

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Fisiologi Proses Menua

Penelitian tentang penuaan telah diperluas secara pesat pada beberapa dekade terakhir. Data secara biologis, epidemiologi, dan demografi menghasilkan sejumlah teori untuk mengidentifikasi penyebab atau proses untuk menjelaskan penuaan. Penuaan merupakan proses multifaktorial yang sangat kompleks. Penuaan merupakan masalah ontogenik, yaitu proses tumbuh tua dan atau gabungan dari semua perubahan fisiologis, genetik, molekul yang terjadi dengan berlalunya waktu dari pembuahan sampai mati. Penuaan ditandai dengan menurunnya kemampuan untuk merespon stress, meningkatnya ketidakseimbangan homeostatis dan kejadian patologi sehingga kematian merupakan konsekuensi akhir dari penuaan (Carey, 2003). Beberapa teori dirumuskan untuk menjelaskan proses penuaan telah dikelompokkan menjadi beberapa kategori, teori yang paling banyak digunakan yaitu teori penuaan terprogram dan eror. Teori terprogram, menjelaskan bahwa penuaan tergantung pada jam biologis yang mengatur jangka waktu hidup melalui tahap pertumbuhan, perkembangan, kematangan, dan usia tua, pengaturan tergantung pada gen yang secara berurutan aktif dan mati ke sistem saraf, endokrin, kekebalan tubuh yang bertanggung jawab untuk pemeliharaan homeostasis dan untuk aktivasi respon pertahanan. Teori eror mengidentifikasi gangguan dari lingkungan untuk organisme hidup yang menyebabkan kerusakan progresif di berbagai tingkatan (misal : kerusakan DNA mitokondria, penumpukan radikal oksigen, *cross-linking*) (Campisi, 2003).

Beberapa teori utama penuaan yang tercantum dalam tabel berikut (Weinert and Timiras, 2003):

Tabel 2.1. Klasifikasi dan deskripsi teori penuaan

Teori	Deskripsi
Evolusioner	
Akumulasi mutasi	Mutasi yang mempengaruhi kesehatan di usia tua Sel somatik dipertahankan hanya untuk memastikan keberhasilan reproduksi lanjutan; setelah reproduksi,
<i>Disposable</i> soma	soma menjadi <i>disposable</i>
Pleiotropy antagonis Molekuler	Gen yang menguntungkan pada usia muda menjadi merusak di usia tua.
Regulasi gen	Penuaan disebabkan oleh perubahan dalam ekspresi gen yang mengatur perkembangan dan penuaan.
Pembatasan kodon	Fidelity / keakuratan translasi mRNA terganggu karena ketidakmampuan untuk memecahkan kode kodon di mRNA.
Katastropik eror	Penurunan fidelity ekspresi gen penuaan menghasilkan peningkatan fraksi protein abnormal.
Mutasi somatik	Kerusakan molekul terakumulasi, terutama untuk DNA / materi genetik.
<i>Dysdifferentiation</i>	Akumulasi bertahap dari kerusakan molekul acak mengganggu regulasi ekspresi gen.
Seluler	
Teori penuaan-telomer seluler	Fenotip penuaan disebabkan oleh peningkatan frekuensi sel pikun. penuaan mungkin hasil dari kehilangan telomere (replikatif penuaan) atau stres sel (penuaan selular). Metabolisme oksidatif menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif yang selanjutnya merusak lipid,
Radikal bebas	protein dan DNA.
<i>Wear-and-tear</i>	Akumulasi cedera normal.
Apoptosis	Kematian sel terprogram dari peristiwa genetik atau krisis genom.
Sistem	
Neuroendokrin	Perubahan dalam kontrol neuroendokrin pada homeostasis menghasilkan perubahan fisiologis pada penuaan
Imunologi	Penurunan fungsi kekebalan tubuh pada penuaan menghasilkan penurunan penyakit menular tapi terjadi peningkatan kejadian autoimunitas.
<i>Rate-of-living</i>	Mengasumsikan jumlah tetap potensial metabolisme untuk setiap organisme hidup (hidup cepat, mati muda).

Teori penuaan dikategorikan menjadi beberapa antara lain teori penuaan evolusioner, molekuler, seluler, dan sistemik. Teori penuaan ini mungkin tumpang tindih pada berbagai tingkat: perubahan dengan penuaan molekuler menyebabkan perubahan sel kemudian terjadi kegagalan organ dan sistemik yang secara berakibat pada kelangsungan hidup. Pada organisme multiselular kompleks, studi tentang interaksi antara intrinsik (genetik), ekstrinsik (lingkungan) dan kerusakan acak untuk molekul vital memberikan pendekatan yang bermanfaat untuk pemahaman proses penuaan secara komprehensif, misalnya pada manusia, umur panjang saat ini adalah hasil dari transisi epidemiologi pertengahan abad lalu, penurunan tingkat

kematian karena penyakit akut menular dikarenakan peningkatan kebersihan dan penemuan antibiotik. Proses menua terdapat kecenderungan terjadi penurunan kapasitas fungsional baik pada tingkat seluler maupun tingkat organ. Penurunan kapasitas tersebut menyebabkan lansia tidak dapat merespon berbagai rangsangan. Perubahan yang terjadi antara lain pada:

1. Sistem Saraf

Penuaan otak disertai dengan perubahan struktur, fungsi dan metabolisme. Volume dan berat otak menurun sekitar 5% per dekade setelah usia 40 tahun. Setelah usia 70 tahun penurunan ini semakin meningkat. Atrofi otak dimulai lebih awal pada pria tetapi lebih cepat pada wanita begitu dimulai. Studi longitudinal menggunakan MRI dan studi *cross-sectional* menunjukkan korteks prefrontal adalah daerah yang paling terkena dampak kematian sel neuron. Lobus temporal medial, vermis serebelum, serebelum, dan hippocampus juga dipengaruhi usia. Pada analisis otak *post mortem*, kerusakan otak karena penuaan ada area putih lebih besar daripada area abu-abu. Terjadi degenerasi granular akson *myelinated* secara teratur setelah usia 40 tahun. Kematian sel neuron dianggap sebagai penyebab utama. Seiring dengan pengurangan volume otak, ada perubahan kognitif yang terkait dengan penuaan (Peter, 2006).

Penurunan memori adalah salah satu perubahan kognitif, dengan penurunan memori episodik yang paling umum dan diperkirakan menurun mulai sekitar dekade keempat dan kelima. Perubahan neurotransmitter juga terjadi seiring bertambahnya usia. Kadar dopamin menurun sekitar 10% per dekade mulai dari awal dewasa. Penurunan ini dikaitkan dengan penurunan kinerja kognitif dan motorik. Kadar serotonin dan *brain-derived neurotrophic factor* juga menurun seiring bertambahnya usia. Penurunan neurotransmitter ini dikaitkan dengan berkurangnya regulasi plastisitas sinaptik dan neurogenesis. Monoamine oksidase adalah zat penting dalam homeostasis neurotransmitter

yang kadarnya meningkat seiring bertambahnya usia dan dapat membebaskan radikal bebas dari reaksi yang melebihi cadangan antioksidan. Barrier darah-otak melindungi system saraf pusat dari kerusakan sistemik melalui permeabilitas selektif (Brown *and* Pordon, 2013).

Bertambahnya usia dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas sawar darah otak sehingga memungkinkan lewatnya mediator dari plasma ke sistem saraf pusat. Proses ini meningkatkan respon peradangan dan kerusakan struktural di otak serta perubahan pola aktivitas neuron dengan memodulasi sintesis neurotransmitter dan mengubah ekspresi reseptor neurotransmitter. Distribusi pembuluh darah di otak juga berubah setiap dekade kehidupan. Mulai sekitar dekade kelima kehidupan, setiap dekade menunjukkan peningkatan derajat dan jumlah kelainan bentuk pembuluh mikro. Perubahan sebagian besar dimulai di inti sekitar 50% pembuluh menunjukkan penebalan intimal pada dekade keempat dan hingga 80% pada dekade kedelapan. Perubahan ini sering merupakan prekursor untuk arteriosklerosis yang meningkatkan resistensi pembuluh darah dan mengurangi tekanan perfusi, sehingga membahayakan fungsi neurokognitif (Maguire *and* Slater, 2013).

2. Sistem Muskuloskeletal

Penuaan normal ditandai dengan penurunan massa tulang dan otot dan peningkatan adipositas. Penurunan massa otot dan penurunan kekuatan otot menyebabkan risiko patah tulang, kelemahan, penurunan kualitas hidup dan hilangnya kemandirian. Kekuatan otot rangka juga berkurang dengan penuaan tergantung pada faktor genetik, pola makan, dan lingkungan serta gaya hidup. Berkurangnya kekuatan otot ini menyebabkan masalah dalam mobilitas fisik dan aktivitas kehidupan sehari-hari. Jumlah total serat otot berkurang karena kapasitas produktif sel yang menghasilkan protein berkurang. Terdapat penurunan ukuran sel otot, serat dan jaringan bersama dengan kehilangan total

kekuatan otot, massa otot dan kekuatan otot utama seperti deltoid, bisep, trisep, paha belakang, gastroknemius dan sebagainya. Terjadi keausan tulang rawan pelindung sendi. Tulang rawan berfungsi untuk peredam trauma yang mencegah cedera gesekan tulang. Ada kekakuan dan fibrosis jaringan ikat yang mengurangi *range of motion*. Terjadi pemendekan telomere sebagai bagian dari proses pembelahan sel normal. DNA lebih terpapar bahan kimia, racun, dan produk limbah yang diproduksi di dalam tubuh. Seluruh proses ini meningkatkan kerentanan sel (Jiang *et al.*, 2015).

Racun dan bahan kimia menumpuk di dalam tubuh dan jaringan pada penuaan. Hal ini merusak integritas sel otot. Perubahan fisiologis otot diperburuk oleh perubahan neurologis yang berkaitan dengan usia. Sebagian besar aktivitas otot berkurang karena penuaan sebagai akibat dari penurunan aktivitas saraf dan konduksi saraf. Kandungan lemak otot meningkat seiring bertambahnya usia. Perubahan muskuloskeletal terkait usia lebih banyak terjadi pada serat otot yang bergerak cepat dibandingkan dengan serat otot yang bergerak lambat. Seiring dengan bertambahnya usia, kadar air total jaringan berkurang dan hilangnya hidrasi juga menambah inelastisitas dan kekakuan. Perubahan pada tingkat metabolisme basal dan metabolisme yang melambat (sebagai bagian dari proses penuaan fisiologis) menghasilkan perubahan otot menyebabkan penggantian protein dengan jaringan lemak. Gangguan hormonal dapat mempengaruhi metabolisme tulang dan otot. Menopause pada wanita menandai perburukan pada muskuloskeletal karena kurangnya estrogen yang dibutuhkan untuk *remodelling* tulang dan jaringan lunak. Kondisi sistemik tertentu seperti gangguan vaskular atau gangguan metabolisme seperti kasus diabetes mempengaruhi *remodelling* jaringan karena laju atau volume pengiriman nutrisi untuk regenerasi sel terganggu. Sangat penting untuk mengontrol proses patologis untuk mengoptimalkan penyembuhan dan memperbaiki sistem muskuloskeletal. Kekurangan mineral tertentu seperti kalsium, fosfor dan kromium dapat menjadi hasil dari masalah pencernaan yang

berkaitan dengan usia sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan dalam produksi hormon-hormon tertentu seperti kalsitonin dan paratiroid yang mengatur konsentrasi serum vitamin dan mineral atau menyebabkan penurunan penyerapan dari usus (Albert *and* Gans, 2017).

3. Sistem Endokrin

Penurunan fungsi endokrin karena penuaan mencakup penurunan respons jaringan dan penurunan sekresi hormon dari kelenjar perifer. Contohnya penurunan *thyroid-stimulating hormone* dan triiodothyronine (T3). Usia juga menyebabkan berkurangnya ritme sirkadian hormon dan non-hormon. Toleransi glukosa yang terganggu berkembang pada lebih dari 50% individu yang berusia lebih dari 80 tahun. Terjadi penurunan produksi insulin oleh sel beta, peningkatan resistensi insulin terkait dengan pola makan yang buruk, peningkatan massa lemak perut, dan penurunan massa tubuh tanpa lemak. Perubahan-perubahan ini berkontribusi pada kerusakan metabolisme glukosa dan membuat pasien usia lanjut berisiko lebih tinggi terhadap kontrol glikemik yang buruk. Wanita biasanya mengalami menopause pada dekade keenam kehidupan ketika konsentrasi estradiol serum lebih rendah dan konsentrasi *follicle-stimulating hormone* lebih tinggi daripada wanita yang lebih muda. Perubahan-perubahan ini bersama dengan penurunan kadar estrogen, meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular, kehilangan massa tulang yang cepat, ketidakstabilan vasomotor, dan gejala psikologis. Produksi steroid gonad laki-laki juga berubah seiring bertambahnya usia, disebut dengan andropause yaitu terjadi penurunan kadar testosteron bebas dari peningkatan kadar globulin pengikat hormon seks. Pada penuaan juga terjadi penurunan konsentrasi serum testosteron total karena penurunan produksi seiring bertambahnya usia pria (Alvis *and* Hughes, 2015).

B. Lansia dengan DM

Diabetes adalah kondisi kesehatan yang penting bagi populasi yang menua, seperempat orang yang berusia di atas 65 tahun dan diperkirakan akan meningkat pesat dalam beberapa dekade mendatang. Lansia dengan DM memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi, cacat fungsional, percepatan kehilangan otot, dan penyakit komorbid seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke, dibandingkan yang tidak menderita diabetes. Lansia dengan DM juga lebih berisiko untuk terjadi sindrom geriatri seperti polifarmasi, gangguan kognitif, inkontinensia urin, dan risiko untuk nyeri yang menetap. Kondisi ini dapat mempengaruhi kemampuan manajemen diri DM pada lansia. Diabetes pada populasi lansia dikaitkan dengan berkurangnya kekuatan otot, kualitas otot yang buruk, dan percepatan kehilangan massa otot yang mengakibatkan sarkopenia. Ada beberapa studi jangka panjang pada lansia yang menunjukkan manfaat pengaturan glikemik, tekanan darah, dan kontrol lipid secara intensif. Penuaan dikaitkan dengan penurunan antioksidan yang terlibat dalam patogenesis sarkopenia. DM tipe 2 juga dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan miopati. Stres oksidatif pada DM tipe 2 dapat terjadi melalui dislipidemia dan perubahan metabolisme lipid, resistensi insulin, peningkatan *Advanced Glication End Products* (AGEs) dan disfungsi mitokondria (Asmat *et al*, 2016). Reaksi non-enzimatik antara glukosa dan gugus amino dalam protein, lipid, dan asam nukleat dapat menyebabkan pembentukan AGEs. *Advanced Glication End Products* berhubungan positif dengan resistensi insulin, obesitas, dan usia. Saat ini tidak jelas bagaimana AGEs berkontribusi pada perburukan otot. Kelemahan otot terkait AGEs timbul melalui peningkatan ikatan silang protein dalam otot, sehingga mengganggu kontraktilitas, dan juga meningkatkan peradangan dan stres oksidatif (Nowotny *et al*, 2015). Komplikasi mikro dan makrovaskuler DM tipe 2 diakibatkan oleh hiperglikemia kronis, akumulasi AGEs, inflamasi, dan stress oksidatif yang mempengaruhi otot rangka. Pembuluh darah yang sehat sangat penting untuk transfer nutrisi,

pembuangan produk dan oksigenasi jaringan, termasuk otot skeletal. Komplikasi mikro dan makrovaskuler sangat terkait dalam DM tipe 2 (Mesinovic *et al*, 2019). Pasien dengan komplikasi DM, penyakit penyerta, atau gangguan kognitif maupun fungsional, target glikemik yang dianjurkan dapat dilihat pada tabel berikut (American Diabetes Association, 2019) :

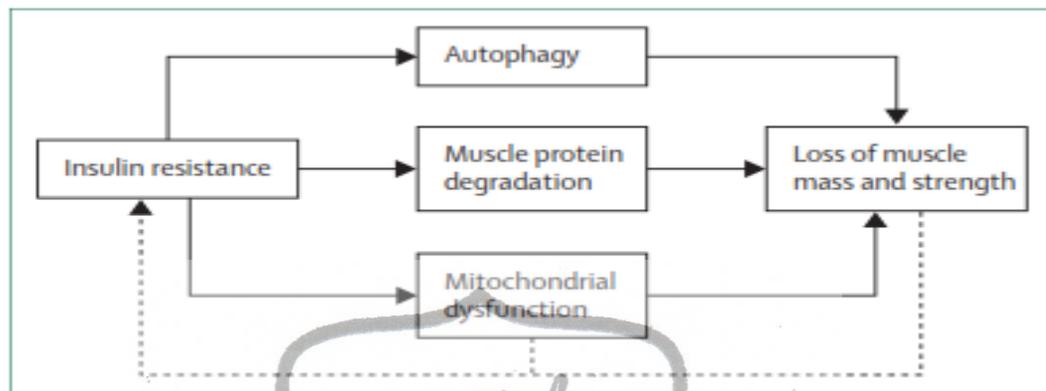
Tabel 2.2. Target glikemik, tekanan darah, dan lipid pada lansia dengan diabetes

Status kesehatan pasien	Rasional	Target A1C	Tekanan darah	Lipid
Sehat (sedikit penyakit penyerta, status fungsional dan kognitif baik)	Harapan hidup lebih lama	<7.5 %	<140/90 mmHg	Statin kecuali terdapat kontraindikasi
Kompleks/intermediate (penyakit kronik penyerta multipel atau gangguan ADL 2+ atau gangguan kognitif ringan-sedang)	Harapan hidup <i>intermediate</i> , beban perawatan tinggi, risiko hipoglikemia, risiko jatuh	< 8.0 %	<140/90 mmHg	Statin kecuali terdapat kontraindikasi
Sangat kompleks (penyakit kronik <i>end-stage</i> atau gangguan kognitif berat atau ketergantungan ADL 2+)	Harapan hidup terbatas	< 8.5 %	< 150/90 mmHg	Pertimbangan pemberian statin (sebagai pencegahan sekunder)

Diabetes dan resistensi insulin lebih sering terjadi pada orang yang lebih tua daripada pada individu yang lebih muda. Kondisi ini berhubungan dengan frailty yaitu kerentanan fisiologis pada geriatri terhadap stresor. Hiperglikemia dikaitkan dengan perkembangan frailty dan keterbatasan mobilitas yang dimediasi oleh hilangnya otot (Kalyani *et al*, 2012). Resistensi insulin menurunkan stimulasi jalur sintesis protein dan peningkatan aktivasi jalur degradasi protein dapat menyebabkan hilangnya otot pada DM tipe 2. Insulin adalah sinyal anabolik kuat yang merangsang sintesis protein otot pada orang muda tetapi tidak pada orang tua (Fujita *et al*, 2009). Kaskade pensinyalan insulin intraseluler fisiologis mengaktifkan jalur *Mechanistic target of rapamycin* (mTOR) dan menghambat autofagi, termasuk degradasi lisosom protein dan organel. Efek insulin ini tidak berfungsi dengan adanya

resistensi insulin sehingga mempercepat hilangnya otot pada DM. Keseimbangan antara hipertrofi dan atrofi otot juga berubah pada DM. Pada resistensi insulin, pensinyalan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan insulin ditekan yang menyebabkan downregulasi jalur fosfatidylinositol 3 kinase / Akt dan penurunan sintesis protein serta untuk fosforilasi *forkhead box protein O1*. *Forkhead box protein O1* terfosforilasi menstimulasi ekspresi enzim *ubiquitin ligase* (disebut juga dengan E3) atrogen-1 dan otot *ring finger-1* melalui peningkatan aktivasi jalur proteolitik ubiquitin-proteasome. Peningkatan ekspresi enzim E3 pada individu yang resisten insulin menyebabkan degradasi protein otot, mekanisme yang tidak dimiliki oleh sarkopenia terkait usia. Ukuran miofibre pada otot rangka juga berkurang pada DM tipe 2 (Sandri *et al*, 2006).

Otot rangka, fungsi mitokondria, dan kapasitas bioenergi juga berkurang pada DM. Beberapa penelitian menunjukkan mitokondria otot lebih kecil dan memiliki membran internal yang kurang jelas (dengan adanya vakuola) pada pasien dengan DM. Ukuran mitokondria yang lebih kecil berkorelasi dengan laju pembuangan glukosa yang rendah dan sensitivitas insulin (Patti *et al*, 2003). Pada DM aktivitas rantai transpor elektron mitokondria berkurang mengakibatkan inefisiensi energetik. Pada orang tanpa DM produksi *Adenosine Triphosphate* (ATP) otot rangka meningkat sebagai respons terhadap insulin eksogen, tetapi kenaikan ini berkurang pada penderita DM dan berhubungan dengan gangguan respon insulin. Fungsi mitokondria secara *in-vivo* juga lebih rendah pada otot pasien dengan DM tipe 2 (Schrauwen *et al*, 2007).



Gambar 2.1. Jalur percepatan hilangnya massa otot pada DM tipe 2

Adanya resistensi insulin pada DM tipe 2 menyebabkan autofagi, degradasi protein otot (melalui jalur proteolitik ubiquitin-proteasome), dan disfungsi mitokondria (garis padat). Proses ini menyebabkan hilangnya massa otot atau kekuatan otot, atau keduanya. Hilangnya massa dan kekuatan otot menyebabkan penurunan luas permukaan untuk pengangkutan glukosa dan potensi eksaserbasi resistensi insulin (garis putus-putus). Perkembangan disfungsi mitokondria juga dapat memperburuk resistensi insulin (garis putus-putus). Peningkatan keparahan resistensi insulin kemudian menstimulasi jalur yang mengakibatkan hilangnya otot secara cepat, dan siklus dimulai lagi (Mesinovic *et al*, 2019)

C. Sarkopenia

Sarkopenia merupakan sindrom kehilangan massa dan kekuatan otot yang progresif dan menyeluruh adalah kontributor utama risiko kelemahan fisik, kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan yang buruk dan kematian dini pada lansia. Tiga faktor yang terkait dengan sarkopenia yaitu kerusakan otot kronis (misal : DM atau COPD), kondisi atrofi dan penuaan. Faktor-faktor ini menyebabkan perubahan otot rangka melalui percepatan degradasi protein. Hal ini melibatkan berbagai jenis pemicu dan jalur termasuk myostatin, sitokin pro-inflamasi (misal : TNF, IL-1, IL-6), gamma *interferon* (IFN) dan TNF- *like weak inducer of apoptosis* (TWEAK), kemudian terjadi aktivasi *Nuclear Factor Kappa-light-chain enhancer of activated B-cell* (NFKB), sebuah faktor transkripsi di sebagian besar jalur katabolik protein yang menyebabkan proteolisis pada otot rangka (Bianchetti *and* Novelli, 2019).

Massa otot hilang sekitar 8% per dekade dari usia 50 tahun hingga usia 70 tahun, setelah itu penurunan berat badan dikaitkan dengan percepatan hilangnya massa otot yang mencapai 15% per dekade. Penyebab sarkopenia multifaktorial yaitu dengan penyebab lingkungan, pemicu penyakit, aktivasi jalur inflamasi, dan sejumlah besar kelainan seluler dan biokimia (yang paling relevan adalah: kelainan mitokondria, kehilangan sambungan neuromuskuler, perubahan hormon) (Bianchetti *and* Novelli, 2019).

Dahulu sarkopenia didefinisikan dalam hal massa otot rangka berdasarkan tinggi badan, tetapi konsensus saat ini mencakup ukuran kekuatan dan kinerja fisik. Karena variasi dalam ukuran dan bentuk massa dan kekuatan otot, atau pengaruh lingkungan dalam kehidupan, definisi sarkopenia bervariasi dalam hal nilai *cut off*. Definisi-definisi ini dibuat oleh panel konsensus internasional, dengan atau tanpa pendekatan berbasis data. Perbedaan diagnosis sarkopenia dapat dilihat pada tabel berikut (Woo, 2017):

Tabel 2.3. Perbandingan definisi sarkopenia

Perbedaan definisi	ASMI, kg		ASM / BMI, kg		GS, kg		WS, m / s
	Laki-laki	Wanita	Laki-laki	Wanita	Laki-laki	Wanita	Pria wanita
AWGs	<0,7	<5.4	-	-	<26	<18	<0,8
EWGSOP	<6.52	<5.44	-	-	≤28	≤18	<0,8
IWGS	≤7.23	≤5.67	-	-	-	-	<1
FNIH	-	-	<0,7 89	<0,51 2	<26	<16	-
FNIH Kelambatan	-	-	-	-	-	-	<0,8

Singkatan : ASM, *Appendicular Skeletal Mass*; ASMI, *Appendicular Skeletal Mass Index*; AWGS, *Asian Working Group on Sarcopenia*; BMI, *body mass index*; EWGSOP, *European Working Group on Sarcopenia in Older People*; FNIH, *Foundation of the National Institutes of Health*; GS, *grip strength*; IWGS, *International Working Group on Sarcopenia*; WS, *walking speed*.

Diagnosis sarkopenia dengan mengukur komposisi tubuh menggunakan *dual-energy X-ray absorptiometry* atau bioimpedance, dan pengukuran kinerja fisik. Tetapi metode diagnostik tersebut sulit dilakukan karena keterbatasan waktu dan

sumber daya. Kuesioner SARC-F 5-item telah dibandingkan dengan 3 definisi konsensus dari Amerika Serikat, Eropa, dan Asia dalam studi prospektif, dalam hal prediksi untuk keterbatasan fisik dalam 4 tahun dan ukuran kinerja fisik. SARC-F telah terbukti memiliki konsistensi dan validitas internal yang baik dalam memprediksi mortalitas dan *outcome* kesehatan dalam 3 survei longitudinal di Amerika Serikat. : Studi Kesehatan Amerika Afrika, Studi Penuaan Penuaan Baltimore, dan Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional. Penggunaan SARC-F bisa menjadi langkah pertama dalam penyaringan komunitas atau dalam praktik perawatan primer, yang kemudian dapat diikuti oleh penilaian yang lebih rinci (Malmstrom *et al*, 2013)

Tabel 2.4. Skrining SARC-F untuk sarkopenia

Komponen	Pertanyaan	Skor
Kekuatan	Apakah ada kesulitan dalam mengangkat dan membawa 10 pound?	Tidak ada =0 Beberapa =1 Banyak atau tidak mampu=2
Bantuan dalam berjalan	Apakah ada kesulitan berjalan melintasi ruangan?	Tidak ada =0 Beberapa =1 Banyak, menggunakan alat bantu, atau tidak mampu =2
Bangkit dari kursi	Apakah ada kesulitan berpindah dari kursi atau tempat tidur?	Tidak ada =0 Beberapa =1 Banyak atau tidak mampu tanpa bantuan =2
Menaiki tangga	Apakah ada kesulitan untuk menaiki 10 anak tangga?	Tidak ada =0 Beberapa =1 Banyak atau tidak mampu=2
Jatuh	Berapa kali anda jatuh tahun lalu?	Tidak ada =0 1-3 kali = 1 ≥4 = 2

Otot rangka adalah organ terbesar dalam tubuh manusia yang menyumbang 40-50% dari total berat badan. Selain fungsi kontraktilnya, otot rangka juga merupakan organ metabolik utama yang terlibat dalam pengeluaran energi, sensitivitas insulin dan sintesis protein. Otot rangka telah diakui sebagai organ endokrin dan berfungsi untuk mengeluarkan serangkaian miokin aktif (Giudice *and* Taylor, 2017). Sarkopenia tidak hanya merupakan komplikasi dari penuaan, ketidakaktifan fisik atau beberapa kondisi penyakit (misalnya gagal jantung), tetapi

juga dapat menyebabkan beberapa penyakit metabolik, inflamasi dan miokard yang berkaitan dengan usia (Li *et al*, 2019).

Penyakit penyerta sarkopenia dan penyakit kardiovaskular yang ditemukan pada populasi lansia mungkin disebabkan oleh efek timbal balik satu sama lain. Beberapa perubahan patofisiologis pada pasien sarkopenik mungkin secara langsung berkontribusi pada peningkatan infark miokard. Pertama, sarkopenia disertai dengan disfungsi mitokondria otot yang mungkin memulai dan mendorong perkembangan penyakit kardiovaskular dengan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan kerusakan stres oksidatif mitokondria pada endotel vaskular dan kardiomyosit (Boengler *et al*, 2017). Kedua, sarkopenia adalah status hiperinflamasi yang dapat meningkatkan inflamasi kardiomyosit dan infark miokard (Li *et al*, 2019). Jumlah sel darah putih yang lebih tinggi dan rasio neutrofil terhadap limfosit pada peserta penelitian oleh Xia *et al*, 2020 dengan sarkopenia selanjutnya mendukung hipotesis status hiperinflamasi pada pasien sarkopenia. Sarkopenia juga dikaitkan dengan resistensi insulin dan beberapa gangguan metabolisme (hiperkolesterolemia, sindrom metabolik dan *non-alcoholic fatty liver disease*). Aktivitas fisik mungkin berkurang setelah terjadinya infark miokard sehingga menimbulkan dan memperburuk sarkopenia. Atrofi otot terjadi pada otot yang kurang aktif (Cohen *et al*, 2015).

Timbulnya sarkopenia mungkin merupakan akibat ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi protein otot yang menyebabkan hilangnya otot rangka. Mekanisme molekuler dan seluler di sarkopenia melibatkan perubahan ekstrinsik lingkungan sistemik dan perubahan intrinsik otot rangka. Molekul kunci jalur pensinyalan di sarkopenia termasuk Akt dan Smad (Egerman *and* Glass, 2014). Pensinyalan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) -PtdIns-3-OH kinase (PI3K) -Akt bertanggung jawab untuk sintesis protein otot. Kehilangan otot dapat ditunjukkan dengan penurunan kadar regulator positif pertumbuhan otot seperti follistatin dan irisin, dan atau peningkatan kadar regulator negatif pertumbuhan otot seperti myostatin, aktivin A, dan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF β) (Scimeca *et*

al, 2017). Sarkopenia dapat dikategorikan menjadi sarkopenia primer dan sekunder. Sarkopenia primer tidak memiliki penyebab lain yang jelas kecuali penuaan, yang meliputi penurunan hormon seks, apoptosis, dan disfungsi mitokondria. Sarkopenia sekunder berhubungan dengan aktivitas (tidak digunakan, istirahat di tempat tidur), penyakit (kegagalan atau penyakit di jantung, paru-paru, hati, ginjal, otak, peradangan, dan endokrin), dan nutrisi (asupan protein dan makanan yang tidak memadai) (Cruz *et al*, 2010).

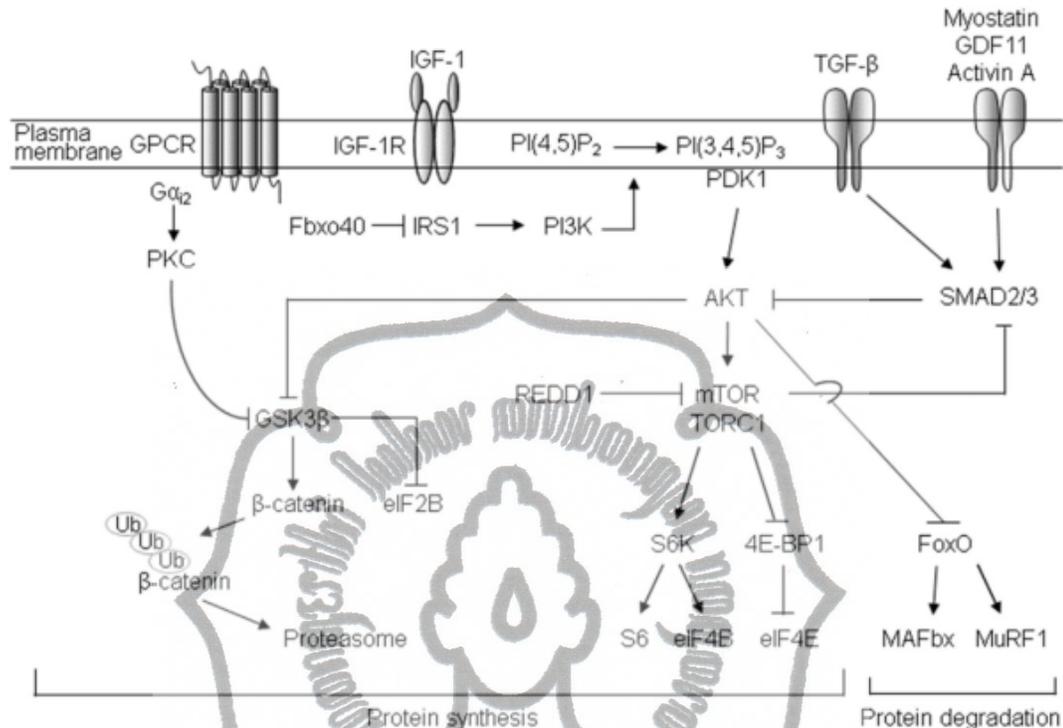
Pensinyalan IGF-PI3K-Akt memicu hipertrofi miotube skeletal dengan mengaktifkan *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan dengan menonaktifkan *glikogen sintase kinase 3* (GSK3). *Mammalian target of rapamycin* kemudian memfosforilasi 70-kDa ribosomal protein S6 kinase, menghasilkan sintesis protein yang aktif. Akt menonaktifkan GSK3 β yang meningkatkan translasi protein melalui eIF-2B, sementara Akt menghambat degradasi protein melalui aktivitas proteasom yang dimediasi *Forkhead box O* (FOXO). Aktivasi mTOR kompleks 1 (mTORC1) sebagai respons terhadap faktor pertumbuhan, makan, dan peningkatan beban mekanis adalah kunci dalam menginduksi hipertrofi otot dengan meningkatkan sintesis protein (Rommel *et al*, 2001).

Sistem proteolitik termasuk calpain, proteasome, dan lisosom bertanggung jawab atas sebagian besar degradasi protein dalam sel otot. Desmin dan distrofin rentan terhadap aktivitas protease ini, tetapi alfaaktinin, tropomiosin, dan filamin relatif tidak sensitif terhadap aktivitas protease ini. Ligase ubiquitin E3 seperti atrogin-1 dan *muscle ring finger-1* (MuRF-1) meningkatkan degradasi protein pada sarkopenia. Molekul terkait myostatin juga telah terbukti banyak terdapat di otot sarkopenik. Peningkatan degradasi protein dan penurunan sintesis protein pada sarkopenia dikaitkan dengan aktivitas sistem ubiquitin-proteasome yang saling berhubungan dengan autofagi (Sakuma *et al*, 2017).

Autofagi adalah mekanisme merusak diri sendiri dimana sel menghilangkan komponen yang tidak perlu dari dirinya sendiri untuk meningkatkan kelangsungan hidup. Penghapusan spesifik otot dari gen autofagi utama yaitu Atg7 menunjukkan

fenotipe sarkopenia. Autofagi memainkan peran dalam pemeliharaan massa dan kekuatan otot dengan menghilangkan mitokondria abnormal. Autofagi mempertahankan massa otot serta fungsinya selama penuaan otot. Meningkatkan autofagi mencegah disfungsi otot terkait usia dengan meningkatkan degradasi selektif dari protein yang salah lipatan dan organel disfungsional. Kehadiran agregat protein yang tidak larut dalam otot tua mungkin karena perubahan autofagi atau sinyal autofagi yang rusak pada otot rangka yang menua. Aktivasi mTORC1 dalam sel otot rangka mengurangi aktivitas autofagi dan mengarah pada akumulasi agregat protein dan miopati. Autofagi yang rusak pada sel satelit tua menyebabkan siklus sel keluar menuju penuaan sehingga menurunkan jumlah dan fungsi sel satelit. Siklus sel yang masuk kembali dengan pembentukan kembali aktivitas autofagi dapat meremajakan sel satelit yang sudah tua sampai batas tertentu (Garcia *et al*, 2016).

Fungsi sistem neuromuskuler secara bertahap memburuk seiring bertambahnya usia. Persimpangan neuromuskuler yang menua menunjukkan peningkatan percabangan pada akhir saraf presinaptik dan peningkatan distribusi lokasi reseptor untuk neurotransmitter di akhir postsinaptik. Persimpangan neuromuskuler memburuk secara morfologis dan menunjukkan perubahan bentuk pada komponen fungsional di dalamnya, seperti reseptor asetilkolin nikotinat dan agrin pada sarkopenia. Protein 4 terkait reseptor *low-density lipoprotein* (LDL) menunjukkan aktivitas dua arah dan mengatur pembentukan sinaps dengan membentuk kompleks dengan *muscle and skeletal receptor tyrosine-protein kinase* (MuSK), mengikat agrin, dan mengaktifkan aktivitas MuSK, sehingga terjadi diferensiasi postsinaptik, disamping itu juga berfungsi sebagai sinyal retrograde dari otot untuk diferensiasi dan stabilisasi akhir saraf motorik (Rudolf *et al*, 2014).



Gambar 2.2. Jalur sinyal yang terlibat dalam sarkopenia

Sinyal insulin / IGF-1 secara positif mengatur massa otot dengan aktivasi Akt. IGF-1 mengaktifkan Akt, dan selanjutnya mTORC1 melalui aksis IRS1-PI3K. mTORC1 menginduksi sintesis protein dengan memfosforilasi S6K dan 4E-BP. Akt menghambat GSK3 β , yang pada gilirannya mengurangi hambatan dalam memulai translasi faktor eIF2B, menghasilkan peningkatan sintesis protein. Akt juga menghambat faktor transkripsi FOXO, dan dengan demikian menurunkan ekspresi MAFbx dan MuRF1. Ligase E3 lainnya yaitu Fbxo40, berada di IRS1. Jalur Galpha-i2 menginduksi hipertrofi otot melalui aktivitas PKC-dependent. Myostatin / GDF11 / activin / TGF β adalah pengatur otot negatif. Aktivasi protein Smad menghambat sinyal Akt ke ekspresi MAFbx dan MuRF1 yang dimediasi FOXO. Akt-mTORC1 menghambat Smad 2,3 secara timbal balik (Egerman *et al*, 2014). Daftar singkatan: 4E-BP, eIF4E-binding protein; FOXO, Forkhead box O; GDF11, growth differentiation factor 11; GSK3 β , glycogen synthase kinase 3 beta; IGF-1, insulin like growth factor 1; IRS1, insulin receptor substrate 1; MAFbx, muscle atrophy Fbox; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; MuRF1, muscle ring finger 1; PI3K, PtdIns-3-OH kinase; S6K, S6 kinase.

Sel-sel satelit, sel-sel punca otot rangka, adalah prekursor miogenik menetap yang ditemukan di otot dewasa antara lamina basal dan sarcolemma. Sarkopenia berkembang dari sintesis dan degradasi protein yang tidak seimbang serta disfungsi sel-sel satelit. Otot rangka kehilangan kemampuan regeneratifnya dengan bertambahnya usia, sebagian karena defisiensi sel-sel satelit. Jumlah protein Smad4 dalam sel satelit meningkat dengan penuaan, dan cenderung membatasi kemampuan

sel satelit untuk berdiferensiasi selama regenerasi otot (Paris *et al*, 2016). Sel-sel satelit kehilangan kemampuan regeneratif dan kapasitas penggantian ulang sel-sel itu sendiri karena hilangnya status yang menetap secara normal seiring bertambahnya usia. Derepresi p16 (INK4) dalam sel-sel satelit tua menyebabkan konversi dari keadaan menetap ini yang dapat dibalik menjadi keadaan terus berubah dan menua. Penghentian p16 (INK4) mengembalikan pembaharuan diri sel satelit dan kemampuan regeneratif otot di otot tua. IGF-I dapat meningkatkan pertumbuhan kembali otot yang menua dengan mengurangi siklus sel dengan suatu inhibitor p27Kip1, dalam sel satelit melalui pusat pengeluaran sinyal PI3K / Akt. Perubahan dalam lingkungan sel-sel satelit yang disebabkan oleh berbagai jenis sel yang berdekatan seperti sel kekebalan tubuh, fibroblas, sel kapiler, selama tidak digunakan dan berolahraga memainkan peran penting dalam pembaharuan diri dan kemampuan regeneratif sel satelit (Chakravarthy *et al*, 2001) .

D. Massa Otot pada Lansia

1. Massa Otot Lansia

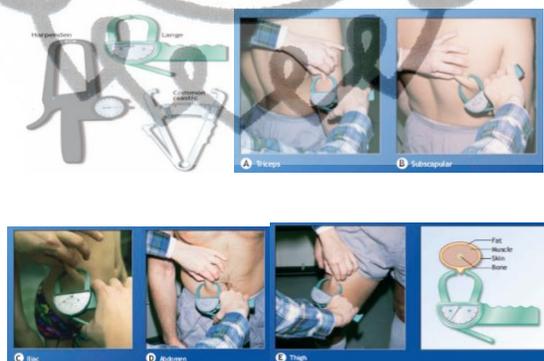
Peningkatan lemak tubuh dimulai sejak seseorang berusia 30 tahun sebanyak 2% per tahun, peningkatan lemak ini berupa lemak subkutan yang dideposit di batang tubuh. Lansia umumnya terjadi penurunan berat badan rata-rata selama 10 tahun mencapai 7 kg pada pria dan 6 kg pada wanita, hal ini disebabkan karena meskipun komposisi lemak pada lansia meningkat tetapi massa sel tubuh menurun dan lansia banyak kehilangan massa otot serta cairan tubuh sehingga berpengaruh ke berat badannya. Rata-rata wanita kehilangan massa otot hingga 5 kg dan pria 12 kg, untuk massa sel tubuh rata-rata menurun 1 kg pada pria dan 0,6 kg pada wanita usia 70-75 tahun. *Lean body mass* (masa tubuh tanpa lemak) secara progresif menurun dengan bertambahnya usia tetapi masa lemak meningkat. Perubahan ini terutama terjadi pada otot rangka. Seiring dengan perubahan komposisi tubuh terjadi pula penurunan kekuatan otot

sehingga menyebabkan disfungsi menelan fase oral dan faringeal yang membutuhkan otot rangka dalam proses mastikasi. (Tsekoura *et al*, 2017)

2. Metode pengukuran

a. Antropometri

Antropometri adalah ilmu pengukuran tubuh manusia untuk tinggi, berat, dan ukuran komponen termasuk ketebalan lipatan kulit. Antropometri merupakan teknik yang sederhana dan mudah diaplikasikan secara klinis pada populasi yang besar. Pengukuran *skinfold thickness* memberikan estimasi lemak tubuh dan lingkar tungkai merefleksikan otot tungkai dan status nutrisi protein. Pemeriksaan antropometri dengan *skinfold* hanya bisa mengukur lemak subkutan dan bukan lemak viscera sehingga menjadi faktor risiko independen pada beberapa kondisi seperti DM, penyakit kardiovaskular dan kanker (Bouchard, 2010).



Gambar 2.3. Alat dan Lokasi Pengukuran *Skinfold Thickness* : a. *Triceps*, b. *Subscapula*, c. *Iliac*, d. *Abdomen*, e. Paha atas.

b. *Bioelectrical impedance analysis (BIA)*

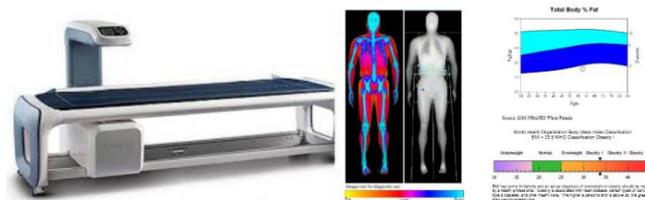
BIA menggunakan sifat listrik tubuh untuk memperkirakan *total body water* (TBW) dan massa lemak tubuh. Tubuh dimodelkan sebagai lima kompartemen *lean tissue* (LT) silinder; trunkus dan keempat anggota badan, sementara lemak dianggap sebagai isolator. Impedansi diasumsikan sebanding dengan tinggi badan dan berbanding terbalik dengan luas penampang setiap kompartemen, dan ekuivalen listriknya adalah resistor (air ekstraseluler) secara paralel dengan kapasitor dan resistor secara seri (air intraseluler). Model distribusi lemak dan air yang seragam lebih cocok untuk ekstremitas daripada trunkus, dan meskipun pengukuran BIA berkorelasi baik dengan jaringan total abdomen, BIA tidak dapat digunakan untuk mengukur *visceral adipose tissue* (VAT). Sumber kesalahan potensial adalah variasi panjang tungkai (biasanya diperkirakan dari tinggi badan), aktivitas fisik terakhir, status gizi, suhu dan hidrasi jaringan, kimia darah, ovulasi, dan penempatan elektroda. BIA memerlukan parameter model yang berbeda untuk digunakan tergantung pada usia, jenis kelamin, tingkat aktivitas fisik, jumlah lemak tubuh dan etnis agar dapat diandalkan. Keterbatasan BIA yaitu asumsi yang melibatkan hidrasi tetap. Pada praktik klinis status hidrasi berbeda-beda sehingga penggunaan BIA untuk perkiraan komposisi tubuh tidak akurat (Lemos and Gallagher, 2017)



Gambar 2.4. Alat Pengukuran BIA

c. *Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)*

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) dapat digunakan untuk pengukuran tulang, jaringan lunak tanpa lemak, dan massa lemak. Dibandingkan dengan *fat-free mass (FFM)*, jaringan lunak tanpa lemak mengandung lipid esensial dan non-esensial, tetapi bukan massa tulang. Perangkat DXA menggunakan sinar-X energi foton rendah dan tinggi. Ketika melintasi tubuh, sinar tersebut dilemahkan sesuai dengan komposisi dan ketebalan jaringan tubuh. Sebuah detektor di sisi yang berlawanan dari tubuh menganalisis intensitas foton yang ditransmisikan. Algoritme kompleks dapat membedakan tulang, massa lemak, dan jaringan lunak tanpa lemak. Metode ini, awalnya digunakan untuk pengukuran kepadatan tulang, sering dianggap sebagai metode referensi untuk menilai komposisi tubuh dalam penelitian klinis (Andreoli *et al*, 2009). *Dual-energy X-ray absorptiometry* dapat digunakan untuk penilaian jaringan lunak tanpa lemak yang akurat, cepat, dan non-invasif. Pengukuran dalam posisi terlentang. Selain komposisi seluruh tubuh, DXA juga dapat mengukur *appendicular skeletal muscle mass (ASMM)*. Pengukuran dapat dipengaruhi oleh ketebalan jaringan dengan potensi estimasi terlalu rendah untuk massa lemak dan terlalu tinggi untuk massa otot pada pasien obesitas (Mareschal *et al*, 2019).



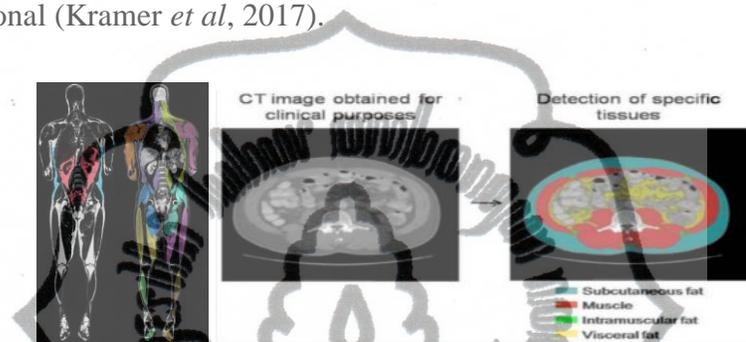
Gambar 2.5. Alat DXA

d. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *Computer Tomography* (CT)

Magnetic Resonance Imaging menggunakan sifat magnetik yang berbeda dari inti unsur kimia tertentu (biasanya hidrogen dalam air dan lemak) dalam sel untuk menghasilkan gambar jaringan lunak dalam tubuh. Alat ini menggunakan 'pencitraan air lemak kuantitatif', pengukuran secara tepat AT dan *lean tissue* (LT) regional serta infiltrasi lemak difus di organ lain dapat diperoleh. Dasar pencitraan air lemak kuantitatif adalah pemisahan air lemak, frekuensi pencitraan proton dalam lemak dan air digunakan untuk memisahkan dua sinyal menjadi citra lemak dan citra air. Berbeda dengan CT dan DXA, MRI tidak menggunakan radiasi pengion yang memungkinkan untuk pencitraan tiga dimensi volumetrik. Karena tidak ada radiasi pengion yang membatasi perolehan gambar, irisan dapat dipilih dari volume gambar yang lengkap. Slice MRI buruk dalam memprediksi perubahan *visceral adipose tissue* (VAT) dan *subcutaneous adipose tissue* (SAT) selama penurunan berat badan (Orgiu *et al.*, 2016).

Computer Tomography memberikan volume gambar resolusi tinggi tiga dimensi dari bagian tubuh yang lengkap atau yang dipilih, dihitung dari sejumlah besar proyeksi sinar-X tubuh dari sudut yang berbeda. Perbedaan yang diketahui dalam atenuasi sinar-X antara jaringan lunak tanpa lemak dan *adipose tissue* (AT) kemudian dapat digunakan untuk memisahkan jaringan-jaringan ini, serta untuk menentukan campuran di antaranya. Alat ini dapat secara akurat menentukan lemak di jaringan otot rangka dan di hati tetapi kurang akurat untuk lemak hati <5 persen yang membatasi penggunaannya untuk mendiagnosis steatosis ringan. Dalam prakteknya, analisis komposisi tubuh berbasis CT dalam banyak kasus terbatas pada analisis dua dimensi dari satu atau sejumlah irisan aksial tubuh. Ada dua alasan untuk pembatasan ini: pertama, penting menjaga agar bagian tubuh dipindai seminimal mungkin untuk meminimalkan dosis radiasi pengion. Kedua, segmentasi manual

kompartmenten berbeda pada gambar dapat dikurangi dengan membatasi analisis untuk beberapa irisan daripada volume tiga dimensi yang lengkap. Hal ini dapat membatasi ketelitiannya karena lokasi irisan yang tepat, dalam kaitannya dengan organ internal. *Computer Tomography* dan MRI saat ini dianggap sebagai standar emas untuk analisis komposisi tubuh khususnya regional (Kramer *et al*, 2017).



Gambar 2.6. Gambaran *Body Composition* Menggunakan MRI dan CT

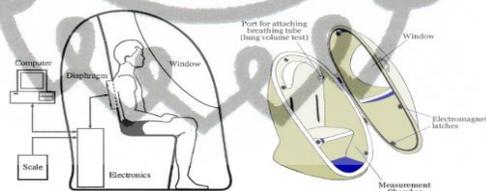
e. Densitometri

Densitometri digunakan untuk mengukur total massa tubuh dan memperkirakan komposisi tubuh dengan massa jenis tubuh. Massa jenis merupakan rasio massa tubuh terhadap volume tubuh berdasarkan asumsi kepadatan lemak adalah konstan. Pengukuran dengan densitometri dapat memprediksi persen lemak tubuh, massa lemak, dan massa bebas lemak. Pemeriksaan ini menggunakan teknik *Hydrostatic weighing* (Hidrodensitometri) dan *Air-displacement Plethysmography* (Bod Pod). *Hydrostatic weighing* (penimbangan bawah air) didasarkan pada prinsip Archimedes. Perbedaan berat badan di udara dan air digunakan untuk menghitung kepadatan tubuh. Dengan asumsi model dua komponen dengan kepadatan berbeda untuk massa lemak dan massa lemak bebas dan mengoreksi volume udara di paru-paru, total persentase lemak tubuh dapat diperkirakan. Teknik ini tidak dapat memberikan pengukuran distribusi

adipose tissue atau *lean tissue* (jaringan tanpa lemak) (Borga *et al*, 2018). Sedangkan cara kerja Bod Pod menggunakan perbedaan densitas lemak tubuh dan densitas *Fat Free Mass* untuk menentukan persentasi lemak tubuh yang “direndam” di dalam udara (Bouchard, 2010). Pengukuran densitometri tidak sesuai jika komposisi komponen non lemak tubuh abnormal. Kekurangan pengukuran ini adalah jika terdapat retensi cairan atau kekurangan mineral dalam tubuh yang menyebabkan berkurangnya massa jenis komponen non lemak sehingga akan terjadi kesalahan pengukuran yaitu estimasi massa lemak tubuh yang berlebihan (Visser, 2012).



Gambar 2.7. Alat *Hydrostatic weighing*



Gambar 2.8. Alat Bod Pod

E. Hubungan hs-CRP dengan Massa Otot

C- Reactive Protein adalah glikoprotein yang diproduksi oleh hati dan kadarnya meningkat ketika ada peradangan di dalam tubuh. Nama lain untuk CRP adalah protein *High-sensitivity CRP* (hs-CRP) dan *Ultra sensitive C- Reactive Protein* (us-CRP). Kadar CRP yang tinggi dalam darah adalah penanda kondisi apa pun yang menyebabkan penyakit jantung, limfoma, penyakit pada sistem kekebalan tubuh, Crohn, *giant cell* arteritis, artritis rheumatoid, penyakit radang usus,

osteomielitis, luka bakar, trauma dan infeksi, seperti pneumonia atau tuberkulosis (Jasim *et al*, 2017). Salah satu mekanisme pengurangan massa otot karena usia adalah peradangan kronis. Beberapa penelitian observasional melaporkan hubungan antara peradangan kronis dan hilangnya kekuatan dan massa otot pada orang tua (Rieu *et al*, 2009). *C- Reactive Protein* adalah "biomarker" dalam peradangan sistemik dan diakui sebagai faktor penting yang mendasari beberapa perubahan merusak yang terkait usia. *C- Reactive Protein* bisa menjadi pendorong katabolisme otot (Eklund *et al*, 2009). Hilangnya massa otot secara progresif selama penuaan karena pengurangan jumlah serat otot dapat dikaitkan dengan sifat intrinsik sel itu sendiri atau pengaruh lingkungannya. Penurunan tingkat proliferasi sel-sel myogenik terbukti pada wanita lansia dengan peningkatan kadar CRP. Peningkatan kadar CRP dalam serum dari lansia dapat mempengaruhi tingkat proliferasi sel lain termasuk sel endotel, dengan demikian hubungan antara serum CRP dan massa otot mungkin dapat dijelaskan oleh pengurangan ukuran sel-sel otot yang dimediasi oleh CRP (Larsson *et al*, 2017).

Peningkatan kadar CRP serum berhubungan negatif dengan massa otot. CRP mempengaruhi ukuran sel otot. *C- Reactive Protein* memediasi efeknya pada otot rangka melalui penekanan jalur MPS. Terjadinya hubungan terbalik antara CRP serum dan massa otot menunjukkan bahwa tingkat peradangan sistemik kronis adalah faktor penting yang terlibat pada massa otot lansia. Lansia dengan kadar penanda inflamasi yang tinggi mengalami kehilangan terbesar area otot paha selama periode 5 tahun (Schaap *et al*, 2006). Keseimbangan antara *muscle protein synthesis* (MPS) dan *muscle protein breakdown* (MPB) adalah faktor kunci yang mengendalikan massa otot yaitu massa otot stabil ketika $MPS = MPB$, sedangkan kehilangan otot terjadi ketika $MPB > MPS$. Sensitivitas yang berubah terhadap rangsangan anabolik adalah salah satu mekanisme hilangnya massa otot yang lambat dan progresif selama penuaan. Respon terhadap rangsangan anabolik seperti nutrisi dan latihan fisik pada otot-otot orang tua terjadi perlambatan yang disebut dengan "resistensi anabolik" memicu timbulnya sarkopenia. Etiologi resistensi

anabolik kurang dipahami, gangguan regulasi jalur pensinyalan anabolik (misal : mTOR) yang mengatur MPS dianggap penting (Drummond *et al*, 2009). Pengurangan ukuran myotubes manusia yang dimediasi CRP bersama dengan pengurangan MPS adalah mekanisme yang mendasari efek negatif CRP pada massa otot. Protein myofibrillar mewakili \pm 85% volume serat otot sehingga faktor apa pun yang dapat mempengaruhi keseimbangan metabolisme protein myofibrillar dapat berkontribusi pada atrofi otot. Stimulasi mTORc1 berperan penting dalam kontrol MPS. Penelitian oleh Gwinn *et al* pada tahun 2008 mengungkapkan penurunan yang dimediasi CRP dalam fosforilasi Akt, regulator utama kaskade mTOR yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan otot. Aktivitas yang berkurang pada faktor utama ini dapat memberikan penjelasan untuk penurunan MPS dalam sel otot yang terpapar CRP. *Downregulasi* Akt yang dimediasi CRP juga secara teoritis dapat dikaitkan dengan gangguan pembuangan glukosa otot. Selain pengaruh CRP pada Akt, pengurangan protein ribosomal terfosforilasi S6 (rpS6), komponen penting dari subunit ribosom 40 S dapat berkontribusi terhadap gangguan MPS. Data penelitian ini juga menunjukkan peningkatan regulasi AMP- *Activated Protein Kinase* (AMPK), menunjukkan bahwa CRP mungkin melibatkan induksi tekanan energi seluler. Pada kondisi tekanan energi seluler, peningkatan fosforilasi AMPK menyebabkan penekanan aktivitas mTORC1. Studi ini juga mengungkapkan upregulasi dari dua target AMPK, raptor dan ACC- β . Peningkatan fosforilasi raptor yang dimediasi CRP, substrat langsung AMPK dan mitra pengikat mTOR terkait erat dengan penghambatan mTORC1 (Gwinn *et al*, 2008). Penurunan fosforilasi rpS6 terjadi sebelum peningkatan signifikan fosforilasi AMPK. Beberapa molekul pensinyalan lain dapat berperan pada pertumbuhan otot dan memediasi efek peradangan sistemik pada otot rangka. Peningkatan tanda peradangan sistemik selama penuaan adalah kecil, progresif dan kronis. Efek CRP diperkuat oleh mediator inflamasi pro-inflamasi lainnya termasuk fibrinogen, TNF-a, IL-1b dan IL-6. Terjadinya resistensi anabolik dikaitkan dengan perkembangan sarkopenia. Pengurangan MPS pada sarkopenia multifaktorial dan faktor-faktor yang dapat

memberikan efek yang signifikan secara biologis termasuk resistensi IGF-1, peningkatan sitokin pro-inflamasi, malnutrisi, kortikosteroid, dan atau berkurangnya aktivitas fisik. Peningkatan kadar CRP selama penuaan berkontribusi pada resistensi anabolik (Larsson *et al*, 2017).

F. Hubungan Rasio TG/ HDL dengan Massa Otot

Peningkatan rasio TG / HDL muncul sebagai penanda alternatif resistensi insulin dalam praktik klinik. Penelitian yang dilakukan oleh Chung *et al*, 2016 menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah salah satu patofisiologi sarkopenia. Resistensi insulin yang ditandai dengan rasio TG / HDL yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko sarkopenia pada laki-laki tua di Korea (Chung *et al*, 2016). Resistensi insulin dapat mempengaruhi perkembangan sarkopenia dan berkurangnya massa otot mempengaruhi resistensi insulin, membentuk lingkaran setan. Sarkopenia ditandai oleh penurunan massa otot serta peningkatan lemak intramuskuler (Solerte *et al*, 2008). Resistensi insulin mengubah metabolisme protein otot yang meningkatkan kerusakan otot, proteolisis dan hilangnya massa otot rangka sehingga massa otot berkurang. Otot rangka adalah jaringan utama untuk pemanfaatan glukosa . Massa otot rangka yang lebih rendah dapat menyebabkan berkurangnya pembuangan glukosa yang dimediasi insulin. Peningkatan lemak intramuskuler pada sarkopenia juga terlibat pada perkembangan resistensi insulin. Lemak intramuskular pada sarkopenia secara aktif mengeluarkan adipositokin pro-inflamasi, kemudian meningkatkan resistensi insulin serta memberi efek katabolik langsung yang potensial pada otot. Kaskade ini juga dapat mempengaruhi berbagai jalur pensinyalan insulin seperti protein kinase B / serin / treonin kinase dan transporter *Glucose Transporter 4* (GLUT4) yang menyebabkan resistensi insulin pada otot rangka (Kob *et al*, 2015). Faktor lain yang penting adalah disfungsi mitokondria pada atrofi otot rangka pada orang tua. Disfungsi mitokondria

menyebabkan akumulasi lipid aktif seperti diasilgliserol dan ceramide yang menyebabkan penghambatan jalur pensinyalan insulin (Montgomery *and* Turner, 2015).

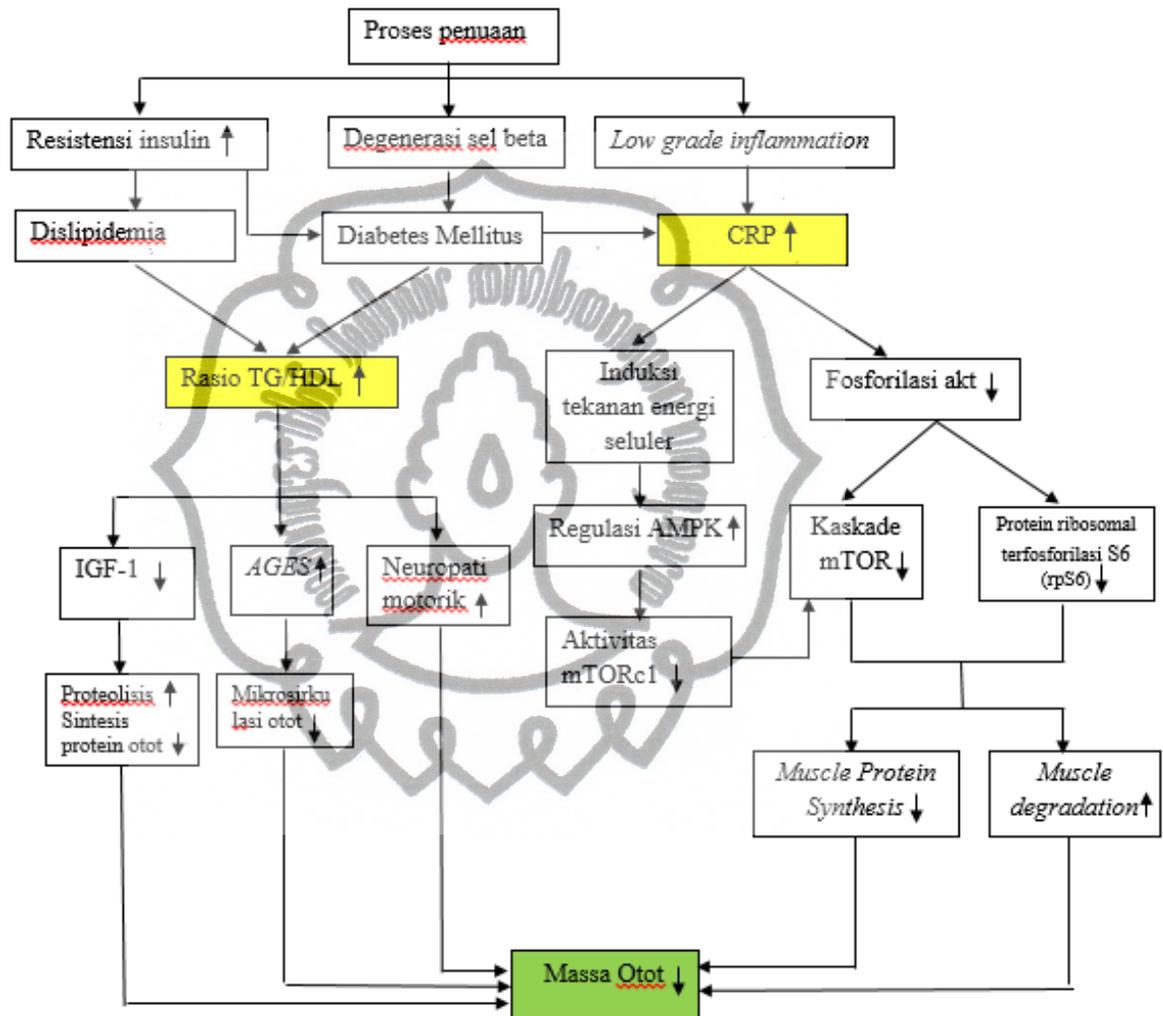
Komponen utama dari sindrom metabolik termasuk dislipidemia, obesitas perut, hipertensi, dan resistensi insulin prevalensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Subyek dengan sindrom metabolik sering didapatkan kelebihan massa lemak dan jaringan adiposa visceral. Peningkatan degradasi massa otot ditemukan pada resistensi insulin, karena insulin dan IGF-1 tidak hanya bertanggung jawab untuk penyerapan glukosa tetapi juga untuk pemeliharaan massa otot melalui stimulasi sintesis protein otot dan menghambat pemecahan protein otot. Aktivasi yang tidak memadai dari PI3K / Akt *pathway* sebagai ciri khas resistensi insulin- (IGF-1) ditemukan pada sindrom metabolik dan mempercepat kerusakan otot rangka (Wang *et al*, 2006). Berkurangnya massa otot dapat semakin memperburuk kerusakan metabolisme karena otot rangka adalah tempat utama pengambilan dan deposisi glukosa. Sindrom metabolik dikaitkan dengan kekuatan dan kinerja otot yang rendah, serta hilangnya massa otot. Beban metabolisme yang tinggi dikaitkan dengan kualitas otot yang buruk; misalnya, perubahan serat otot atau infiltrasi lemak pada otot adalah faktor risiko utama untuk perkembangan disabilitas dan sarkopenia (Buchmann *et al*, 2015).

Rasio TG/ HDL menjadi penanda hasil kardiovaskular yang buruk pada pasien. Rasio ini juga dikaitkan dengan hasil kardiovaskular yang lebih buruk pada pasien dengan ginjal kronis, stroke iskemik, dan penyakit kardiovaskular (Salazar *et al*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Prasad *et al*, 2019 menunjukkan bahwa hipertrigliseridemia mungkin berhubungan dengan peningkatan *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) pada wanita dengan dugaan iskemia dan arteri koroner normal. Dislipidemia merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel vaskular. Disfungsi endotel vaskular menyebabkan perkembangan sirkulasi kolateral koroner yang buruk. Penelitian oleh Liu *et al*, 2018 menunjukkan

bahwa rasio TG / HDL yang lebih tinggi berperan sebagai indikator untuk perkembangan sirkulasi kolateral koroner yang buruk.

Peradangan kronis terlibat dalam pembentukan fungsi endotel vaskular yang terganggu dalam beberapa cara. Salah satunya yaitu peradangan menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif, stres oksidatif ini akhirnya menyebabkan proses disfungsi endotel. Stres oksidatif dapat menurunkan bioavailabilitas oksida nitrat yang terkait dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), menunjukkan proliferasi sel endotel dan perkembangan kolateral koroner (Feletou *et al*, 2006). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa rasio TG / HDL memiliki efek mediasi yang signifikan pada IL-6 pada pasien dengan sindrom metabolik (Tsai, 2015). *Interleukin-6* berkontribusi pada regulasi metabolisme CRP. IL-6 juga berpartisipasi dalam regulasi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan dalam transkripsi sel endotel vaskular menyebabkan degradasi eNOS-RNA. Proses ini menghasilkan pengurangan produksi oksida nitrat (Teixeira *et al*, 2014). Rasio TG / HDL yang lebih tinggi dapat dianggap sebagai penanda inflamasi yang memediasi fungsi endotel dan pertumbuhan sirkulasi kolateral dengan mempengaruhi serangkaian reaksi inflamasi (Liu *et al*, 2018).

G. Kerangka Teori



Gambar 2.9. Kerangka teori penelitian