

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perubahan Fisiologis Pada Lansia

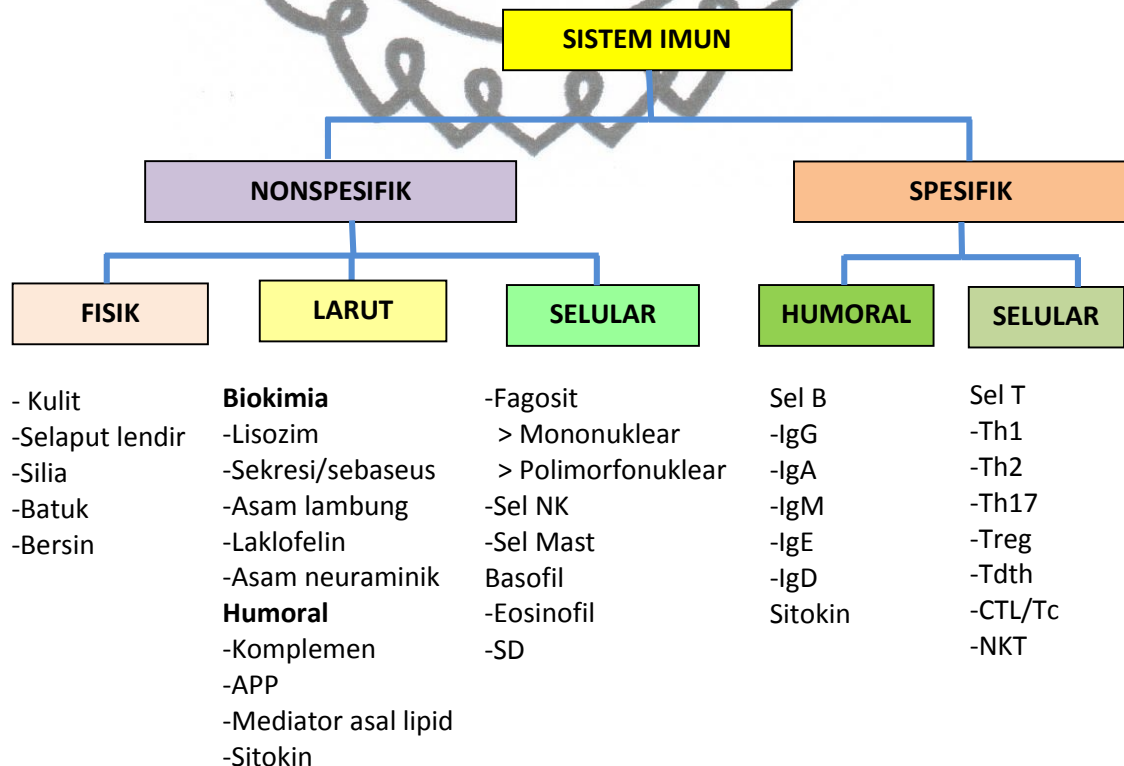
Menua (menjadi tua, *aging*) adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri dan mempertahankan struktur dan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap jejas (termasuk infeksi) dan memperbaiki kerusakan yang diderita. Dengan begitu, manusia secara progresif akan kehilangan daya tahan terhadap infeksi dan akan menumpuk makin banyak distorsi metabolik dan struktural yang disebut sebagai ‘penyakit degeneratif’ yang dapat menyebabkan usia lanjut menghadapi akhir hidup dengan episode terminal yang dramatik seperti stroke, infark miokard, metastasis kanker, dan lain sebagainya. (Darmojo, 2011).

Dalam memberikan pelayanan kesehatan kepada lansia, harus dipahami benar apakah yang terjadi suatu abnormalitas yang disebabkan proses menua (normal) ataukah diakibatkan poses penyakit. Karenanya harus dihindari pemberian pengobatan pada ‘abnormalitas’ yang diakibatkan oleh proses menua normal. Perubahan yang abnormal tersebut dapat disebabkan oleh perubahan anatomik / fisiologik karena proses menua, berbagai penyakit / keadaan patologik sebagai akibat penuaan dan pengaruh psikososial pada fungsi organ. Penurunan anatomik dan fungsional dari organ akan menyebabkan lebih mudah timbulnya penyakit pada organ tersebut. Batas antara penurunan fungsional dan penyakit seringkali tidak nyata, sehingga para ahli lebih suka menyebutnya sebagai perburukan gradual yang manifestasinya pada organ tergantung pada ambang batas tertentu dari organ tersebut dan pada dasarnya tergantung pada derajat kecepatan terjadinya perburukan/deteriorasi dan tingkat tampilan organ yang dibutuhkan. Dapat disimpulkan bahwa petanda penuaan adalah bukan pada tampilan organ atau organisme saat istirahat, akan tetapi bagaimana organ atau organisme tersebut dapat beradaptasi terhadap stres dari luar.

Sebagai contoh, seorang lansia yang menunjukkan nilai gula darah normal pada saat puasa, akan tetapi memiliki nilai yang abnormal tinggi pada pembebanan glukosa. Oleh karena itu penggunaan tes toleransi glukosa perlu mendapatkan interpretasi ulang dan nilai gula darah 2 jam post prandial kurang memberikan arti dibandingkan nilai gula darah puasa. (Martono, 2011).

2.2 Sistem Imun Dan Respons Imun

Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama infeksi. Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun. Reaksi yang dikoordinasi oleh sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respons imun. Sistem imun dapat dibagi menjadi sistem imun alamiah atau non spesifik/ innate dan didapat atau spesifik/adaptif/acquired atau dapat diringkas menjadi sistem imun non spesifik dan spesifik. Kedua sistem ini memiliki kerjasama yang erat dan tidak terpisahkan (Baratawidjaja dan Rengganis, 2012).



Gambar 2.1 Gambaran umum sistem imun
(Baratawidjaja dan Rengganis, 2012)

Mekanisme umum respons imun adaptif/ humoral/ spesifik terdiri atas sistem humoral dan sistem seluler. Pada imunitas humoral, sel B melepas melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Pada imunitas seluler, sel T mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba.

2.3 Sistem Imun Pada Lansia

Proses penuaan menimbulkan abnormalitas pada sistem imun yang berkontribusi pada sebagian besar penyakit akut dan kronik pada usia lanjut. *Imunosenescence* adalah istilah untuk menyebut perubahan pada fungsi imunitas yang berkaitan dengan usia. Tindakan perbaikan sistem imun dapat melengkapi pilihan pengobatan konvensional untuk mengendalikan penyakit usia lanjut atau melawan *imunosenescence*. (Kohut dan Sencina, 2004).

Gen yang mengendalikan reaktivitas imun terletak pada daerah yang disebut *Major Histocompatibility Complex* dan diduga mempengaruhi lamanya rentang hidup maksimal seseorang. Dugaan ini mendukung hipotesis tentang adanya hubungan antara proses penuaan dengan respons imun. Pada usia lanjut, kelenjar timus mulai mengalami involusi. Mengingat kelenjar timus memegang peranan yang sangat penting dalam perkembangan sistem imun, terutama derajat aktivitas sel T. Perubahan pasti pada sistem imun berhubungan dengan usia, dapat dilihat dari kemampuan sel imun untuk memberi respons yang cepat dan efektif terhadap adanya antigen, melalui mekanisme proliferasi sel. Keadaan lain yang terjadi berupa ketidakmampuan secara akurat dan efisien untuk memperbaiki DNA seperti mutasi, menetralkan radikal bebas dalam tubuh dan aktivitas beberapa enzim menurun bersama proses penuaan. (Hadisaputro dan Wibisono, 2011)

Pada usia lanjut dijumpai naiknya insiden dari berbagai penyakit, khususnya penyakit infeksi. Diantara seluruh kematian pada usia lanjut, 30% disebabkan karena infeksi. Perubahan pertama yang terjadi pada sawar sistem imun adalah akibat perubahan anatomis dan fungsi organ yang

bertanggung jawab terhadap meningkatnya kepekaan terhadap infeksi. Permukaan mukosa, kulit, sel silia, air mata, pH cairan lambung, aktivitas mekanik seperti bernapas dan batuk, semuanya penting sebagai sawar terhadap infeksi. Meningkatnya usia menyebabkan sekresi mukus lambat, angka klirens dan jumlah mukus total di paru berkurang, sekresi kelenjar keringat berkurang, kulit cenderung kering, pH cairan lambung meningkat dan hal itu menyebabkan kolonisasi meningkat karena tubuh tidak efisien menghilangkan bakteri dan virus. Pengaruh usia pada sistem imun, erat kaitannya dengan perubahan sistem imun pada penuaan :

1. Kelenjar Timus

Kelenjar timus akan mengecil pada proses penuaan, pada usia 45-50 tahun jaringannya tinggal 5-10% saja. Kelenjar timus adalah kelenjar hormon sekaligus tempat diferensiasi sel limfosit T sampai menjadi sel imunokompeten. Kelenjar timus tidak hanya sebagai organ diferensiasi saja, tetapi juga organ endokrin yang mengeluarkan faktor timik (FTS), timopoetin (TP5), enzim resisten varian (TM4) dan timosin (TH). Sel T progenitor dari sumsum tulang akan menuju kelenjar timus dan dipengaruhi hormon timosin, menjadi dewasa dan dilepaskan ke peredaran darah sekitar 5%. Karena penuaan, kemampuan kelenjar timus untuk mendewasakan sel limfosit T juga terganggu.

2. Perubahan imunitas seluler

Imunitas seluler tergantung pada integritas fungsional limfosit T. Manifestasi yang nyata imunitas seluler adalah reaksi hipersensitivitas tipe lambat dan penolakan jaringan asing. Perubahan respons imun seluler pada usia lanjut mungkin disebabkan oleh perubahan terhadap antigennya atau kehilangan kenangan imunologiknya. Keterlambatan membentuk limfosit T sitotoksik akan mengganggu respons imun terhadap infeksi. Penurunan respons imun seluler sebagian disebabkan oleh kegagalan sel T dalam menghasilkan interleukin-2.

3. Sitokin

Pada proses penuaan terjadi gangguan pada produksi sitokin dan tidak efektifnya ekspresi dari reseptor IL-2 serta afinitas ikatannya dengan reseptor menurun. IL-2 merupakan limfokin yang bersifat mitogenik. Sedangkan IL-4, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* meningkat secara bermakna pada usia lanjut, akan tetapi aktivitas sel NK rendah yang berhubungan dengan rendahnya kadar IL-2 akibat menurunnya fraksi sel Th. Tidak ada perubahan yang konsisten pada sitokin selain IL-2 berhubungan dengan proses penuaan (Hadisaputro dan Wibisono, 2011).

Immunosenescence dijelaskan sebagai faktor risiko meningkatnya kemungkinan infeksi baik bakterial maupun viral, sama tingginya dengan angka penyakit autoimun dan atau kondisi inflamasi yang berhubungan dengan penuaan. Infeksi seringkali menjadi lebih berat pada lansia, dan terkadang memberikan gejala yang unik. *Immunosenescence* juga dapat meningkatkan risiko beberapa macam kanker, tetapi beberapa penelitian juga menunjukkan pada usia 90 tahun ke atas menjadi lebih tahan terhadap kanker. Inflamasi pada lansia dapat disebabkan oleh gangguan pada sintesis plasma protein atau adanya ekspresi dari sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF. Beberapa intervensi dianjurkan untuk melawan *immunosenescence* termasuk *exercise* (terapi latihan), vaksinasi, restriksi kalori, suplementasi herbal termasuk antioksidan dan vitamin E, serta manipulasi hormon. Saat ini, kecuali *exercise*, yang paling banyak dipelajari adalah vaksinasi, biasanya untuk pencegahan influenza atau pneumonia. (Kohut dan Sencina, 2004).

Immunosenescence juga disebutkan sebagai suatu ketidakseimbangan antara mekanisme inflamasi dan anti-inflamasi yang didefinisikan sebagai *inflammaging*. *Inflammaging* terjadi akibat stimulasi kronik antigen yang terjadi sepanjang usia dan terjadi stres

oksidatif yang berpengaruh pada produksi radikal bebas oksigen dan produk toksik. (Ventura *et al.*, 2017).

Defisiensi imun pada subjek normal usia lanjut bisa ditandai dengan berbagai parameter seperti yang tercantum pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Defisiensi imun pada subyek normal usia lanjut

Neutrofil

Penurunan fagositosis

Penurunan aktifitas mikrobisidal

Imunitas selular

Sel CD3⁺ menurun

Subset sel Th2 meningkat dan Th 1 menurun

Proliferasi limfosit menurun

Produksi sitokin pro inflamasi meningkat

Imunitas humoral

Autoantibodi meningkat

Respons imun primer menurun

Sel NK

Persentase meningkat

Aktivitas sitotoksik menurun

Tabel 2.1 Defisiensi imun pada subjek normal lanjut usia (Baratawidjaja dan Rengganis, 2012)

2.4 Faktor Yang Mempengaruhi Fungsi Imunitas

Ketahanan terhadap infeksi sangat dipengaruhi oleh efektivitas dari sistem imun untuk memproteksi pejamu melawan organisme patogen. Fungsi imun dipengaruhi faktor genetik maupun lingkungan, selain itu juga dipengaruhi berbagai faktor seperti yang terlihat pada Gambar 2.2.

1. Umur

Umur merupakan faktor penting pada ketahanan terhadap infeksi. Antigen spesifik imunitas seluler dan humoral merupakan sentral dari respons imun yang didapat pada manusia dewasa. Sebaliknya, pada usia

yang sangat muda, peran sentral ada pada imunitas bawaan. Pada usia lanjut, digambarkan sebagai suatu terjadinya disregulasi yang progresif daripada penurunan fungsi imun. Meskipun yang terlihat adalah sejumlah penurunan respons imun, selain karena proses penuaan juga terkait pada status gizi yang buruk atau karena adanya suatu penyakit yang tidak nampak secara klinis. Aktivitas thymus sebagai organ esensial untuk memproduksi sel T memang menurun sejalan dengan usia, dimulai dari dekade ketiga, dimana mekanisme yang mendasarinya belum sepenuhnya dimengerti.

2. Jenis kelamin

Jenis kelamin juga mempengaruhi fungsi imun. Pada wanita hormon estrogen dan progesteron memodulasi fungsi imun dan ini membuat fungsi imun terpengaruh oleh siklus menstruasi maupun kehamilan. Wanita biasanya lebih resisten terhadap infeksi virus dan cenderung lebih besar risikonya terkena penyakit autoimun dibanding laki-laki. Secara umum, estrogen meningkatkan imunitas, sedangkan androgen termasuk testosteron cenderung membuat supresi respons imun, baik humoral maupun seluler.

3. Stres

Stres fisik maupun psikis menghasilkan sinyal neuroendokrin dilepas dari otak dan dapat mempengaruhi fungsi imun. Stres meningkatkan hormon neuroendokrin dalam hal ini glukokortikoid (yaitu kortisol) dan katekolamin (yaitu adrenalin) dan dapat meluas mempengaruhi prolaktin, *growth hormone* dan saraf faktor pertumbuhan. Stres dapat terjadi dalam berbagai bentuk, fisik maupun psikis, akut maupun kronik. Pada stres akut, yang meningkat adalah sekresi SIgA pada saliva, sedangkan stres kronik secara tipikal berkaitan dengan penurunan. Aktivitas sel NK juga meningkat pada waktu stres akut tetapi menurun pada stres kronik. Efek negatif pada stres yang lama pada sistem imun adalah meningkatkan risiko infeksi.

4. Tidur

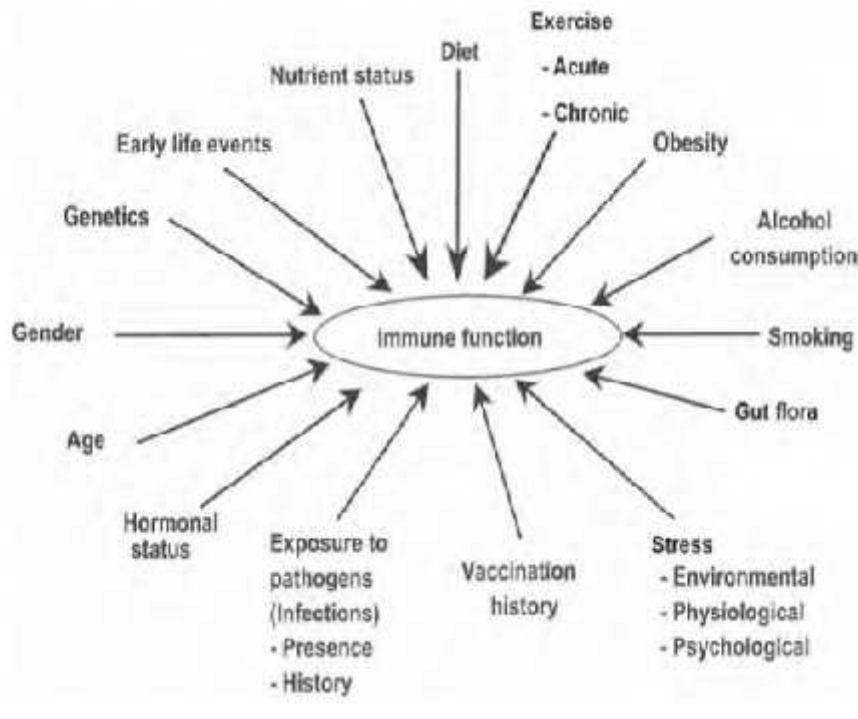
Tidur dan sistem sirkadian memiliki pengaruh yang kuat terhadap proses imunologis. Dasar dari pengaruh tersebut adalah adanya komunikasi dua arah antara saraf pusat dengan sistem imun yang dimediasi oleh neurotransmitter, hormon dan sitokin, seperti inervasi langsung sistem imun oleh susunan saraf otonom. Banyak fungsi imun memperlihatkan peningkatan ritme secara sinkron dengan siklus 24 jam tidur-bangun, merefleksikan aksi sinergistik tidur dan sirkadian sistem pada parameter tersebut. Kualitas tidur yang jelek dan gangguan tidur yang lama menyebabkan suatu respons stres yang memicu produksi sitokin pro inflamasi yang tidak spesifik, yang tergambar baik sebagai *chronic low-grade inflammation* dan juga menyebabkan imunodefisiensi, yang berdampak pada kesehatan.

5. Diet

Sudah banyak diteliti bahwa status nutrisi secara umum dari suatu individu dapat memodulasi fungsi imun. Baik *over-nutrition* yang menyebabkan obesitas dan *under-nutrition* mempengaruhi fungsi imun. Sebagian aspek dari diet habitual termasuk asupan lemak dan protein, multivitamin, suplemen mineral, konsumsi alkohol dan merokok, memberikan dampak yang signifikan pada fungsi imun. Defisiensi dari mikronutrien yang spesifik berkaitan dengan respons imun yang terganggu dan suatu peningkatan risiko terjadinya penyakit infeksi. Jika diberikan suplemen nutrisi yang tepat, akan bermanfaat untuk memperbaiki defisiensi. Yang kurang jelas adalah peningkatan asupan mikronutrien spesifik diatas kadar yang direkomendasikan akan meningkatkan fungsi imun pada seseorang yang sehat. Kelebihan asupan beberapa mikronutrien (seperti vitamin E, besi dan zink) mengganggu fungsi imun dan meningkatkan risiko infeksi.

Penyakit infeksi juga dapat mempengaruhi status beberapa nutrisi yang menyebabkan individu menjadi terjebak pada siklus *under-nutrition*. Status malnutrisi ini juga banyak dialami lansia dan

bayi prematur di negara berkembang, kemudian secara individual dialami pada gangguan makan, alkoholik dan pasien dengan penyakit tertentu. Malnutrisi merupakan penyebab utama dari defisiensi imun yang didapat sebelum adanya HIV dan nutrisi yang jelek juga berkontribusi pada progresi infeksi HIV (Gleeson dan Bosch, 2011).



Gambar 2.2 Faktor yang mempengaruhi fungsi imun
(Gleeson dan Bosch, 2011)

2.5 Psiconeuroimunologi

Perubahan penting dalam studi tentang stres dan kesehatan datang pada tahun 1970-an dengan adanya penemuan bahwa stres dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit infeksi, yang sampai saat itu dianggap ‘murni penyakit fisik’. Penemuan bahwa stres dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi ini terjadi awal 1980-an dengan munculnya sebuah bidang baru dalam penelitian biopsikologis. Bidang ini adalah psiconeuroimunologi yaitu suatu studi tentang interaksi antara faktor psikologis, sistem saraf dan sistem imun. (Pinel, 2012).

Ada dua peristiwa penting yang membantu mengklarifikasi hubungan antara stres dan fungsi kekebalan. Yang pertama adalah studi meta-analisis

oleh Segerstrom dan Miller tahun 2004, yang menemukan bahwa efek stres pada fungsi kekebalan tergantung dari jenis stresornya. Mereka menemukan bahwa stresor akut (singkat), yang berlangsung kurang dari 100 menit, misalnya berbicara di depan umum, lomba atletik atau penampilan musik, sebetulnya menghasilkan perbaikan dalam fungsi kekebalan. Tidak mengejutkan bila perbaikan fungsi kekebalan setelah stres akut terutama terjadi pada kekebalan bawaan yang komponen-komponennya dapat disusun secara cepat. Sebaliknya, stresor kronis (berlangsung lama), misalnya merawat keluarga yang mengalami demensia, cacat tubuh atau lama tidak mempunyai pekerjaan, akan mempengaruhi sistem kekebalan adaptif. Peristiwa kedua adalah penemuan peran kritis yang dimainkan oleh sitokin dalam kekebalan bawaan. Penemuan bahwa pelepasan sitokin dan respons inflamatorik yang diinduksi stres jangka pendek itu membantu tubuh untuk menangkal infeksi; hanya selama stres jangka panjang saja pelepasan sitokin menjadi berkaitan dengan berbagai konsekuensi kesehatan yang adversif. Hal itu menginisiasi sebuah lini penelitian psikoneuroimunologis baru yaitu penelitian yang difokuskan pada interaksi kompleks antara stres dan sistem kekebalan, yang tidak didasari asumsi bahwa semua stres mempengaruhi seluruh aspek fungsi kekebalan secara adversif. Temuan bahwa stres kadang-kadang dapat memiliki efek yang menguntungkan pada kesehatan telah membuat sebagian peneliti menganggap stres memiliki dua tipe yaitu *distres* (stres yang mengurangi kesehatan) dan *eustres* (stres yang meningkatkan kesehatan). Dikotomi ini berguna karena menekankan bahwa efek stres pada kesehatan tidak semuanya negatif. Akan tetapi, penting untuk tidak mengartikan kategori ini secara harfiah. Stres yang sama dapat memiliki efek adversif pada sebagian orang dan memiliki efek menguntungkan pada yang lainnya. Bahkan, pada orang yang sama sekalipun, sebuah pengalaman yang *stressful* dapat menghasilkan efek menguntungkan dan adversif sekaligus. (Glaser-Kiecolt dan Glaser, 2002; Pinel, 2012)

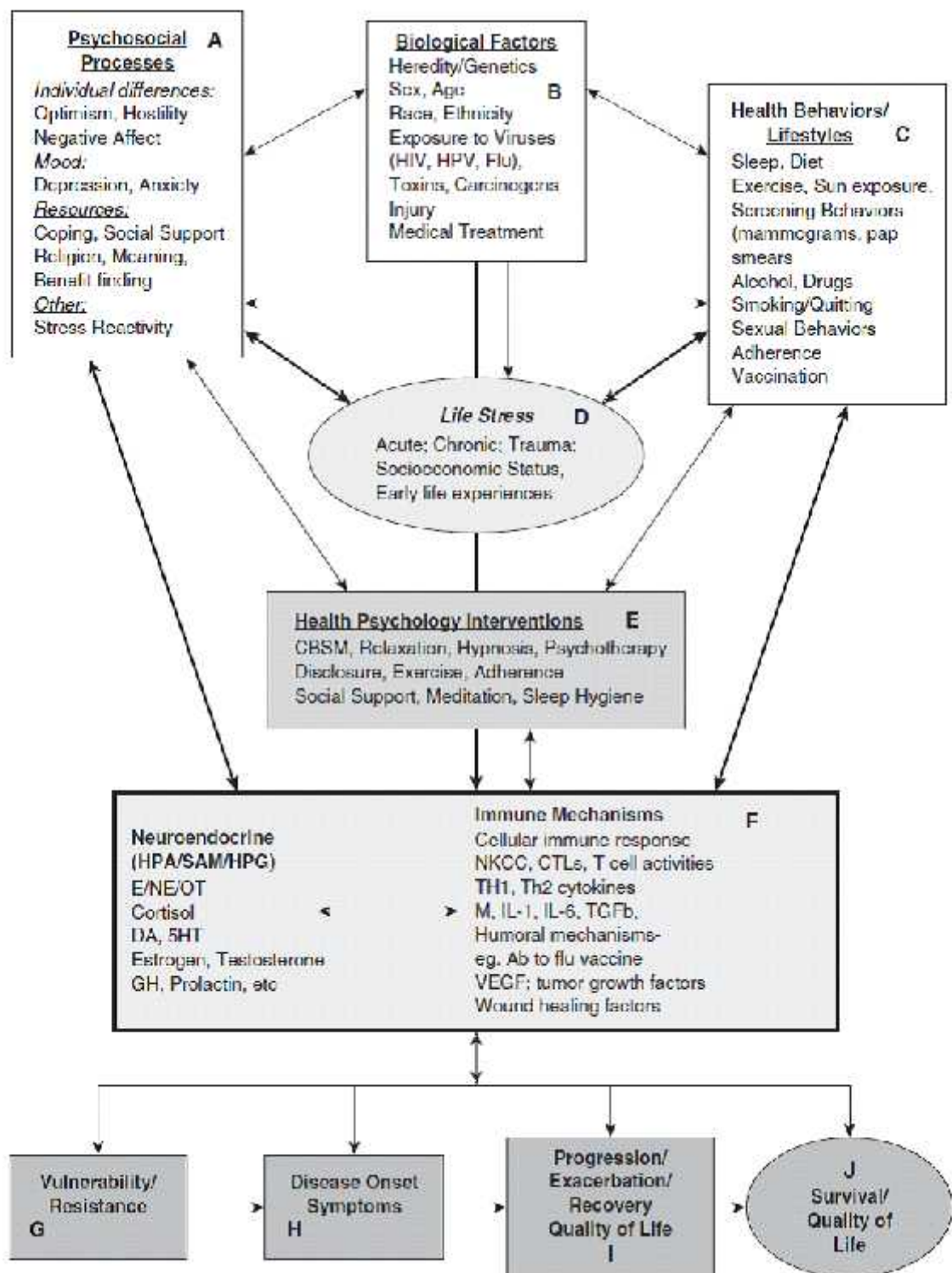
Lebih dari itu, baik stresor fisik dan psikis dapat menimbulkan peningkatan sementara sitokin pro inflamasi. Pada percobaan binatang, baik stres maupun pemberian epineprin, akan meningkatkan IL-6 plasma, konsisten dengan peningkatan produksi IL-6 distimulasi melalui reseptor adrenergik melalui jalur yang lain. Produksi IL-6 dan sitokin proinflamasi yang lain dapat distimulasi langsung oleh emosi negatif dan pengalaman yang membuat stres. Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan membuat perubahan kekebalan dan endokrin yang maladaptif. IL-6 merupakan suatu stimulator produksi hormon pelepasan kortikotropin (*CRH-corticotropine releasing hormone*) yang poten, sehingga terjadi mekanisme yang meningkatkan aktivitas HPA (*hypothalamicpituitary-adrenal*), termasuk juga peningkatan kadar ACTH dalam plasma, yang diikuti dengan peningkatan kortisol. Peningkatan ACTH dan kortisol dapat memicu berbagai perubahan imunologis. Kompleksitas dari interaksi potensial ini diteliti lebih jauh dan ditemukan bila kadar kortisol naik, hal tersebut akan memicu timbulnya depresi atau tanda-tanda depresi seperti kecemasan, insomnia dan memori yang jelek. (Glasser-Kiecolt dan Glaser, 2002)

Stres diduga mempengaruhi sistem imun melalui kontrol susunan saraf pusat terhadap aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) dan aksis *sympathetic-adrenal medullary* (SAM). Secara singkat, aksis HPA teraktivasi dengan adanya sinyal sensori yang berhubungan dengan stres yang diproses di nukleus paraventricular hypothalamus akan memicu pelepasan *corticotrophin-releasing hormone* (CRH). Hormon tersebut akan menstimulasi pelepasan peptide dari pituitary, terutama *adrenocorticotropine hormone* (ACTH) dan endorfin. ACTH kemudian memicu pelepasan glukokortikoid (kortisol pada manusia) dari kortek adrenal. Sedangkan aktivasi aksis SAM dimulai dengan diprosesnya sinyal sensori stres di pons. Pelepasan CRH dari hipotalamus juga berperan dalam aktivasi aksis SAM. Saraf simpatis memicu pelepasan katekolamin (norepineprin dan epineprin) dari medulla adrenal ke aliran darah. Aksis ini

memproduksi respons klasik yaitu “*fight*” atau “*flight*”, yang memiliki karakteristik peningkatan denyut jantung dan respirasi, serta merubah aliran darah dari organ pencernaan ke otot skeletal. (Thornton dan Andersen, 2006)

Hormon yang dilepaskan dari aksis HPA dan SAM dapat mempengaruhi fungsi imun. Glukokortikoid dipercayai memiliki efek yang kuat terhadap sistem imun, tetapi katekolamin, CRH dan opioid juga berperan. Meskipun secara spesifik belum dapat dipahami, beberapa sel imun terutama limfosit dan makrofag, mengeluarkan reseptor yang responsif terhadap glukokortikoid yang beredar dalam kadar yang tinggi. Glukokortikoid secara langsung akan menekan kerja dari limfosit-T dan makrofag. Selanjutnya glukokortikoid akan mempengaruhi produksi dan pelepasan sitokin. Sewaktu kadar glukokortikoid yang beredar naik, produksi sel-T dari *proinflammatory* sitokin, akan tertekan. Hal tersebut akan mengganggu sitokin, dan berpengaruh pada berbagai aspek fungsi imun. Limfosit dan makrofag juga melepas reseptor katekolamin. Norepineprin dan epineprin akan mempengaruhi produksi sitokin, menekan interleukin-12 dan meningkatkan interleukin-10. Ketidakseimbangan tersebut akan meningkatkan risiko terhadap infeksi virus dan pertumbuhan tumor. Selanjutnya gangguan terhadap sekresi sitokin dikombinasi dengan CRH akan mengganggu fungsi sel NK (*Natural Killer*). (Thornton dan Andersen, 2006).

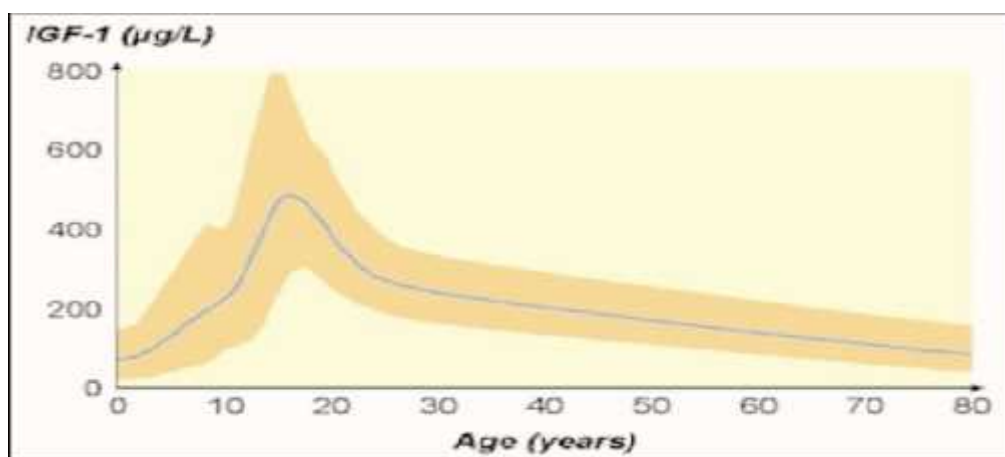
Pendekatan psikoneuroimunologi dapat dilakukan dalam praktek klinik sehari-hari. Terapannya dapat disesuaikan dengan kasus dan pilihan terapi yang paling tepat. Pada studi kali ini direncanakan terapi tari sebagai *exercise* yang berfungsi juga sebagai psikoterapi.



Gambar 2.3. Model Integratif Psikoneuroimunologi dan Psikologi Kesehatan (Hamilton, 2010)

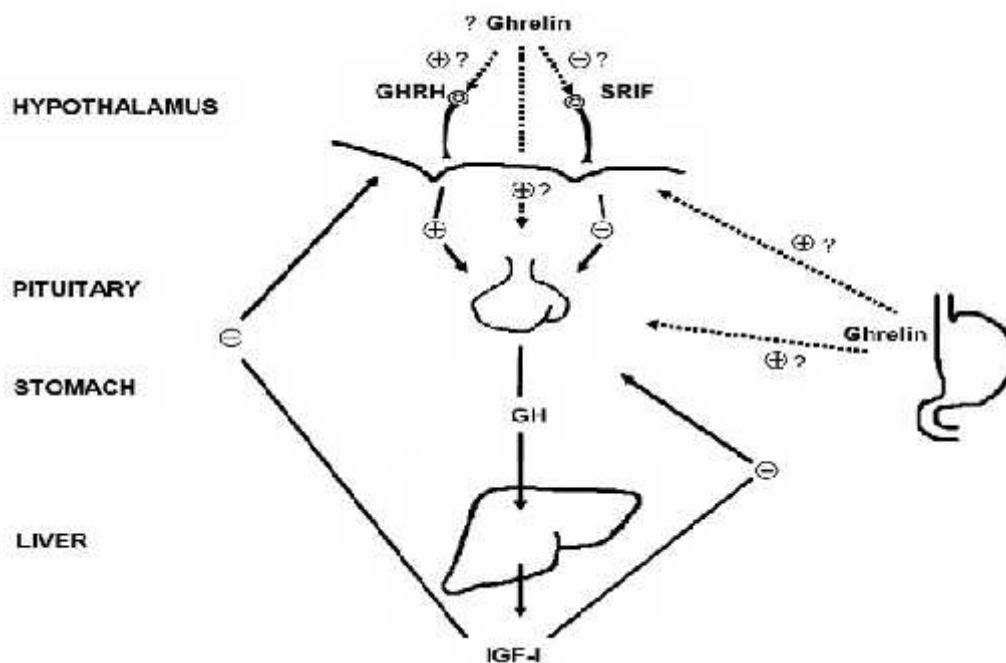
2.6 Hormon Pertumbuhan (*Growth Hormone / GH*) Pada Lansia

Hormon pertumbuhan memiliki peran utama pada kehidupan manusia, termasuk mengatur *lean body mass*, massa tulang, meningkatkan lipolisis, membatasi adipositas visceral, melakukan regulasi metabolisme karbohidrat, fungsi sistem kardiovaskuler, kapasitas latihan aerobik dan fungsi kognitif. Dengan bertambahnya umur, produksi hormon pertumbuhan akan berkurang sejalan dengan gangguan fisik dan fungsional, meskipun demikian derajat penurunan GH yang berkaitan dengan usia tidak diketahui dengan pasti. Beberapa studi mengemukakan peningkatan GH pada lansia dengan memberikan latihan fisik maupun pemberian suplementasi GH akan memberikan perbaikan pada komposisi tubuh, dan efek yang inkonsisten pada fungsi fisik dan kognitif. Pemberian suplementasi GH pada lansia menimbulkan efek samping yaitu peningkatan risiko fraktur, kanker dan penyakit kardiovaskuler serta berkurangnya harapan hidup. Penurunan GH secara progresif dimulai setelah dekade ketiga, kurang lebih 15% per dekade. Kadar puncak sebesar 150 $\mu\text{g/kg/hari}$ pada masa pubertas menurun menjadi kurang lebih 25 $\mu\text{g/kg/hari}$ pada usia 55 tahun. IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) merupakan mediator utama GH yang diproduksi di hati dibawah kontrol GH. Pada gambar terlihat kadar IGF-1 juga mengalami penurunan sejalan dengan usia.



Gambar 2.4 Kadar IGF-1 dikaitkan dengan usia (Chertman *et al.*,2015)

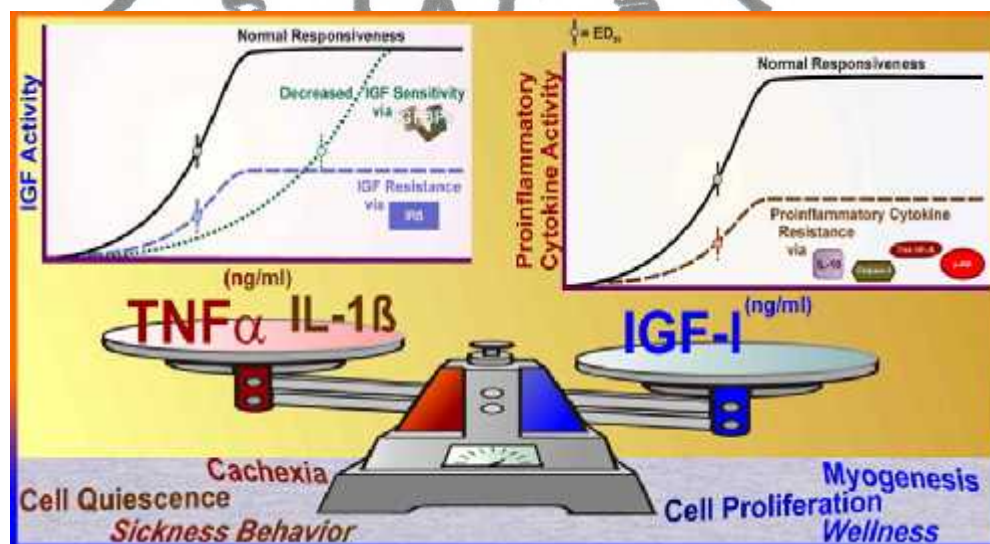
Sekresi GH ditentukan oleh 3 faktor hipotalamik yaitu *somatostatin* (SRIF), *growth-hormone releasing hormone* (GHRH) dan *ghrelin* (gambar 2.3) *Somatostatin* merupakan non kompetitif inhibitor GH. Berfungsi mengatur respons GH terhadap GHRH. GHRH merupakan stimulator utama untuk sintesis dan pelepasan GH. Ghrelin merupakan ligan endogen yang disekresi oleh lambung dan memiliki aktivisasi stimulasi nafsu makan, terpisah dengan efeknya terhadap GH. Berbagai stimuli dan inhibitor seperti latihan, tidur, asupan makanan, stres dan komposisi tubuh memiliki efek terhadap hipotalamus dalam mengatur produksi GH. Ada beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan penurunan GH sejalan dengan usia. Kemungkinan karena penurunan sekresi GHRH atau ghrelin, peningkatan inhibisi oleh somatostatin, peningkatan sensitivitas somatotrop terhadap umpan balik negatif inhibisi oleh IGF-1 dan penurunan respons kelenjar pituitari terhadap GHRH atau ghrelin. Perubahan sekresi GH memiliki penyebab yang multifaktorial dan disebabkan oleh level diatas pituitari. (Chertman *et al.*, 2015; Reyero-Garcia, 2018)



Gambar 2.5 Mekanisme GH-IGF-1 axis (Chertman *et al.*, 2015)

IGF-1 diproduksi pada berbagai jaringan tubuh termasuk otot skeletal. Liver dan otot skeletal berkontribusi pada kadar IGF-1 dalam sirkulasi, dan begitu IGF-1 memasuki sirkulasi, akan sulit dibedakan darimana asal jaringannya secara spesifik. Konsensus umum mengenai IGF-1 adalah keterbatasan IGF-1 dari liver, tidak dapat mengontrol pertumbuhan berbagai jaringan yang membuat IGF-1 nya sendiri seperti otot skeletal, tulang dan otak. Konsensus tersebut mendukung hipotesis bahwa IGF-1 lokal cukup untuk memelihara pertumbuhan normal pada jaringan tersebut. Otot sendiri memproduksi IGF-I dan IGF-II yang cukup untuk memelihara massa otot (Barton dan Phillippou, 2014)

2.7 Proses *bi-directional* antara Sistem Imun dan Endokrin



Gambar 2.6 Proses *bi-directional* antara system endokrin dan sistem imun (O'Connor *et al.* ,2008)

Dalam dekade terakhir diketahui adanya interaksi antara sistem imun dan endokrin yang disebut proses *bi-directional*. Komunikasi diantara 2 sistem tersebut mengkoordinasi proses yang penting untuk memelihara homeostasis. Sitokin pro inflamasi sering berperan sebagai sinyal regulasi yang negatif sehingga memicu aksi dari hormon dan faktor pertumbuhan. Sistem “*check and balance*” ini berlangsung aktif, terus berjalan prosesnya bahkan pada individu yang sehat. Gangguan regulasi pada proses tersebut

mengakibatkan perkembangan dari kondisi komorbid yang berkaitan dengan beberapa penyakit kronik seperti diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskuler, penyakit serebrovaskuler, *inflammatory bowel disease*, artritis rheumatoid, depresi mayor dan bahkan pada proses penuaan. Dari beberapa studi didapatkan selain adanya reseptor IL-1 di hypothalamus, juga didapatkan ekspresi IL-6 dan TNF- di otak dan kelenjar pituitary yang berperan dalam fungsi neural dengan mempengaruhi satu sama lain. Efek sitokin perifer pada fungsi susunan syaraf pusat juga difasilitasi oleh kelekatan pada endotel vaskuler di otak yang menstimulasi pelepasan neurokimia sentral (O'Connor *et al.*, 2008, ThyagaRajan dan Priyanka, 2012; Baker dan Jasper, 2015; Sahasrabuddhe, 2017)

2.8 Latihan Pada Lansia

Exercise adalah aktivasi otot skeletal secara volunter untuk aktivitas rekreasional, olahraga maupun okupasi. *Exercise* secara volunter akan menginduksi suatu rangkaian respons fisiologis *performance* otot (dan gerakan) (Hawley *et al.*, 2014).

Exercise atau latihan fisik sangat diperlukan pada lansia, untuk meningkatkan atau mempertahankan kebugaran fisik. Peresepan latihan pada lansia haruslah tepat dan mudah diaplikasikan agar tercapai hasil yang diharapkan. Peresepan harus mempertimbangkan kondisi fisik (kebugaran & komorbiditas yang menyertai) dan meliputi komponen FITT-PRO (*Frequency, Intensity, Type, Time - Progression*). Frekuensi latihan dilakukan 3-5 kali dalam seminggu, dengan intensitas yang sesuai dengan kemampuan awal (kategori intensitas terlihat di tabel 1), tipe latihan yang dilakukan misalnya latihan aerobik, resistance training ataupun latihan kelenturan (*flexibility training*). Durasi waktu untuk latihan tergantung dari intensitas latihan, bila dilakukan dalam intensitas rendah maka durasi lebih lama dibandingkan dengan intensitas tinggi. Pada lansia sehat, latihan aerobik dengan intensitas sedang selama 20-60 menit, dilakukan 3-5 kali seminggu dapat dilakukan. Pemantauan intensitas dilakukan untuk penyesuaian dosis latihan. Dapat dilakukan peningkatan durasi tanpa

perubahan intensitas atau durasi tetap tetapi intensitas ditingkatkan secara intermiten dalam waktu yang singkat (misalnya jalan cepat selama 20 langkah kemudian kembali ke kecepatan semula selama 3 menit dan diulang) (Mc Dermott dan Memitz, 2006; Wilmore dan Blair, 1998)

Tabel 2.1. Klasifikasi Intensitas Aktivitas Fisik (Norton dan Norton, 2010)

| Intensity category | Objective measures | Subjective measures | Descriptive measures |
|--------------------|---|----------------------------------|--|
| SEDENTARY | < 1.6 METs < 40% HR _{max} < 20% HRR < 20% VO _{2max} | RPE (C): < 8 RPE (C-R): < 1 | <ul style="list-style-type: none"> activities that usually involve sitting or lying and that have little additional movement and a low energy requirement |
| LIGHT | 1.6 < 3 METs 40 < 55% HR _{max} 20 < 40% HRR 20 < 40% VO _{2max} | RPE (C): 8-10 RPE (C-R): 1-2 | <ul style="list-style-type: none"> an aerobic activity that does not cause a noticeable change in breathing rate an intensity that can be sustained for at least 60 minutes |
| MODERATE | 3 < 6 METs 55 < 70% HR _{max} 40 < 60% HRR 40 < 60% VO _{2max} | RPE (C): 11-13 RPE (C-R): 3-4 | <ul style="list-style-type: none"> an aerobic activity that is able to be conducted whilst maintaining a conversation uninterrupted an intensity that may last between 30 and 60 minutes |
| VIGOROUS | 6 < 9 METs 70 < 90% HR _{max} 60 < 85% HRR 60 < 85% VO _{2max} | RPE (C): 14-16 RPE (C-R): 5-6 | <ul style="list-style-type: none"> an aerobic activity in which a conversation generally cannot be maintained uninterrupted an intensity that may last up to about 30 minutes |
| HIGH | ≥ 9 METs ≥ 90% HR _{max} ≥ 85% HRR ≥ 85% VO _{2max} | RPE (C): ≥ 17 RPE (C-R): ≥ 7 | <ul style="list-style-type: none"> an intensity that generally cannot be sustained for longer than about 10 minutes |

Peresepan intensitas latihan sedang pada studi ini menggunakan metode HRR (*heart rate reserve*) daripada menggunakan HR max (*heart rate maximal*), karena penggunaan metode HRR lebih memperhitungkan keadaan individual karena berdasarkan pada denyut nadi istirahat. Pada intensitas sedang, *training zone* adalah 40-60 % HRR.

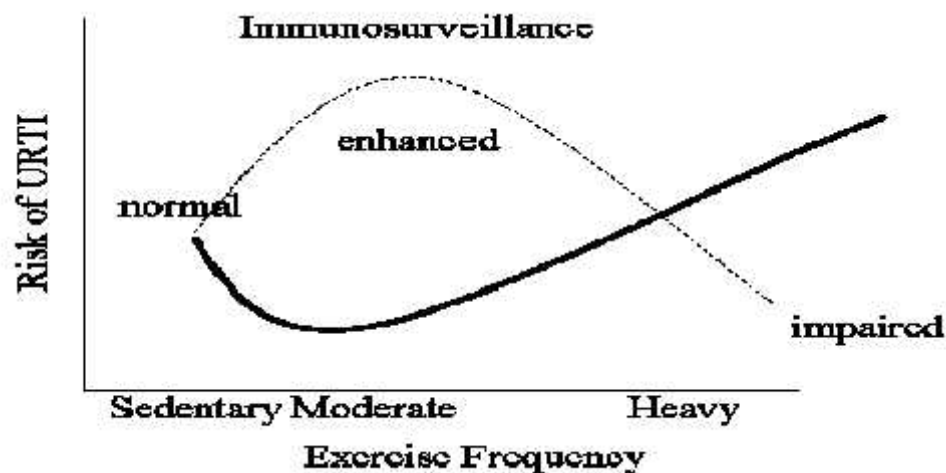
Latihan aerobik dapat mempengaruhi modulasi kadar hormon, asam amino dan neurotransmitter tergantung dari beberapa faktor selain dari latihannya sendiri juga dipengaruhi umur dan status hormonal (Heijnen et al., 2016)

Meskipun *exercise* teratur memiliki dampak positif pada kesehatan dengan mempengaruhi hampir semua organ di tubuh, manfaat tersebut akan

memiliki batas, baik batas dari *performance* maupun batas dari *exercise-induced health benefit* (Gabriel dan Zierath, 2017)

2.9 Pengaruh Latihan Pada Sistem Imunitas

Exercise dapat memberikan pengaruh positif dan negatif pada fungsi imun dan daya tahan terhadap penyakit ringan. Hubungan antara *exercise* dengan daya tahan terhadap infeksi diperlihatkan dengan kurva bentuk J, disitu terlihat bahwa aktivitas sedang dapat meningkatkan fungsi imun diatas level *sedentary*, *exercise* dalam waktu yang terlalu lama, intensitas tinggi dapat mengganggu fungsi imun.

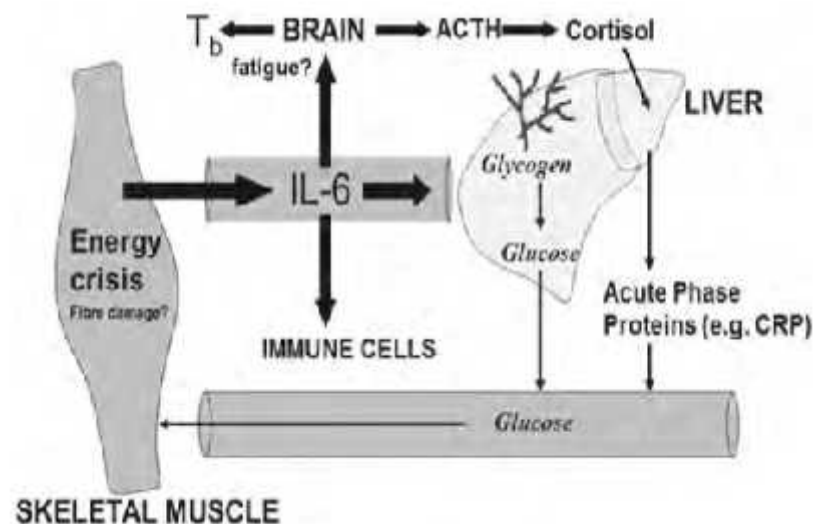


Gambar 2.7. Hubungan antara risiko infeksi saluran napas atas dengan immunosurveilans dan volume *exercise* (Koch, 2010)

Pada aktivitas fisik akut, terjadi peningkatan leukosit yang beredar, tergantung dari intensitas dan durasi *exercise*. Terjadi juga peningkatan konsentrasi plasma dari substansi yang berpengaruh terhadap fungsi leukosit, termasuk sitokin pro inflamasi seperti TNF dan IL-1 serta sitokin anti inflamasi seperti IL-6, IL-10 dan IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) dan protein fase akut seperti C-reaktif protein (CRP). Kenaikan yang tinggi konsentrasi plasma IL-6 selama *exercise* disebabkan pelepasannya dari serabut otot yang berkontraksi. Peningkatan level sistemik IL-6 selama dan sesudah *exercise* adalah salah satu dari mekanisme yang menyebabkan *exercise* yang teratur akan melindungi dari penyakit kronik.

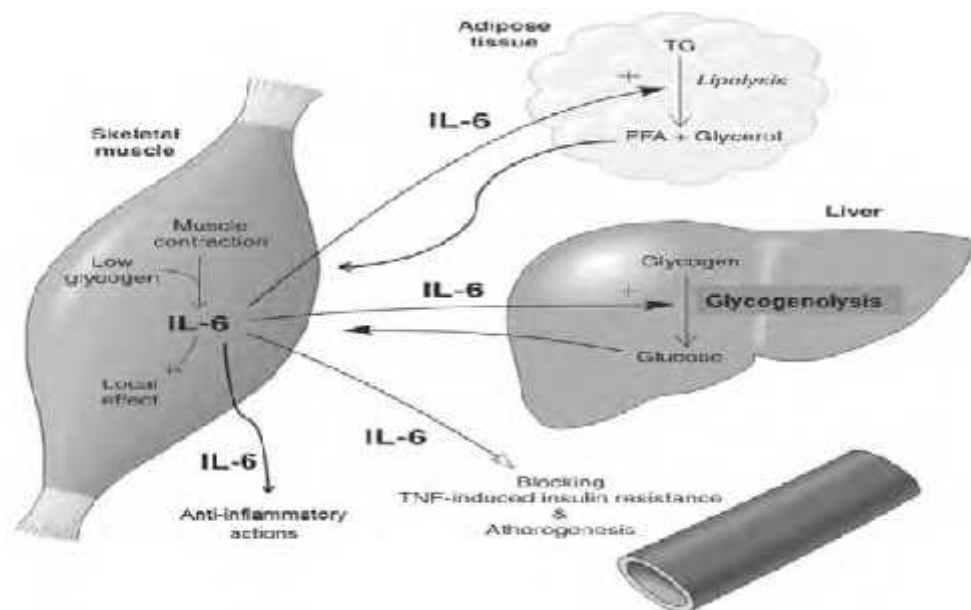
a. Respons IL-6 terhadap *exercise*

IL-6 adalah sitokin yang paling banyak dipelajari sehubungan dengan *exercise*. Banyak studi yang mempelajari efek dari berbagai bentuk dan intensitas *exercise* terhadap konsentrasi plasma sitokin dan ekspresi jaringan. Peningkatan IL-6 lebih dari 100 kali lipat diatas nilai istirahat ditemukan pada *exercise* yang melelahkan seperti lomba marathon, setelah latihan dengan intensitas sedang (60-65% VO_2 max) dan *resistance exercise*, dan dapat menurun sampai dengan 72 jam setelah selesai latihan. Peningkatan ini dapat dikurangi dengan suplementasi karbohidrat, vitamin C dan E. (Rethorst *et al.*, 2013)



Gambar 2.8. Mekanisme induksi pelepasan IL-6 dari otot karena *exercise* (Gleeson, 2011)

Peningkatan kadar IL-6 ke dalam sirkulasi darah setelah melakukan latihan, diduga disebabkan oleh krisis energi pada otot yang sedang berkontraksi yang memiliki efek seperti deplesi glikogen. Krisis energi tersebut memicu produksi IL-6 oleh otot yang sedang bekerja. IL-6 dilepaskan dari otot dan menyebabkan suatu kenaikan kadar sistemik konsentrasi IL-6. Peningkatan kadar IL-6 juga memicu sekresi ACTH dan kortisol. Kerusakan otot pada waktu latihan, tidak meningkatkan kadar IL-6 dalam plasma selama latihan (Gleeson, 2011)



Gambar 2.9. Aksi biologi *muscle-derived IL-6* (Gleeson, 2011)

FFA = free fatty acids, TG= triacylglycerol

Pemahaman mengenai mekanisme pelepasan IL-6 dan sumber dari *exercise-induced IL-6* dan peran *exercise induced-IL 6* dalam peningkatan kadar IL-6 sistemik sampai saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Aksi biologi IL-6 yang dihasilkan dari otot diduga mempengaruhi hati untuk memproduksi glukosa. IL-6 tersebut juga mempengaruhi metabolisme di jaringan adiposa dengan meningkatkan lipolisis dan oksidasi lemak.(Gleeson, 2011)

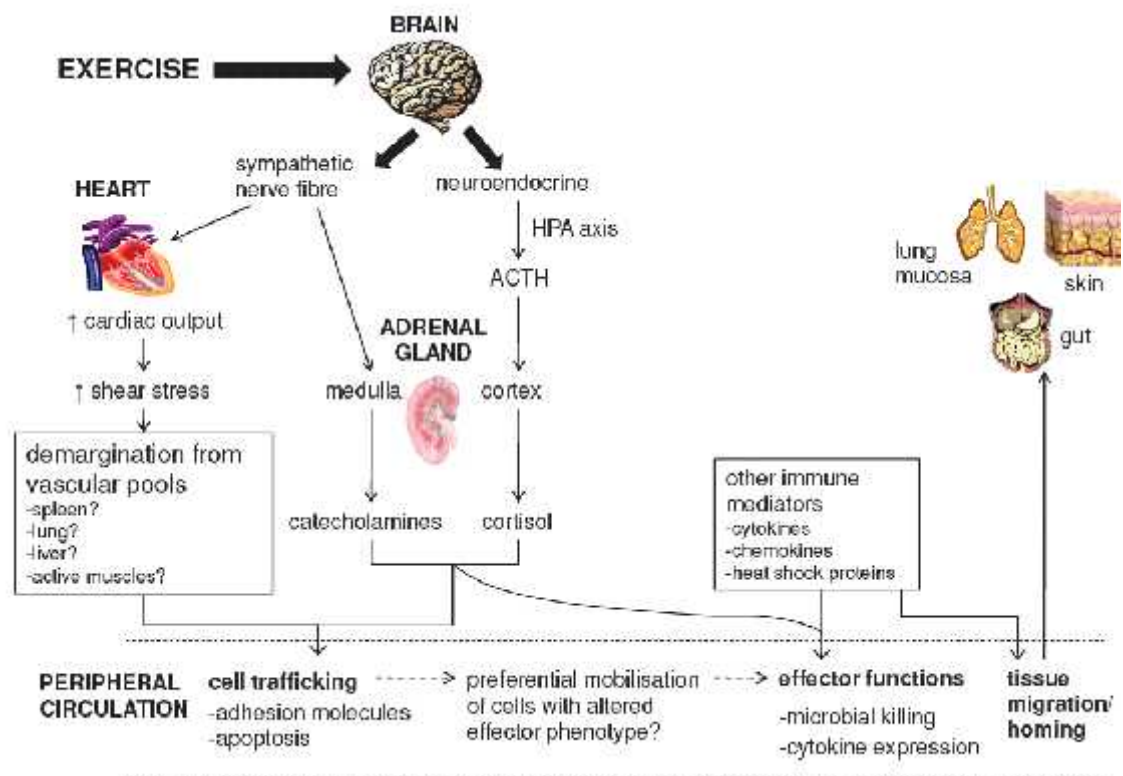
b. TNF- dan exercise

Modulasi konsentrasi TNF- karena *exercise* mungkin disebabkan oleh intensitas dan durasi latihan. Banyak studi memperlihatkan peningkatan kadar TNF- dalam plasma dan urin yang distimulasi oleh *exercise* yang bervariasi mulai 15 menit-3,5 jam. Peningkatan ini terjadi segera setelah *exercise* atau setelahnya. Studi memperlihatkan bahwa kadar puncak TNF- terjadi sampai dengan 72 jam setelah latihan. Meskipun banyak studi terfokus pada efek *exercise* kronik pada luaran dan konsentrasi plasma sitokin, sedikit sekali diketahui efek latihan terhadap sitokin. Belum ada studi yang mempelajari kadar plasma sitokin pro inflamasi pada orang

sehat, meskipun beberapa studi menyebutkan turunnya kadar plasma sitokin pro inflamasi setelah latihan aerobik pada orang dengan penyakit kronik seperti obesitas. Akan tetapi beberapa studi juga menunjukkan tidak ada perubahan pada kadar plasma sitokin pro inflamasi setelah *exercise* sedang. Hal ini diduga berhubungan dengan durasi latihan, jenis kelamin, usia, kebugaran fisik dan status nutrisi. (Koch, 2011; Bote *et al.*, 2013)

c. Mekanisme anti inflamasi pada *exercise*

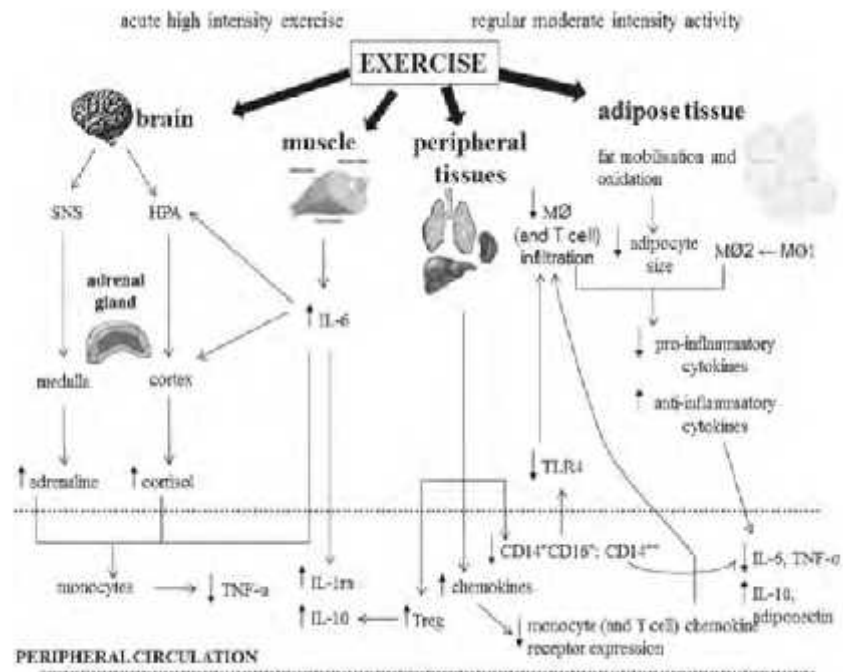
Penanda inflamasi pada darah dihubungkan secara kuat dengan penyakit kronik pada populasi lansia dan inflamasi, memberikan implikasi patologi pada beberapa penyakit kardiovaskular dan metabolik. Bukti menunjukkan bahwa *exercise* memiliki efek anti inflamasi. Individu yang aktif secara teratur memiliki level yang lebih rendah pada pemeriksaan biomarker yang menilai inflamasi sistemik (Gleeson, 2011)



Gambar 2.10. Mekanisme potensial yang menjelaskan bagaimana *exercise* akut dan kronik mempengaruhi imunitas bawaan maupun imunitas didapat (Walsh dan Gleeson, 2011)

Pada kondisi istirahat (lebih dari 24 jam setelah latihan terakhir) jumlah lekosit yang beredar dan kondisi fungsional atlet terlihat hampir sama dengan non atlit. Studi longitudinal yang mempelajari orang yang sebelumnya *sedentary* kemudian melakukan latihan beberapa minggu atau bulan, gagal menunjukkan peningkatan yang bermakna pada fungsi sel T dan sel B, karena subjek darah diambil lebih 24 jam setelah latihan terakhir. Sebaliknya, sel T dan B terlihat meningkat pada atlet yang terlatih setelah melewati latihan intensif, dengan adanya penurunan dari jumlah sel T tipe 1, berkurangnya responss proliferasi sel T dan gagalnya stimulasi sintesis sel B. Hal itu memperkuat fakta bahwa atlet yang melakukan latihan intensif dengan periode yang lama akan menyebabkan penurunan fungsi dari sel T. Akibatnya terjadi depresi pada imunitas bawaan yang berhubungan dengan naiknya kadar hormon *stres*, utamanya kortisol dan terganggunya keseimbangan sitokin pro atau anti inflamasi dalam berespons terhadap *exercise*. (Walsh dan Gleeson, 2011)

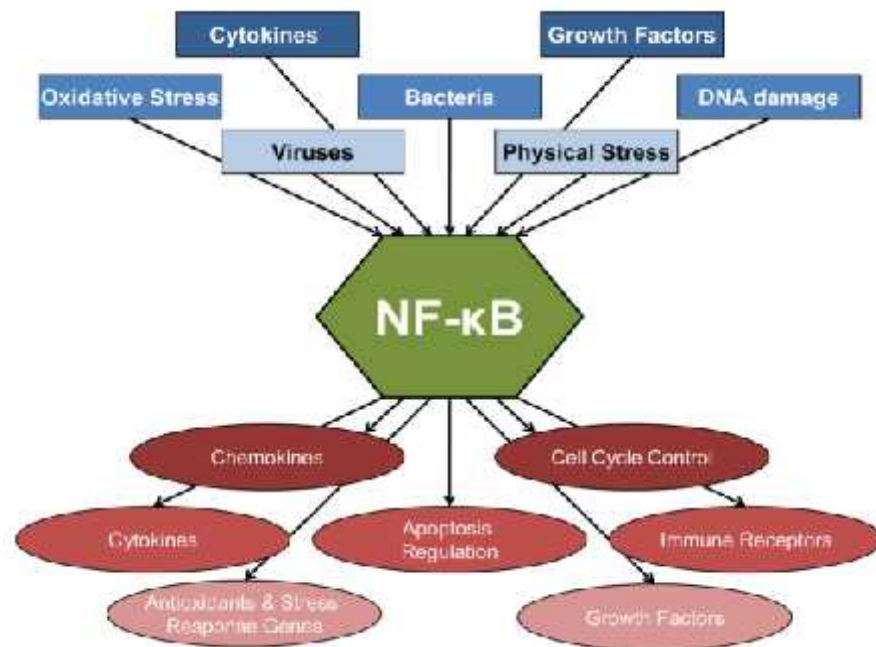
Mekanisme anti inflamasi oleh *acute high intensity* dan *regular moderate intensity* seperti dijelaskan pada gambar 2.11, dengan mempengaruhi otak untuk mengaktifkan aksis HPA dan sistem saraf pusat, mempengaruhi otot untuk melepas IL-6 sebagai sitokin anti inflamasi yang berperan meningkatkan sitokin anti inflamasi yang lain (IL-1ra dan IL-10). Latihan tersebut juga memobilisasi sel TReg sebagai sumber utama IL-10 dan menurunkan proporsi monosit inflamasi (CD14^{low}CD16⁺) dibanding monosit klasik (CD14^{high}). Jaringan adiposa juga terpengaruh dengan melakukan mobilisasi dan oksidasi lemak, sehingga ukuran sel adiposa berkurang. Kondisi tersebut menurunkan kadar sitokin pro inflamasi dan meningkatkan sitokin anti inflamasi.



Gambar 2.11. Mekanisme potensial efek anti inflamasi oleh *acute high intensity* dan *regular moderate intensity exercise* (Gleeson, 2011)

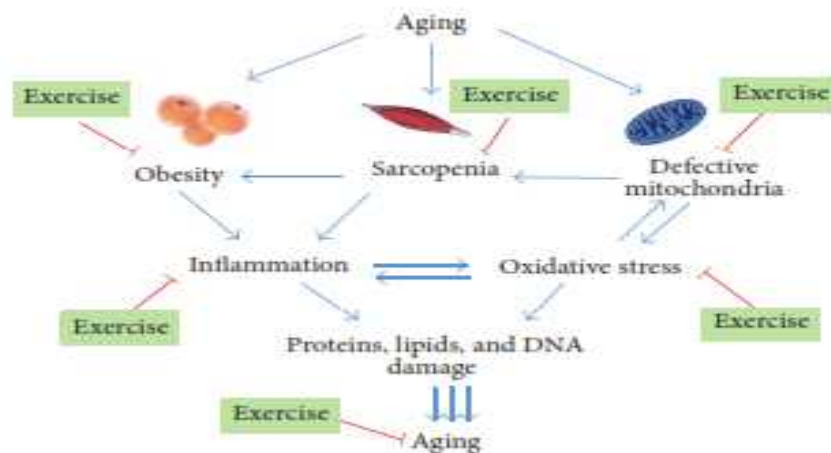
Penuaan dihubungkan dengan peningkatan pembentukan radikal bebas yang menginduksi kerusakan sel. Penuaan merupakan proses multifaktorial. Sebagian besar hipotesis mengenai mekanisme dasar proses penuaan adalah perubahan homeostasis metabolik, inflamasi, dan atau proses redoks pada sel dan jaringan. Teori stres oksidatif atau radikal bebas merujuk peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) sebagai proses utama penuaan sel (Schottker, Brenner *et al.*, 2015).

Stress oksidatif, inflamasi dan genotoksik dapat menstimulasi factor transkripsi NF-κB. Sebagai respons terhadap berbagai stimulus stress, NF-κB memegang peran kunci pada penuaan. Jalur biologik yang berimplikasi pada penuaan, termasuk respons imun, penuaan sel, apoptosis dan metabolisme diatur oleh NF-κB. Selain itu proses seluler lain yang berimplikasi pada regulasi harapan hidup termasuk IGF-1 dan jalur hormon pertumbuhan, juga berhubungan dengan NF-κB. Aktivasi dari NF-κB melalui jalur yang kompleks, dimana protein IκB dan IKK memegang peran yang penting. (J.S. Tilstra *et al.*, 2011)



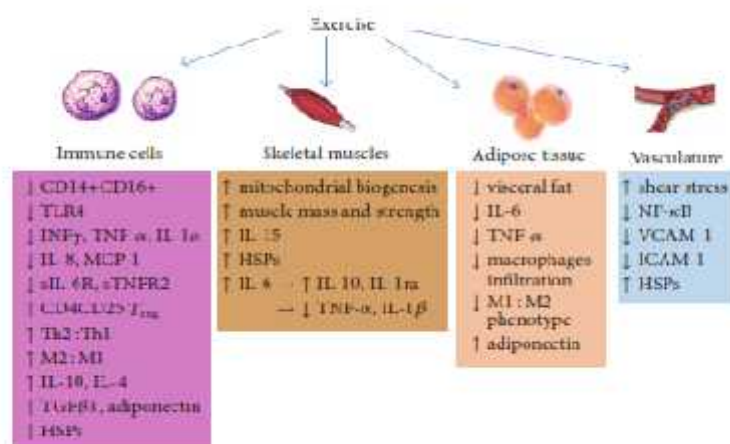
Gambar 2.12. NF-κB adalah pusat regulator pada respons stres
(J.S. Tilstra et. al, 2011)

Exercise dan aktivitas fisik yang teratur dapat menghambat efek penuaan, tidak hanya melawan sarcopenia, obesitas dan disfungsi mitokondria, sebagai pencetus utama stres oksidatif dan inflamasi pada lansia, tetapi juga memiliki aksi tambahan sebagai anti oksidan dan anti inflamasi, seperti ilustrasi pada Gambar 2.13

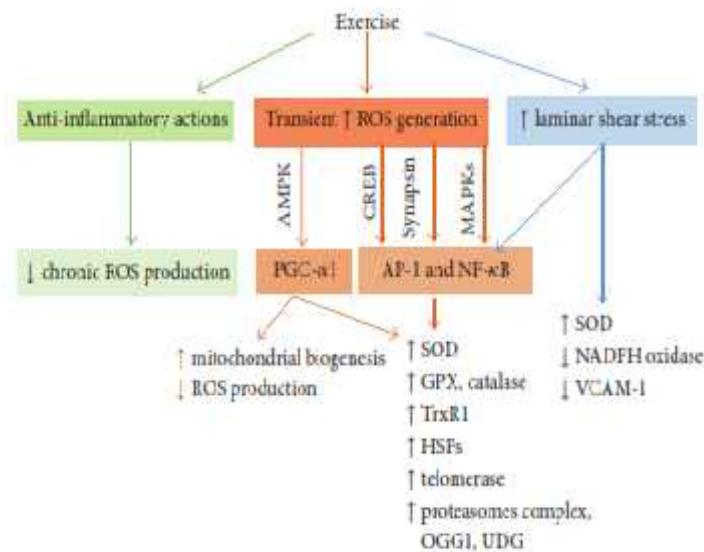


Gambar 2.13 Modulasi stres oksidatif dan inflamasi pada lansia karena *exercise* (Sallam dan Laher, 2016)

Latihan atau aktivitas fisik juga meningkatkan pasokan darah ke otot dan membuang sisa metabolit dari otot. Latihan juga dapat meningkatkan massa dan kekuatan otot sehingga lebih kecil risikonya terhadap cedera akut dengan menekan pencetus inflamasi dan kerusakan oksidatif. Latihan juga menginduksi beberapa myokin dari otot skeletal seperti IL-6 yang melakukan supresi terhadap IL-1 dan TNF- α serta mencetuskan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-1 α dan IL-10 disamping kortisol. IL-10 akan menghambat sintesis sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-1. *Exercise* juga mengurangi produksi TNF- α dan IL-1 di otot skeletal.



Gambar 2.14 Jalur signaling mekanisme aksi anti inflamasi *exercise* (Sallam dan Laher, 2016)



Gambar 2.15 Jalur *signaling* mekanisme aksi antioksidan *exercise*
(Sallam dan Laher, 2016)

Hubungan antara latihan dan stres oksidatif sangat kompleks, tergantung dari jenis program latihan, intensitas, dan durasi latihan. Latihan dengan intensitas sedang telah terbukti bermanfaat untuk kesehatan. Sebaliknya latihan dengan intensitas tinggi menimbulkan peningkatan stres oksidatif. Secara fisiologis, latihan merupakan stimulus yang diperlukan untuk membantu meningkatkan regulasi anti oksidan endogen (hormesis) (Pingitore *et al.*, 2015; Steinbacher dan Eckl, 2015)

Exercise selain mempunyai aksi anti inflamasi juga meningkatkan generasi ROS sementara serta meningkatkan *laminar shear stress*. Peningkatan tersebut akan menginduksi ekspresi *superoxide dismutase* (SOD) sebagai enzim antioksidan melalui *signaling* NF- B. Peningkatan SOD akan menurunkan ROS, sehingga terjadi aksi anti inflamasi (Sallam dan Laher, 2016)

2.10 Peran Latihan Dalam Melawan *Immunosenescence*

Berbagai cara dilakukan untuk melawan *immunosenescence*. *Exercise* fisik dianggap sebagai salah satu intervensi yang lebih efektif ditinjau dari segi efikasi, biaya maupun logistik. Penelitian mengenai efek *exercise* pada *immunosenescence* yang dilakukan pada populasi geriatrik, juga mengemukakan dampak *exercise* pada penyakit akut dan kronik (Dejanova *et al*, 2016)

Meskipun informasi yang ada masih terbatas mengenai efek *exercise* terhadap inflamasi, tetapi telah diketahui adanya inflamasi dan penanda inflamasi berkaitan dengan penyakit kronik. Misalnya peningkatan CRP juga berkaitan dengan pathogenesis osteoporosis, diabetes, atherosclerosis, obesitas, hipertensi, disabilitas dan mortalitas. Beberapa studi epidemiologik menyatakan bahwa *exercise* menurunkan inflamasi. *Exercise* yang teratur akan menurunkan mediator inflamasi dan meskipun mekanismenya perlu diperjelas lagi, hal tersebut diduga karena peran IL-6 dari otot yang berperan. Beberapa studi prospektif mengevaluasi dampak *exercise* pada sitokin inflamasi. Suatu latihan *resistance* selama 10 minggu pada wanita lansia menurunkan kadar produksi IL-6, TNF- α , IL-1 karena stimulasi LPS sel mononuklear pada darah tepi. Penelitian lain menyebutkan bahwa 3 bulan latihan *resistance* pada lansia yang beresiko jatuh ternyata menurunkan TNF- α mRNA, meskipun pada studi ini yang diukur adalah kadar pada jaringan otot. Dari berbagai studi, mulai diteliti efek potensial *exercise* pada reseptor penting yang ada di *LPS signaling* yang berhubungan dengan sitokin pro inflamasi. Penelitian dilakukan pada subyek yang agak muda (rata-rata usia wanita 49,7 tahun dan laki-laki 48,1 tahun). Produksi IL-6, TNF- α , IFN menurun setelah *exercise* selama 6 bulan. Hasil ini menjanjikan tetapi perlu dilakukan lagi pada subyek lansia. Yang perlu diperhatikan, banyak studi mengenai keterkaitan sitokin proinflamasi dan penyakit kronik, mengukur kadar sitokin dalam serum daripada sitokin yang diproduksi oleh sel mononuclear darah tepi. Dilakukan juga studi mengenai kadar serum IL-6 dan CRP setelah *exercise* jangka panjang (10 bulan)

menggunakan tes ELISA, dengan membandingkan *resistance exercise* dan *cardiovascular exercise*. Kedua grup melakukan latihan 3x seminggu dengan intensitas 65-75% HRR selama 25-30 menit per sesi untuk latihan kardiovaskular sedangkan pada grup *resistance exercise* melakukan latihan fleksibilitas serta 1-2 set *resistance exercise* (8-15 repetisi/set). Hasilnya menunjukkan bahwa IL-6 cenderung menurun pada kardiovaskular *exercise* dan tidak terjadi perubahan IL-6 pada grup *resistance exercise*. Begitu juga dengan CRP, cenderung menurun pada grup *exercise* kardiovaskular tetapi tidak berubah pada *resistance exercise*.

Penelitian yang berfokus pada mediator sitokin pro inflamasi dan peran potensialnya pada penyakit kronik merupakan hal yang relatif baru. Meskipun, belum diketahui dengan pasti bagaimana *exercise* jangka panjang dapat menurunkan kondisi inflamasi yang berhubungan dengan penyakit kronik, tetapi telah terbukti bahwa *exercise* menurunkan risiko berkembangnya penyakit kronik seperti diabetes dan penyakit jantung, dengan pengurangan sitokin pro inflamasi. Hal ini masih membuka peluang yang besar untuk diteliti untuk kepentingan kesehatan masyarakat yang substansial dan signifikan. (Kohut dan Senchina, 2010).

Salah satu mekanisme reduksi inflamasi dengan latihan fisik pada lansia karena berkurangnya jaringan adiposa setelah latihan rutin. Jaringan adiposa terutama lemak visceral pada manusia dan hewan yang mengalami obesitas, diketahui memproduksi sitokin pro inflamasi yang berkontribusi besar pada inflamasi sistemik. Selain itu, ada mekanisme lainnya yang tidak bergantung pada hilangnya lemak yang menyebabkan tereduksinya inflamasi sistemik pada lansia. Latihan fisik yang akut dapat meningkatkan produksi IL-6 otot dan IL-6 tersebut diketahui menghambat produksi TNF- α , dan bekerja sebagai sitokin anti-inflamasi. Pada latihan fisik yang rutin, terjadi peningkatan produksi IL-6 dari otot dalam jangka panjang, sehingga dapat berkontribusi mereduksi inflamasi dalam jangka panjang. Selain itu latihan akut juga mengaktifkan poros hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf simpatik yang menyebabkan pelepasan kortisol yang juga

merupakan anti inflamasi yang poten dan katekolamin dapat menghambat respons produksi sitokin pro-inflamasi. Meskipun belum semua mekanisme tersebut terbukti pada lansia, tetapi beberapa mekanisme tersebut sangat mungkin berperan (Woods *et al.*, 2012; Phillips *et al.*, 2013)

Kenaikan kadar sitokin pro inflamasi dalam plasma berkaitan dengan menurunnya kemampuan fisik dan kemandirian pada lansia (Saint-Hubert *et al.*, 2011; Pereira *et al.*, 2013)

Exercise pada lansia bila dikaitkan dengan ROS, akan terjadi peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel yang menua. Pada waktu yang sama, peningkatan ROS selama kontraksi otot juga memicu pelepasan antioksidan dan biogenesis mitokondrial, hal itu memberikan efek positif. Dalam konteks *exercise* kronik, paparan berulang terhadap stres oksidatif selama latihan dapat menginduksi adaptasi pada lansia.(Bouzid *et al.*, 2015; Gomes *et al.*, 2017).

2.11 Pengaruh Latihan Fisik Pada Lansia Terhadap IGF-1

Aksis GH-IGF-1 merupakan regulator otot fisiologis yang penting. Meskipun ada gambaran bahwa otot yang menua mengalami penurunan sintesis IGF-1, tetapi dari penelitian didapatkan bahwa pada lansia, induksi isoform IGF-1 melalui latihan dapat meningkatkan proliferasi sel satelit. Jadi sudah jelas bahwa overekspresi IGF-1 pada otot dapat memproteksi sarcopenia yang berkaitan dengan usia. Latihan penguatan merupakan intervensi pilihan untuk pencegahan dan pengobatan pada sarcopenia. Meskipun demikian, dengan bertambahnya usia. Penurunan kadar IGF-1 lebih dominan menjadi faktor utama dalam perubahan komposisi tubuh pada wanita dan pria. Mekanisme perubahan komposisi tubuh terkait usia ini belum sepenuhnya dipahami.

IGF-1 disintesis di hati dan kadar IGF-1 serum diatur secara ketat oleh pelepasan GH. IGF-1 merupakan faktor yang diperlukan dalam proliferasi myoblast, diferensiasi myogenik dan pertumbuhan serta hipertropi dari serat otot.

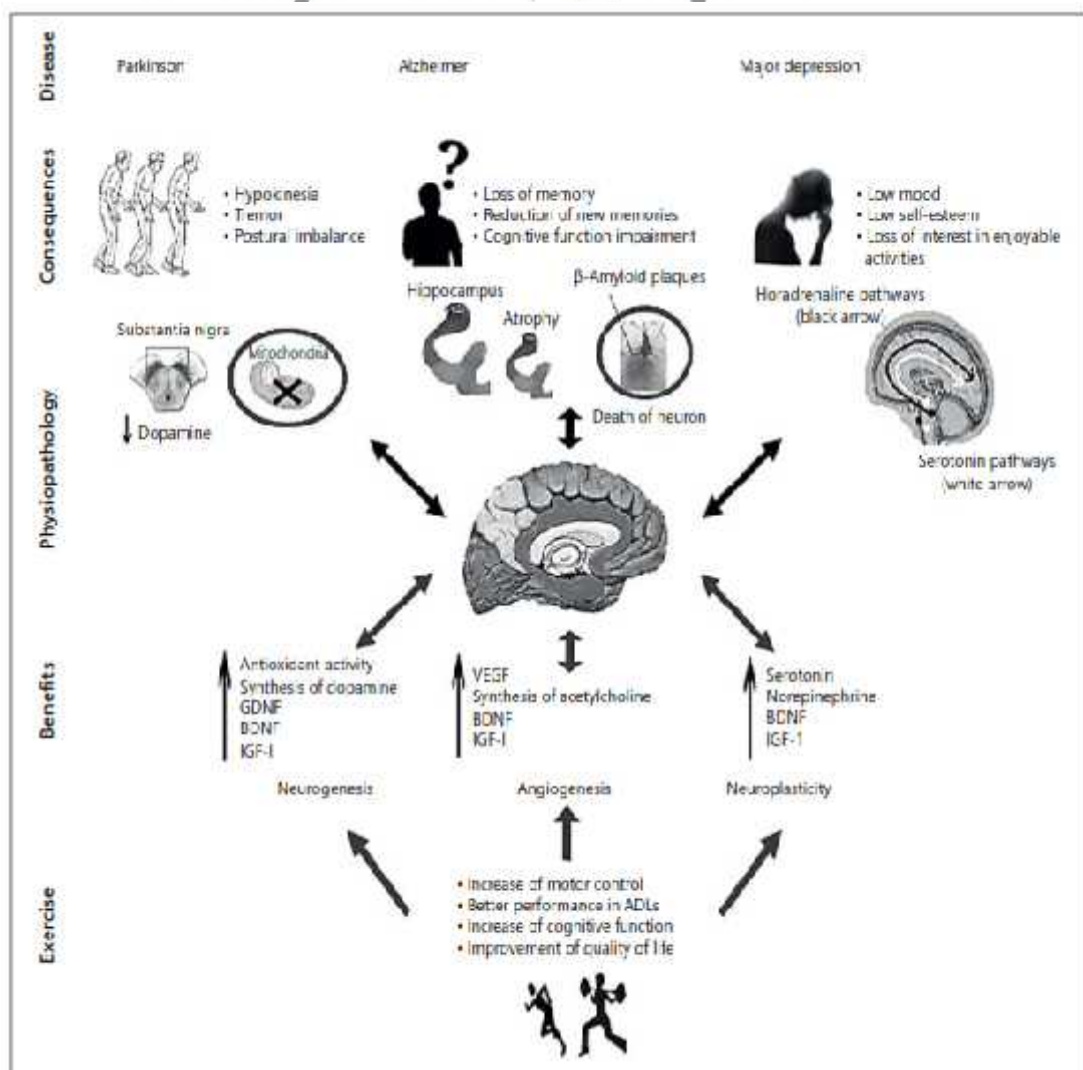
Respons IGF-1 terhadap aktivitas fisik akut dan kronik mungkin belum terlalu jelas, Berdasar pada beberapa studi yang dilakukan pada orang muda yang sehat, terjadi peningkatan IGF-1 dalam merespons beberapa tipe *exercise* seperti latihan aerobik, resistance atau heavy ergometer cycling, dimana latihan dapat meningkatkan ekspresi IGF-1 lokal tanpa perubahan parameter sistemik aksis GH-IGF-1. Penemuan ini menunjukkan bahwa latihan fisik merupakan terapi yang potensial untuk mengatasi gangguan otot skeletal perifer. Penelitian selanjutnya menunjukkan adanya peran penting IGF-1 dan FGF-2 dalam *exercise-induced muscle hypertrophy* dan angiogenesis.

Latihan fisik memiliki dampak yang signifikan pada aksis GH-IGF-1. Meskipun demikian, data penelitian evaluasi respons IGF-1 terhadap latihan masih kontroversial. Penemuan menunjukkan bahwa meskipun kadar puncak kapasitas aerobik dan IGF-1 dalam sirkulasi menurun sejalan dengan usia, tetapi kapasitas aerobik tidak tergantung terhubung dengan kadar IGF-1 dalam sirkulasi. Respons IGF-1 terhadap latihan tergantung dari tipe, intensitas dan durasi latihan.

Studi tentang respons IGF-1 terhadap latihan pada usia lanjut tidaklah banyak. Beberapa penelitian menjelaskan respons akut IGF-1 terhadap latihan *resistance*, tidak memperlihatkan adanya perubahan pada IGF-1 serum. Studi yang lain menyebutkan adanya kenaikan IGF-1 pada latihan resistance dalam waktu yang singkat maupun lama, terutama pada latihan dengan volume tinggi. Selain itu juga terjadi peningkatan IGF-1 pada latihan *endurance* dan triathlon. Untuk latihan anaerobik pada lansia, datanya sangat sedikit bila dikaitkan dengan IGF-1. Pada pria lansia yang sehat dibandingkan antara yang terlatih dan tidak terlatih, latihan anaerobik menyebabkan peningkatan IGF-1 yang signifikan pada individu yang sudah terlatih saja. Dengan modulasi pada efek anabolik dari faktor pertumbuhan, tingkat kebugaran memiliki efek positif pada hilangnya otot skeletal yang terkait dengan usia. Hal tersebut mengindikasikan bahwa latihan fisik khususnya pada lansia secara rutin dapat memiliki dampak yang signifikan

terhadap IGF-1 (Berg dan Bang, 2004; Moran, et al, 2007; Pires dan Dantas, 2009; Nindl et al., 2017).

Pada penelitian pada binatang, yang berkaitan dengan efek neurobiologi *exercise*, IGF-1 juga merupakan salah satu penanda neuromodulator yang teraktivasi oleh latihan, selain dari BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), NGF (*nerve growth factor*). IGF-1 terpengaruh oleh *exercise* baik *exercise* akut maupun kronik (Portugal et al., 2013)



Gambar 2.13 Efek *exercise* pada penyakit neurodegeneratif dan gangguan mental (Portugal et al., 2013)

2.12 Kualitas Hidup

Sudah diketahui bahwa dengan bertambahnya usia, sistem imun akan semakin berkurang. Hal ini mengakibatkan meningkatnya penyakit pada lansia, baik akut maupun kronik. Meningkatnya gangguan atau penyakit pada lansia dapat menyebabkan perubahan pada kualitas hidup mereka. Menurut *World Health Organization* (WHO) adalah persepsi seseorang dalam konteks budaya dan norma yang sesuai dengan tempat hidup orang tersebut serta berkaitan dengan tujuan, harapan, standar dan kepedulian selama hidupnya. Kualitas hidup seseorang merupakan fenomena yang multidimensional. Untuk melakukan pengukuran mengenai kualitas hidup, WHO telah membentuk *WHO Quality of Life (QOL) Group*. Kelompok ini telah melakukan penelitian di 15 negara yang berbeda budaya, norma dan adat istiadatnya. Dengan demikian WHO telah berhasil mengatasi hal yang paling kontroversial tentang *emics dan etics* dengan mengaplikasikan sebuah kuesioner yang sama pada berbagai budaya yang berbeda. Pengukuran kualitas hidup dilakukan dengan menggunakan instrumen *World Health Organization Quality of Life-100 (WHOQOL-100)* yang mencakup 25 segi dan sudah diterjemahkan dalam berbagai bahasa di 15 negara tersebut. Kemudian WHO menyusun *WHOQOL-BREF* yang merupakan versi singkat dari *WHOQOL-100*. *WHOQOL-BREF* terdiri dari 24 facets yang mencakup 4 domain dan terbukti dapat digunakan untuk mengukur kualitas hidup seseorang. Keempat domain tersebut adalah 1) kesehatan fisik (*physical health*) terdiri dari 7 pertanyaan; 2) psikologik (*psychological*) 6 pertanyaan; 3) hubungan sosial (*social relationship*) 3 pertanyaan; dan 4) lingkungan (*environment*) 8 pertanyaan. *WHOQOL-BREF* juga mengukur 2 *facets* dari kualitas hidup secara umum yaitu i) kualitas hidup secara keseluruhan (*overall quality of life*); dan ii) kesehatan secara umum (*general health*). Penelitian di Brazil yang membandingkan antara SF- 36 dan *WHOQOL-BREF* untuk kepentingan klinik dan penelitian, merekomendasikan penggunaan *WHOQOL-BREF* pada populasi lansia karena lebih memperhatikan opini personal lansia.(Castro, *et al*,

2014). Penelitian mengenai kaitan depresi dengan kualitas hidup pada lansia di Taiwan, menemukan bahwa semua domain yang ada di WHOQOL-BREF memiliki korelasi negatif kecuali domain hubungan sosial. Korelasi negatif ini setelah disesuaikan dengan umur, pendidikan, penghasilan bulanan dan insomnia yang dilaporkan sendiri ternyata memperlihatkan perbedaan yang bermakna pada analisis univariat. Nilai rata-rata pada subjek dengan depresi lebih rendah dibandingkan dengan yang tanpa depresi. (Cao, *et al*, 2016)

Tabel 2.2. WHOQOL-BREF Domains

| <i>DOMAIN</i> | <i>FACETS INCORPORATED WITHIN DOMAIN</i> |
|-----------------------------|---|
| <i>Physical health</i> | <i>Activities of daily living</i> <i>Dependence on medicinal substances and medical aids</i> <i>Energy and fatigue</i> <i>Mobility</i> <i>Pain and discomfort</i> <i>Sleep and rest</i> <i>Work capacity</i> |
| <i>Psychological</i> | <i>Bodily image</i> <i>Negative feelings</i> <i>Positive feelings</i> <i>Self-esteem</i> <i>Spirituality/religion/personal beliefs</i> <i>Thinking, learning, memory and concentration</i> |
| <i>Social relationships</i> | <i>Personal relationship</i> <i>Social support</i> <i>Sexual activity</i> |
| <i>Environment</i> | <i>Financial resources</i> <i>Freedom, physical safety and security</i> <i>Health and social care : accessibility and quality</i> <i>Home environment</i> <i>Opportunities for acquiring new information and skills</i> <i>Participation in and opportunities for recreation/leisure activities</i> <i>Physical environment(pollution/noise/traffic/climate)</i> <i>Transport</i> |

2.13 Tari Poco-Poco Sebagai Terapi Latihan

Tari dapat menjadi suatu intervensi tambahan dalam beberapa kasus. Hal tersebut dikaitkan dengan perbaikan kondisi fisik maupun psikis yang didapat selama menari. Menari dapat memberikan efek relaksasi sekaligus stimulasi (Bloom-Wessel, 2014)

Merupakan tari yang gerakan dasarnya diambil dari tarian tradisional Maluku bernama Wayase atau Maku-Maku. Gerakan dasar Tari Poco-Poco relatif mudah sehingga sangat digemari oleh masyarakat. Bahkan, karena sangat digemari, tari Poco-Poco lalu dijadikan semacam senam irama oleh berbagai kelompok masyarakat di Indonesia. Gerakan tarian Poco-Poco adalah dua langkah kecil ke kanan, kembali ke tempat, lalu mundur satu atau dua langkah ke belakang, kemudian maju ke depan sambil berputar. Begitu seterusnya, gerakan tersebut diulang-ulang. Prinsipnya adalah memutar tubuh ke seluruh penjuru mata angin lalu kembali ke tempat semula. Lagu Poco-Poco diciptakan oleh Arie Sapulete memiliki rentak ceria dengan irama seperti *cha-cha* dan selalu diiringi dengan gerakan menyerupai senam seperti *line dance* (Ungke, 2008).

Latihan tari poco-poco dapat digunakan sebagai salah satu modalitas terapi. Latihan tersebut dilakukan dengan intensitas yang sedang, disertai dengan gerakan dinamis yang menarik untuk lansia, mudah ditemukan di komunitas dan ditarikan bersama-sama. Gerakan melangkah ke samping, maju-mundur dan berputar, merupakan suatu latihan yang baik untuk meningkatkan keseimbangan. Tari poco-poco juga merupakan latihan aerobik dengan intensitas yang sedang dengan benturan ringan (*low impact aerobic exercise*) yang sesuai untuk lansia. Selain itu, dengan diiringi irama musik dan dilakukan bersama-sama akan membuat latihan tari tersebut merupakan acara sosialisasi yang menggembirakan.

Sesuai penelitian yang dilakukan oleh Ambarish, mengenai pengaruh *exercise* intensitas sedang terhadap penurunan responss inflamasi pada *stres* fisik, didapatkan pada subyek yang melakukan latihan intensitas sedang selama 1 bulan mengalami penurunan kadar TNF- dan IL-6. Secara

fisiologis IL-6 akan menghambat produksi TNF- α , dimana awalnya keduanya diproduksi oleh sumber yang sama. Hubungan antara turunnya nilai awal TNF- α dengan peningkatan IL-6 merupakan suatu respons terhadap stres yang normal dalam mempertahankan homeostasis yang terlihat sekalipun pada reaksi terhadap LPS dan kemungkinan merefleksikan suatu hubungan fisiologis (Ambarish *et al.*, 2012; Ambarish dan Doreswamy, 2017).

2.14 Tari Poco Poco dan Pengaruhnya pada Respons Imun, IGF-1 dan Kualitas Hidup pada Lansia

Berdasarkan bukti empiris, menurut *The American Dance Therapy Association* (ADTA), yang berdiri pada tahun 1966, terapi tari atau gerak adalah suatu penggunaan psikoterapeutik gerak sebagai suatu proses integrasi emosional, kognitif, sosial dan fisik dari individu. (Koch, 2011).

Prinsip dasar terapi tari adalah kesatuan antara pikiran dan tubuh. Konsekuensinya, terapi tari / gerak bertujuan untuk memfasilitasi integrasi pikiran, tubuh dan emosi untuk meningkatkan fungsi seseorang secara umum. Terapi tari juga meningkatkan pengalaman secara sadar tentang adanya kesatuan antara pikiran, tubuh dan emosi. Psikoneuroimunologi memiliki prinsip yang sama mengenai adanya interaksi antara pikiran dan tubuh, maka dapat disimpulkan adanya hubungan diantara keduanya. Oleh karena berdasarkan adanya interaksi antara tubuh dan pikiran, terapi tari / gerak dapat digunakan untuk memfasilitasi prinsip psikoneuroimunologi dan dapat digunakan sebagai intervensi pada lansia. (Bloom-Wessel, 2014).

Dengan diaktivasinya aksis HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenocortical*) pada waktu melakukan latihan, akan menginduksi sekresi glukokortikoid yang berperan penting dalam respons terhadap stres. Latihan fisik intensitas sedang diharapkan dapat meningkatkan kadar kortisol pada lansia dan peningkatan tersebut berhubungan dengan persepsi tingginya kualitas hidup. (Mura *et al.*, 2014).