

BIOMARKER YANG BERPERAN MENDETEKSI FRAILTY

Widodo Adi Prasetyo^{1*}, Roza Mulyana²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Sentosa Lama Gang Sanun No. 12
Kel. Sei Kera Hulu, Kota Medan

*email korespondensi: widodoadiprasetyo@gmail.com

²Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Komp. Pemda No. 51 RT.002 RW.005,
Kel. Lubuk Begalung, Kec Lubuk Begalung
email: mulyanaroza@yahoo.com

Submitted: 06-04-2021, Reviewer: 08-06-2021, Accepted: 06-07-2021

ABSTRACT

The population of elderly in the world, including in Indonesia, is increasing. In 2020 it is estimated that there are around 29 million people aged 60 years and over in Indonesia (11.11% of the total population) with a life expectancy of 73.6 years during the period 2020 - 2025 and the proportion of elderly women is greater than men (11.43% vs 10.78%). The aging process can lead to the achievement of successful aging, usual (normal) aging or pathologic aging. Aged people with pathological aging process have a risk of becoming frail. Frailty is an age-related biological syndrome, in the form of decreased physiological capacity and resistance to stressors due to an accumulated decline in various physiological systems of the body. The prevalence of frailty varied widely between studies. The prevalence of frailty among adults living in the community aged >65 was 10.7% (range 4.0% -59.1%). The complex pathophysiology of frailty has made the development of biomarkers to detect frailty currently have an important role. Circulating biomarkers thought to have a role in frailty are associated with inflammatory markers (eg, C-reactive protein (CRP), IL6, and tumor necrosis factor alpha [TNF α]), serum (eg, hemoglobin, albumin, oxidation products, and antioxidants), hormones (eg, dehydroepiandrosterone [DHEA] sulfate, testosterone, vitamin D, parathyroid and insulin-like growth factor-1 [IGF1]), metabolic (eg HbA1c) and stem cells (% Cell Osteoprogenitor [% COP] and Lamin A Osteoprogenitor Cells). Most of the biomarkers are considered as biomarkers of aging regardless of the frailty and can be found under certain conditions.

Keywords: Biomarker, frailty

ABSTRAK

Populasi lanjut usia (lansia) di dunia termasuk di Indonesia semakin meningkat. Pada tahun 2020 diperkirakan terdapat sekitar 29 juta jiwa penduduk berusia 60 tahun ke atas di Indonesia (11.11 % dari total populasi) dengan usia harapan hidup (UHH) mencapai 73.6 tahun selama periode tahun 2020 – 2025 dan proporsi perempuan usia lanjut lebih besar dibanding lelaki (11.43 % vs 10.78 %). Proses menua dapat berujung pada ketercapaian successful aging, usual (normal) aging atau pathologic aging. Kaum usila dengan proses menua patologis memiliki risiko untuk menjadi usila yang frail. Frailty merupakan suatu sindrom biologis terkait usia, berupa penurunan kapasitas fisiologik dan daya tahan terhadap stresor akibat akumulasi penurunan berbagai sistem fisiologik tubuh. Prevalensi frailty sangat bervariasi antar studi. Prevalensi frailty pada orang dewasa yang tinggal di komunitas berusia 65 lebih memiliki rata-rata 10,7% (kisaran 4,0% - 59,1%). Patofisiologi frailty yang kompleks membuat perkembangan biomarker untuk mendeteksi frailty saat ini memiliki peran penting. Biomarker sirkulasi yang diduga memiliki peranan pada frailty berhubungan dengan marker inflamasi (misalnya, C-reactive protein (CRP), IL6, dan tumor necrosis factor alpha [TNF α]), serum (misalnya, hemoglobin, albumin, produk oksidasi, dan antioksidan), hormon (misalnya, dehydroepiandrosterone [DHEA] sulfat, testosteron, vitamin D, paratiroid dan insulin-like growth factor-1 [IGF1]), metabolik (misal HbA1c) dan stem cell (% Cell Osteoprogenitor [% COP] dan Cell Osteoprogenitor Lamin A). Sebagian besar biomarker dianggap sebagai biomarker penuaan terlepas dari adanya frailty dan dapat ditemukan pada suatu kondisi tertentu

Kata Kunci : Biomarker, frailty

PENDAHULUAN

Populasi lanjut usia (lansia) di dunia termasuk di Indonesia semakin meningkat. Pada tahun 2020 diperkirakan terdapat sekitar 29 juta jiwa penduduk berusia 60 tahun ke atas di Indonesia (11,11 % dari total populasi) dengan usia harapan hidup (UHH) mencapai 73,6 tahun selama periode tahun 2020 – 2025 dan proporsi perempuan usia lanjut lebih besar dibanding lelaki (11,43 % vs 10,78 %). Seiring dengan bertambahnya usia, secara fisiologik terjadi proses menua yang sifatnya heterogen antar individu bahkan antar sel karena dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan.¹

Proses menua dapat berujung pada ketercapaian *successful aging* (tidak terdapat kondisi patologis dan hendaya apapun), *usual* (normal) *aging* (terdapat penyakit atau penurunan kapasitas cadangan fisiologik yang sering diinterpretasikan sebagai dampak usia), atau *pathologic aging* (terdapat penyakit kronik berat atau hendaya berat sehingga membutuhkan bantuan / ketergantungan dengan orang lain untuk melakukan aktivitas hidup sehari – hari). Kaum usila dengan proses menua patologis memiliki risiko untuk menjadi usila yang *frail*.¹

Frailty atau kerentanan awalnya dianggap sama dengan disabilitas atau keadaan dengan multipel komorbiditas pada usia lanjut ternyata kemudian diketahui berbeda. Batas antara proses menua dengan *frailty* memang tidak jelas, sehingga seringkali diasumsikan bahwa pada usia tertentu semua orang akan menjadi *frail*. Dalam perkembangannya, konsep *frailty* dimengerti sebagai proses dinamis transisional pada usia lanjut yang telah kehilangan cadangan fungsional dan menjadi sangat rapuh terhadap paparan apapun yang dialaminya.²

Frailty merupakan suatu sindrom biologis terkait usia, berupa penurunan kapasitas fisiologik dan daya tahan terhadap stresor akibat akumulasi penurunan berbagai sistem fisiologik tubuh. Sindrom *frailty* dianggap sebagai salah satu sindrom geriatri yang berdampak pada peningkatan risiko terjadinya hasil kesehatan yang buruk, antara lain dalam hal perburukan mobilitas, status fungsional (hendaya dalam melakukan

aktivitas kehidupan sehari – hari / disabilitas), perawatan di rumah sakit, dan kematian. Sindrom *frailty* mencerminkan usia biologis seseorang sehingga dapat memprediksi risiko kematian lebih baik dibandingkan usia kronologis. Sindrom *frailty* seringkali berkaitan dengan hendaya sehingga memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya kualitas hidup yang buruk.¹

Berbagai penelitian telah berhasil menggambarkan karakteristik klinis dan fisiologis yang terjadi pada individu yang *frail* yang menempatkannya pada risiko tinggi untuk mengalami berbagai kejadian yang buruk misalnya jatuh, fraktur, hospitalisasi dan kematian. *Frailty* berbeda dengan proses menua sehingga dapat dicegah progresivitasnya dan dapat membaik (reversibel).²

Prevalensi *frailty* sangat bervariasi antar studi. Tinjauan sistematis melaporkan bahwa prevalensi *frailty* pada orang dewasa yang tinggal di komunitas berusia 65 lebih memiliki rata-rata 10,7% (kisaran 4,0% - 59,1%). Yang menggunakan definisi *frailty* yang lebih luas menghasilkan prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan instrumen Fried (13,6% vs 9,9%). Bahkan, prevalensi *frailty* meningkat dengan bertambahnya usia, mencapai 15,7% pada individu berusia 80 hingga 84 dan 26,1% pada mereka yang berusia 85 atau lebih. Independensi dari definisi, prevalensi lebih tinggi pada wanita daripada pria (Skala Fried: 9,6% vs 5,2%). *Frailty* juga menunjukkan sebuah hubungan berbentuk U dengan indeks massa tubuh (IMT), dengan tingkat *frailty* yang lebih tinggi pada individu dengan level rendah dan indeks massa tubuh sangat tinggi. Pada usia lanjut yang rawat inap, prevalensi *frailty* bervariasi dari 27% hingga 80%.^{3,4,5}

Patofisiologi *frailty* yang kompleks membuat perkembangan *biomarker* untuk mendeteksi *frailty* saat ini memiliki peran penting. *Biomarker* sirkulasi yang diduga memiliki peranan pada *frailty* berhubungan dengan *marker* inflamasi (misalnya, *C-reactive protein* (CRP), IL6, dan *tumor necrosis factor alpha* [TNF α]), serum (misalnya, hemoglobin, albumin, produk oksidasi, dan antioksidan), hormon (misalnya, dehydroepiandrosterone [DHEA] sulfat,

testosteron, vitamin D, paratiroid dan *insulin-like growth factor-1* [IGF1]), metabolik (misal HbA1c) dan *stem cell* (% *Cell Osteoprogenitor* [% COP] dan *Cell Osteoprogenitor* Lamin A). Sebagian besar *biomarker* dianggap sebagai *biomarker* penuaan terlepas dari adanya *frailty* dan dapat ditemukan pada suatu kondisi tertentu.⁶

Berdasarkan uraian diatas maka penulis merasa perlu untuk menulis tinjauan kepustakaan ini, penulis mencoba membahas *biomarker* yang berperan mendeteksi *frailty*. Diagnosis dan intervensi secara dini *frailty* dapat mencegah hasil yang buruk (seperti disabilitas, jatuh dan fraktur), oleh karena itu diharapkan pemahaman tentang *biomarker* yang berperan mendeteksi *frailty* sehingga dapat mencegah dan menghambat terjadinya *frailty*.

FRAILTY

Awalnya *frailty* hanya dianggap sebagai keadaan ketergantungan (dependensi) usia lanjut terhadap orang lain, namun saat ini deskripsi mengenai kerapuhan telah berkembang luas mencakup juga aspek biomedikal dan psikososial individu. *Frailty* merupakan hasil interaksi yang kompleks antara aset dan defisit yang dimiliki usia lanjut yang merupakan kombinasi dari berbagai faktor misalnya usia, jenis kelamin, gaya hidup, keadaan finansial, komorbiditas, afek dan gangguan kognitif. Pada kondisi *frail* terjadi penurunan homeostatis fungsional yang menyebabkan kemampuan individu untuk pulih setelah mengalami suatu kejadian / penyakit tertentu menjadi hilang.²

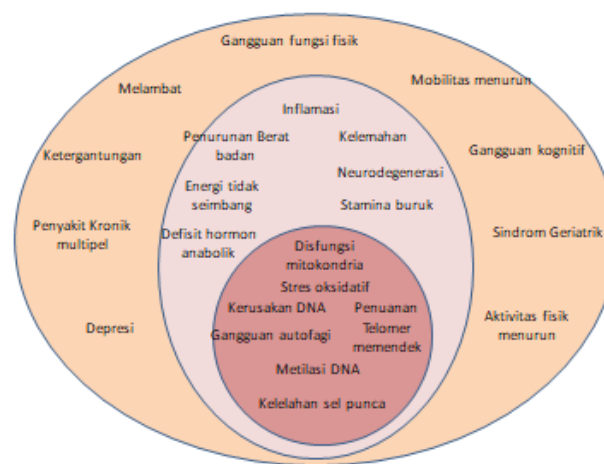
Faktor risiko *frailty* ada yang dapat dan tidak dapat dimodifikasi. Empat faktor yang dianggap penting dalam etiologi *frailty* adalah faktor genetik, proses menua, gaya hidup, dan penyakit (termasuk penyakit yang masih subklinis dan penyakit atau trauma yang bersifat akut).¹

Konsep *frailty* bersifat multifaktor, meliputi domain fisik, psikologis, dan sosial. Pada setiap domain tersebut terdapat berbagai faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya *frailty*. Domain fisik mencakup status nutrisi, aktivitas fisik, mobilitas, kekuatan otot, dan energi. Domain psikologis mencakup kognitif dan mood. Domain sosial mencakup kontak /

interaksi dan dukungan sosial. Interaksi yang kompleks di antara berbagai faktor tersebut menentukan dan mempengaruhi derajat berat ringannya status *frailty*.¹

Frailty dapat dipandang sebagai suatu sindrom klinis (fenotip) atau sebagai suatu akumulasi defisit yang terjadi pada lansia dengan proses menua patologis. Berdasarkan kedua konsep ini seorang usila dapat diklasifikasikan sebagai *non frail* (*fit / robust*), *pre frail*, atau *frail*.^{1,2}

Kompleksitas tipikal pasien *frailty* dapat dikonseptualisasikan dengan fitur lapisan konsentris, seperti lapisan bawang. Lapisan pertama adalah presentasi klinis dengan karakteristik multimorbiditas, gangguan fungsi fisik (termasuk mobilitas), dan gangguan kognitif. Lapisan kedua yang lebih dekat dengan inti *frailty* bisa didefinisikan sebagai area *biomarker*. Dasar biologis *frailty* terletak lebih dalam, lapisan ketiga dari model sindrom *frailty* seperti bawang yang murni mekanistik dan sebagian besar masih hipotetis.^{1,2}



Gambar 1. Konseptualisasi Frailty³

Fenotip *frailty* didefinisikan sebagai lima karakteristik yaitu: penurunan berat badan yang tidak diinginkan, kelemahan, kelelahan, kelambatan, dan aktivitas rendah. Individu dengan tiga dari lima kriteria dianggap *frail*, sedangkan individu yang memenuhi dua kriteria dari lima dianggap sebagai *prefrail*. Adanya satu kriteria saja mungkin merupakan faktor risiko tetapi tidak mewakili *frailty*, karena *frailty* dianggap sebagai sindrom multisistemik. Adapun

kriteria sindrom frailty dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1 Kriteria Sindrom *Frailty*⁴

| No | Karakteristik <i>Frailty</i> | Penilaian |
|----|---|---|
| 1 | Berat badan hilang (tanpa sengaja) / sarkopenia (hilang massa otot) | Lebih dari 5 kg tanpa sengaja dalam waktu satu tahun |
| 2 | Kelemahan | Kekuatan genggam turun 20 % (berdasar jenis kelamin dan indeks massa tubuh) |
| 3 | Kelelahan / stamina buruk | Kelelahan (keluhan pasien) |
| 4 | Melambat | Waktu berjalan / 5 meter : melambat 20 % (berdasar jenis kelamin dan indeks massa tubuh) |
| 5 | Aktifitas kurang | Kcal/minggu: Laki – laki : < 383 kcal/minggu Perempuan: < 270 kcal/minggu |

BIOMARKER *FRAILTY*

Patofisiologi *frailty* yang kompleks membuat perkembangan *biomarker* untuk mendeteksi *frailty* saat ini memiliki peran penting. *Biomarker* sirkulasi yang diduga memiliki peranan pada *frailty* berhubungan dengan *marker* inflamasi (misalnya, *C-reactive protein* (CRP), IL6, dan *tumor necrosis factor alpha* [TNF α]), serum (misalnya, hemoglobin, albumin, produk oksidasi, dan antioksidan), hormon (misalnya, *dehydroepiandrosterone* [DHEA] sulfat, testosteron, vitamin D, paratiroid dan *insulin-like growth factor-1* [IGF1]), metabolik (misal HbA1c) dan *Stem cell* (% *Cell Osteoprogenitor* [% COP] dan *Cell Osteoprogenitor* Lamin A). Sebagian besar *biomarker* dianggap sebagai *biomarker* penuaan terlepas dari adanya *frailty* dan dapat ditemukan pada suatu kondisi tertentu.⁶

Keterbatasan dari *biomarker* ini adalah sebagian besar dianggap sebagai *biomarker*

penuaan. Perubahan kadar serum juga berhubungan dengan proses penuaan, terlepas dari adanya *frailty*. Sebagian besar *biomarker* ini dapat ditemukan hanya dengan satu kondisi, dan merupakan suatu prediktor lemah untuk perkembangan penyakit (misalnya, dari *prefrail* menjadi *frail*), atau berhubungan buruk dengan *outcome* klinis (disabilitas).⁶

Biomarker Inflamasi

Inflamasi berhubungan dengan proses penuaan. Inflamasi dianggap sebagai mekanisme fisiologis utama yang menurun secara bertahap selama hidup. Aktivitas inflamasi ini menjadi penyebab dasar sindrom *frailty*. Hipotesis ini memiliki dasar penelitian yang menjadikan beberapa *biomarker* inflamasi memiliki hubungan dengan *frailty* sebagai *biomarker* untuk membantu diagnosis dan mengetahui perkembangan *frailty*. Sebagian besar penelitian fokus pada IL6, CRP, dan TNF α .^{6,7}

Interleukin – 6 (IL-6) dan TNF α adalah sitokin yang berhubungan dengan respon inflamasi fase akut yang dihasilkan sel, termasuk makrofag, miosit, dan adiposit. Peningkatan kadar sitokin ini telah menunjukkan bukti berhubungan dengan *frailty*, menjadikannya tujuan untuk skrining dan monitoring. Peningkatan kadar IL6 dan TNF α telah terbukti berhubungan dengan sejumlah hal penting pada komponen *frailty*, termasuk penurunan massa otot, *hand grip*, massa tulang, serta depresi. Peran sistemik dari sitokin inflamasi adalah memperkuat komponen fenotip *frailty*. *C- Reactive Protein* juga berperan untuk mengidentifikasi proses inflamasi yang terlibat dalam *frailty*. Sebagai produk sampingan dari reaksi fase akut, kadar CRP meningkat terhadap inflamasi. Seperti IL6 dan TNF α , peningkatan kadar CRP telah terbukti berkorelasi dengan *frailty*. *Biomarker* ini mudah diukur dan dikorelasikan tidak hanya dengan *frailty* tetapi dengan hasil negatif dan komorbiditas. Akan tetapi *biomarker* inflamasi telah terbukti tidak dapat memprediksi transisi pasien dari robust ke *prefrail* dan *frailty*.^{6,7,8}

Interleukin-6, TNF α , dan CRP telah digunakan dalam uji klinis sebagai *biomarker* potensial dari *frailty*, akan tetapi fungsi pada

identifikasi awal, stratifikasi risiko, dan pencegahan masih terbatas. *Biomarker* inflamasi tersebut tidak spesifik. Ketiga *biomarker* tersebut meningkat pada inflamasi, keganasan, atau infeksi. Hal tersebut tidak dapat memberikan informasi diagnostik tersendiri. Sebagai *biomarker* telah terbukti meningkat dengan bertambahnya usia. *Poin cutoff* yang jelas diperlukan untuk keakuratan, namun hal ini belum disepakati. Selain itu, faktor perancu dan hasil yang tidak konsisten pada studi prospektif mengurangi kemampuan *biomarker* untuk skrining dan pencegahan perkembangan *frailty*. Keterbatasan ini kemungkinan dikarenakan progresifitas perkembangan yang lambat menjadikan manfaat sebagai skrining menjadi kurang.^{6,8}

Epps dkk menganalisa 117 subjek (usia 62 – 95 tahun, median 81 tahun) dibagi menjadi 3 kelompok (*non-frail*, *pre-frail*, dan *frail*) berdasarkan fenotip Fried. Kelompok *frail* dan *pre-frail* memiliki nilai IL 6 yang lebih tinggi dari kelompok *non-frail* (NF vs PF : $p = 0.002$; NF vs F : $p < 0.001$, rerata IL 6 NF vs PF vs F : 1.88 pg/mL vs 3.56 pg/mL vs 5.09 pg/mL). Selain itu, Kelompok *frail* memiliki nilai TNF α yang lebih tinggi dari kelompok *non-frail* (NF vs F: $p = 0.012$, Mean TNF α NF vs F : 1577 pg/mL vs 2624 pg/mL). Berdasarkan data tersebut disimpulkan bahwa *frailty* memiliki hubungan dengan inflamasi.⁹

Perubahan Hormonal

Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan hormon yang dapat mengakibatkan kerusakan fungsional. Perubahan pada sistem endokrin berperan pada *frailty*. Hormon tersebut diantaranya testosteron dan prekursoranya DHEA, hormon paratiroid, vitamin D, dan *insulin growth factor - 1* (IGF-1).⁶

Hormon gonad adalah faktor anabolik yang penting dalam fisiologi muskuloskeletal, dan terjadi penurunan terkait usia. Perkembangan kerapuhan tulang berhubungan dengan penurunan hormon ini, serta menjadi kunci dari manifestasi *frailty* dan monitoring yang memberikan informasi penting terhadap penurunan fungsional. Penurunan kadar testosteron berhubungan dengan *frailty* pada pria dan wanita. Terapi testosteron telah

menunjukkan efek yang menguntungkan pada manifestasi fisik *frailty*, meningkatkan massa otot dan tulang, meskipun beberapa melaporkan tidak memiliki efek. Ada sejumlah bukti yang menunjukkan bahwa testosteron dapat digunakan untuk skrining dan memprediksi *frailty* pada pria.^{6,10}

Dehydroepiandrosterone (DHEA) juga telah diperiksa pada pasien *frailty*. Dehydroepiandrosterone DHEA merupakan prekursor testosteron dan estrogen, kadar di sirkulasi lebih sama pada pria dan wanita daripada testosteron, meskipun perannya dalam patologi antara jenis kelamin masih terbukti berbeda. Pada testosteron, tingkat DHEA yang lebih rendah berhubungan dengan peningkatan angka *frailty*, dan suplementasinya dapat meningkatkan kondisi muskuloskeletal. Studi lain menunjukkan bahwa wanita yang lebih tua yang memiliki kadar hormon yang rendah tidak terdapat korelasi signifikan dengan *frailty*. Dua hormon androgen ini tampaknya memiliki korelasi yang lemah dengan *frailty*, sulit untuk menyimpulkan apakah itu merupakan manifestasi dari kondisi atau faktor penyebab untuk sindrom tersebut. Selain itu, perbedaan biologi antara pria dan wanita membuat mereka lebih sulit untuk diteliti dan diterapkan secara klinis.¹¹

Voznesensky dkk melakukan penelitian pada 898 subjek lansia. Didapatkan hasil hubungan yang kuat antara *frailty* dan kadar Dehydroepiandrosterone (DHEA) ($P < 0.0001$). Nilai *Mean* DHEA berkisar $59.2 \pm 44.6 \mu\text{g/dL}$. Dehydroepiandrosterone (DHEA) mengalami penurunan nilai berhubungan dengan kelompok *frailty* (NF vs PF vs F : 39% vs 14% vs 5%).¹²

Hiperparatiroidisme juga diketahui sebagai salah satu faktor kerapuhan muskuloskeletal. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar hormon paratiroid berkorelasi dengan *frailty*, Namun, penelitian lain menemukan bahwa tidak terdapat hubungan, dan meragukan kemampuannya untuk memprediksi dan mendiagnosis *frailty*. Meskipun bukti tidak jelas untuk peran dalam diagnosis atau prediksi *frailty*, hormon paratiroid memiliki kapasitas untuk mengidentifikasi mortalitas dan morbiditas pada *frailty*. Hal tersebut telah

terbukti dan menjadi prediktor independen *frailty* pada pria dan wanita di fasilitas perawatan usia lanjut, selain itu juga telah menunjukkan bahwa peningkatan hormon paratiroid berkorelasi dengan 2 tahun penyebab semua kematian pada pasien *frail* dengan prognosis buruk.^{6,13}

Vitamin D lebih dianggap sebagai hormon daripada sebagai vitamin. Kadar vitamin D memiliki peran sebagai elemen penting dalam berbagai proses fisiologi, termasuk perkembangan dan pemeliharaan muskuloskeletal, regulasi mood, dan penyakit autoimun. Kadar vitamin D yang rendah telah terbukti berkorelasi dengan *frailty*, serta berkorelasi sangat kuat dengan transisi ke *frail* dan *prefrail*. Suplementasi vitamin D dapat menyebabkan perubahan kondisi dari *prefrail* menjadi *robust*, tetapi tidak dari *frail* menjadi *prefrail*. Vitamin D adalah suatu *biomarker* yang menjanjikan, dengan rentang normal sangat bervariasi. Terdapat perbedaan pendapat terhadap kadar hormon yang dianggap normal dan abnormal. Masalah ini membuat identifikasi dari nilai diagnostik spesifik defisiensi vitamin D dalam *frailty* membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{6,14}

Ju dkk melakukan penelitian meta analisis tentang hubungan vitamin D dengan *frailty*. Nilai 25 - hydroxyvitamin D (25OHD) yang direkomendasikan adalah > 75 nmol/L. Pada penelitian Ju dkk didapat hasil setiap peningkatan 25 nmol/L 25OHD berhubungan dengan penurunan risiko *frailty* 11 %.¹⁵

Insulin-like Growth Factor – 1 (IGF1) adalah hormon dengan fungsi anabolik dalam berbagai jaringan tubuh, dan defisiensi berhubungan dengan sejumlah manifestasi salah satunya *frailty*. Hal ini membuatnya menjadi target investigasi pada *frailty*, baik sebagai faktor penyebab dan alat untuk skrining. Kadar IGF1 yang rendah berkorelasi dengan peningkatan insiden *frailty* atau komponen *frailty* seperti sarkopenia. Namun, penelitian lain membantah hubungan tersebut. Hubungan antara IGF1 dan *frailty* membutuhkan analisis lebih lanjut. Penurunan kadar IGF1 dikarenakan perubahan fisiologis pada pasien *frail*. Sebagai contoh, peningkatan TNF α memiliki hubungan timbal balik dengan penurunan IGF-1. *Biomarker* hormon memiliki kelebihan dibanding serum

lainnya dalam diagnosis dan monitoring *frailty*. Uji fungsi hormon sederhana memiliki parameter yang terbukti baik dalam menggambarkan hasil normal dan abnormal. Disregulasi endokrin memiliki efek fisiologis, sehingga dapat diterapkan kepada pasien *frailty*. Beberapa *biomarker* hormon tampaknya memiliki beberapa kapasitas untuk skrining dan prediksi transisi ke *prefrail* dan *frail*, sehingga intervensi dan pengobatan dini menjadi penting. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hubungan *biomarker* hormon dengan *frailty*, menentukan titik *cutoff* efektif, dan memprediksi onset dan transisi melalui berbagai tahap *frailty*.⁶

Doi dkk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara IGF-1 dengan *frailty* pada 4133 subjek usila. Doi dkk membagi menjadi kelompok non frail (46 %) pre frail (47 %) dan frail (7 %). Didapatkan hasil kelompok *frail* memiliki nilai IGF-1 lebih rendah dari *pre-frail* ($p < 0.001$).¹⁶

Biomarker Metabolik

Biomarker metabolisme yang diduga berperan adalah hemoglobin terglikasi (HbA1c) untuk menginformasikan dan memprediksi *onset frailty* pada pasien usila. Hemoglobin terglikasi HbA1c merupakan hal yang biasa digunakan dalam manajemen diabetes, digunakan untuk memperkirakan kadar plasma glukosa rata-rata selama 3 bulan. Saat konsentrasi glukosa plasma meningkat, terjadi kenaikan jumlah glukosa yang berikatan dengan hemoglobin, hal tersebut dapat digunakan untuk mengukur berapa banyak kadar gula darah pada sel darah merah dalam rentang 3 bulan. Hemoglobin terglikasi (HbA1c) telah menunjukkan suatu risiko *frailty*, dengan peningkatan kadar dan berkorelasi dengan insiden *frailty*. Hemoglobin terglikasi (HbA1c) belum menunjukkan kapasitas untuk memprediksi konversi dari *prefrail* atau *prefrail*, sehingga tidak dapat digunakan sebagai alat skrining. Selain itu, belum terbukti berkorelasi dengan *frailty* atau disabilitas.⁶

Yanagita dkk melakukan penelitian untuk menilai kadar *low glycated hemoglobin* (HbA1c) pada pasien *frailty* yang mengalami

diabetes tipe 2. Dilakukan penelitian terhadap 132 subjek lansia (umur >65 tahun) didapatkan hasil HbA1c memiliki hubungan dengan *frailty* ($r = -0.31, p < 0.01$).¹⁷

Biomarker Serum

Kadar protein serum berperan pada status fungsional sistem hematologis. Berbagai *biomarker* telah diinvestigasi, hemoglobin dan kadar albumin sangat penting sebagai indikator potensial *frailty*. Penurunan kadar hemoglobin dan albumin yang rendah berkorelasi dengan kejadian *frailty*. *Biomarker* ini juga berkorelasi simptomatik dengan beberapa gejala *frailty*, seperti kelelahan dan kelemahan otot, dan kemungkinan berkontribusi pada hasil buruk. Hubungan dengan komorbid yang umum pada usia lanjut membuat penggunaannya berperan sebagai indikator *frailty* yang independen. Para peneliti berhipotesis bahwa timbulnya *frailty* dapat berasal dari akumulasi kerusakan seluler yang semakin cepat melalui proses oksidasi. Indikator oksidasi, seperti *advanced glycation end products*, protein karbonil, lipoprotein teroksidasi, dan defisiensi antioksidan, berhubungan dengan *frailty*. Perubahan yang terkait dengan *frailty* juga sebagian besar terkait dengan proses penuaan yang normal. Hal ini menyebabkan batas antara hasil normal dan abnormal untuk pasien usia tertentu, membuat nilai *cutoff* yang untuk menunjukkan *onset* atau perkembangan penyakit menjadi kontroversi.^{6,18}

Perubahan *Stem-cell*

Mesenchymal stem cell (MSC) merupakan hal baru untuk terapi berbasis sel untuk memperbaharui jaringan yang rusak, karena kapasitasnya yang multipotensi menjadi berbagai jenis sel dan berkembang secara luas secara *in vitro*. *Mesenchymal stem cell* (MSC) ditemukan pada hampir semua jaringan ketika mereka mengalami proses perbaikan dan pembaruan. *Mesenchymal stem cell* (MSC) dalam sirkulasi awalnya diidentifikasi 40 tahun lalu, sangat sedikit peneliti tertarik dan menandai sel ini dalam hal sifat biologi dan potensi osteogenik. *Mesenchymal stem cell* (MSC) yang diperoleh dari sumsum tulang dengan aspirasi

biasanya dalam jumlah sedikit dan kurang unggul, penelitian telah menunjukkan kualitas MSC yang diperoleh dari tulang belakang dan puncak iliaka kurang kapasitas diferensiasi dan fungsi jika dibandingkan dengan MSC yang diperoleh dari daerah lain, seperti tulang femur. Hal ini menjadi alasan di balik beberapa studi yang telah mengisolasi MSC dari berbagai jenis jaringan, seperti darah tali pusat, jaringan adiposa, perifer darah, hati, dan cairan ketuban. Meskipun MSC ini diisolasi dari berbagai jaringan beberapa teridentifikasi sebagai *biomarker* dikarenakan kemampuan diferensiasi dan ekspresi gen dengan profil sangat bervariasi.^{6,19}

Sel *Circulating Osteoprogenitor*

Dalam dekade terakhir, populasi menyerupai *stem cell* telah ditemukan dalam sirkulasi, yang dikenal sebagai sel *circulating osteo progenitor* (COP). *Mesenchymal stem cell* (MSC) memiliki kapasitas terbatas untuk melewati *barrier* endotel, dengan migrasi buruk ke jaringan tulang yang tidak terluka, berbeda dengan sel COP, yang merupakan fase-cair, yang memungkinkannya untuk melintasi *barrier* endotel. Ada beberapa jenis sel *circulating osteo progenitor*, berdasarkan profil diferensiasinya, sel ini merupakan representasi perkembangan tahapan dari sel hematopoietik / stroma yang berbeda di sumsum tulang. Hal ini menyebabkan sel COP berpotensi menjadi alternatif sumber *stem cell* lain dan berpotensi menjadi langkah awal dalam perkembangan *biomarker* baru untuk gangguan muskuloskeletal. *Sel circulating osteo progenitor* memiliki potensi kuat, akan tetapi harus dipastikan hubungan antara sel COP dengan *frailty*.^{20,21}

Informasi tentang referensi normal untuk sel *circulating osteo progenitor* (COP) masih sedikit. Untuk mengidentifikasi referensi ini, suatu studi *cross sectional* tentang COP, dilakukan pada 144 sukarelawan sehat di Sydney Barat (berusia 20 hingga 90 tahun). Dalam populasi yang sehat ini, ditemukan persentase rata-rata sel COP (% COP) 0,42 % dari sel mononuklear darah perifer. Selain itu, diidentifikasi usia dan jenis kelamin-independen kisaran referensi % COP sebesar 0,1% -3,8%. Hasil

ini menyarankan bahwa % COP dapat dibandingkan dengan komponen lain dari darah (misalnya, neutrofil), dengan demikian mengindikasikan perubahan pada sumsum tulang sebagai respons untuk stresor. Dalam studi *Nepean Osteoporosis and Frailty* (NOF), diuji hipotesis bahwa tingkat COP% rendah dikaitkan dengan kelemahan dan kecacatan. Dalam penelitian ini, dilakukan secara acak pada pasien usila yang tinggal di komunitas berusia 65 tahun ke atas (usia rata-rata 82,8 tahun; n = 77; 70% perempuan; 27 *fit*, 23 *prefrail*, dan 27 *frail*) dengan status *frailty* ditentukan menggunakan Model Fried dan Rockwood. Ditemukan % COP lebih rendah dikaitkan dengan kelemahan, disabilitas, dan kinerja fisik yang buruk pada peserta dengan % COP yang *frail* (OR 2,65, 95% CI 2,72-3,15). Menariknya, jika dibandingkan dengan serum IL6, salah satunya biomarker yang paling banyak digunakan untuk *frailty*, % COP menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan indikator klinis *frailty* dan dengan kinerja fisik dan disabilitas. Selain itu, analisis pendahuluan dari NOF menunjukkan sensitivitas 93% dan spesifisitas 89% dari % COP untuk diagnosis *frailty*.^{6,22}

Sel Lamin A dan *Circulating Osteoprogenitor*

Inti lamina adalah kumpulan protein filamen menengah yang terletak di membran inti dan nukleoplasma. Inti lamina memiliki banyak fungsi, termasuk regulasi ekspresi gen, mobilisasi kromatin, komunikasi dengan sitoskeleton, dan sekuestrasi faktor transkripsi di nukleus. Lamina terdiri dari jaringan protein disebut lamin, dengan tiga lamin utama diidentifikasi - A, B, dan C, dengan A/C lamin yang terlibat dalam diferensiasi sel.²³

Pada *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) yang menua, inti lamina berperan dalam membantu diferensiasi mereka menjadi miosit dan osteoblas, selain itu juga mengatur fungsi osteoblas dan kelangsungan hidup sel. Lamin A adalah Lamina filamen menengah yang memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup sel, replikasi, diferensiasi, dan dukungan struktur untuk nukleus. Pasien kekurangan lamin A atau dengan mutasi pada lamin A menderita

penyakit laminopati, yang juga termasuk sindrom Hutchinson – Gilford progeria, yang mempengaruhi tulang dan otot. Defisiensi lamin A mempengaruhi diferensiasi osteoblas dan menginduksi kelainan otot rangka. Studi telah menunjukkan bahwa *knockdown* lamin A pada *mesenchymal stem cell* menghambat osteoblastogenesis dan mengurangi mineralisasi pada in vitro. Tingkat lamin A yang rendah berhubungan dengan infiltrasi lemak pada otot dan tulang dalam model tikus.²⁴

Lamin A memainkan peran penting dalam *mesenchymal stem cell* (MSC) dan penyakit muskuloskeletal. Dengan demikian, terdapat dampak potensial pada proses penuaan, khususnya perkembangan dari penuaan yang sehat sampai *frailty* dan disabilitas. Ekspresi lamin A dalam sel *circulating osteoprogenitor* (COP) memiliki hubungan yang kuat dengan *frailty*. Studi pada COP yang menghitung kisaran referensi normal untuk lamin A COP untuk populasi yang sehat, menemukan bahwa, seperti % COP, tetap stabil pada individu yang mengalami penuaan yang sehat.²⁴

Ekspresi lamin pada sel bukal menunjukkan tingkat yang stabil di segala usia dan tidak berhubungan dengan disabilitas ataupun *frailty*. Kadar *circulating osteoprogenitor* lamin A yang rendah sangat terkait dengan *frailty*. Usila dengan *frailty* menunjukkan 60% lebih rendah kadar lamin A *circulating Osteoprogenitor* dibandingkan dengan subjek yang *robust* (95% CI -36 hingga -74%, P, 0,001) dan tingkat 62% lebih rendah dibandingkan dengan *prefrail* (95% CI -40 hingga -76%, P, 0,001). Hubungan antara kadar lamin A yang rendah serta COP dan *frailty* lebih kuat dari % COP saja. Bukti yang menjanjikan ini mendukung penggunaan % COP dan lamin A-COP sebagai biomarker untuk *frailty*. Studi menilai sensitivitas, spesifisitas, dan prediktif mereka nilai masih diperlukan.²⁴

SIMPULAN

Usia lanjut dengan proses menua patologis memiliki risiko untuk menjadi *frailty*. *Frailty* merupakan hasil interaksi yang kompleks antara aset dan defisit yang dimiliki seorang usia lanjut yang merupakan

kombinasi dari berbagai faktor misalnya usia, jenis kelamin, gaya hidup, keadaan finansial, komorbiditas, afek dan gangguan kognitif. Terdapat beberapa *biomarker* yang berhubungan dengan *frailty* diantaranya *biomarker* inflamasi, hormonal, metabolik, serum, *stem cell* (sel *osteoprogenitor* dalam sirkulasi dan sel lamin A) yang memiliki peran dalam mendeteksi *frailty*.

REFERENSI

1. Laksmi PW. Evaluasi sindrom *frailty* pada pasien usia lanjut. Prosiding Temu ilmiah Geriatri 2014 *Primary and Advanced Geriatric Care : Case Based Approach*. 2014; 4: 28–58
2. Setiati S, Rizka A. Kerapuhan dan sindrom gagal pulih. In Siti Setiati, Idrus Alwi, Aru W. Sudoyo, Marcellus simadibrata, Bambang Setyohadi, Ari Fahrial Syam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: InternaPublishing. 2014; 3725 - 3730
3. Ferrucci L, Fabbri E, Walston JD. Frailty. In Jeffrey B Halter, Joseph G Ouslander, Stephanie Studenski, Kevin P.High, Sanjay Asthana, Christine S Ritchie, Mark A Sipiano. Hazzard's geriatric medicine and gerontology. New York: McGraw-Hill Education Medical 2017;46: 691-708
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J *et al*. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. 2001, Vol 5A, No.3, M146-M156
5. Rockwood K, Song X, Macknight C, Bergman H, Hogan DB, Mc Dowell I *et al*. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5): 489 - 95
6. Saedi AA, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clinical Interventions in Aging*. 2019; 14 : 389 – 398
7. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–590.
8. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, *et al*. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31: 1–8.
9. Epps PV, Oswald D, Higgins PA, Hornick TR, Aung H, Banks RE *et al*. Frailty has a stronger association with inflammation than age in older veterans. *Immunity & Aging*. 2016;13:27
10. Carcaillon L, Blanco C, Alonso-Bouzón C, Alfaro-Acha A, Garcia- García FJ, Rodriguez-Mañas L. Sex differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: the Toledo study for healthy aging. *PLoS One*. 2012;7(3):e32401.
11. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009;38(4):401–406.
12. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age and Ageing*. 2009 ; 38 : 401 – 406
13. Murthy L, Dreyer P, Suriyaarachchi P, *et al*. Association between high levels of parathyroid hormone and frailty: the Nepean osteoporosis and frailty (nof) study. *J Frailty Aging*. 2018;7(4):253–257.
14. Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, *et al*; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):101–106.
15. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2018;18:206
16. Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K. Association between insulin-like growth factor-1 and frailty among older adults. *J Nutr Health Aging*. 2017
17. Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, Tajima M, Yonemura K, Kawajiri T. Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly

- diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2018;9:419 - 42
18. Dalrymple LS, Katz R, Rifkin DE, et al. Kidney function and prevalent and incident frailty. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(12):2091–2099.
 19. Suda RK, Billings PC, Egan KP, et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem Cells.* 2009;27(9):2209–2219.
 20. Feehan J, Nurgali K, Apostolopoulos V, Al Saedi A, Duque G. Circulating osteogenic precursor cells: building bone from blood. *EBioMedicine.* 2019;39:603–611.
 21. Rohban R, Pieber TR. Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: tissue specificity and regenerative potential. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5173732.
 22. Gunawardene P, Al Saedi A, Singh L, et al. Age, gender, and percentage of circulating osteoprogenitor (COP) cells: the cop study. *Exp Gerontol.* 2017;96:68–72.
 23. Gerace L, Huber MD. Nuclear lamina at the crossroads of the cytoplasm and nucleus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;177(1):24–31.
 24. Al Saedi A, Gunawardene P, Bermeo S, et al. Lamin A expression in circulating osteoprogenitors as a potential biomarker for frailty: the Nepean osteoporosis and frailty (nof) study. *Exp Gerontol.* 2018;102:69–75.