran alveolar dan bronkiolus yang menurun. Akibat lain yang terjadi adalah lanjut usia mengalami pengurangan PCO₂ arteri secara bertahap, peningkatan ruang mati, penurunan volume ekspirasi dan tingkat ekspirasi, kerusakan jalur nafas, dan disfungsi mekanisme pertahanan. Kondisi tersebut menyebabkan lanjut usia berisiko tinggi terhadap atelektasis, pneumonia, dan gagal nafas. Mulai usia 20 tahun terjadi penurunan kapasitas vital paru sekitar 26 ml per tahun pada pria dan 22 ml per tahun pada perempuan (Boss dan Seegmiller, 1981).

5. Sistem Genitourinari

Saat penuaan terjadi perubahan pada sistem ginjal. Perubahan terjadi pada volume dan berat ginjal, dimana penurunan bertahap sehingga pada dekade kesembilan ukuran ginjal menjadi sekitar 70% dari pada dekade ketiga. Selain itu terjadi beberapa penurunan jumlah glomeruli yang berpengaruh pada penurunan pembersihan kreatin serta penurunan laju filtrasi glomerulus. Perubahan pada ginjal terkait dengan usia ini berpengaruh secara signifikan pada manajemen klinis pasien lanjut usia. Pemberian obat-obatan pada pasien

lanjut usia, seperti amino glicoside, digoxin, penisilin, tetrasiklin dan obat yang dibersihkan dengan filtrasi glomerulus akan memiliki waktu paruh yang lebih lama. Fungsi reabsorpsi glukosa juga mengalami perubahan. Reabsorpsi glukosa menurun seiring bertambahnya usia sehingga ambang glukosa berkisar 130-310 mg/dl pada lanjut usia. Hal ini berpengaruh pada diagnosa diabetes pada lanjut usia. Pada lanjut usia kapasitas kandung kemih berkurang sekitar 500 sampai 600 ml dari pada orang dewasa muda (Boss dan Seegmiller, 1981).

6. Sistem rangka

Kerusakan lapisan osteogenik akibat perubahan biokimia menyebabkan terjadi degenerasi sel osteoblas dan endapan tulang yang tidak teratur akibat proses resorpsi. Apabila degenerasi sel ini semakin buruk mengakibatkan putus hubungan antara sel dan munculnya lipofuscin dalam sel sehingga mudah terjadi kematian sel. Degenerasi organel sel akibat penuaan seperti pembengkakan mitokondria, residu, terbentuknya vakuola, dan pigmen tadi merupakan dasar mekanisme kerusakan sel. Degenerasi tulang rawan terkait penuaan mirip dengan degenerasi osteocytes, namun tidak muncul penuaan pigmen tetapi kematian sel terjadi lebih banyak. Pengurangan kepadatan mineral tulang akibat degenerasi penurunan massa tulang serta berdampak pada peningkatan risiko patah pada

bagian bawah tulang radial, leher femoralis, dan tulang belakang.

PERUBAHAN OTOT AKIBAT PENUAAN

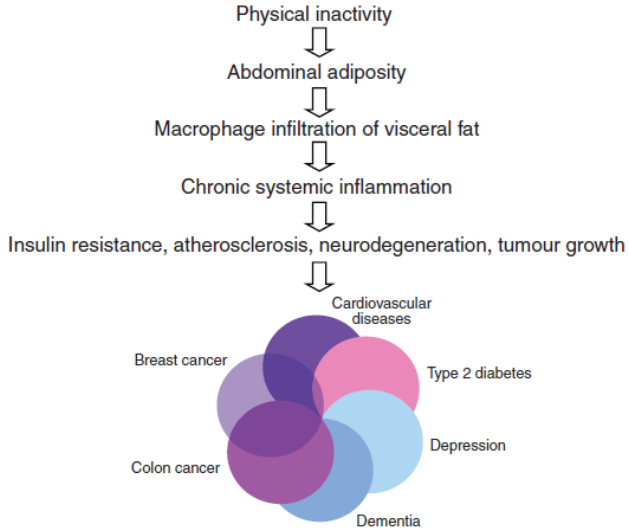
Perubahan penting yang belum dibahas yang terjadi pada usia tua adalah penurunan progresif massa otot skeletal, yang kemudian akan menimbulkan penurunan kekuatan otot dan kemampuan fungsional. Proses penuaan melibatkan seluruh komponen tubuh termasuk komponen muskuloskeletal. Massa otot dan kekuatan otot mengalami penurunan sejalan dengan usia dan terus mengalami penurunan massa otot hingga 3% per tahun setelah usia 60 tahun (Fried, Walston and Ferrucci, 2009). Bahkan terjadi penurunan kekuatan otot skeletal secara drastis yaitu 50% atau lebih pada usia 90 tahun keatas. Penurunan fungsi tersebut terjadi pada otot seluruh tubuh terutama ekstremitas seperti pada proksimal dan distal, termasuk plantar dan dorsiflexor pergelangan kaki, fleksor siku dan ekstensor, serta pegangan tangan (Thompson, 2007).

Kekuatan otot intrinsik saat penuaan mengalami penurunan akibat dari penurunan ketegangan serat tunggal. Hal ini terkait dengan penurunan jumlah *actomyosin cross-bridges* terhadap gaya yang diberikan. Penyebab lainya dari penurunan kekuatan otot instrinsik saat penuaan adalah pengurangan dorongan saraf ke otot agonis dan dorongan neural pada otot antagonis (Narici,

dkk., 2008). Proses penuaan berpengaruh terhadap tendon, dimana sifat mekanik tendon tidak konsisten. Penurunan kekakuan tendon akibat penuaan berdampak pada fungsional otot. Tendon pada lansia akan meregang lebih banyak pada saat kontraksi otot yang menyebabkan mempersingkat sarcomere dan tidak dapat diperluas. Tendon yang lebih tua memiliki kemampuan hantaran kekuatan dari otot ke tulang lebih lambat dari pada tendon muda. Hal ini dikarenakan tendon yang lebih lentur memerlukan waktu lebih lama untuk diregangkan dari pada tendon yang kaku (Narici, dkk., 2008).

Pada populasi geriatri terjadi penurunan kualitas dan kuantitas otot lurik yang disebut sarkopenia yang ditandai dengan hilangnya massa otot, kualitas dan fungsi otot skeletal secara progresif yang diasosiasikan dengan penuaan. Sarkopenia akan menyebabkan inaktivitas fisik, dan inaktivitas fisik akan menyebabkan peningkatan pertanda proinflamasi sehingga menimbulkan siklus perburukan sarkopenia, akumulasi lemak visceral, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe II, malignansi, demensia, dan depresi yang disebut dengan *diseasome of physical inactivity* (Bente K Pedersen, 2009a). Jadi penurunan aktifitas fisik menyebabkan akumulasi lemak sehingga menimbulkan kondisi inflamasi sistemik yang kronis. Kondisi ini sering disebut *inflammaging*. Hampir semua penyakit degeneratif seperti

DM, stroke bahkan demensia, depresi, serta kanker memiliki dasar mekanisme inflamasi.



Gambar 1. 7 Penyakit akibat inaktivitas fisik

Peran penting otot dalam kesehatan lanjut usia akan dijelaskan lebih lanjut pada bab berikutnya. Otot bukan saja alat gerak tetapi juga mengeluarkan protein (Myokine) yang dapat berinteraksi atau berefek secara sistemik ke seluruh organ. Berbagai jenis Myokine yang dihasilkan akan bekerja di masing-masing target organ yang menjaga kesehatan organ tubuh secara menyeluruh.

BAB 2

DEFINISI, TERMINOLOGI DAN SPEKTRUM SARKOPENIA

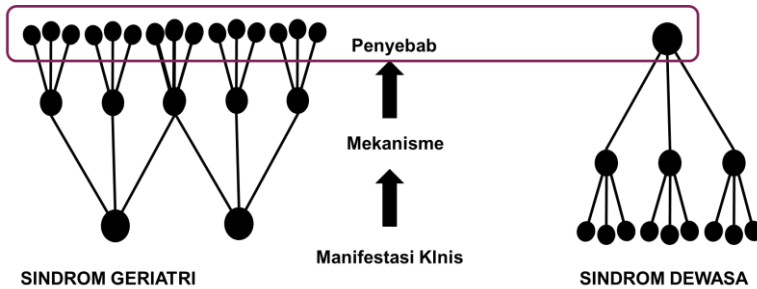
Beberapa istilah lainnya yang memiliki kemiripan arti dalam lingkup sama seperti *anorexia*, *cachexia*, sarkopenia, obesitas sarkopenia, *dinapenia*, *frailty* dan *failure to thrive*. Semua kondisi tersebut merupakan sindrom yang dapat terjadi akibat kemunduran kondisi fisik dan status nutrisi. Kejadian multifaktoral ini, tidak hanya akibat proses penuaan semata tetapi juga akibat interaksi penurunan fungsi organ, komorbiditas, kondisi psikis, neurogenesis, serta faktor lingkungan sosial, ekonomi, dan spiritual. Hal ini akan menurunkan kondisi kemampuan aktifitas fisik, meningkatkan angka morbiditas bahkan mortalitas. Kumpulan sindrom ini merupakan sindrom yang dinamis dan berkelanjutan. *Anorexia* merupakan sindrom penyakit yang terbanyak ditemukan pada lanjut usia. Bila tidak teratasi dengan baik akan berlanjut pada kondisi terminal (*Failure to thrive/ gagal pulih*) adalah suatu kondisi yang telah mendekati mortalitas. Sindrom ini sering tidak mendapatkan perhatian klinis yang hanya berfokus pada penyakit penyebab. Sindrom kemunduran fisik geriatri adalah sindrom

yang berbeda dengan sindrom lain. Sindrom ini multifaktor dan multimekanisme sehingga memerlukan penanganan secara komprehensif dan interdisiplin.

Sindrom pada umumnya, diawali dengan satu penyebab sesuai perjalanan penyakitnya menimbulkan manifestasi beberapa tanda atau gejala klinis. Pada lanjut usia kebanyakan sindrom memiliki karakteristik yang berbeda bahkan terbalik. Sindrom geriatri cenderung memiliki penyebab yang banyak dengan berbagai perjalanan (patomekanisme beragam) untuk terjadinya satu kesatuan gejala atau tanda. Sindrom geriatri tidak sepenuhnya dapat digolongkan sebagai suatu sindrom karena gejalanya hanya satu kesatuan saja, seperti jatuh, delirium, dan imobilisasi. Tetapi penyebab maupun perjalanan sindromnya melalui berbagai mekanisme. Jadi dalam mencari penyebab sindrom geriatri harus melihat berbagai faktor yang ada pada pasien (intrinsik) maupun diluar pasien (ekstrinsik).

Interaksi dari berbagai faktor penyebab inilah yang menimbulkan sindrom geriatri dan bersifat individual berbeda setiap pasien. Sedangkan sindrom pada umumnya seperti sindrom nefrotik memiliki beberapa gejala dan tanda berupa edema, hipoalbumin, proteinuria, dan hiperkolesterol. Walaupun gejala dan tanda yang berbagai jenis namun penyebab dan mekanismenya hanya satu yaitu

melalui infeksi streptokokus dengan reaksi antigen antibodi kompleks yang menimbulkan kerusakan di glomerulus ginjal.

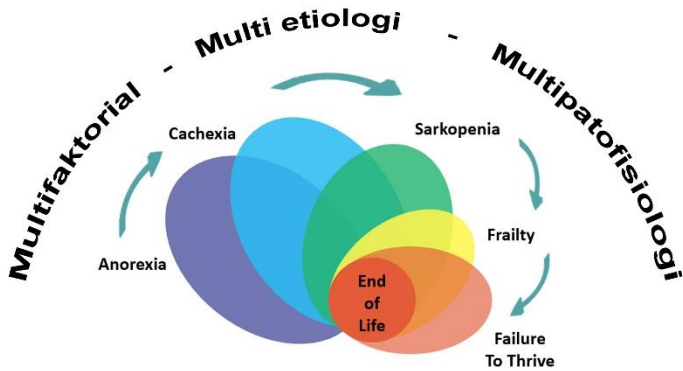


Gambar 2. 1 Perbedaan sindrom geriatri dengan sindrom pada umumnya

Satu ilustrasi sindrom malnutrisi geriatri seperti *anorexia*, *cachexia*, *sarkopenia*, *frailty* dan *failure to thrive* yang memiliki multi penyebab. Siklus kemunduran fisik paling banyak diawali oleh *anorexia*. *Anorexia* merupakan sindrom geriatri yang sering dijadikan sebagai tanda atipikal infeksi. Bila tidak terjadi panas, *anorexia* merupakan tanda awal dari infeksi pada lanjut usia. Kasus *anorexia* sangat banyak dan sering diabaikan.

Anorexia memiliki berbagai jalur penyebab yang bersifat kompleks dan individual tergantung penyakit dasar dan komorbid lain yang ada pada pasien. *Anorexia* berakibat pada penurunan asupan makanan sehingga akan muncul kondisi malnutrisi yang disebut *cachexia* (BB turun >10% dalam 6 bulan). Akibatnya terjadi penurunan massa otot dan lemak tubuh. *Sarkopenia* adalah kondisi

yang lebih memfokuskan pada penurunan massa otot saja. Sedangkan dynapenia hanya menekankan pada penurunan kekuatan otot saja. Terminologi ini dibuat untuk menekankan bahwa otot adalah organ penting yang selama ini diabaikan. Penurunan massa dan kekuatan otot selanjutnya berkorelasi dengan penurunan status fungsional dan peningkatan morbiditas dan mortalitas lanjut usia. Apabila berat badan mengalami penurunan yang disertai dengan penurunan kekuatan otot dan penurunan status fungsional maka disebut sebagai *frailty*. Kewaspadaan kondisi tersebut sangat penting memperbaiki nutrisi dan status fungsional dengan latihan dan olah raga akan mengembalikan kesehatan lanjut usia. Bila dibiarkan berlanjut akan masuk pada kondisi gagal pulih (*failure to thrive*). Pada kondisi ini pengembalian kondisi semula yang mandiri menjadi semakin mustahil.



Gambar 2. 2 Model koklea sindrom kemunduran fisik dan malnutrisi pada lanjut usia yang disebut *geriatric malnutrition syndrome*

Telah diketahui bahwa terdapat hubungan yang sangat erat antara adanya penyakit kronis dengan terjadinya penurunan status nutrisi dan berakibat pada peningkatan angka kesakitan dan kematian. Kejadian ini menjadi suatu rangkaian yang tidak dapat dihindari karena berhubungan dengan proses penuaan. Proses penuaan adalah proses perubahan yang menjadikan kita semakin rapuh/*frailty*. Proses ini menyebabkan proses fisiologi menjadi patologi dengan akibat muncul berbagai penyakit yang menyertai proses tersebut seperti adanya infeksi, diabetes, penyakit jantung, tumor dan lain-lain. Spektrum gangguan metabolisme, penyakit kronik, perubahan anatomi, dan gangguan nutrisi sangat luas dan multifaktorial.

ANOREXIA DAN CACHEXIA

Anorexia adalah suatu kondisi seseorang kehilangan nafsu makan menyebabkan terjadinya penurunan asupan makanan, sedangkan *cachexia* merupakan suatu kondisi terjadinya penurunan berat badan sebanyak 10% dari berat badan sebelumnya yang berhubungan dengan terjadinya kehilangan masa otot atau protein viseral dan lipolisis (pemecahan sel lemak). *Cachexia* tidak selalu berhubungan dengan *anorexia*. *Anorexia cachexia syndrome* merupakan kumpulan gejala dan manifestasi yang dibagi menjadi 2 penyebab yaitu (Fabbro, dkk., 2006; Muscaritoli, dkk., 2010):

1. Primer: penyebab penyakit berhubungan langsung dengan kondisi akibat perubahan metabolik, neuroendokrin dan proses inflamasi.
2. Sekunder: penyebab tambahan yang ikut memperberat atau memberikan kontribusi terhadap terjadinya penurunan berat badan, seperti: kelelahan, nyeri, sesak, infeksi dan lain-lain.

Anorexia merupakan gejala subyektif berupa penurunan nafsu makan, sedangkan *cachexia* lebih obyektif karena memfokuskan pada penurunan berat badan. *Cachexia* dibagi menjadi 2 yaitu *precachexia* dan *cachexia*.

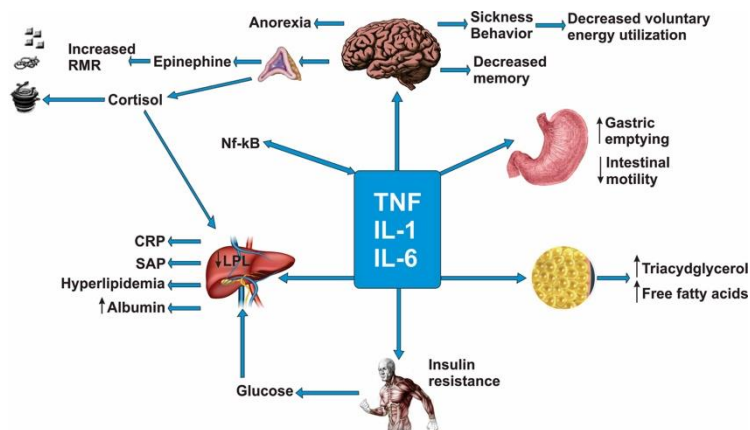
1. *Precachexia* didefinisikan berdasarkan adanya *underlying* penyakit kronis yang mendasari

kemungkinan terjadi *cachexia*, adanya penurunan berat badan <5% dalam waktu 6 bulan, adanya respon inflamasi dan adanya *anorexia*.

2. *Cachexia* ditandai dengan adanya penurunan berat badan berupa kehilangan otot atau massa lemak. Pada kondisi *cachexia* berat akan terjadi retensi air dan penurunan kadar albumin darah. (Roubenoff, 1999; Fabbro, dkk., 2006; Morley, dkk., 2006)

Mekanisme yang mengatur asupan makanan pada lanjut usia sangat kompleks dan multifaktorial. Beberapa mekanisme yang berperan terhadap patofisiologi *cachexia* antara lain: sitokin, testosteron, *insulin like growth factor 1*, myostatin dan hormon adrenal. Semua sistem neurohormonal ini saling berkaitan. Tetapi sitokin dikatakan sebagai *central player* dari patogenesis *cachexia* tersebut. *Cachexia* sering berhubungan dengan berbagai penyakit yang sering terjadi pada lanjut usia seperti gagal jantung (*cardiac cachexia*), gagal ginjal kronik, PPOK, kanker, rheumatoid arthritis, dan AIDS disamping *cachexia* memang terjadi akibat proses penuaan itu sendiri. Pada gambar 2.3 dapat dilihat munculnya *anorexia cachexia* disebabkan sitokin proinflamasi seperti TNF alfa, Interleukin 1 dan Interleukin 6. *Anorexia cachexia* dapat diperparah akibat dari penurunan kemampuan curah jantung yang menimbulkan gangguan diberbagai organ yang

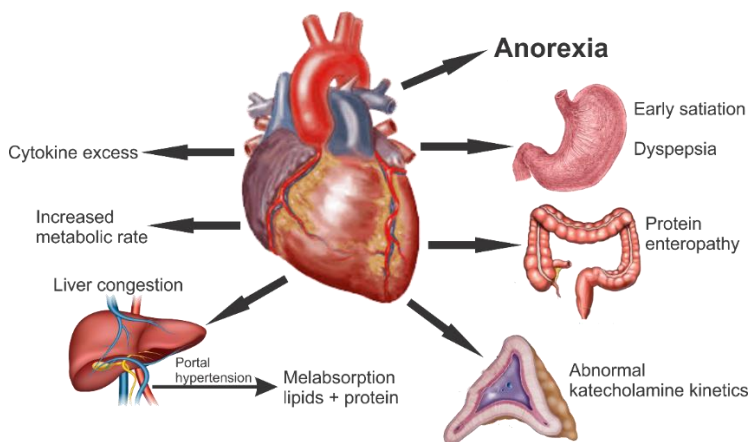
mekanismenya dapat dilihat pada gambar 2.4. Mekanisme perifer dan mekanisme sentral berperan dalam *anorexia cachexia* pada kanker (gambar 2.5 dan gambar 2.6). Efek perifer terjadi diluar otak sedangkan efek sentral terjadi di dalam otak. *Anorexia cachexia* terjadi tidak hanya akibat dari tumor tetapi juga akibat efek kemoterapi. Pada AIDS *anorexia cachexia* terjadi tidak hanya akibat *viral load* dan sitokin, tetapi juga akibat infeksi oportunistik dan antiretroviral yang diberikan (Morley, dkk., 2006)



Gambar 2. 3 Patofisiologi sitokin dapat menimbulkan *cachexia* (Morley, dkk., 2006)

Pada kondisi inflamasi, peningkatan sitokin dalam sirkulasi oleh berbagai sebab dapat menimbulkan berbagai efek secara sistemik. Efek sentral ke otak akan menyebabkan penurunan nafsu makan (*anorexia*),

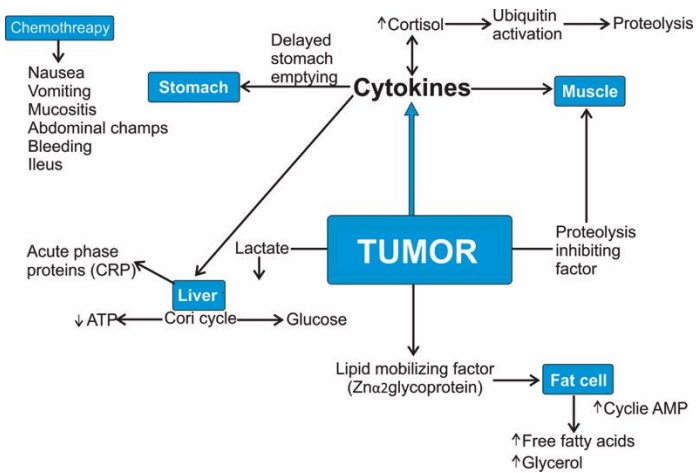
perasaan sakit, lemas, menurunkan daya ingat serta merangsang adrenalin mensekresi epinephrin dan kortisol. Sitokin proinflamasi pada saluran cerna berefek menurunkan pengosongan lambung dan menurunkan mobilitas usus halus. Efek ini mengakibatkan penurunan rasa lapar dan meningkatkan rasa cepat penuh dan kembung. Hal ini memperberat *anorexia* dan penurunan asupan makanan. Pada sel lemak, sitokin proinflamasi memulai produksi asam lemak bebas dan ke otot menyebabkan resistensi insulin sehingga meningkatkan gula darah. Gangguan metabolisme ini akan memperberat kondisi umum dan *anorexia*.



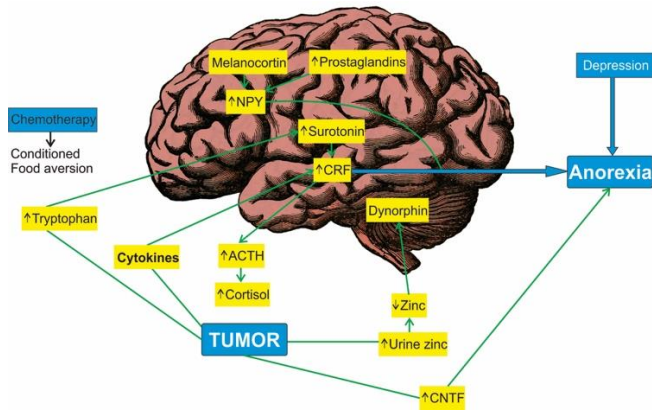
Gambar 2. 4 Patofisiologi terjadinya *cardiac cachexia* (Morley, dkk., 2006)

Pada gagal jantung, kongestif dapat menimbulkan efek *anorexia* secara langsung. Pada lambung dapat terjadi

perasaan cepat penuh dan gejala dispepsia. Gejala dispepsia sering dijadikan gejala atypical untuk gagal jantung pada lanjut usia. Pada usus dapat terjadi gangguan absorpsi protein (*protein enteropathy*) akibat odema mukosa usus dan gangguan sirkulasi splanknik. Malabsorpsi lemak dan protein juga dapat terjadi akibat adanya kongestif liver. Gagal jantung juga menyebabkan peningkatan sitokin dan *metabolism rate* yang meningkat. Kejadian malnutrisi pada pasien gagal jantung perlu mendapatkan perhatian. Kondisi ini sering kita sebut "*cardiac cachexia*".



Gambar 2. 5 Patofisiologi anorexia cachexia pada kanker (Morley, dkk., 2006)



Gambar 2. 6 Patofisiologi anorexia cachexia pada kanker mempengaruhi otak (Morley, dkk., 2006)

Pada tumor, mekanisme *anorexia-cachexia* lebih kompleks dan lebih banyak faktor yang terlibat. Sel tumor yang memproduksi sitokin inflamasi dengan berbagai ikatannya disertai efek kemoterapi yang menimbulkan komplikasi mual, muntah, mukositis, *anorexia*, kram abdomen, perdarahan dan ilkus akan mempermudah munculnya *anorexia-cachexia*. Pada otak, tumor dapat memperberat *anorexia* melalui beberapa jalur.

1. Sitokin meningkatkan CRF (*Corticotrophin Release Factor*) meningkatkan ACTH (*Adrenocorticotrophic hormone*) sehingga hormon kortisol meningkat dan CRF secara lanjut juga dapat menimbulkan *anorexia*.
2. Peningkatan typtophan menyebabkan peningkatan serotomin sehingga memacu CRF.

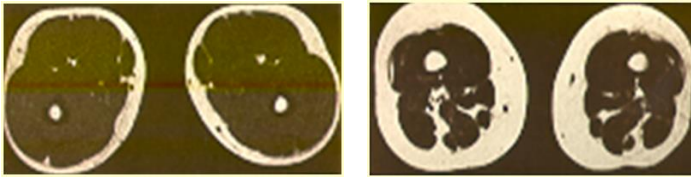
3. Depresi akibat penyakit tumor yang diderita merupakan hal penting yang berperan dalam menimbulkan *anorexia-cachexia*.

Mengingat multifaktorial dan kompleksnya mekanisme dari *anorexia-cachexia* tersebut memerlukan penanganan yang komprehensif dan interdisiplin. Prinsip *Management Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)* menjadi hal yang penting dan utama.

SARKOPENIA

Sarkopenia adalah istilah yang pertama kali berasal dari bahasa Yunani terdiri dari kata *sarx* berarti otot dan *penia* berarti kehilangan. Istilah ini pertama kali dipopulerkan tahun 1989 oleh Rosenberg dengan menggambarkannya sebagai kehilangan massa otot terkait dengan lanjut usia (Clegg, dkk., 2013). Berdasarkan *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* menetapkan definisi sarkopenia adalah suatu sindrom dengan karakteristik berupa penurunan secara progresif dan menyeluruh dari massa otot skeletal dan kekuatan otot disertai dengan risiko terjadinya disabilitas, penurunan kualitas hidup dan kematian. Pada awal dekade kedua sampai dengan dekade keempat kehidupan merupakan puncak dari kekuatan untuk massa otot. Sarkopenia mengakibatkan dampak yang bermakna bagi individu dan bagi masyarakat. Sarkopenia ini berkaitan dengan

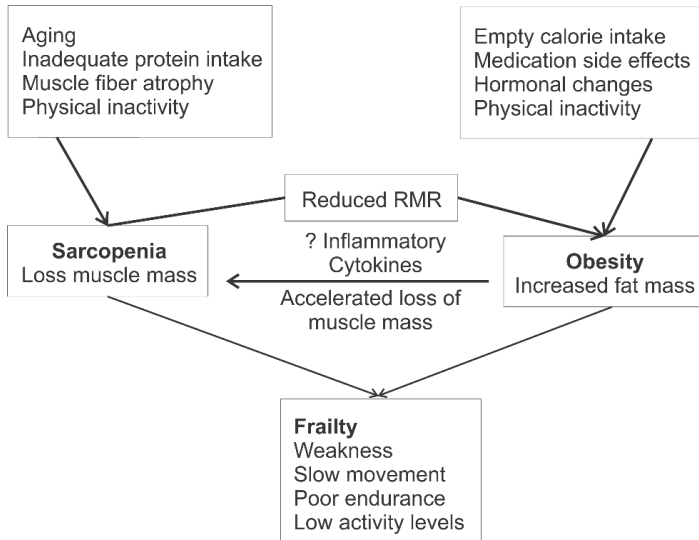
penurunan kemampuan fisik ditandai dengan penurunan status fungsional, peningkatan kejadian *frailty*, serta akhirnya peningkatan morbiditas dan mortalitas (Baumgartner, dkk., 1998; Setiati dan Rizka, 2004b).



**Gambar 2. 7 1. Kondisi otot wanita usia 21 tahun (IMT= 24.3 kg/m²);
2. Kondisi otot wanita usia 75 tahun (IMT=24.5 kg/m²)**

Sarkopenia merupakan suatu sindrom geriatri yang dapat dicegah dan diobati. Sindrom geriatri ini adalah hasil dari interaksi kompleks yang belum sepenuhnya dimengerti secara menyeluruh. Interaksi terjadi antara multiple penyakit, sistem dan patogenesis yang mengakibatkan munculnya sarkopenia membutuhkan penanganan yang komprehensif dan interdisiplin. Kondisi sarkopenia terkadang sangat sulit dikenali. Coba kita bandingkan 2 kondisi otot wanita usia 21 tahun dan 75 tahun (Gambar 2.7). Pada pemeriksaan IMT didapatkan hasil pada wanita usia 21 tahun 24,3 kg/m² dan pada wanita usia 75 tahun 24,5 kg/m², sedangkan lingkaran lengan atas antara kedua wanita tersebut sama, yaitu 28 cm, tetapi setelah dilakukan CT Scan ternyata didapatkan massa otot lengan memiliki perbedaan jauh lebih besar pada wanita usia 21 tahun sedangkan pada wanita usia 75

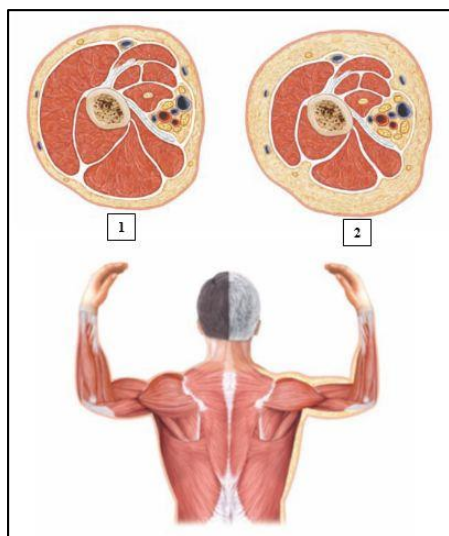
tahun lebih banyak komposisi lemak dengan massa otot rendah. Wanita lanjut usia seperti ini memiliki kemungkinan menderita obesitas sarkopenia.



Gambar 2. 8 Perubahan tubuh yang mengalami obesitas sarkopenia

Obesitas secara sederhana adalah peningkatan massa lemak tubuh. Sampai saat ini obesitas dibagi menjadi obesitas global dan obesitas sentral. Obesitas global diukur dengan menggunakan indeks massa tubuh (IMT, kg/m²) sedangkan obesitas sentral diukur dengan lingkar pinggang (cm). Obesitas Sarkopenia merupakan suatu proses penurunan massa otot disertai peningkatan massa lemak tubuh yang berhubungan dengan penurunan fungsi dan kekuatan otot sehingga menurunkan kualitas hidup dan

mempercepat proses kematian. Permasalahan obesitas telah banyak ditulis dan diteliti, tetapi obesitas sarkopenia belum banyak dibahas. Obesitas sarkopenia lebih banyak kita jumpai pada lanjut usia dan merupakan faktor risiko yang bermakna untuk meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada lanjut usia.

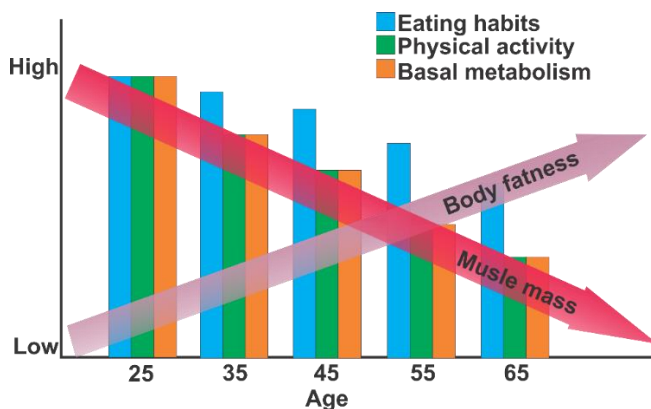


Gambar 2. 9 Perubahan tubuh yang mengalami obesitas sarkopenia (Benton, dkk., 2011)

**Keterangan: 1. Otot normal;
2. Otot dengan obesitas sarkopenia**

Komposisi massa tubuh terpenting adalah massa otot dan lemak selain tulang. Perubahan komposisi salah satu bila dikompensasi massa lainnya akan menyulitkan dalam mendiagnosis gangguan tersebut. Pada lanjut usia sering terjadi penurunan massa otot dikompensasi oleh

peningkatan massa lemak sehingga relatif perubahan penurunan berat badan tidak terdeteksi atau tidak dirasakan para lanjut usia karena berat badannya relatif stabil. Obesitas sarkopenia adalah dua morbiditas yang memiliki efek saling memperburuk sarkopenia begitu juga sebaliknya. Tetapi kedua hal ini sangat terkait dengan proses penuaan. Kedua kondisi ini akan meningkatkan sitokin inflamasi sistemik (*inflammaging*). Bila tidak teratasi memudahkan munculnya *frailty*, komorbiditas degeneratif sehingga mortalitas akan meningkat.



Gambar 2. 10 Perubahan asupan makanan, aktifitas fisik dan metabolisme basal sesuai dengan peningkatan usia yang meningkatkan risiko obesitas sarkopenia (Benton, dkk., 2011)

Peningkatan risiko obesitas sarkopenia pada lanjut usia dapat dikarenakan beberapa faktor, antara lain:

1. Penurunan aktifitas fisik

Proses penuaan mengakibatkan penurunan aktifitas fisik pada seseorang. Penurunan aktifitas fisik secara drastis akan dialami setelah berumur 60 tahun. Penurunan aktifitas fisik dapat terjadi akibat penurunan massa otot dan begitu juga sebaliknya. *Disuses syndrome* adalah suatu bentuk klasik dari dekonidioning yang mengakibatkan terjadinya atrofi otot. *Disuses athropy* ini ditandai dengan penurunan ukuran fiber otot, dimana pada tingkat seluler dikenal sebagai *type I muscle fiber (endurance)* dan *type II muscle fiber (strength)*.

2. Laju metabolisme

Penurunan laju metabolisme basal tubuh diakibatkan dari penurunan aktifitas fisik dan proses penuaan. Hal ini mempengaruhi proses pemakaian energi dalam tubuh menurun yang mengakibatkan penumpukan lemak.

3. Diet

Diet juga memegang peran dalam obesitas sarkopenia, asupan kalori pada lanjut usia pada beberapa studi didapatkan tidak mengalami penurunan sehingga ketidakseimbangan ini akan meningkatkan deposisi lemak tubuh. Asupan protein pada lanjut usia juga menurun sehingga menurunkan kadar asam amino termasuk asam amino essensial dan asam amino rantai cabang yang sangat diperlukan dalam sintesis protein.

Asupan protein yang tidak adekuat dalam jangka waktu yang pendek menyebabkan hilangnya massa otot walaupun mendapatkan asupan kalori yang cukup.

DYNAPENIA

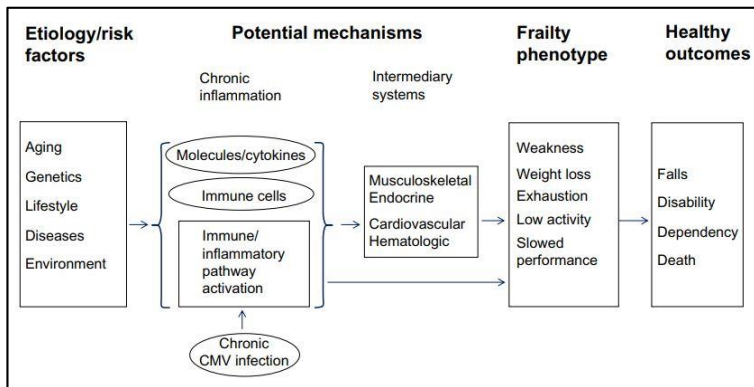
Dynapenia berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari kata *dyna* dan *penia*. *Dyna* berarti kekuatan sedangkan *penia* berarti kemiskinan atau kehilangan, sehingga dynapenia dapat didefinisikan sebagai sindrom hilangnya kekuatan otot yang terkait dengan usia namun tidak disebabkan oleh neurologis atau penyakit otot. Dynapenia dapat meningkatkan risiko kecacatan fisik, penurunan kinerja fisik dan bahkan kematian pada lanjut usia. Dalam menentukan mekanisme terjadinya dynapenia berbeda dengan sarkopenia. Kejadian sarkopenia ditentukan multifaktoral sedangkan dynapenia ditentukan hanya satu faktor. Kelemahan otot adalah salah satu faktor yang terlibat dalam etiologi dari dynapenia yang menyebabkan keterbatasan fungsional atau cacat fisik.

Penentuan dynapenia dimulai dari melakukan *screening* pada individu dengan usia di atas 60 tahun. Bagi kelompok yang memiliki risiko tinggi selanjutnya dilakukan *knee extension strength assessment* untuk menegakan diagnosa dynapenia, sedangkan pada kelompok risiko rendah dianjurkan untuk melakukan pengukuran *grip*

strength assessment untuk menegaskan hasil *screening* sebelumnya. Apabila hasil pengukuran *grip strength assessment* abnormal maka dilakukan pengukuran berikutnya yaitu *knee extension strength assessment*. Hasil dari pengukuran *knee extension strength assessment* yang rendah menentukan diagnosis dynapenia (Manini dan Clark, 2012).

FRAILTY (KERENTAAN)

Frailty didefinisikan sebagai keadaan peningkatan kerentaan yang didiagnosis secara klinis dari penurunan fungsi fisiologis organ terkait usia, sehingga meningkatkan risiko delirium dan disabilitas (Clegg, dkk., 2013; Chen, dkk., 2014). *Frailty* adalah kondisi yang mana merupakan lanjutan dari sarkopenia. Kondisi-kondisi *frailty* dapat merupakan kondisi yang sama dengan sarkopenia. Hanya saja bila sarkopenia berfokus pada penurunan massa dan fungsi otot, maka *frailty* menggambarkan kondisi umum dimana terjadi kondisi yang rentan dan rapuh. Kondisi ini ditandai adanya kelemahan, penurunan berat badan, kelelahan, rendahnya aktifitas, dan keterlambatan gerakan badan. Dasar mekanisme sama dengan sarkopenia yaitu inflamasi kronis dengan faktor risiko *aging genesis*, pola hidup, penyakit, dan lingkungan.



Gambar 2. 11 Patogenesis frailty (Chen, dkk., 2014)

Patofisiologi *frailty* disebabkan multisistem seperti sindrom kelemahan, peradangan kronis, aktivasi kekebalan tubuh, muskuloskeletal dan endokrin. Peradangan kronis merupakan proses mendasar mempengaruhi secara langsung maupun tidak langsung terjadinya *frailty*. Berdasarkan definisi dan patofisiologi tersebut pengukuran *frailty* dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu *Frailty Index* (FI) dan *Frailty Phenotype* (FP). *Frailty Index* (FI) mendiagnosis *frailty* berdasarkan penilaian geriatri yang komprehensif dengan menghitung beberapa faktor yang berakumulasi seperti penyakit, gangguan fisik dan kognitif, faktor risiko psikososial, dan sindrom geriatri umum lainnya. Pengukuran *Frailty Index* (FI) dapat dibantu dengan menggunakan

kuesioner *Frailty Index for Elders* (FIFA) yang terdiri dari 10 pertanyaan (Tocchi, dkk., 2014).

Pengukuran dengan *Frailty Phenotype* (FP) pertama kali diuji di *Cardiovascular Health Study* (CHS).

Tabel 2. 1 Kriteria Frailty Phenotype (Chen, dkk., 2014)

No	Kriteria Frailty Phenotype	Pengukuran
1	Kelemahan	Kekutan genggamannya: terendah 20% (berdasarkan jenis kelamin, indeks massa tubuh)
2	Kelambatan	Waktu berjalan/15 kaki: paling lambat 20% (berdasarkan jenis kelamin, tinggi badan)
3	Tingkat aktifitas fisik rendah	Kcal/minggu: terendah 20% Pria: 383 Kcal/minggu Wanita: 270 Kcal/minggu
4	Kelelahan; daya tahan buruk, penurunan berat badan	"Kelelahan" (<i>self-report</i>) 10 lb hingga secara tidak sengaja ditahun berikutnya

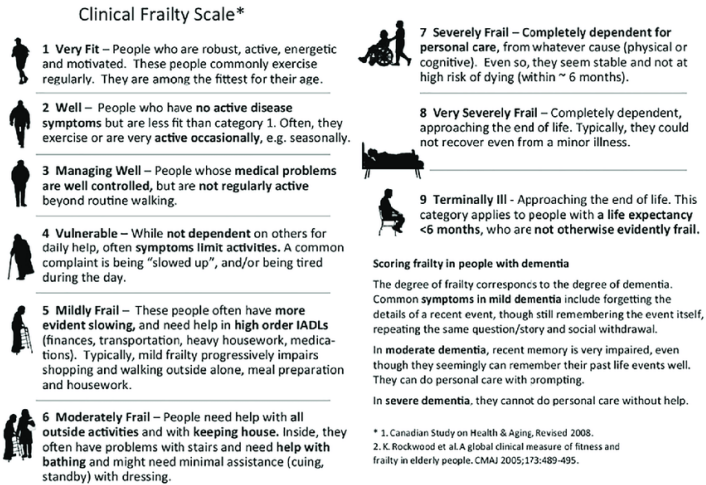
Seseorang didiagnosis *frailty* apabila memenuhi tiga atau lebih dari kriteria diatas. Apabila hanya terjadi satu atau dua kriteria diatas maka seseorang dapat didiagnosa *pre-frailty* yang berisiko tinggi mengalami *frailty*.

Tabel 2. 2 Kriteria RAPUH

Kriteria	Skor 0	Skor 1
Resistensi (Resistance)		
Dengan diri sendiri atau tanpa bantuan alat, apakah anda mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga dan tanpa istirahat diantaranya?	Ya	Tidak
Aktifitas (Fatigue)		
Seberapa sering dalam 4 minggu ada merasa kelelahan? 1: Sepanjang waktu 2: Sebagian besar waktu 3: Kadang – kadang 4: Jarang	Menjawab 1 atau 2 skor = 1	Menjawab 3 atau 4 skor = 0
Penyakit lebih dari 4 (Illnesses)		
Partisipan ditanya, apakah dokter pernah mengatakan kepada anda tentang penyakit anda ? 11 penyakit utama: 1. hipertensi, 2. diabetes, 3. kanker (selain kanker kulit kecil), 4. penyakit paru kronis, 5. serangan jantung, 6. gagal jantung kongestif, 7. nyeri dada, 8. asma, 9. nyeri sendi, 10. stroke dan 11. penyakit ginjal	0-4 penyakit	5-11 penyakit
Usaha berjalan : (Ambulatory)		
Dengan diri sendiri dan tanpa bantuan, apakah anda mengalami kesulitan berjalan kira – kira sejauh 100 sampai 200 meter?	Ya	Tidak
Hilangnya berat badan : (Loss of Weight)		
Berapa berat badan saudara dengan mengenakan baju tanpa alas kaki saat ini? Satu tahun yang lalu, berapa berat badan anda dengan mengenakan baju tanpa alas kaki? - Keterangan perhitungan berat badan dalam persen : [(berat badan 1 tahun yang lalu – berat badan sekarang)/Berat badan	Kurang dari 5%	5% atau lebih

Pengukuran yang lebih sederhana dapat menggunakan *Frailty Index* yang terdiri dari 5 pertanyaan. Komponennya terdiri dari FRAIL (*Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight*). Dalam bahasa telah diterjemahkan dalam singkatan RAPUH (Resistensi, Aktifitas, Penyakit komorbid, Usaha berjalan dan Hilangnya berat badan). Interpretasi dari hasil skor kuesioner RAPUH yaitu skor 1-2 yaitu *Pre-Frail/Pra-Rapuh*, skor >2 yaitu *Frail/Rapuh/Renta*.

Diagnosis *frailty* juga dapat ditegakkan dengan menggunakan kriteria yang disebut *Clinical Frailty Scale*. Instrumen ini lebih mudah diaplikasikan karena hanya menggunakan performa secara umum yang lebih bersifat kualitatif. Ada 9 penggolongan pada kriteria ini seperti terlihat pada gambar 2.12. Kriteria ini sekarang banyak digunakan baik untuk kondisi akut maupun kondisi kronik, di layanan kesehatan maupun di masyarakat.



Gambar 2. 12 Kriteria Clinical Frailty Scale

FAILURE TO THRIVE (GAGAL PULIH)

Pasien lanjut usia dengan kondisi kesehatan yang menurun walaupun tidak memiliki penyakit akut atau kronis akan mengalami keadaan penurunan fungsi organ, dan kehilangan keinginan untuk makan dan minum yang diakhiri perburukan kondisi yang sulit pulih sehingga dapat menyebabkan kematian. Keadaan penurunan vitalitas ini sering disebut sindrom *failure to thrive*. *The institute of medicine* mendefinisikan sindrom *failure to thrive* sebagai sindrom yang dimanifestasikan oleh penurunan berat badan lebih dari 5 persen dari berat badan awal, penurunan nafsu makan, gizi buruk, dan inaktivitas, serta diiringi dehidrasi, gejala depresi, gangguan fungsi kekebalan tubuh, dan

kolesterol rendah (Robertson dan Montagnini, 2004). Sindrom *failure to thrive* berhubungan dengan peningkatan biaya perawatan, morbiditas, dan mortalitas. Diagnosis kondisi ini sering terlewat karena dianggap bagian dari proses penuaan yang normal. Perlu dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mencari keadaan klinis sindrom *failure to thrive*. Selain itu evaluasi menyeluruh terhadap penggunaan obat-obatan perlu dilakukan karena obat dapat menjadi penyebab sindrom *failure to thrive*. Sindrom *failure to thrive* pada lanjut usia memiliki empat faktor prediktif keluaran yang buruk, yaitu:

1. Penurunan kemampuan fisik

Kemampuan fisik berupa kemampuan lanjut usia untuk melakukan kegiatan rutin sehari-hari untuk memenuhi kebutuhan dan tuntutan hidup. Penilaian kemampuan fisik menggunakan skala Barthel atau penilaian *instrumental activity of daily living* (IADL). Melalui pengukuran tersebut mengidentifikasi kemampuan dan keterbatasan pasien lanjut usia sehingga dapat menentukan intervensi yang tepat.

2. Kekurangan gizi

Penilaian malnutrisi meliputi asupan kalori harian, ketersediaan makanan, penggunaan suplemen nutrisi, dan kecukupan diet (jumlah asupan makanan, jumlah makanan, dan keseimbangan nutrisi). Pengukuran risiko pada lanjut usia dilakukan dengan *Mini Nutritional*

Assessment yang memperhitungkan antropometri dan riwayat makanan. Selain itu kelainan oral, masalah menelan, penggunaan obat yang menyebabkan *anorexia*, dan masalah finansial serta sosial yang perlu turut diperhitungkan.

3. Depresi

Depresi dapat menyebabkan sindrom *failure to thrive*. Oleh sebab itu skrining depresi perlu dilakukan pada pasien lanjut usia. Manifestasi klinis depresi pada lanjut usia mengarah pada keluhan fisik dibandingkan emosional dan sering disertai penurunan berat badan. Skrining depresi pasien lanjut usia dilakukan dengan *Geriatric Depression Scale (GDS)*

4. Gangguan kognitif

Penilaian fungsi psikologis pasien lanjut usia mencakup status kognitif, suasana hati, dan pengaturan sosial. Untuk menilai status kognitif pasien lanjut usia dilakukan dengan bantuan uji *mini-mental state*. Uji ini berisi informasi kehidupan sosial pasien, dukungan keluarga, masalah finansial, dan kemungkinan *elderly abuse*.

Dalam penatalaksanaan sindrom *failure to thrive* perlu dilakukan pendekatan secara tim interdisiplin yang meliputi dokter, ahli gizi, terapi wicara pekerja sosial dan fisioterapis. Kekuatan otot pasien perlu ditingkatkan melalui fisioterapi dengan *resistance and strength testing*. Pasien dengan gangguan kognitif penatalaksanaannya difokuskan pada

penyakit dasarnya dan optimalisasi status fungsional. Penataaksanaan pasien dengan depresi berupa psikoterapi dan anti depresan. Selain itu pasien juga harus mendapatkan jaminan asupan yang mengandung energi dan protein melalui pemberian suplementasi nutrisi (Setiati dan Rizka, 2004a).

EPIDEMIOLOGI SARKOPENIA

Data di eropa menunjukkan bahwa prevalensi sarkopenia antara umur 60-70 tahun dilaporkan 5-13%. Angka ini meningkat tajam pada umur >80 tahun yaitu antara 11-50%. Populasi lanjut usia ≥ 60 tahun di dunia sekitar 600 juta pada tahun 2000 sehingga dapat diperkirakan bahwa sekitar 50 juta menderita sarkopenia. Prevalensi sarkopenia meningkat seiring bertambahnya usia. Hasil studi di New Mexico dengan prevalensi sarkopenia pada usia 65 sampai 70 tahun antara 13% sampai 24% dan lebih dari 50% pada usia lebih dari 80 tahun (Baumgartner, dkk., 1998).

Prevalensi sarkopenia berdasarkan jenis kelamin pada usia 60 sampai dengan 69 tahun diketahui pada pria sebesar 10% pria dan pada wanita sebesar 8%, sedangkan pada usia diatas 80 tahun sebesar 40% pada pria dan 18% pada wanita (Melton, dkk., 2000). Penelitian lain yang diadakan di New Mexico menunjukkan prevalensi sarkopenia lebih tinggi pada pria usia lebih dari 75 tahun sebesar 58% dibandingkan pada wanita sebesar 45% (Baumgartner, dkk., 1998).

Studi sarkopenia di Asia menunjukkan prevalensi sarkopenia pada lanjut usia di Asia sangat bervariasi tergantung umur yaitu berkisar 6,7% sampai 56,7% pada pria dan 0,1% sampai 33,6% pada wanita (Limpawattana, dkk., 2015). Beberapa studi di negara benua asia, seperti di Taiwan didapatkan hasil prevalensi sarkopenia lebih banyak pada pria dibandingkan wanita, yaitu 8,2% pada pria dan 6,5% pada wanita (Wu, dkk., 2014). Sedangkan prevalensi sarkopenia pada lanjut usia di Tiongkok sebesar 9,8% (Gao, dkk., 2015). Di negara-negara Asia tenggara studi sarkopenia banyak dilakukan di Thailand dan Singapura. Salah satu studi yang dilakukan di thailand menunjukkan prevalensi sarkopenia sebesar 35,33% pada pria dan 34,74 pada wanita (Pongchaiyakul, dkk., 2013). Sedangkan penelitian mengenai sarkopenia di Indonesia masih sangat jarang. Penelitian mengenai sarkopenia hanya dilakukan dalam lingkup wilayah yang kecil, belum mencakup data secara nasional. Salah satu tersebut seperti studi prevalensi sarkopenia pada lanjut usia di Kota Bandung dan Jatinangor yang mendapatkan hasil yaitu 9,1% dengan menggunakan titik potong normal dari AWGS (Vitriana, dkk., 2016).

Perbedaan prevalensi sarkopenia di berbagai Negara sangat bervariasi. Hal ini disebabkan perbedaan alat ukur yang digunakan. Penggunaan alat Dexa dan MRI sebagai gold standar untuk pemeriksaan massa otot tangan sulit diterapkan di Negara berkembang. Problem lain yang

dihadapi adalah perbedaan etnik, ras, genetik yang mungkin saja memiliki titik potong nilai normal yang berbeda. Diperlukan lebih banyak studi diagnosis untuk menetapkan titik potong nilai normal yang sesuai di masyarakat.

FAKTOR RISIKO SARKOPENIA

Sarkopenia merupakan sindrom geriatri yang terjadi akibat penurunan massa otot disertai penurunan kekuatan dan atau fungsi atau performa pasien lanjut usia. Berbagai faktor risiko dapat menjadi faktor yang berperan dalam kejadian sarkopenia. Seorang lanjut usia dengan sarkopenia dapat memiliki berbagai faktor risiko yang harus ditemukan dan dikendalikan klinisi dalam penatalaksanaan komprehensif lanjut usia sarkopenia. Ada beberapa klasifikasi faktor risiko yang disampaikan oleh peneliti atau ahli. Penulis membagi menjadi dua, yaitu:

1. Faktor konstitusional/internal
2. Faktor non konstitusional/eksternal

Pembagian ini sangatlah mudah dipahami karena hampir sama dengan konsep penuaan itu sendiri. Faktor konstitusional adalah faktor yang mengikat dengan manusia secara alamiah, sedangkan non konstitusional sebaliknya atau berasal dari luar tubuh manusia (eksternal). Semua faktor ini tidak berdiri sendiri namun saling berinteraksi secara kompleks.

1. Faktor konstitusional

Faktor konstitusional adalah faktor yang melekat erat secara alamiah dengan manusia seperti umur, jenis kelamin, dan genetik.

a. Usia dan jenis kelamin

Usia dan jenis kelamin ternyata mempengaruhi terjadi sarkopenia. Prevalensi kejadian sarkopenia meningkat seiring bertambahnya usia, bahkan lebih dari 40% orang yang berusia 80 tahun mengalami sarkopenia (Baumgartner, dkk., 1998). Berat badan lahir rendah meningkatkan risiko terjadinya sarkopenia. Gen yang bersifat herediter berhubungan dengan kekuatan otot, performa, dan kemampuan fungsional (Fried, Walston and Ferrucci, 2009). Faktor konstitusional ini tidak dapat dikontrol atau diintervensi karena melekat secara alami.

b. Faktor genetik

Faktor herediter mempengaruhi 36%-65% kekuatan otot individu, 57% performa ekstremitas bawah dan 34% kemampuan fungsional. Beberapa gen yang terkait kekuatan otot ekstremitas bawah seperti gen *grow differentiation factor 8* (GDF8), *cyclin-dependent kinase inhibitor 1 A* (CDKN1A), dan *myogenic differentiation antigen 1* (MYOD1). Selain itu *ciliary neurotrophic factor gene variant* (CNTF A

alel) terkait dengan hilangnya kekuatan otot (Setiati dan Rizka, 2004b).

c. Faktor penuaan

Proses penuaan juga merupakan proses alami. Tetapi konsekuensi proses penuaan ini menyebabkan perubahan sistem tubuh yang berbeda setiap manusia. Proses ini sangat menarik dipelajari dan merupakan tantangan di masa mendatang. Proses penuaan menyebabkan beberapa perubahan pada sistem tubuh manusia seperti kehilangan fungsi neuro-muskular, perubahan fungsi endokrin, peningkatan produksi sitokin pro inflamasi, dan disfungsi mitokondria.

Saat proses penuaan terjadi penurunan kerja otot yang terkoordinasi dan penurunan kekuatan otot yang disebabkan penurunan jumlah alfa motor neuron dan motor unit. Proses penuaan juga mengakibatkan atrofi serabut otot tipe II. Serabut otot tipe II terdapat pada otot-otot besar yang penting untuk aktifitas dasar seperti bangun, naik tangga, dan keseimbangan. Selain itu juga terjadi kerusakan struktur dan penurunan fungsi neuron pada pusat motorik hingga *neuromuscular junction*. Kontraksi otot yang baik membutuhkan fungsi sistem neuromuskular yang optimal karena jaringan otot dan jaringan syaraf ini sangat berkaitan membentuk

motor neuron (Puts, dkk., 2005; Fried, dkk., 2009; Yao, dkk., 2011).

Proses penuaan menyebabkan terjadinya disregulasi hormonal seperti testosteron, hormon pertumbuhan, dan *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dimana jumlah dan fungsi hormon menurun seiring pada penuaan. Kontraksi otot yang dihasilkan dari latihan fisik akan menyebabkan pelepasan *growth factor* seperti *insulin growth factor E-a* (IGF-Ea) dan menyebabkan sintesis protein dan regenerasi otot. Pada penuaan sering terjadi inaktivitas fisik sehingga pelepasan IGF menjadi berkurang dan menyebabkan penurunan sintesis otot. Testosteron juga berperan dalam penurunan massa dan kekuatan otot. Testosteron menurun sebanyak 1% setelah usia 30 tahun pada pria sedangkan pada wanita mulai menurun pada usia 25 hingga 40 tahun (Perry, dkk., 2000). Beberapa penelitian menunjukkan pemberian testosteron dosis rendah dapat meningkatkan massa otot (Wang, dkk., 2009). Sedangkan pada penelitian lainnya menunjukkan pemberian testosteron pada pasien *frailty* diasosiasikan dengan penurunan mortalitas dibandingkan dengan plasebo (Morley, 2009). Pada orang dewasa hormon pertumbuhan meningkatkan retensi nitrogen dan massa otot.

Vitamin D 25(OH) akan menurun seiring dengan penuaan. Kadar vitamin D 25(OH) pada usia tua akan menyebabkan sarkopenia, jatuh, patah tulang panggul dan kematian (Morley, 2009). Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan kejadian sarkopenia pada lanjut usia melalui beberapa mekanisme. Vitamin D memiliki peran untuk mengatur metabolisme kalsium yang berperan dalam kontraksi otot dan sinyal pascareseptor pada jaringan otot, menstimulus pembelahan mioblas, dan mencegah resistensi insulin.

Peningkatan kadar sitokin pro inflamasi seperti TNF alfa dan IL-6 terjadi saat penuaan. Kadar sitokin yang tinggi ini berpengaruh terhadap penurunan massa otot (Puts, dkk., 2005; Fried, dkk., 2009). Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) berpengaruh terhadap proses sarkopenia.

Mitokondria berperan dalam kerusakan otot rangka melalui mekanisme ROS yang diproduksi mitokondria dalam bentuk hidrogen peroksida dan molekul oksidatif lainnya secara kronik dapat menghambat kerja enzim *superoxide dismutase* (SOD), *heat shock protein* (HSP), dan katalase. Penurunan fungsi mitokondria karena ROS yang dibentuk merusak DNA mitokondria. Hal ini mengakibatkan berkurangnya kapasitas sel untuk

menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) yang berfungsi sebagai sumber energi dan meningkatkan risiko apoptosis sehingga menimbulkan sarkopenia (Puts, dkk., 2005; Fried, dkk., 2009; Rodríguez-Mañas, dkk., 2013).

2. Faktor non konstitusional

a. Gaya hidup

Perubahan gaya hidup akibat kemajuan teknologi menjadi risiko sarkopenia. Era kehidupan saat ini banyak lanjut usia mengalami kemunduran dalam aktifitas fisik akibat kemajuan seperti teknologi lift, escalator, kendaraan, dan remote TV. Disamping itu juga terjadi perubahan pola makan ke makanan siap saji yang kandungan kalori dan lemaknya tinggi. Penurunan asupan makanan terutama protein disertai aktivitas fisik yang kurang meningkatkan risiko sarkopenia. Nutrisi diperlukan untuk mempertahankan massa otot. Pasien geriatri memerlukan 1,2 gram protein/kilogram berat badan per hari. Asam amino leucine dapat meningkatkan sintesis protein lebih baik dibandingkan asam amino lainnya. Makanan yang mengandung leucine antara lain susu, keju, daging sapi, tuna, ayam, kacang, kedelai dan telur (Millward, dkk., 2002). Konsumsi alkohol dan rokok juga meningkatkan risiko sarkopenia.

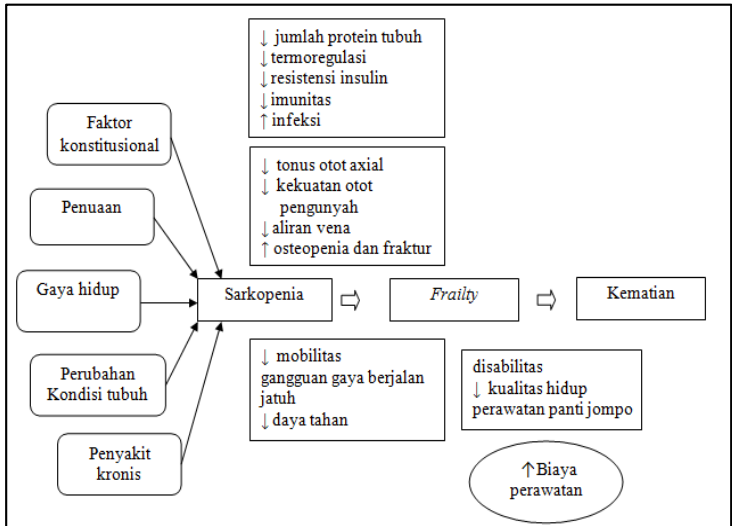
b. Perubahan kondisi tubuh

Melakukan tirah baring yang lama meningkatkan risiko terjadi sarkopenia. Hal ini dikarenakan inaktivitas fisik, kurangnya mobilitas, atau imobilitas, meningkatkan risiko sarkopenia.

Kondisi gangguan nutrisi, baik berat badan berlebih atau kurang. Keduanya merupakan risiko sarkopenia. Pada *under weight* terjadi penurunan massa otot dan lemak, sedangkan pada *overweight* dan obesitas walaupun terjadi kelebihan massa lemak, tetapi massa otot justru menurun. Inaktivitas dan inflamasi kronik adalah penyebab sarkopenia pada obesitas yang disebut sebagai sarkopenia obesitas.

c. Penyakit kronis

Penyakit kronis seperti diabetes, penyakit kegagalan fungsi organ tahap lanjut, gangguan kognitif, dan gangguan *mood* menyebabkan inflamasi kronis yang dapat menyebabkan sarkopenia.



Gambar 3. 1 Faktor risiko terjadinya sarkopenia pada pasien geriatri (Cruz-Jentoft, dkk., 2010)

Sarkopenia akan menyebabkan berkurangnya adaptasi tubuh terhadap stres. Sarkopenia juga menyebabkan *frailty* yang akan menyebabkan jatuh berulang, penurunan kemampuan fungsional, disabilitas, berulang masuk rumah sakit, infeksi, ketergantungan, perawatan panti jompo, penurunan kualitas hidup, dan kematian.

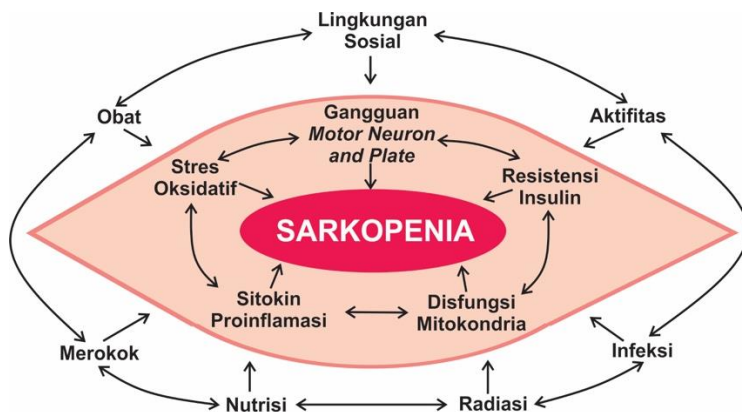
BAB 4

PATOGENESIS DAN MEKANISME MOLEKULAR SARKOPENIA

PATOGENESIS

Pada populasi geriatri terjadi penurunan kualitas dan kuantitas otot lurik yang disebut sarkopenia yang ditandai dengan hilangnya massa otot, kualitas dan fungsi otot skletal secara progresif yang dihubungkan dengan penuaan. Patogenesis sarkopenia dibagi menjadi dua faktor, yaitu faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik terdiri dari akumulasi dari sitokin proinflamasi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, resistensi insulin, gangguan *motor neuron end plates*, sedangkan faktor ekstrinsik terdiri dari radiasi, nutrisi, obat-obatan yang dikonsumsi, perilaku merokok, infeksi, lingkungan sosial, dan aktifitas.

Interaksi faktor intrinsik dan ekstrinsik terjadi secara kompleks, simultan, dan dinamis. Setiap lanjut usia yang mengalami sarkopenia akan memiliki interaksi secara spesifik dan individual. Pada akhirnya kondisi tersebut terjadi ketidakseimbangan metabolisme protein antara degradasi/katabolisme dan sintesis/metabolisme protein. Sarkopenia terjadi akibat tingginya katabolisme protein disertai rendahnya anabolisme protein.

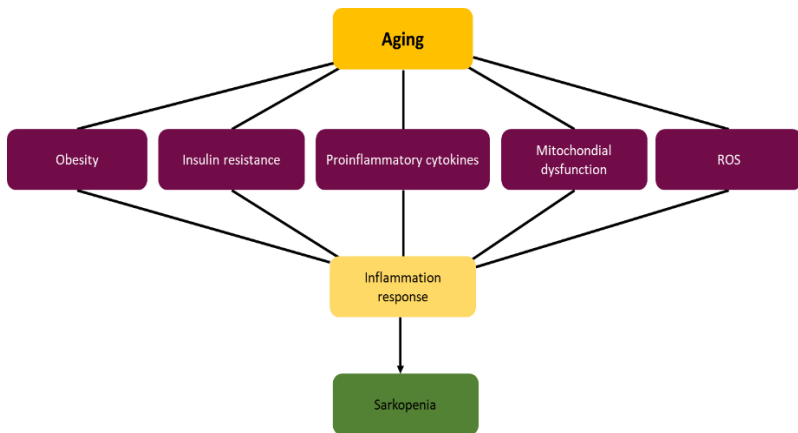


Gambar 4. 1 Patogenesis sarkopenia

Sarkopenia akan menyebabkan inaktivitas fisik, dan inaktivitas fisik akan menyebabkan semakin peningkatan marker proinflamasi sehingga menimbulkan siklus perburukan sarkopenia, akumulasi lemak visceral, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe II, malignansi, demensia, dan depresi yang disebut dengan *diseasome of physical inactivity* (Bente K Pedersen, 2009b). Sarkopenia juga menyebabkan penurunan kekuatan otot yang merupakan salah satu penyebab *frailty* yang akan menyebabkan seseorang menjadi rentan terhadap stres dan meningkatkan kejadian masuk rumah sakit, disabilitas, atau bahkan kematian.

MEKANISME MOLEKULAR

Pemahaman mekanisme molekular sarkopenia akan sangat membantu dalam penatalaksanaan sarkopenia tersebut. Banyak penelitian yang sudah dan sedang berlangsung di bidang sarkopenia tetapi sampai saat ini belum dapat diidentifikasi penyebab utama dari sarkopenia. Diketahui bahwa terdapat proses multifaktorial pencetus sarkopenia yaitu kehilangan input saraf motorik alpha pada kolumna spinalis, aktivitas fisik, perubahan hormonal, energi, asupan protein, stress oksidatif, dan proses inflamasi (Setiati, 2013).



Gambar 4. 2 Hubungan antara sarkopenia dengan inflamasi kronis (Fan, dkk., 2016)

Sarkopenia akibat penuaan tidak sepenuhnya dapat diterangkan dengan jelas. Bukti terpenting adalah adanya

immunosenescence yaitu penurunan sistem imun sehingga menimbulkan kondisi inflamasi derajat rendah dalam jangka panjang sering disebut kondisi *inflammaging*. Sarkopenia adalah proses kompleks inflamasi subklinis akibat sitokin proinflamasi dan stres oksidatif, sehingga meningkatkan jumlah jaringan otot yang rusak. Inflamasi dapat memicu kehilangan massa otot dan infiltrasi sel lemak. Faktor transkriptor, *nuclear factor-κB* (NF-κB) merupakan mediator penting yang mendasari hubungan inflamasi dan aging. Proses inflamasi ini didasari adanya CD68+ dan infiltrasi makrofag sehingga terjadi ketidakseimbangan protein anabolik dan katabolik.

Disfungsi mitokondria bisa merupakan penyebab atau akibat dari inflamasi karena penuaan. Mitokondria berperan dalam produksi ROS, aktivasi NF-κB, hemostatis kalsium, gangguan autofagi, dan defisiensi ATP. Disfungsi mitokondria secara langsung mengaktifkan NLRP3 (*NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3*) yang akan mengaktifasi caspase-1 sehingga memproduksi IL-1β dan IL-18 (*redox-sensitive inflammatory signaling pathways*) (Fan et al., 2016).

Mitokondria yang memiliki fungsi sebagai penghasil energi, regulasi redox, komunikasi dengan inti sel, ekspresi gen, dan proses apoptosis mengalami gangguan. Jadi keadaan disfungsi mitokondria ini menyebabkan ketidakmampuan sel menjaga integritas fungsional dan struktur mereka selama proses biogenesis, antioksidan,

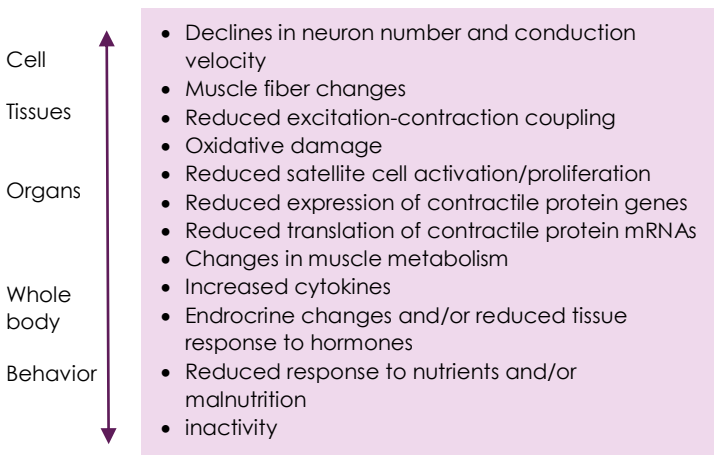
dinamika fusi dan fisi, serta autofagi. Proses ini yang menyebabkan sarkopenia. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC-1a) adalah protein yang berfungsi mengontrol regulasi transkripsi beberapa gen nukleus dan mitokondria. Sehingga PGC-1a dapat berperan mengontrol fungsi dan massa otot. Aktifasi PGC-1a melindungi otot dari proses degradasi dan destruksi oleh proteolisis, oksidatif, inflamasi autofasi, dan apoptosis. Latihan fisik adalah stimulasi yang sangat kuat merangsang ekspresi PGC-1a.

Inflamasi kronis yang menghasilkan banyak sitokin proinflamasi akan mengaktifkan sinyal katabolisme dan upregulasi jalur inflamasi seperti NF- κ B dan STAT3 sehingga meningkatkan aktifasi ubiquitin-proteasome dan sistem autofagi. Proses ini tidak hanya meningkatkan sitokin proinflamasi tetapi juga menghambat sekresi sitokin anti-inflamasi seperti IL10. Sitokin dihasilkan oleh berbagai sel inflamasi dan sel stoma termasuk juga sel otot skeletal.

Penurunan massa otot akibat penurunan jumlah serat otot dan atropi otot yang mekanisme pastinya belum sepenuhnya dimengerti. Ada banyak faktor yang berperan ditambah dengan adanya faktor lain seperti hormon (*Growth hormone, Insulin growth factor-1, testosterone, estrogen*), gangguan metabolik, gangguan *renin angiotensin aldosterone system (RAAS)*, dan yang paling

penting adalah nutrisi khususnya diet protein dan aktifitas fisik.

Salah satu contoh perjalanan atau mekanisme sarkopenia yang diawali dari faktor ekstrinsik adalah pola hidup (Gambar 4.3). Perubahan pola hidup seperti penurunan intake protein dan penurunan aktifitas akan membawa dampak perubahan pada metabolisme otot tubuh dimana terjadi katabolisme protein berupa pemecahan otot sehingga terjadi sarkopenia.



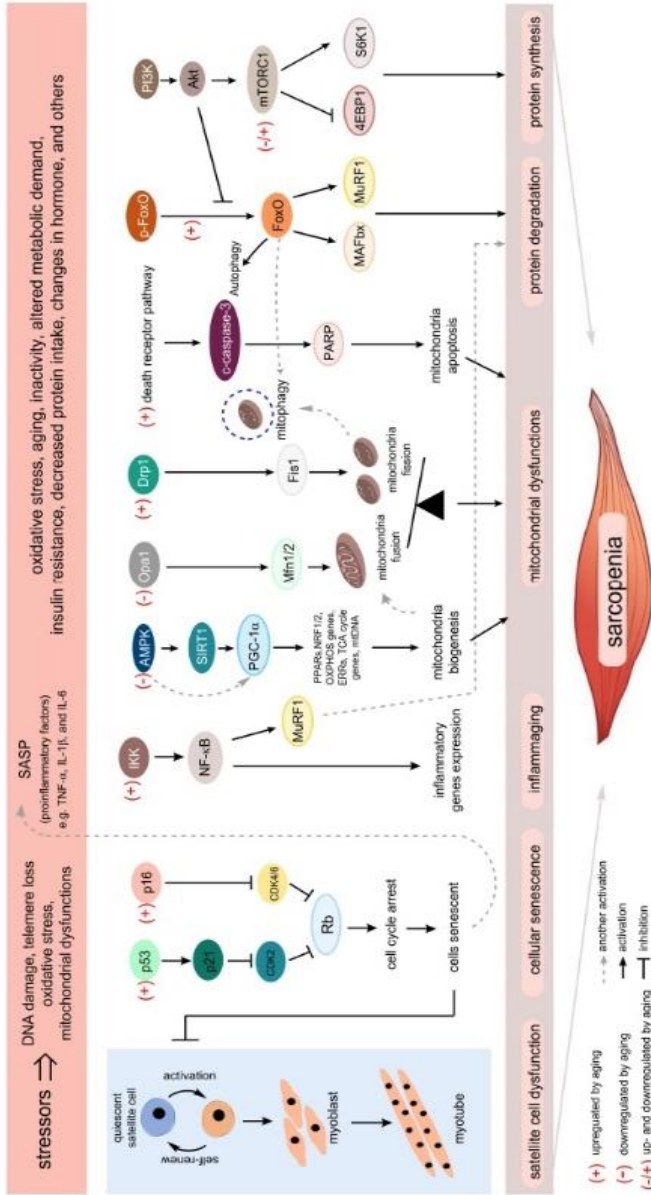
Gambar 4. 3 Berbagai mekanisme sarkopenia sampai di tingkat seluler (Paddon-jones, dkk., 2008)

Pada penurunan aktifitas fisik akan terjadi penurunan kontraksi otot, sehingga menurunkan ekspresi *contractile protein gene*, penurunan *translasi contractile protein mRNA*. Proliferasi atau aktifasi sel satelit juga akan menurun. Padahal

sel satelit adalah sel prekursor utama untuk pembentukan sel otot. Banyaknya sel otot yang mengalami apoptosis secara berkelanjutan memacu proses inflamasi, proses oksidatif, peningkatan sitokin, inflamasi sehingga sel otot yang mengalami apoptosis semakin banyak lagi.

Selama proses penuaan, berbagai stresor melibatkan berbagai kaskade di tingkat seluler, yang pada akhirnya memfasilitasi perkembangan sarkopenia. Penuaan sel satelit menyebabkan hilangnya kapasitas untuk memperbaiki diri dari cedera. Banyaknya rangsangan menyebabkan upregulasi jalur p53-p21Cip1 dan p16 Ink 4a, yang menginduksi penghentian siklus sel secara sementara dengan menghambat *cyclin-dependent kinase* (CDK) 2 dan CDK4/6. Ketika sel menua, *Senescence associated secretory phenotype* (SASP) diekspresikan dalam sel tersebut sebagai jalur pensinyalan parakrin. "Inflammaging" dan produksi SASP dalam sel otot rangka bersama dengan aktivasi pensinyalan *Nuclear Factor kappa B* (NF- κ B), yang menginduksi upregulasi *Muscle Ring Finger 1* (MuRF1). Aktivasi proses penuaan menyebabkan disfungsi mitokondria dengan menonaktifkan aksis *sirtuin 1-peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α* (PGC-1 α), yang terutama bertanggung jawab untuk pemeliharaan kontrol kualitas mitokondria. Akumulasi DNA mitokondria yang rusak akibat ketidakseimbangan dinamika mitokondria akan dihilangkan melalui mitofagi. Namun, dalam kondisi

penuaan, mitofagi yang tidak efisien akhirnya menginduksi apoptosis. Penuaan mengganggu keseimbangan koordinasi antara sintesis dan degradasi protein, melalui aktivasi dan saling berhubungan antar beberapa jalur pensinyalan. *Muscle Atrofi F-box (MAFbx)* dan *MuRF1, major muscle specific ligase ubiquitin E3*, meningkat dengan aktivasi faktor transkripsi *Forkhead box O (FoxO)* sedangkan peran Akt/ mamalia of target *rapamycin (mTOR)* sebagai jalur pensinyalan pada sarkopenia masih kontroversial. Beberapa mekanisme yang mungkin ditunjukkan di sini dapat berkontribusi pada sarkopenia dan menjadi target intervensi.



Gambar 4. 4 Mekanisme Molekuler Sarkopenia

BAB 5

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI SARKOPENIA

DIAGNOSIS SARKOPENIA

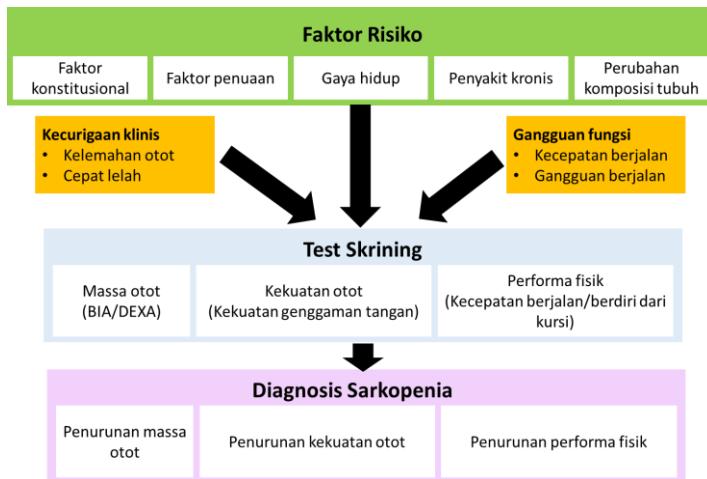
Skринing sarkopenia dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu lanjut usia di tingkat komunitas dan populasi yang berkaitan dengan kelainan patologi.

Tabel 5. 1 Kategori skrining sarkopenia menurut AWGS 2014

Kategori	Kriteria Skrining
Populasi di tingkat komunitas	<ul style="list-style-type: none">• Populasi usia ≥ 60 tahun
Populasi dengan kelainan patologi	<ul style="list-style-type: none">• Terdapat penurunan fungsi atau gagal pulih• Terdapat penurunan berat badan yang tidak diinginkan sebanyak 5% selama 1 bulan terakhir• Terdapat gangguan depresi, mood atau gangguan kognitif• Jatuh berulang• Gizi kurang• Komorbid lainnya (gagal jantung konestif, penyakit paru-paru)

Penapisan terhadap sarkopenia perlu dilakukan bila ditemukan faktor risiko sarkopenia tersebut. Pendekatan klinis yang bisa ditemukan untuk menentukan adanya sarkopenia adalah kelemahan otot cepat lelah, *endurance* buru,

gangguan fungsional, dan kecepatan berjalan, serta disabilitas. Jentoft (2010) menyatakan bahwa tes penapisan yang bisa dilakukan adalah kecepatan berjalan $< 0,8$ m/s dan berdiri dari kursi 5 kali. Bila terjadi gangguan baru dilakukan pemeriksaan massa otot dengan BIA atau DEXA.



Gambar 5. 1 Pendekatan klinis diagnosis sarkopenia (Cruz-Jentoft dkk., 2010)

Diagnosis sarkopenia didasarkan pada pengukuran dari massa otot, kekuatan otot, dan fungsi otot atau *performance*. Permasalahan diagnosis muncul akibat bervariasinya ukuran tersebut bila dilihat dari umur, ras, dan jenis kelamin. Belum banyak penelitian besar dengan akurasi yang tepat untuk mendapatkan titik potong ukuran normal. Ukuran tersebut berbeda berdasarkan ras dan jenis kelamin. Beberapa peneliti dan working group riset juga

mengeluarkan angka beragam. Berdasarkan *European Society on Clinical Nutrition and Metabolism* dan *Special Interest Needs Group on Geriatric Nutrition on Cachexia-Anorexia and Chronic Wasting Disease*, diagnosis sarkopenia berdasarkan 2 kondisi berikut (Jentoft, dkk., 2010; Giannoulis, dkk., 2012):

1. Massa otot yang rendah yaitu presentase massa otot >2 Standar Deviasi di bawah rata-rata pengukuran pada individu usia muda dengan jenis kelamin dan etnik yang sama.
2. Kecepatan berjalan yang rendah (low gait speed) yaitu kecepatan berjalan di bawah 0,8m/menit pada uji jalan 4 meter.

The society of sarcopenia, cachexia, and wasting disorder mengartikan sarkopenia sebagai keadaan seseorang dengan kemampuan kecepatan berjalan lebih kurang atau sama dengan 1 meter per menit atau berjalan kurang dari 400 meter per 6 menit dan dengan pengurangan massa otot kurang dari 2 standar deviasi dibawah rata-rata pengukuran individu usia muda.

Berdasarkan *The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* memberikan suatu kriteria untuk sarkopenia yaitu kehilangan massa otot ditambah dengan salah satu dari 2 kondisi yaitu kehilangan kekuatan otot dan atau kehilangan performa (Jentoft, dkk., 2010; Giannoulis, dkk., 2012).

1. Penurunan massa otot

Massa otot diukur berdasarkan index massa otot/*skeletal mass index* (SMI) yang dirumuskan dengan cara *appendicular skeletal mass* (dalam kg) dibagi tinggi badan (dalam m²). Apabila terjadi penurunan 2 standar deviasi dari rerata SMI populasi laki-laki dan perempuan yang berusia muda maka hal tersebut dapat dikategorikan penurunan massa otot.

2. Kekuatan otot

Kekuatan otot dapat diukur dengan 2 cara tes, yaitu tes kekuatan menggenggam dan tes ekstensi lutut. Kriteria penurunan kekuatan otot menurut AWGS adalah kurang dari 20 persentil dari populasi rerata tes kekuatan menggenggam (Rodríguez-Mañas, dkk., 2013).

3. Performa fisik

Berdasarkan rekomendasi AWGS, performa fisik dapat diukur dengan tes berjalan 6 meter dihitung kecepatan berjalan dalam m/detik. Selain itu performa fisik juga dapat diukur dengan tes naik tangga dan *time up and go test*.

Pemeriksaan yang paling mudah dilakukan untuk mendiagnosis sarkopenia adalah pengukuran kecepatan berjalan dan tes *five time stands*. Apabila salah satu dari test memberi hasil positif yaitu kecepatan berjalan < 0,8 meter/detik dan tidak dapat berdiri dari kursi, maka disarankan untuk memeriksakan *bioelectrical impedance*

(BIA) dengan cara mengukur rasio antara massa otot dan massa lemak. Apabila masih didapatkan hasil yang meragukan maka dilakukan pemeriksaan *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA). Sedangkan baku emas untuk mengetahui rasio massa otot dan massa lemak adalah melalui *computed tomography* (CT) *scanning* atau *magnetic resonance imaging* (MRI).

Saat ini proses diagnostis sarkopenia masih jarang dan relatif sulit dilakukan. Sehingga dibuatlah kuisisioner SARC-F yang dapat mendeteksi dini sarkopenia dengan cepat dan memiliki spesifikasi yang tinggi. Kuisisioner SARC-F terdiri dari lima pertanyaan yang meliputi kekuatan otot, kemampuan berjalan, kemampuan bangun dari kursi, kemampuan naik tangga, dan risiko jatuh. Penggunaan kuisisioner SARC-F untuk mendiagnosis sarkopenia tidak memerlukan alat pengukuran tertentu lainnya.

Seseorang dikategorikan menderita sarkopenia apabila skor SARC-F >4 . Kuisisioner SARC-F mempunyai spesifisitas yang baik dalam mengidentifikasi sarkopenia dan dapat digunakan untuk diagnostik sarkopenia.

Tabel 5. 2 Kuisisioner SARC-F (Morley,dkk., 2012)

Komponen	Pertanyaan	Jawaban
S=Strength (Kekuatan)	Seberapa sulit penderita mengangkat atau membawa benda seberat 5 kg?	0= tidak ada kesulitan 1= sedikit sulit 2= sangat kesulitan atau tidak bisa
A= Assistance walking (membutuhkan bantuan untuk berjalan)	Seberapa sulit penderita berjalan melintasi ruangan dan apakah membutuhkan bantuan?	0= tidak sulit 1= sedikit sulit 2= sangat sulit, membutuhkan bantuan atau tidak bisa tanpa bantuan
R= Rise from a chair (berdiri dari kursi)	Seberapa sulit penderita bangkit dan berpindah dari kursi atau tempat tidur?	0= tidak sulit 1=sedikit sulit 2= sangat sulit, membutuhkan bantuan atau tidak bisa tanpa bantuan
C= Climb stairs (menaiki tangga)	Seberapa sulit penderita menaiki 10 tangga?	0= tidak ada kesulitan 1= sedikit sulit 2= sangat kesulitan atau tidak bisa
F= Falls (jatuh)	Seberapa kali penderita terjatuh dalam 1 tahun terakhir?	2= terjatuh 4 kali atau lebih dalam setahun terakhir 1= terjatuh 1-3 kali dalam setahun terakhir 0= tidak terjatuh dalam setahun terakhir

TAHAPAN DIAGNOSIS

Diagnosis sarkopenia dapat diketahui melalui pengukuran massa otot, kekuatan otot, dan otot melalui performa fisik (*physical performance*). Teknik yang digunakan dalam pengukuran diagnosis sarkopenia dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.1 Pengukuran massa otot, kekuatan otot dan fungsi otot pada penelitian dan praktis klinis

Variabel	Penelitian	Praktek Klinis
Massa otot	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Computed tomography (CT)</i> • <i>Magnetic resonance imaging (MRI)</i> • <i>Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)</i> • <i>Anthropometry</i> • <i>Bioimpedance analysis (BIA)</i> • Kalium tubuh total atau sebagian per lemak-bebas jaringan lunak 	<ul style="list-style-type: none"> • BIA • DXA • Antropometri
Kekuatan otot	<ul style="list-style-type: none"> • Kekuatan genggam • Fleksi / ekstensi lutut • <i>Peak expiratory flow</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Kekuatan genggam
Performa fisik	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i> • Kecepatan berjalan • <i>Get-up-and-go test</i> • Tes kekuatan menaiki tangga 	<ul style="list-style-type: none"> • SPPB • Kecepatan berjalan • <i>Get-up-and-go test</i>

Penggunaan CT dan MRI pada pengukuran massa otot merupakan metode pengukuran yang memiliki akurasi terbaik namun memerlukan biaya yang mahal. Sedangkan pengukuran yang murah dan mudah dapat menggunakan BIA namun memiliki akurasi pengukuran dibawah standar. Pengukuran menggunakan antropometri sangat mudah dilakukan tetapi sangat tidak dianjurkan untuk mendiagnosis sarkopenia karena memiliki tingkat kesalahan yang sangat tinggi.

Pengukuran kekuatan otot dapat dilakukan dengan 3 cara, yaitu kekuatan genggam fleksi / ekstensi lutut dan *Peak Expiratory Flow* (PEF). Pengukuran menggunakan

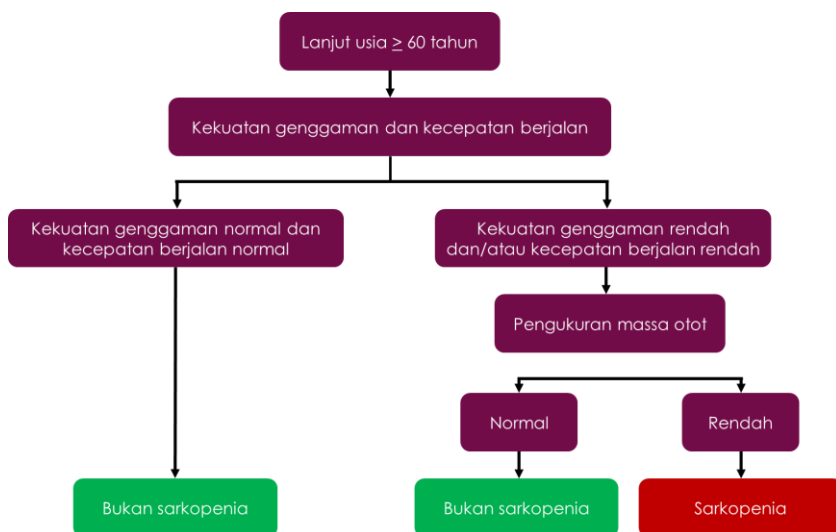
handgrip strength memiliki korelasi yang baik dengan kekuatan ekstremitas inferior, mobilitas dan *Activities Daily Living* (ADL) sehingga cukup baik digunakan. Selain itu pemeriksaan menggunakan *handgrip strength* merupakan pemeriksaan sederhana sehingga baik digunakan untuk penelitian maupun praktis klinis. Pemeriksaan fleksi / ekstensi lutut memerlukan peralatan dan tenaga terlatih sehingga kurang baik digunakan praktis klinis namun hasilnya cukup baik. Sedangkan pemeriksaan *Peak Expiratory Flow* (PEF) tidak dapat digunakan untuk pengukuran otot secara keseluruhan namun efektif untuk pengukuran otot pernapasan.

Pemeriksaan performa fisik adalah pemeriksaan fungsi otot dengan melakukan aktifitas fisik. Pemeriksaan dengan *Short Physical Performance Battery* (SPPB) merupakan pemeriksaan standar yang digunakan untuk performa fisik. *Cut off point* pengukuran sarkopenia menurut AWGS dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5.2 Pengukuran sarkopenia menurut Asian Working Group for Sarcopenia (Chen, dkk., 2014)

Kriteria	Alat Ukur	Ambang Batas
Massa otot	DXA	
	• Laki-laki	<7,0 kg/m ²
	• Perempuan	<5,4 kg/m ²
	BIA	
• Laki-laki	<7,0 kg/m ²	
• Perempuan	<5,7 kg/m ²	
Kekuatan otot	Tes kekuatan menggenggam	
	• Laki-laki	<26 kg
	• Perempuan	<18 kg
Performa Fisik	Kecepatan berjalan	<0,8 m/s

Alur diagnosis yang dikeluarkan pada tahun 2014 oleh Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) seperti terlihat pada Gambar 5.2 dibawah ini.



Gambar 5. 2 Alur diagnosis sarkopenia (Limpawattana, dkk., 2015)

Sebelum melakukan pemeriksaan massa otot dilakukan penampisan awal dengan cara pemeriksaan performa fisik (*Physical performance*) dan kekuatan otot terlebih dahulu. Apabila salah satu atau kedua hasil dari pemeriksaan tersebut tidak normal maka dilanjutkan dengan pengukuran massa otot guna mendapatkan diagnosa sarkopenia.

KLASIFIKASI SARCOPENIA

Sarkopenia merupakan kondisi dengan banyak penyebab kausa dan luaran yang bervariasi. Pada beberapa individu, penyebab sarkopenia tunggal dapat dengan jelas teridentifikasi, namun pada kasus yang lain, klinisi dapat gagal mengidentifikasi penyebab. Maka dari itu, untuk mempermudah dalam praktek klinis, sarkopenia dikategorikan menjadi sarkopenia primer dan sekunder. Etiologi sarkopenia lebih sering bersifat multifaktorial pada lanjut usia, sehingga sangatlah mungkin seseorang tergolong ke dalam sarkopenia primer dan sekaligus sekunder (Jentoft, dkk., 2010). Sarkopenia berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi 2 yaitu primer dan sekunder seperti terlihat pada Tabel 5.4.

Tabel 5. 3 Katagori sarkopenia berdasarkan penyebab (Jentoff, dkk., 2010).

Kategori	Penyebab
Sarkopenia primer	
• Sarkopenia terkait umur	Tidak ada penyebab lain kecuali penuaan
Sarkopenia sekunder	
• Sarkopenia terkait aktivitas	Dapat disebabkan oleh tirah baring, gaya hidup bermalas-malasan, <i>deconditioning</i> , <i>zero-gravity condition</i>
• Sarkopenia terkait penyakit	Dapat disebabkan penyakit gagal jantung, DM, keganasan, PPOK, dan lain-lain.
• Sarkopenia terkait nutrisi	Akibat asupan diet energi dan/atau protein yang tidak adekuat, termasuk akibat malabsorpsi, penyakit gastrointestinal, atau konsumsi obat yang dapat menimbulkan <i>anorexia</i>

Stadium sarkopenia dibagi menjadi 3 berdasarkan kondisi massa otot, kekuatan otot dan performa fisik. Pembagian stadium sarkopenia dapat dilihat pada tabel 5.4.

Tabel 5. 4 Stadium Sarkopenia

Stadium	Massa Otot	Kekuatan Otot	Performa Fisik
Pre-sarkopenia	Menurun	-	-
Sarkopenia	Menurun	Menurun atau	Menurun
Sarkopenia berat	Menurun	Menurun	Menurun

Diagnosis sarkopenia memang berfokus pada penurunan massa otot. Tetapi pemeriksaan massa otot tidak mudah, memerlukan alat dengan biaya tinggi. Padahal massa otot hanya menunjukkan kuantitas dari otot, untuk mengetahui kualitas otot ditunjukkan dengan kekuatan otot dan performa fisik. Beberapa penelitian jelas menunjukkan bahwa kekuatan otot dan performa fisik lebih berhubungan

dengan risiko luaran buruk pada lansia, seperti jatuh, risiko dirawat di rumah sakit, kualitas hidup bahkan kematian.

BAB 6

TATALAKSANA KOMPREHENSIF SARKOPENIA

TATALAKSANA SARKOPENIA

Model perawatan yang interdisiplin dengan intervensi yang terfokus dan komprehensif dapat memenuhi kebutuhan kerentanan lanjut usia. Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) model perawatan yang terdiri dari tim interdisiplin, seperti dokter ahli geriatri, perawat, pekerja sosial, ahli farmasi, dan fisioterapis yang berkoordinasi dan menyusun rencana untuk perawatan yang terintegritas. P3G bertujuan memperbaiki fisik, psikologis pasien, optimalisasi pemberian obat menurunkan kejadian hospitalisasi, menurunkan risiko mortalitas, dan meningkatkan kepuasan pasien.

Penatalaksanaan pada sarkopenia berhubungan erat dengan latihan fisik, gaya hidup, dan pola makan. Pengaturan pola makan dikombinasi dengan pelatihan fisik seperti latihan tahanan dan peregangan yang berdampak positif pada sarkopenia yang berkaitan dengan penyakit kronis seperti diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Selain itu terapi suportif psikologis diperlukan untuk penatalaksanaan sarkopenia karena

faktor psikologis pasien sarkopenia penting untuk pencegahan dan pemulihan.

Beberapa rekomendasi tatalaksana sarkopenia dapat dilakukan melalui terapi multimodal dengan terapi mendasarnya dengan latihan fisik dan nutrisi. Latihan fisik merupakan salah satu tatalaksana sarkopenia yang dianjurkan. Latihan fisik yang dianjurkan berupa latihan resistensi dan aerobik. Latihan resistensi dan aerobik yang dilakukan selama 20-30 menit 3 kali seminggu (Clegg, dkk., 2013). Latihan fisik dapat dilakukan selain aerobik dan resistensi tetapi dapat ditambahkan dengan latihan fisik kelenturan dan keseimbangan. Kombinasi empat latihan fisik aerobik, resistensi, kelenturan dan keseimbangan sangat baik untuk mencegah sarkopenia dan mengobati sarkopenia serta mencegah kejadian jatuh pada lansia.

Terapi nutrisi dapat dilakukan dengan suplementasi energi dan protein yang seimbang untuk pencegahan dan pemulihan sarkopenia. Total protein intake yang dianjurkan adalah 1-1,5 gram/kgBB/hari. Selain itu terapi diupayakan konsumsi dengan asam amino tinggi leusin dan keratin. Asam amino esensial dan *Branched Chain Amino Acid* (BCAA) menunjukkan kemampuan yang lebih cepat pada kondisi akut untuk meningkatkan sintesis protein. Leusin berperan dalam proses metabolisme dan pembentukan protein. Leusin juga berfungsi sebagai pengatur inisiasi protein, modulator insulin phosphoinositol 3-kinase (PI3-

kinase) dan donor nitrogen untuk produksi otot alanin dan glutamin (Norton dan Layman, 2006). Terapi tambahan suplementasi vitamin D dapat diberikan dengan dosis diatas 1000 IU/L. Sebelumnya semua pasien sarkopenia diukur kadar 25 (OH) vitamin D dalam darah. Dosis vitamin D dapat diberikan sampai dengan 50.000 IU per minggu.

Selain 2 modalitas terapi mendasar sarkopenia dengan latihan fisik dan nutrisi, modalitas terapi lain yang dapat diberikan adalah terapi hormonal dan terapi farmakologis. Terapi hormonal dan farmakologis masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menjamin efektifitas dan keamanannya bagi lansia. Beberapa terapi hormonal dan farmakologis akan diuraikan juga dialenia berikut untuk menjadi bahan pertimbangan dan penelitian di masa mendatang.

LATIHAN FISIK

Latihan fisik reguler merupakan terapi untuk memperbaiki fungsi fisik pada populasi geriatri yang aman dan memiliki efek anti inflamasi. Mekanisme mendasar terjadinya sarkopenia adalah proses inflamasi. Pada lanjut usia terjadi *immunosense* yang menimbulkan kondisi inflamasi derajat rendah yang disebut sebagai *inflammaging* yang kronis. Inflamasi kronis pada populasi geriatri menyebabkan hilangnya massa otot sehingga

menyebabkan disabilitas bahkan kematian. Kadar sitokin pro inflamasi pada populasi geriatri lebih tinggi dibandingkan dengan populasi dewasa muda. Beberapa sitokin memiliki efek langsung yang buruk terhadap otot lurik yang menyebabkan hilangnya serat otot, sehingga jalur inflamasi merupakan target intervensi yang dapat menurunkan kejadian sarkopenia. Penggunaan anti inflamasi memang dapat mengurangi inflamasi yang terjadi pada pasien geriatri, namun efek samping yang ditimbulkan menjadi batasan dari penggunaan anti inflamasi. Hingga saat ini tidak ada obat-obatan farmakologis dengan efek anti inflamasi yang digunakan untuk mengobati sarkopenia pada populasi geriatri.

Berbagai studi observasional besar seperti *British Regional Heart study*, *the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII)*, dan *the Cardiovascular Health Study (CHS)*, menunjukkan hubungan terbalik antara konsentrasi CRP dan aktivitas fisik pada orang tua. Pada studi *Health ABC* juga menemukan tendensi penurunan secara linear TNF dengan peningkatan aktivitas fisik (Brandt dan Pedersen, 2010). Oleh karena itu aktifitas fisik sangat diperlukan dalam penatalaksanaan sarkopenia. Dalam penatalaksanaan sarkopenia melalui aktifitas fisik harus dirancang dengan pedoman khusus agar secara bertahap membebani otot dan membuat adaptasi positif. Selain itu diperhatikan pada fisiologis yang berhubungan dengan usia

dan penuaan untuk menghindari cedera. Latihan fisik pada pasien sarkopenia dititikberatkan pada gerakan dinamis yang menargetkan kelompok otot utama seperti ekstensor lutut dan pinggul melalui gerakan instrinsik dan eksentrik. Periode pemanasan dan pendinginan pada lanjut usia harus berlangsung 15 sampai 20 menit saat pemanasan dan 10 sampai 15 menit saat pendinginan (Yu, 2015).

Jenis latihan dan aktifitas fisik yang diperlukan adalah aerobik dan latihan tahanan. Saat latihan aerobik sebagian besar otot bergerak secara konsisten dalam waktu yang lama seperti berenang, berjalan atau berlari. Hal ini dapat meningkatkan massa otot dan kekuatan otot. Latihan aerobik menurunkan produksi sitokin aterogenik oleh sel mononuklear seperti interferon γ , TNF α , dan IL-1 dan meningkatkan produksi sitokoin ateroprotektif seperti IL-10, IL-4 dan TGF B1 meningkat hingga 36% (Fryer, dkk., 2002). Otot yang tidak digunakan justru akan menjadi atropi begitu juga sebaliknya. *Progressive Resistance Training* (PRT) adalah latihan yang dilakukan secara bertahap dan konsisten sudah terbukti akan meningkatkan fungsi otot (*physical performance*) baik kemampuan berjalan, *up and go test*, maupun kemampuan naik tangganya. Program PRT juga aman dilakukan pada pasien lanjut usia dengan berbagai komorbid penyakit karena dapat dilakukan secara bertahap sesuai dengan kemampuan pasien.

Latihan tahanan merupakan latihan yang memusatkan pada daya tahan melawan beban seperti angkat berat. *American College of Sport Medicine* merekomendasikan porsi latihan tahanan 65% sampai 75% untuk meningkatkan kekuatan otot. Kecepatan sintesis protein meningkat 100% setelah melakukan tahanan dengan 60-90 % kekuatan maksimum otot kuadrisep selama 2 minggu (Fedarko, 2011). Latihan tahanan bertujuan untuk meningkatkan kadar IGF-1 plasma. IGF-1 plasma memiliki efek anabolik yang merangsang sintesis protein dan akan menimbulkan hipertrofi otot. Sebelum melakukan latihan fisik perlu dilakukan pemeriksaan medis terlebih dahulu untuk mengetahui kontraindikasi dan kondisi tidak stabil seperti diabetes yang tidak terkontrol, hipertensi, hernia, katarak dan pendarahan retina serta untuk pasien yang menderita gangguan kognitif berat, demensia, dan irama jantung tidak teratur tidak direkomendasi untuk latihan beban (Seto, dkk., 2015).

Frekuensi latihan menurun pedoman yang dikeluarkan *American College of Sport Medicine* (ACSM), yaitu:

1. < 3 *Metabolic Equivalent* (MET): 5 menit latihan beberapa kali sehari
2. 3 sampai 5 *Metabolic Equivalent* (MET): dua kali sehari
3. 5 *Metabolic Equivalent* (MET): 3 kali seminggu

Frekuensi rata-rata latihan fisik yaitu 3 hari per minggu dengan jeda istirahat 48 jam antara sesi latihan. Lama waktu

yang diperlukan pada setiap sesi latihan adalah 20 sampai 45 menit. Rekomendasi dari ACSM yang menjadi titik berat latihan ketahanan yang komprehensif adalah enam otot utama yang terdiri dari dada, bahu, lengan, punggung, perut, dan kaki (Yu, 2015).

LATIHAN FISIK DAN MYOKINE

Perkembangan terbaru membuktikan otot lurik menghasilkan berbagai sitokin dan peptida yang dikenal dengan nama *myokine*. *Myokine* sebagai sitokin dan peptida yang diproduksi, diekskresikan, dan dilepaskan oleh otot yang menimbulkan efek autokrin, parakrin dan endokrin (Pedersen *et al.*, 2007). Otot skeletal merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, sehingga *myokine* yang diproduksi melalui kontraksi otot membuka suatu paradigma baru mengenai peran sentral otot dalam mengatur metabolisme dan fungsi organ lainnya. Paradigma ini memberikan dasar konseptual mengenai berbagai konsekuensi tidak melakukan aktifitas fisik (*sedentary life style*). Hingga saat ini telah ditemukan beberapa jenis *myokine* yaitu IL-6, IL-8, IL-15, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *leukaemia inhibitory factor* (LIF), irisin, myostatin dan *Secreted protein acidic and rich in cysteine* (SPARC) (Broholm, dkk., 2008). Melalui beberapa cara, Kenneth Wals berhasil mengidentifikasi jenis *myokine* lainnya

yaitu follistatin-like-1 (Izumiya, dkk., 2008; Ouchi, dkk., 2008). Bahkan saat ini telah ditemukan ribuan jenis myokine.

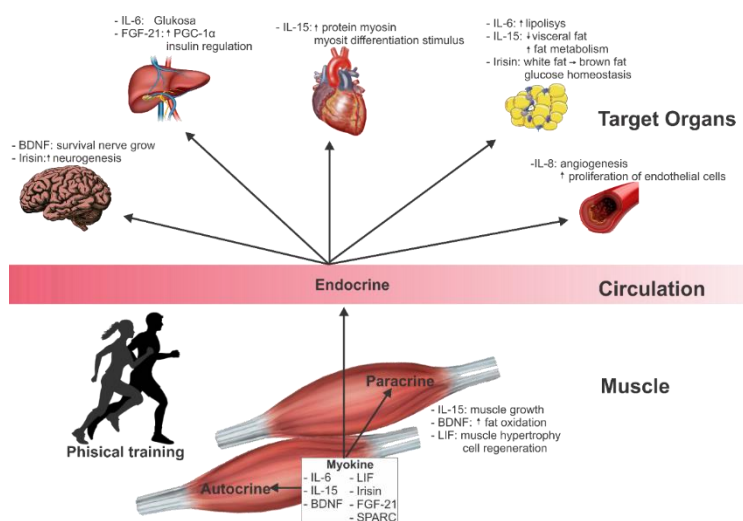
Tabel 6. 1 Penelitian tentang latihan fisik yang menginduksi myokine (So, dkk., 2014).

Myokine	Latihan Fisik	Hasil
IL-6	Latihan kon traksi eksensor lutut (konsentrik) selama 5 jam	↑ IL-6
IL-15	Treadmill (70% denyut jantung maksimum, 30 menit) Latihan resistensi (4 set, 10 kali pengulangan, 2-3 menit istirahat setiap interval) Latihan resistensi (3 hari per minggu, 6-10 kali pengulangan)	↑ serum IL-15 ↑ IL-6, IL-10, IL-1ra, IL-8 ↑ IL-15 serum
BDNF	Bersepeda (VO2 maksimum 60%, 120 menit)	↑ BDNF MRNA, ↑ protein BDNF
LIF	Latihan resistensi <i>Cycle ergometer</i> (3 jam, VO2 maksimum 60%)	↑ LIF MRNA hingga 9 kali lipat ↑ LIF MRNA hingga 4,5 kali lipat
Irisin	Latihan daya tahan tubuh (endurance) (bersepeda, VO2 maksimum 65%, 4-5 sesi) <i>Acute exercise</i>	↑ irisin plasma ↑ irisin plasma
FGF-21	Treadmill (<i>Bruce's protocol</i> 5 hari/2 minggu, 21 menit)	↑ FGF-21
SPARC	<i>Acute exercise</i> (bersepeda, VO2 maksimum 70%, 30 menit)	↑ SPARC

Pengaruh peningkatan myokine selama latihan fisik dapat dilihat pada studi NHANESIII dimana ditemukan aktivitas fisik lebih dari 22 kali per bulan menurunkan CRP

sebanyak 63% dibandingkan dengan aktivitas fisik kurang dari 3 kali per bulan tanpa dipengaruhi oleh BMI dan *waist to hip ratio* (Bente K. Pedersen, 2009).

Myokine dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lemak, bahkan berhubungan dengan penyakit kronis degeneratif. Pemahaman terhadap otot lurik sebagai organ endokrin membuka wawasan kita tentang pentingnya aktivitas fisik dalam pencegahan penyakit terutama pada populasi geriatri.



Tabel 6. 2 Efek myokine pada organ (Aryana, dkk., 2018)

Keterangan: IL: Interleukin; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; FGF-21: Fibroblast growth factor 21; LIF: Leukemia Inhibitory Factor; PGC-1α: proliferator-activated receptor 1 α

TATALAKSANA NUTRISI

Asupan makanan pada usia 70 tahun menurun 25% jika dibandingkan umur 40 tahun. Hal ini dapat disebabkan oleh karena lanjut usia makan lebih lambat, rasa lapar dan haus menurun, makan dengan porsi sedikit, dan sedikit mengkonsumsi makan ringan. Penyebab penurunan nafsu makan pada lanjut usia dapat dikarenakan gangguan sistem rasa di lidah dan penciuman di hidung, kepuasan terhadap makan menurun, kesulitan mengunyah dan menelan, depresi, demensia dan gangguan fungsi pencernaan. Penelitian di Inggris mendapatkan prevalensi risiko sedang dan tinggi undernutrisi di masyarakat 14%, di institusi 21% sedangkan di rumah sakit meningkat sampai 72%. Ada 2 konsekuensi penting yang terjadi akibat penurunan asupan makanan sebagai faktor penting penurunan massa otot dan kekuatan otot (sarkopenia) yaitu pertama; asupan kalori yang rendah, kedua asupan mikronutrien yang rendah. Nutrisi dan aktifitas memegang peranan penting dalam mekanisme terjadinya sarkopenia di tingkat *behavior*. Faktor ini sangat mudah kita deteksi dan lakukan penanganan dengan sebaik-baiknya. Nutrien yang berperan penting sehubungan dengan sarkopenia adalah diet protein, vitamin D, antioksidan termasuk keratenoid, selenium, dan asam lemak tidak jenuh rantai panjang.

POLA MAKAN

Pola makan dan jenis makanan sangat berpengaruh terhadap kejadian sarkopenia. Pola makan dan jenis makanan akan menentukan kecukupan asupan kalori dan protein (makro nutrient) dan mikronutrien (vitamin dan mineral). Permasalahan penting yang harus dipahami adalah komponen nutrisi sangat berhubungan dengan sarkopenia. Tetapi setelah diuji coba dengan suplemen tunggal sesuai kebutuhan ternyata didapatkan hasil tidak memuaskan. *Healthy diet* adalah diet yang mempunyai karakteristik meningkatkan asupan sayur dan buah-buahan, *wholemeal cereal* dan minyak ikan. Sedangkan *unhealthy diet* punya karakteristik: asupan lemak jenuh tinggi, rendah buah dan sayur. *Unhealthy diet* mempunyai risiko penurunan aktifitas fisik dalam 4 tahun berikutnya. Studi intervensi mendapatkan bahwa *whole diet* jauh lebih efektif dibandingkan *single nutrient supplementation diet* sebagai pencegah terjadinya sarkopenia.

DIET PROTEIN

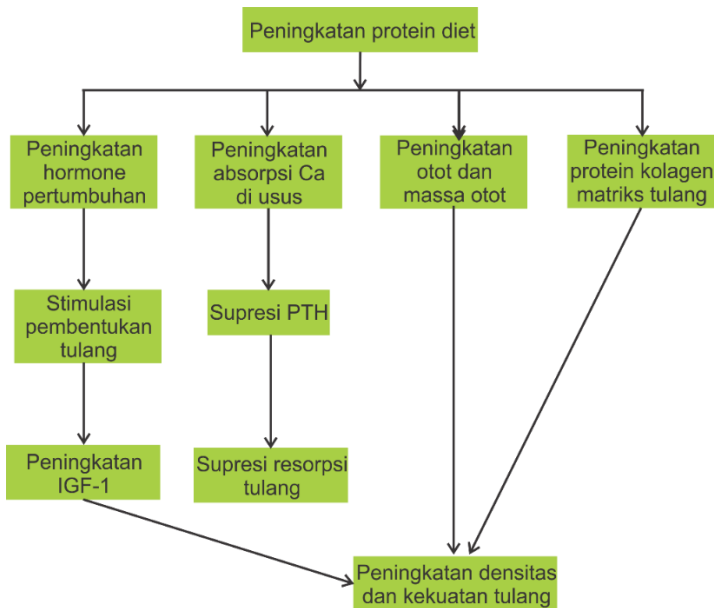
Diet protein adalah kunci dari utama dari terjadinya sarkopenia. Diet protein ini diperlukan untuk mencegah pengurangan massa otot secara progresif dengan mekanisme mencegah keseimbangan nitrogen negatif. Diet yang direkomendasikan untuk orang sehat adalah 0,8 gram/kgBB/hari (RDA=*recommended diet allowance*). Pada

lansia umur >70 tahun 40% diet proteinnya kurang dari RDA. Hal ini akan memudahnya terjadinya sarkopenia. Pada pasien lanjut usia dengan sarkopenia minimal diet yang dianjurkan adalah sesuai dengan RDA (0,8) dan akan ditingkatkan menjadi menjadi 1-1,5 g/kgBB/hari sesuai dengan peningkatan aktifitas fisik dan komorbid yang ada (Burton dan Sumukadas, 2010). Asupan protein yang tidak adekuat dan inaktifitas fisik menyebabkan laju sintesis protein lebih rendah daripada degradasi protein otot yang merupakan faktor penyebab sarkopenia. Pembentukan otot disamping latihan fisik sangat memerlukan asupan protein yang cukup. Diet protein yang cukup dan exercise adalah terapi utama dalam penatalaksanaan sarkopenia

Beberapa studi menunjukkan bahwa pada saat terjadi asupan protein mengakibatkan proses anabolisme/sintesis protein di otot. Diet protein sedang sampai tinggi terbukti dapat meningkatkan sintesis protein di otot baik pada lanjut usia maupun usia dewasa. Volpi, dkk(2013) mendapatkan bahwa asupan campuran karbohidrat dengan protein ternyata sintesis protein di otot tidak terjadi pada lanjut usia padahal di usia dewasa sintesis masih terjadi. Proses penuaan sepertinya berpengaruh terhadap efek asupan campuran karbohidrat dengan protein terhadap sintesis protein. Aktifitas fisik dikatakan dapat meningkatkan sensitifitas otot untuk melakukan sintesis protein. Hal lain yang dapat meningkatkan sintesis protein otot adalah jenis asam

amino, asam amino yang mengandung banyak leusin yang dapat merangsang sintesis protein baik pada lanjut usia maupun dewasa.

Asupan protein yang cukup pada lanjut usia lebih dari 70 tahun memiliki pengaruh yang positif menjaga cadangan otot dan mencegah terjadinya sarkopenia. Pengaruh positif tersebut dikarenakan stimulasi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Peningkatan kadar IGF-1 akibat dari diet ini berdampak pada pencegahan penurunan sintesa protein dan penurunan massa otot (Evenhuis, dkk., 2012)

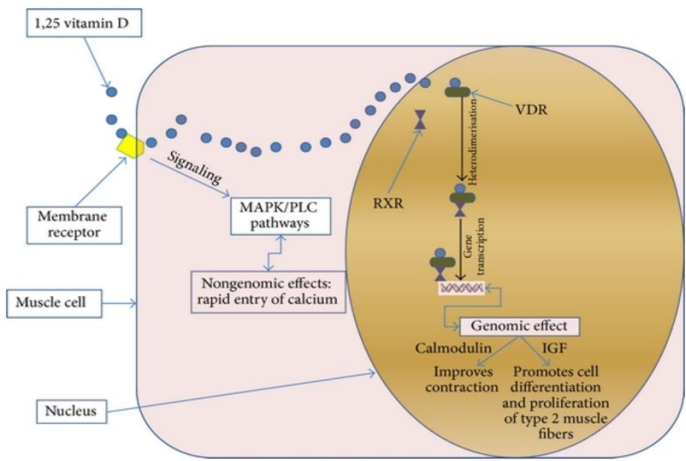


Gambar 6. 1 Mekanisme diet protein dalam peningkatan densitas tulang

Asupan protein sebanyak 1.5 gr/kgBB/hari atau 15-20% pada lanjut usia merupakan jumlah yang optimal untuk kesehatan tanpa mempengaruhi kinerja ginjal, kardiovaskular dan kesehatan tulang.

DIET VITAMIN D

Hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian osteomalasia dan miopati telah lama diketahui, tetapi peran vitamin D untuk massa otot, kekuatan otot dan aktifitas fisik masih kontroversi. Reseptor Vitamin D (*Vitamin D receptors/VDR*) ditemukan ada pada otot skletal sehingga VDR berperan dalam proses stimulasi sel otot rangka untuk meningkatkan asupan fosfat-inorganik yang menghasilkan ATP dan *Creatine-phosphate* yang berperan dalam kontraksi otot. Ikatan 1,25 *dehydroxy vitamin D* meningkatkan trinskripsi dan sintesis protein termasuk metabolisme kalsium. Pada lanjut usia yang memiliki pola diet kalsium yang kurang dan vitamin D yang buruk ditemukan penurunan produksi 1,25 *dehydroxyvitamin D*. Lanjut usia yang memiliki kadar 1,25 *dehydroxyvitamin D* (<15ngmL) rendah memiliki 4 kali lipat risiko *frailty*. Asupan vitamin D yang cukup akan menurunkan risiko jatuh sampai 20%.



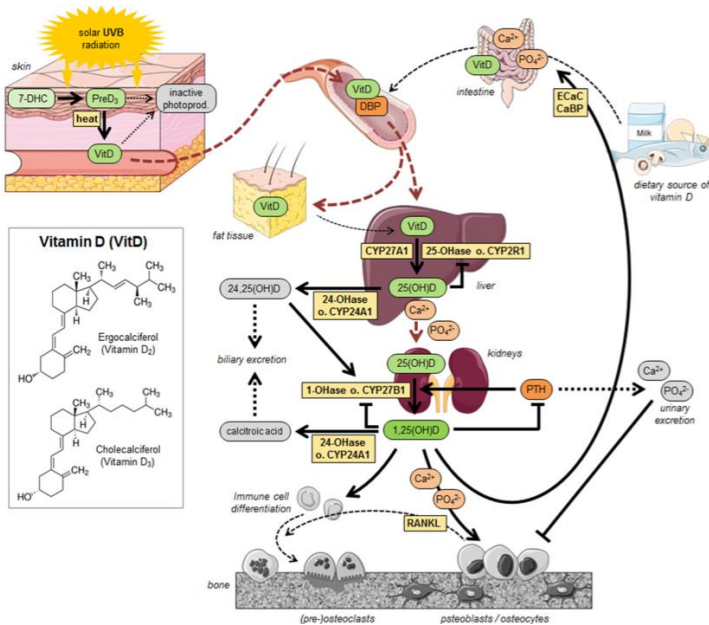
Gambar 6. 2 Mekanisme potensial peran vitamin D dalam fungsi otot

Vitamin D merupakan kortikosteroid yang diproduksi secara endogen dengan struktur molekul yang diproduksi secara endogen dengan struktur molekular yang mirip dengan hormon steroid, seperti estradiol, kortisol, dan aldosteron. Vitamin D3 (kolekalsiferol) disintesis di kulit melalui paparan radiasi ultraviolet B. Vitamin D, baik yang berasal dari diet maupun yang disintesis di kulit, dimetabolisme di hati oleh 25-D hidroksilase menjadi 25(OH)D. Serum 25(OH)D mempunyai waktu paruh sekitar 3 minggu dan digunakan sebagai tolak ukur fungsional status vitamin D seseorang.

Kadar vitamin D pada kulit lanjut usia lebih rendah empat kali dari kadar vitamin D pada usia muda. Hal ini dapat terjadi dikarenakan insufisiensi ginjal, rendahnya

intake kalsium dan hyperparathyroid sekunder (Burks, dkk., 2011). Pemberian suplemen vitamin D pada lanjut usia masih kontroversi karena beberapa penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan risiko nefrolitiasis dan hiperkalsemi.

Beberapa data menunjukkan kadar vitamin D yang tidak adekuat dapat mengurangi fungsi otot dan berhubungan dengan sarkopenia. Bahkan, kadar 25(OH)D yang rendah dihubungkan dengan massa otot yang lebih rendah, hasil tes fungsional yang lebih rendah, dan dapat digunakan untuk memprediksikan kehilangan massa otot yang akan menjadi salah satu penyebab disabilitas. Kurangnya vitamin D berhubungan dengan fungsi otot yang lebih buruk dan hilangnya massa otot. Tetapi, masih diperlukan uji klinis acak (*randomized clinical trial*) untuk menentukan status vitamin D dan fungsi otot. Indikator yang digunakan untuk menunjukkan defisiensi vitamin D pada orang dewasa adalah kadar serum 25(OH)D <8 ng/mL (20 nmol/L). Menurut pendapat ahli rentang optimal untuk nilai 25(OH)D adalah > 30-32 ng/mL (75-80 nmol/L) untuk sebagian besar populasi (didasarkan atas hubungan terbalik antara PTH dan 25(OH)D) yang dikarenakan konsentrasi PTH cenderung melandai pada kadar serum 25(OH)D 28-40 ng/mL (70-100 nmol/L). Konsensus *American Geriatric Society* merekomendasikan kadar serum 25(OH)D minimum 30 ng/mL (75 nmol/L) untuk lansia, terutama bagi lansia yang mempunyai risiko jatuh, terluka, dan fraktur.



Gambar 6. 3 Mekanisme potensial peran vitamin D dalam tubuh

Dosis dan jenis vitamin D yang digunakan untuk suplementasi di bidang sarkopenia masih sering diperdebatkan. Orang dengan obesitas memerlukan vitamin D lebih banyak dari orang dengan berat tubuh normal untuk mencapai peningkatan serum 25(OH)D yang sama, dianjurkan untuk memberikan dosis suplementasi vitamin D yang lebih tinggi untuk terapi dan pencegahan defisiensi vitamin D. Untuk mengantisipasi variasi kadar serum 25(OH)D setelah suplementasi, dapat dilakukan pengukuran ulang 25(OH)D 4-6 bulan kemudian. Mencapai dan mempertahankan kadar optimal serum 25(OH)D dengan

diet saja sangatlah sulit. Sumber utama vitamin D secara umum didapatkan dari paparan sinar matahari, namun kekhawatiran tentang kanker dan *photoaging* menyebabkan sinar matahari banyak dihindari dan banyaknya penggunaan tabir surya. Saat ini terdapat panduan suplementasi vitamin D dari AGS bertujuan untuk membantu klinis penetapan adekuat vitamin D untuk lanjut usia. Rekomendasi konsensus AGS yaitu asupan harian rata-rata 4000 IU/hari yang didapat dari berbagai sumber seperti diet, suplemen, dan sinar matahari. Rekomendasi dosis suplementasi 3000 IU/hari. Pengaturan dosis suplemen untuk masing-masing individu berdasarkan paparan sinar matahari, pigmentasi kulit, dan indeks massa tubuh atau tingkat obesitas.

ANTIOKSIDAN

Radikal bebas turut menyebabkan kerusakan pada tingkat sel dan jaringan proses penuaan yang berdampak pada proses penuaan. Aktifitas dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan merusak DNA, lipid dan protein sehingga muncul sarkopenia. Aktifitas ROS dalam tubuh akan dilawan oleh antioksidan. Antioksidan adalah substrat yang dapat menghambat atau memperlambat proses oksidasi. Peranan stress oksidatif pada kejadian sarkopenia tidak dapat dipungkiri lagi. Antioksidan interna (endogen) berupa non-enzimatik (seperti asam urat, glutathione, bilirubin, tiol,

albumin, dan faktor nutrisi: vitamin & fenol) dan enzimatik (seperti *superoksida dismutase*, *gluthathione peroxidases* [GSHPx], & katalase). Dalam menjaga keseimbangan aktifitas ROS, antioksidan endogen belum bisa bekerja secara penuh dimana 1% yang tidak dapat dinetralkan. Antioksidan yang berasal dari luar tubuh (exogen) adalah berupa selenium, carotenoid, tocoppherol, flavonoid, dan tanaman polyphenol lainnya.

Berkembangnya pemanfaatan suplemen antioksidan bagi lanjut usia perlu mendapatkan perhatian dalam hal efektivitas suplemen antioksidan, seperti (Aryana dan Kuswardhani, 2018):

1. Pengembangan konsep mekanisme oksidasi yang menjadi dasar dari proses penuaan
2. Menentukan penanda yang tepat dari kerusakan oksidatif dan antioksidan
3. Menemukan tingkat terapi jendela sehingga dosis efektif suplemen antioksidan dapat ditentukan
4. Memahami pengetahuan molekul antioksidan yang dapat berubah menjadi pro-oksidan.

ASAM LEMAK TAK JENUH RANTAI PANJANG

Sarkopenia adalah suatu keadaan dimana terjadi inflamasi ditandai oleh peningkatan sitokin dan stress oksidatif. LCPUFA mempengaruhi kesehatan dengan berbagai cara. LCPUFA berpotensi menjadi mediator

neuroprotektif dan mengintervensi mekanisme gangguan kognitif dan peradangan. *Alfa Linoleat Acid* (ALA) dan *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) merupakan komponen penting pada membran neuron dan bertindak sebagai prekursor dalam produksi eikosanoid. Eikosanoid yang dibuat dari *20-carbon polyunsaturated fatty acid* adalah mediator yang mengatur proses inflamasi dalam tubuh. n-6 LCPUFA (Omega 3) pada eikosanoid cenderung bersifat pro inflamasi, sedangkan n-3 LCPUFA pada eikosanoid bersifat anti inflamasi (Janssen dan Kiliaan, 2014). Keseimbangan diet n-3 LCPUFA dan n-6 LCPUFA sangat penting dalam proses inflamasi. Diet LCPUFA yang disarankan yaitu rasio n-6 LCPUFA / n-3 LCPUFA sebesar 1:1 dan 2:1 yang diperkirakan akan menjadi rasio yang optimal (Simopoulos, 2006).

BAB 7

TERAPI HORMONAL PADA SARKOPENIA

Sarkopenia muncul akibat terganggunya keseimbangan kompleks antara faktor anabolik dan katabolik seiring dengan bertambahnya usia, sehingga mempengaruhi *tropism* dan efisiensi otot skeletal. Diketahui bahwa terdapat proses multifaktorial pencetus sarkopenia salah satunya adalah perubahan hormonal. Pengetahuan mengenai pencegahan maupun pengobatan sarkopenia melalui terapi hormonal dapat berkontribusi dalam memperkecil risiko disabilitas, morbiditas, dan mortalitas pada lansia. Beberapa hormon yang menjadi faktor protektif sarkopenia adalah testosteron, estrogen, timbolon, *growth hormone*, DHEA, Ghrelin, dan *Selective Andegen Receptor Modular* (SARMs).

TESTOTERON

Testosterone yang diproduksi oleh sel *leydig* pada laki-laki dan *ovarian thecal* pada wanita akan menurun akibat proses penuaan. Testosteron sangat berperan dalam pembentukan massa otot dan sintesis protein di otot.

Konsentrasi *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) yang mengikat testoteron dalam darah meningkat seiring dengan umur sehingga kadar testoterone bebas menjadi lebih kecil.

Testoteron memiliki efek anabolik mengurangi pemecahan protein dan meningkatkan ukuran serat otot tipe I baik dalam konsentrasi rendah maupun tinggi, dan serat otot tipe II dalam konsentrasi tinggi. Pemanfaatan kembali asam amino oleh testoteron dapat meningkatkan sintesis protein yang akhirnya dapat meningkatkan serat otot. Selain itu testoteron merangsang aktifitas mitosis sel satelit dalam sistem kultur myoblast. Hal tersebut merupakan sumber utama penambahan mionuklei baru pada serat otot hipertropi (Shin, dkk., 2018).

Terapi testoterone dalam beberapa studi terbukti dapat memperbaiki sarkopenia tetapi hasilnya masih bervariasi. Hal penting yang harus diperhatikan dalam terapi testoterone adalah risiko terjadinya kanker prostat dan efek samping lain seperti retensi cairan, ginekomasti, polisitemia, dan *sleep apne*.

ESTROGEN DAN TIMBOLON

Seiring dengan memasuki masa monopause, lanjut usia mengalami penurunan hormon estrogen. Estrogen mempengaruhi jaringan otot melalui mekanisme yang menghambat produksi sitokin katabolik seperti IL-1 dan IL-6. Selain itu pengaruh estrogen pada otot dimediasi melalui

efek modulasi positif pada sekresi GH (Veldhuis, dkk., 2001). Penurunan kadar estrogen ini berdampak pada penurunan kepadatan tulang, massa otot dan kekuatan otot. Hal ini dikaitkan dengan peran hormonal terhadap terjadinya sarkopenia.

Hormone Replacemen Therapy (HRT) pada wanita untuk sarkopenia masih kontroversi. HRT dengan estrogen pada sarkopenia hanya dapat meningkatkan massa otot tetapi belum optimal hasilnya untuk meningkatkan fungsi otot (*physical performance*). Risiko terpenting yang ditakuti pada penggunaan HRT estrogen adalah kanker payudara sehingga sampai saat ini terapi ini belum direkomendasikan. Timbolon merupakan steroid sintetis yang mempunyai efek estrogenik, androgenik, dan progestogenik. Peran timbolon untuk *meningkatkan lean body mass* dan penurunan massa lemak total. Sangat menarik untuk dibuktikan lebih jauh lagi di penelitian lebih besar dan jangka panjang.

GROWTH HORMONE

Growth hormone dapat menjaga massa otot dan tulang. Peran *growth hormone* adalah merangsang sekresi IGF 1 sebagai hormon anabolik dari hati yang merangsang produksi sel satelit otot dan kontraktile protein otot. Seiring dengan proses penuaan, *growth hormone* mengalami pengurangan yang cukup banyak. Lanjut usia yang mengalami kekurangan *growth hormone* memiliki lebih

banyak jaringan adiposa dan massa bebas lemak yang lebih sedikit. Penurunan *growth hormone* pada lanjut usia disebabkan perubahan efek dari faktor somatostatin hipotalamus dan *growth hormone – releasing hormone* (GHRH) pada kelenjar hipofisis (Kamel, dkk., 2002). Saat proses penuaan terjadi penurunan respon *growth hormone* terhadap GHRH dan terjadi peningkatan simultan pada efek penghambatan somatostatis.

Terapi suplemen *growth hormone* masih diperdebatkan. Efek yang diharapkan belum optimal. Efek samping yang terjadi juga masih tinggi seperti retensi cairan, ginekomasti, hipotensi ortostatik dan *tunel carpal syndrome*.

DHYDROEPIANDROSTERONE

DHEA (*Dhydroepiandrosterone*) berpengaruh pada hormon seks yang berperan sebagai perantara metabolisme dan pembentukan hormon dalam biosintesis steroid androgen dan estrogen seks. Saat ini suplementasi DHEA pada pasien lanjut usia menghasilkan efek yang beragam terhadap massa otot dan fungsi otot. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil suplementasi DHEA tidak mempengaruhi ukuran, kekuatan, dan fungsi otot namun berdampak pada peningkatan kepadatan massa tulang, kadar testosteron dan estradiol. Studi lain menunjukkan suplementasi dapat meningkatkan

kepadatan massa otot sehingga bisa digunakan mengobati sarkopenia (Martone, dkk., 2015).

GHRELIN

Ghrelin merupakan hormon peptida lambung sebagai respon terhadap keadaan puasa dan mengatur sensasi rasa lapar melalui reseptor antagonis melanocortin. Studi mengenai pengaruh ghrelin pada lanjut usia masih sedikit, namun beberapa studi menyatakan adanya hubungan konsentrasi ghrelin dengan massa otot. Suplementasi ghrelin dapat meningkatkan penggunaan oksigen pada otot rangka, namun masih dibutuhkan banyak penelitian lagi untuk membuktikan hormon ini sebagai terapi sarkopenia.

SELECTIVE ANDEGEN RECEPTOR MODULAR

Selective Andegen Receptor Modular (SARMs) memiliki efek yang sama seperti testosteron yaitu efek anabolik pada jaringan otot tetapi tidak memiliki efek samping yang sama. SARMs berpotensi untuk pengobatan sarkopenia. Hal ini didukung penelitian pada pria dan wanita lanjut usia yang mengalami kakheksia karena kanker didapatkan hasil enobosarm berhubungan dengan peningkatan massa tubuh tanpa lemak dan kemampuan menaiki tangga tanpa efek virilisasi (Martone, dkk., 2015).

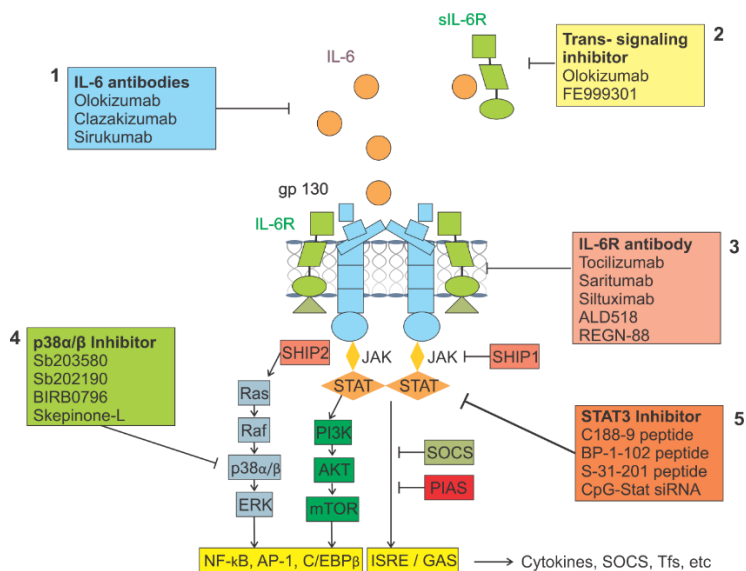
BAB 8

TANTANGAN TERAPI DI MASA MENDATANG

Penanganan sarkopenia sampai saat ini lebih ditekankan pada pengobatan faktor risiko dan terapi non farmakologi dengan nutrisi dan latihan fisik. Terapi farmakologi dikembangkan dengan mengacu pada mekanisme molekuler sarkopenia. Ada beberapa target penting yang dijadikan fokus pengembangan obat sarkopenia. Dimasa mendatang target ini bukan hanya dikembangkan untuk terapi tetapi juga mencegah dan penanda yang digunakan untuk diagnosis sarkopenia.

Sarkopenia adalah penurunan massa otot disertai kekuatan dan atau fungsi otot berhubungan dengan proses penuaan. Proses penuaan yang mendasari kejadian sarkopenia tersebut dikaitkan dengan terjadinya kronik inflamasi ringan yang sering disebut sebagai "*inflammaging*". Inflamasi ini terjadi secara sistematis. Proses inflamasi didahului oleh ketidakseimbangan aktifitas radikal bebas dengan anti oksida yang merusak lemak dan protein sehingga berujung pada kematian sel (apoptosis).

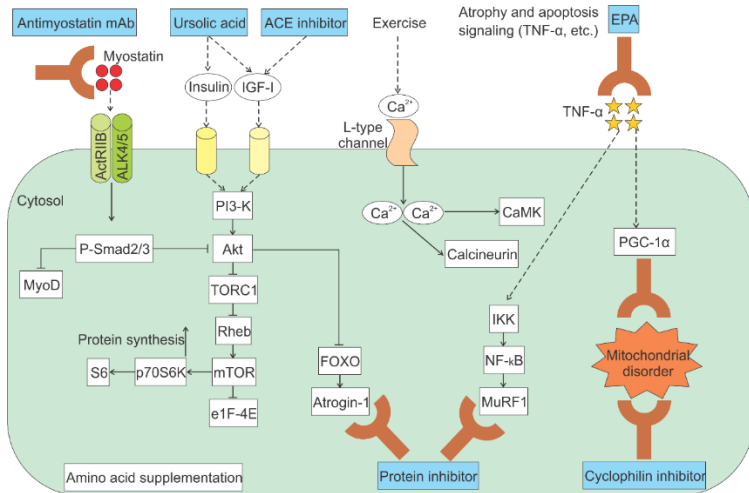
Beberapa obat yang dikembangkan untuk menghambat jalur kerja melalui IL-6 inflamasi. Sebuah studi menunjukkan penggunaan obat yang memblokir IL-6, sehingga menghambat sinyal yang mengantarkan sinyal *muscle wasting* pada tikus model kanker. Antibodi reseptor IL-6 mencegah atrofi otot pada tikus *colon-26-tumor-bearing*. Blok dapat dilakukan pada reseptor IL-6 yang ada di sirkulasi maupun di membran sel. Inhibisi lain yang bisa dijadikan target inhibisi STAT 3 dan inhibisi P38 α / β (Belizário, dkk., 2016). Beberapa contoh obat dapat dilihat pada gambar 8.1.



Gambar 8. 1 Pendekatan farmakologi dalam pra uji klinis dan uji klinis untuk mengobati inflamasi dan pengecilan otot pada kanker cachexia (Belizário, dkk., 2016)

Hampir semua usaha pengobatan yang bekerja menghambat IL-6 belum mendapatkan hasil memuaskan. Peningkatan IL-6 ternyata juga disertai peningkatan IL-1 dan TNFa. Efek inflamasi ternyata tidak murni dari IL-6 saja. Apalagi dalam studi lain tentang myokine IL-6 yang diproduksi otot saat aktifitas ternyata memiliki efek sebaliknya yaitu anti inflamasi.

Beberapa kemungkinan mekanisme hubungan penuaan dengan atrofi otot telah coba dijelaskan, tetapi bagaimana mekanisme pastinya belum diketahui. Hubungan penuaan dengan atrofi otot merupakan proses multifaktoral meliputi aktifitas fisik, asupan nutrisi, stres oksidatif, dan perubahan hormonal. Banyak studi gagal membuktikan perubahan umur dengan regulasi negatif seperti myostatin, *antrophil gene-1* (antrogen 1). Latihan resistensi ditambah suplementasi asam amino efektif sebagai kandidat pencegahan kelemahan dan atropsi otot rangka. Sarkopenia telah banyak diuji coba dengan terapi asam amino esensial terutama leusin. Beberapa perkembangan terapi farmakologis baru akan ditemukan seperti dibawah ini (Sakuma dan Yamaguchi, 2012).



Gambar 8. 2 Sinyal Myostatin melalui heterodimer ActRIIB-ALK4 / 5 mengaktifkan Smad2 / 3 dengan pemblokiran MyoD transactivation dalam loop umpan balik autoregulasi (Sakuma dan Yamaguchi, 2012)

1. Myostatin inhibition

Myostatin pertama ditemukan saat melakukan pemisahan terhadap transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan jenis terbaru. Myostatin bekerja sebagai regulator negatif pertumbuhan otot. Studi menunjukkan bahwa *myostatin inhibitions* mengakibatkan terjadinya hipertropi masif pada hewan coba. Obat yang bekerja menghambat sinyal ikatan myostatin melalui ikatan kompleks dengan *aktivin IIA/B receptor* juga dapat digunakan. Myostatin terikat lebih kuat dengan ActR IIB nanti akan membentuk kompleks dengan *receptor tipe I*

surface 2, juga dengan *activin receptor like kinase* ALK4/ActRIB atau ALK5, yang akan memicu fosforilasi dari receptor Smad dan faktor transkripsi Smad 2/3 akan mengalami translokasi dan memodulasi transkripsi gen nuklear seperti MyoD melalui *TGF- β -like mechanism*. Selain itu myostatin mengganggu kerja GH di otot sehingga memudahkan terjadinya atrofi dan sarkopenia. Pemberian follistatin (*myostatin antagonist*) akan dapat meningkatkan sintesis protein di otot dan meningkatkan massa otot. Terapi ini sangat potensial untuk sarkopenia tetapi masih perlu penelitian lebih lanjut.

2. *Ursolic acid*

Ursolic acid dapat meningkatkan massa otot melalui penghambatan ekspresi gen atrofi otot. Kunkel, dkk (2011) menemukan pemberian *ursolic acid* pada tikus uji coba dapat menurunkan kadar Antrogin-1 dan MuRF, mRNA yang terhubung dengan penurunan kejadian atrofi otot. *Ursolic acid* juga dapat merangsang peningkatan reseptor IGF-1 dan insulin. Dibutuhkan studi lanjutan untuk membuktikan suplementasi *ursolic acid* menghambat terjadinya sarkopenia.

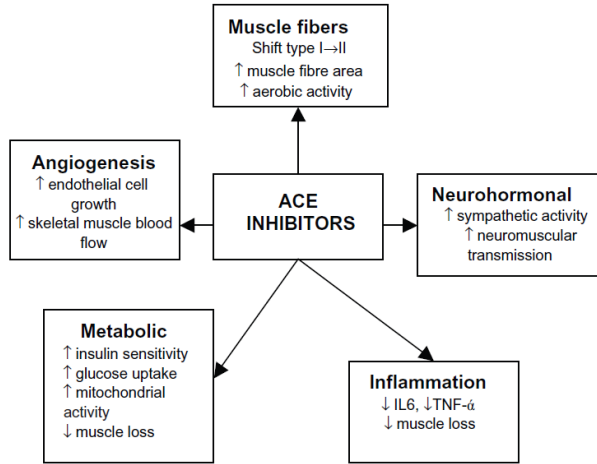
3. *Eicosapentaenoic acid* (EPA)

EPA adalah omega 3 yang memberi efek anti inflamasi yang merupakan desintesis dari penyerapan asam a-

linolenic dari asupan minyak ikan, hati, dan salmon. EPA menunjukkan penghambat transkripsi proinflamasi NF- κ B (*Nuclear factor kappa B*), menurunkan produksi TNF- α oleh makrofag dan dapat mencegah kerusakan otot dari pengaruh TNF- α . Beberapa studi menyarankan pemberian omega 3 suplemantasi untuk mencegah sarkopenia.

4. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*

Terapi menggunakan ACE inhibitor sudah lama diketahui dapat sebagai prevensi primer maupun sekunder kejadian kardiovaskular maupun stroke. Terapi ACE-inhibitor saat ini terjadi bermanfaat juga untuk muskuloskletaal. Mekanisme efek menguntungkan dari ACE-inhibitor pada muskuloskletal melalui beberapa mekanisme seperti efek anti inflamasi, efek perbaikan fungsi endotel dan angiogenesis sehingga memperbaiki sirkulasi otot (Gambar 8.3)



Gambar 8. 3 Efek ACE-inhibitor pada muskulosketaal (Giresi, dkk., 2005)

ACE inhibitor memiliki pleiotropik yang dapat memperbaiki fungsi otot melalui perbaikan fungsi endotel, fungsi metabolik, efek anti inflamasi dan agiogenesis sehingga memperbaiki aliran darah otot. ACEI juga memiliki efek meningkatkan jumlah mitokondria dan kadar IGF 1 yang sangat membantu melawan sarkopenia. Studi observasi menunjukkan bahwa penggunaan ACE inhibitor jangka panjang berhubungan dengan rendahnya penurunan kekuatan otot dan kecepatan berjalan. ACE inhibitor memperbaiki kemampuan exercese baik pada usia maupun lanjut usia. Masih sedikit studi yang dilakukan untuk mengetahui efek ACE inhibitor pada muskulosketal sehingga diperlukan studi yang lebih

banyak dan besar untuk dapat membuktikan efek yang sangat menjanjikan seperti terlihat pada mekanisme diatas.

5. Proteasome inhibitor

Pada beberapa kondisi seperti kanker, diabetes, degenerasi, uremia, sepsis, dan *fasting*. Otot skeletal mengalami atrofi akibat terjadi degradasi dari protein myofibrilar melalui jalur ubiquitin proteasome. Awal induksi dimulai pada *muscle specific E3 ubiquitinligases atrogin-1* dan MuRF1. Aktifitas sistem ubiquitin-proteasome memiliki peran terhadap kejadian sarkopenia. Beberapa bahan kimia yang dapat menghambat aktifitas proteasome seperti *aldehydes*, *epoxyketone*, *boronic acids*, dan *vinyl sulfone*. Velcade adalah salah satu contoh *boronic acid proteasome inhibitor* yang bekerja menghambat kompleks *proteasome* tanpa berefek langsung terhadap *ubiquitination*. Penggunaan velcade juga dapat menyebabkan upregulasi dari MyoD (*myogenic differentiating modulars*) dan Myf-5.

6. Cyclophilin inhibitor (Debio-25)

Adanya Ca^{2+} overload akan menyebabkan nekrosis seluler akibat pembukaan secara langsung dari *mitrokondria permeability transition (MPT)* yang buruk. *Cyclophilin D* adalah mitokondrial matrix *prolyl cis-trans isomerase* yang secara langsung memegang peran

dalam regulasi kalsium, ROS MPT, dan nekrosis seluler. Studi pada tikus menunjukkan pemberian Debio-25 dapat menurunkan kadar *creatin kinase* darah dan memperbaiki kekuatan tangan setelah 6 minggu terapi.

7. PGC-1 α

Meskipun mekanisme retriksi kalori 30-40% dapat memperlambat proses penuaan belum sepenuhnya dipahami. Beberapa studi menyatakan CR menurunkan jumlah mitokondria yang abnormal, ROS, serta melawan efek sinyal proapoptosis otot skeletal. PGC-1 α adalah pemegang peran penting dan utama dalam mengontrol fungsi mitokondria. PGC-1 α jumlahnya menurun seiring dengan penuaan. Tetapi studi lain menyatakan bahwa PGC-1 α tidak hanya mengontrol biogenesis mitokondria dan oksidasi myofibers tetapi juga vaskularisasi.

8. Statin

Statin dapat mencegah sarkopenia dengan cara mengurangi peradangan. Selain itu statin memiliki efek meningkatkan fungsi endotel melalui pelepasan oksida nitrat, sehingga mencegah atrofi otot. Penggunaan statin terhadap fungsi endotel termasuk efek anti-oksidasi dan anti-inflamasi, modulasi aktivasi sistem kekebalan dan stabilisasi plak aterosklerosis, menurunnya aktivasi platelet, dan proliferasi sel otot polos vaskular yang melalui mediasi sitokin. Selain itu

statin memiliki efek menurunkan toleransi latihan aerobik yang disebabkan oleh gangguan fungsi mitokondria. Saat ini penggunaan statin pada sarkopenia masih terbatas. Hal ini dikarenakan pada beberapa studi menunjukkan pengobatan dengan statin berkaitan dengan penurunan yang lebih besar dari kekuatan otot dan meningkatnya risiko jatuh.

9. Kreatin

Penggunaan kreatin sebagai pengobatan sarkopenia masih kontroversi karena beberapa penelitian mendapatkan hasil yang berbeda. Pada suatu studi menunjukkan hasil pada lanjut usia yang mengkonsumsi suplemen kreatin diikuti dengan latihan ketahanan mengalami peningkatan massa dan kekuatan otot. Namun penelitian lain menunjukkan hasil yang berlawanan, dimana suplementasi creatine tidak mempengaruhi massa dan kekuatan otot (Martone, dkk., 2015).

Sarkopenia memang sangat multifaktorial berhubungan dengan berbagai mediator molekuler yang berpengaruh pada ukuran serat otot, homeostatis, mitokondria, dan apoptosis. Berbagai mekanisme ini dapat dijadikan sebagai target pengobatan dimasa mendatang. Latihan resisten dikombinasi dengan suplementasi asam amino merupakan usaha terapi terbaik untuk mencegah

sarkopenia. Myostatin inhibitor merupakan strategi pengobatan sudah dilakukan uji phase I/II untuk *muscle wasting dystrophy* tetapi belum dicoba untuk mencegah sarkopenia. EPA dan *ursolic acid* juga juga bekerja efektif tetapi masih pada tahap uji coba pada *muscular dystrophy* dan *cachexia muscle* pada keganasan. Terapi dengan proteasome inhibitor dan antioksidan belum dapat membuktikan hasil yang positif untuk terapi sarkopenia. Latihan fisik mampu mengaktifasi PGC-1 α merupakan target strategis untuk terapi dimasa mendatang (Sakuma dan Yamaguchi, 2012). Semoga dimasa mendatang dapat ditemukan terapi farmakologi yang tepat disamping tetap melakukan upaya berperilaku pola hidup sehat terutama latihan fisik dan nutrisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahima, R. S. and Park, H. (2015) 'Review Article Connecting Myokines and Metabolism', *Endocrinology and Metabolism*, 30(3), pp. 235–245.
- Akerstrom, T. *et al.* (2005) 'Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle.', *The Journal of physiology*, 563(Pt 2), pp. 507–516. doi: 10.1113/jphysiol.2004.077610.
- Arnold, A., Egger, A. and Handschin, C. (2011) 'PGC-1 α and Myokines in the Aging Muscle – A Mini-Review', *Gerontology*, 57(1), pp. 37–43. doi: 10.1159/000281883.
- Aryana, I. G. P. S., Hapsari, A. A. A. R. and Kuswardhani, R. A. T. (2018) 'Myokine Regulation as Marker of Sarcopenia in Elderly', *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 2(2), p. 38. doi: 10.21705/mcbs.v2i2.32.
- Aryana, S. and Kuswardhani, R. T. (2018) 'Controversion on antioxidant administration in elderly', *MOJ Yoga & Physical Thrapy*, 3(2), pp. 49–52. doi: 10.15406/mojypt.2018.03.00043.
- Badan Pusat Statistik (2018) *Statistik Penduduk Lanjut Usia 2017*. Jakarta.
- Baumgartner, R. N. *et al.* (1998) 'Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico', *American Journal of Epidemiology*, 147(8), pp. 755–763. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
- Belizário, J. E. *et al.* (2016) 'Skeletal muscle wasting and renewal : a pivotal role of myokine IL - 6', *SpringerPlus*. Springer International Publishing, 5, p. 619. doi: 10.1186/s40064-016-2197-2.
- Benton, M. J., Whyte, M. D. and Dyal, B. W. (2011) 'Sarcopenic obesity: strategies for management.', *The American journal of nursing*, 111(12), pp. 38-44–6. doi: 10.1097/01.NAJ.0000408184.21770.98.
- Bergen, H. R. *et al.* (2015) 'Myostatin as a mediator of

- sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: Insights using a new mass spectrometry-based assay', *Skeletal Muscle*, 5(1). doi: 10.1186/s13395-015-0047-5.
- Boss, G. R. and Seegmiller, J. E. (1981) 'Age-related physiological changes and their clinical significance.', *The Western journal of medicine*, 135(6), pp. 434–40. doi: 10.1177/0256090920040202.
- Brandt, C. and Pedersen, B. K. (2010) 'The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, pp. 1–6. doi: 10.1155/2010/520258.
- Broholm, C. *et al.* (2008) 'Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle', *The Journal of physiology*, 586(8), pp. 2195–2201. doi: 10.1113/jphysiol.2007.149781.
- Broholm, C. and Pedersen, B. K. (2010) 'Leukaemia inhibitory factor - An exercise-induced myokine', *Exercise Immunology Review*, 16, pp. 77–85.
- Burks, T. N. *et al.* (2011) 'Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia', *Science Translational Medicine*, 3(82). doi: 10.1126/scitranslmed.3002227.
- Burton, L. A. and Sumukadas, D. (2010) 'Optimal management of sarcopenia.', *Clinical interventions in aging*, 5, pp. 217–228. doi: 10.2147/CIA.S11473.
- Camporez, J.-P. G. *et al.* (2016) 'Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(8), pp. 2212–2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
- Carey, A. L. *et al.* (2006) 'Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase', *Diabetes*, 55(10), pp. 2688–2697. doi: 10.2337/db05-1404.
- Chen, L. K. *et al.* (2014) 'Sarcopenia in Asia: Consensus report

- of the Asian working group for sarcopenia', *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(2), pp. 95–101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- Chen, N. *et al.* (2015) 'Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: An updated narrative review', *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 32(1), pp. 51–59. doi: 10.1002/dmrr.2660.
- Chen, X., Mao, G. and Leng, S. X. (2014) 'Frailty syndrome: An overview', *Clinical Interventions in Aging*, pp. 433–441. doi: 10.2147/CIA.S45300.
- Clegg, A. *et al.* (2013) 'Frailty in elderly people', in *The Lancet*, pp. 752–762. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- Evenhuis, H. M. *et al.* (2012) 'Frailty and Disability in Older Adults with Intellectual Disabilities: Results from the Healthy Ageing and Intellectual Disability Study', *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(5), pp. 934–938. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03925.x.
- Fabbro, E. Del, Dalal, S. and Bruera, E. (2006) 'Symptom Control in Palliative Care—Part II: Cachexia/Anorexia and Fatigue', *Journal of Palliative Medicine*, 9(2), pp. 409–421. doi: 10.1089/jpm.2006.9.409.
- Fan, J. *et al.* (2016) 'MicroRNA-regulated proinflammatory cytokines in sarcopenia', *Mediators of Inflammation*. doi: 10.1155/2016/1438686.
- Febbraio, M. a and Pedersen, B. (2002) 'Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles', *The FASEB Journal*, 16(11), pp. 1335–1347. doi: 10.1096/fj.01-0876rev.
- Fedarko, N. S. (2011) 'The Biology of Aging and Frailty', *Clinics in Geriatric Medicine*, pp. 27–37. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.006.
- Fried, L. P., Walston, J. D. and Ferrucci, L. (2009) 'Frailty', in *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th edn. New York: Mc Graw Hill, pp. 631–45.
- Frydelund-Larsen, L. *et al.* (2007) 'Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle', *Experimental Physiology*, 92(1), pp. 233–240. doi: 10.1113/expphysiol.2006.034769.

- Fryer, L. G. D. *et al.* (2002) 'Characterization of the role of the AMP-activated protein kinase in the stimulation of glucose transport in skeletal muscle cells.', *The Biochemical journal*, 363(Pt 1), pp. 167–174.
- Gao, L. *et al.* (2015) 'Prevalence of Sarcopenia and Associated Factors in Chinese Community-Dwelling Elderly: Comparison Between Rural and Urban Areas', *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(11), p. 1003.e1-1003.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2015.07.020.
- Giannoulis, M. G. *et al.* (2012) 'Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones?', *Endocrine Reviews*, 33(3), pp. 314–377. doi: 10.1210/er.2012-1002.
- Giresi, P. G. *et al.* (2005) 'Identification of a molecular signature of sarcopenia', *Physiological Genomics*, 21(2), pp. 253–263. doi: 10.1152/physiolgenomics.00249.2004.
- Hiscock, N. (2004) 'Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity', *The FASEB Journal*. doi: 10.1096/fj.03-1259fje.
- Hojman, P. *et al.* (2009) 'Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia', *Diabetes*, 58(12), pp. 2797–2801. doi: 10.2337/db09-0713.
- Hunt, L. C. *et al.* (2011) 'Alterations in the expression of leukemia inhibitory factor following exercise: comparisons between wild-type and mdx muscles', *PLoS Currents*, 3, p. 1277. doi: <http://doi.org/10.1371/currents>.
- Izumiya, Y. *et al.* (2008) 'FGF21 is an Akt-regulated myokine', *FEBS Lett*, 582(27), pp. 3805–3810. doi: 10.1016/j.febslet.2008.10.021.FGF21.
- Janssen, C. I. F. and Kiliaan, A. J. (2014) 'Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration',

- Progress in Lipid Research*, 53(1), pp. 1–17. doi: 10.1016/j.plipres.2013.10.002.
- Jentoff, A. J. C. *et al.* (2010) 'Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis', *Age and Ageing*, 39(4), pp. 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Kamel, H. K., Maas, D. and Duthie, E. H. (2002) 'Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia', *Drugs and Aging*, 19(11), pp. 865–877. doi: 10.2165/00002512-200219110-00004.
- Kementerian Kesehatan RI (2016) *Infodatin Lanjut Usia (lansia), Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.*
- Kementerian Kesehatan RI (2017) *Analisis Lansia Di Indonesia.* Jakarta.
- Kirkwood, T. B. L. (2008) 'A systematic look at an old problem', *Nature*, 451(7179), pp. 644–647. doi: 10.1038/451644a.
- Krolopp, J. E., Thornton, S. M. and Abbott, M. J. (2016) 'IL-15 Activates the Jak3/STAT3 Signaling Pathway to Mediate Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells', *Frontiers in Physiology*, 7, p. 626.
- Kunkel, S. D. *et al.* (2011) 'mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass', *Cell Metabolism*, 13(6), pp. 627–638. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.020.
- Lange, J. and Grossman, S. (2010) 'Theories of Aging', in *Gerontological Nursing: Competencies for Care*. 2nd edn. Burlington: Jones & Bartlett Learning, pp. 41–65. Available at: http://samples.jbpub.com/9781284104479/Chapter_3.pdf.
- Langley, B. *et al.* (2002) 'Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression', *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), pp. 49831–49840. doi: 10.1074/jbc.M204291200.
- Limpawattana, P., Kotruchin, P. and Pongchaiyakul, C. (2015) 'Sarcopenia in Asia', *Osteoporosis and*

- Sarcopenia*, 1(2), pp. 92–97. doi: 10.1016/j.afos.2015.10.001.
- Manini, T. M. and Clark, B. C. (2012) 'Dynapenia and Aging: An Update', *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, 67A(1), pp. 28–40. doi: 10.1093/gerona/glr010.
- Martone, A. *et al.* (2015) 'Treating Sarcopenia in Older and Oldest Old', *Current Pharmaceutical Design*, 21(13), pp. 1715–1722. doi: 10.2174/1381612821666150130122032.
- Marzetti, E. *et al.* (2009) 'Changes in IL-15 expression and death-receptor apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle with aging and life-long calorie restriction', *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(4), pp. 272–280. doi: 10.1016/j.mad.2008.12.008.
- Matthews, V. B. *et al.* (2009) 'Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase', *Diabetologia*, 52(7), pp. 1409–1418. doi: 10.1007/s00125-009-1364-1.
- Melton, L. J., Khosla, S. and Riggs, B. L. (2000) 'Epidemiology of sarcopenia.', *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 75 Suppl(1), pp. S10-NaN-S13. doi: 10.1016/j.cger.2011.03.004.
- Millward, D. J. *et al.* (2002) 'Efficiency of utilization of wheat and milk protein in healthy adults and apparent lysine requirements determined by a single-meal [1-¹³C]leucine balance protocol', *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(6), pp. 1326–1334.
- Mirkin, B. and Weinberger, M. B. (2001) 'The demography of population ageing', *United Nations Population Bulletin*, 42(43), pp. 41–48. Available at: http://www.un.org/esa/population/publications/bulletin42_43/weinbergermirkin.pdf.
- Morley, J. E. (2009) 'Vitamin D Redux', *Journal of the American Medical Directors Association*, pp. 591–592. doi: 10.1016/j.jamda.2009.08.013.

- Morley, J. E., Thomas, D. R. and Wilson, M.-M. G. (2006) 'Cachexia: pathophysiology and clinical relevance.', *The American journal of clinical nutrition*, 83(4), pp. 735–43. doi: 10.1080/09585199200000155.
- Muscaritoli, M. *et al.* (2010) 'Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"', *Clinical Nutrition*, 29(2), pp. 154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004.
- Narici, M. V., Maffulli, N. and Maganaris, C. N. (2008) 'Ageing of human muscles and tendons', *Disability and Rehabilitation*, 30(20–22), pp. 1548–1554. doi: 10.1080/09638280701831058.
- Nie, J. and Helene Sage, E. (2009) 'SPARC inhibits adipogenesis By its enhancement of β -catenin signaling', *Journal of Biological Chemistry*, 284(2), pp. 1279–1290. doi: 10.1074/jbc.M808285200.
- Nielsen, A. R. *et al.* (2008) 'Association between Interleukin-15 and Obesity : Interleukin-15 as a Potential Regulator of Fat Mass', 93(November), pp. 4486–4493. doi: 10.1210/jc.2007-2561.
- Nielsen, A. R. and Pedersen, B. K. (2007) 'The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6 , IL-8 , and IL-15', *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 32(5), pp. 833–839. doi: 10.1139/H07-054.
- Norton, L. E. and Layman, D. K. (2006) 'Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise.', *The Journal of nutrition*, 136, p. 533S–537S. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.12.019.
- ONU (2015) 'World population, ageing', *Suggested citation: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Ageing, United Nat((ST/ESA/SER.A/390), p. 164. doi: ST/ESA/SER.A/390.*
- Ouchi, N. *et al.* (2008) 'Follistatin-like 1 , a Secreted Muscle Protein , Promotes Endothelial Cell Function and Revascularization in Ischemic Tissue through a Nitric-

- oxide Synthase-dependent Mechanism', *The Journal of biological chemistry*, 283(47), pp. 32802–32811. doi: 10.1074/jbc.M803440200.
- Paddon-jones, D. *et al.* (2008) 'Role of Dietary Protein in The Sarcopenia of Aging', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87, pp. 1562–1566.
- Park, D. C. and Yeo, S. G. (2013) 'Aging', *Korean Journal of Audiology*, 17(2), pp. 39–44. doi: 10.7874/kja.2013.17.2.39.
- Pedersen, B. (2006) 'No TitleThe anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control', *Essays in Biochemistry*, 40, pp. 105–117.
- Pedersen, B. K. *et al.* (2007) 'Role of myokines in exercise and metabolism', *Journal of Applied Physiology*, 103(3), pp. 1093–1098. doi: 10.1152/jappphysiol.00080.2007.
- Pedersen, B. K. (2009) 'The diseasome of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk', *Journal of Physiology*, pp. 5559–5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
- Pedersen, B. K. (2009a) 'The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle – fat cross talk', *The Journal of physiology*, 587(3), pp. 5559–5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
- Pedersen, B. K. (2009b) 'The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle – fat cross talk', 23, pp. 5559–5568. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
- Perry, H. M. *et al.* (2000) 'Testosterone and leptin in older African-American men: Relationship to age, strength, function, and season', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(8), pp. 1085–1091. doi: 10.1053/meta.2000.7710.
- Pongchaiyakul, C. *et al.* (2013) 'Prevalence of sarcopenia and associated factors among Thai population', *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 31(3), pp. 346–350. doi: 10.1007/s00774-013-0422-4.
- Potthoff, M. J. *et al.* (2009) 'FGF21 induces PGC-1 and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response', *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences, 106(26), pp. 10853–10858. doi: 10.1073/pnas.0904187106.
- Pratesi, A., Tarantini, F. and Bari, M. Di (2013) 'Skeletal muscle : an endocrine organ', *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 10(1), pp. 11–14.
- Puts, M. T. E. et al. (2005) 'Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty', *Clinical Endocrinology*, 63(4), pp. 403–411. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x.
- Quinn, L. S., Haugk, K. L. and Grabstein, K. H. (1995) 'Interleukin-15: A novel anabolic cytokine for skeletal muscle', *Endocrinology*, 136(8), pp. 3669–3672. doi: 10.1210/endo.136.8.7628408.
- Robertson, R. G. and Montagnini, M. (2004) 'Geriatric failure to thrive', *American Family Physician*, 70(2), pp. 343–350.
- Rodríguez-Mañás, L. et al. (2013) 'Searching for an operational definition of frailty: A delphi method based consensus statement. the frailty operative definition-consensus conference project', *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(1), pp. 62–67. doi: 10.1093/gerona/gls119.
- Roubenoff, R. (1999) 'The Pathophysiology of Wasting in the Elderly', *The Journal of Nutrition*, 129(1), p. 256S–259S. doi: 10.1093/jn/129.1.256S.
- Ruderman, N. B. et al. (2006) 'Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase: Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome', *Diabetes*. doi: 10.2337/db06-S007.
- Sakuma, K. and Yamaguchi, A. (2012) 'Novel intriguing strategies attenuating to sarcopenia', *Journal of Aging Research*, 2012. doi: 10.1155/2012/251217.
- Sartori, R. et al. (2009) 'Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood.', *American journal of physiology. Cell physiology*, 296(6), pp. C1248-57. doi: 10.1152/ajpcell.00104.2009.
- Schnyder, S. and Handschin, C. (2015) 'Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise',

- Bone, 80, pp. 115–125. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.008.
- Setiati, S. (2013) 'Geriatric Medicine , Sarkopenia , Frailty dan Kualitas Hidup Pasien Usia Lanjut : Tantangan Masa Depan Pendidikan , Penelitian dan Pelayanan Kedokteran di Indonesia *'.
Setiati, S. and Rizka, A. (2004a) 'Kerapuhan Dan Sindrom Gagal Pulih', in *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. III. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, pp. 3725–3729.
- Setiati, S. and Rizka, A. (2004b) 'Sarkopenia', in *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. III. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, pp. 3717–3724.
- Seto, E. et al. (2015) 'Diagnostic test of a scoring system for frailty syndrome in the elderly according to Cardiovascular Health Study of Osteoporotic Fracture and Comprehensive Geriatric Assessment based Frailty Index Compared with Frailty Index 40 Items.', *Acta medica Indonesiana*, 47(3), pp. 183–187.
- Sharma, M. et al. (2015) 'Myostatin: Expanding Horizons', *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 67, pp. 589–600.
- Shin, M. J., Jeon, Y. K. and Kim, I. J. (2018) 'Testosterone and Sarcopenia', *The World Journal of Men's Health*, 36(3), pp. 192–198. doi: 10.5534/wjmh.180001.
- Simopoulos, A. P. (2006) 'Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 60(9), pp. 502–507. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.080.
- Siriatt, V. et al. (2006) 'Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia', *Journal of Cellular Physiology*, 209(3), pp. 866–873. doi: 10.1002/jcp.20778.
- So, B. et al. (2014) 'Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases', *Integrative medicine research*. Korea Institute of Oriental Medicine, 3(4), pp. 172–179.
- Steensberg, A. et al. (2000) 'Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6', *Journal of Physiology*, 529(1), pp. 237–242. doi:

- 10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.
- Steensberg, A. *et al.* (2003) 'IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans', *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*, 285(2), pp. E433–E437. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2003.
- Thompson, D. D. (2007) 'Aging and sarcopenia.', *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 7(4), pp. 344–345. doi: 10.1152/jappphysiol.00347.2003.
- Tocchi, C. *et al.* (2014) 'Development of a Frailty Measure for Older Adults: The Frailty Index for Elders', *Journal of Nursing Measurement*, 22(2), pp. 223–240. doi: 10.1891/1061-3749.22.2.223.
- Trendelenburg, A. U. *et al.* (2009) 'Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size', *AJP: Cell Physiology*, 296(6), pp. C1258–C1270. doi: 10.1152/ajpcell.00105.2009.
- Veldhuis, J. D. *et al.* (2001) 'Interactive regulation of postmenopausal growth hormone insulin-like growth factor axis by estrogen and growth hormone-releasing peptide-2', *Endocrine*, 14(1), pp. 45–62.
- Vitriana *et al.* (2016) 'Prevalensi Sarkopenia pada Lansia di Komunitas (Community Dwelling) berdasarkan Dua Nilai Cut-off Parameter Diagnosis', *Majalah Kedokteran Bandung*, 48(3), pp. 164–170. doi: 10.15395/mkb.v48n3.417.
- Volpi, E. *et al.* (2013) 'Is the Optimal Level of Protein Intake for Older Adults Greater Than the Recommended Dietary Allowance?', 68(6), pp. 677–681. doi: 10.1093/gerona/gls229.
- Waldmann, T. A. (2006) 'The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design', *Nature Reviews Immunology*, 6(8), pp. 595–601. doi: 10.1038/nri1901.
- Wang, C. *et al.* (2009) 'Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males', *International Journal of Andrology*, pp. 1–10. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00924.x.

- White, T. A. and Lebrasseur, K. (2014) 'Myostatin and Sarcopenia: Opportunities and Challenges – A Mini-Review', *Gerontology*, 60(4), pp. 289–293. doi: 10.1159/000356740.
- Whitmer, R. A. *et al.* (2008) 'Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later', *Neurology*, 71(14), pp. 1057–1064. doi: 10.1212/01.wnl.0000306313.89165.ef.
- WHO (2011) *Global health and aging*. In: *World Health Organization. Humanity's aging*. USA.
- Wrann, C. D. *et al.* (2013) 'Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway', *Cell Metabolism*, 18(5), pp. 649–659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
- Wu, I. C. *et al.* (2014) 'Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: A pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments', *Geriatrics and Gerontology International*, 14(SUPPL.1), pp. 52–60. doi: 10.1111/ggi.12193.
- Yang, W. *et al.* (2007) 'Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 β pathway and is antagonized by insulin-like growth factor', *Journal of Biological Chemistry*, 282(6), pp. 3799–3808. doi: 10.1074/jbc.M610185200.
- Yao, X. *et al.* (2011) 'Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults', *Vaccine*, 29(31), pp. 5015–5021. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.077.
- Yu, J. (2015) 'The etiology and exercise implications of sarcopenia in the elderly', *International Journal of Nursing Sciences*. Elsevier Ltd, 2(2), pp. 199–203. doi: 10.1016/j.ijnss.2015.04.010.

ISBN 978-623-97955-8-0 (PDF)



9

786239

795580