Patofisiologi Frailty pada Lansia: Disregulasi Multisistem, Penurunan Cadangan Fisiologis, dan Kerentanan Biologis

Pathophysiology of Frailty in Older Adults: Multisystem Dysregulation, Declining Physiological Reserve, and Biological Vulnerability

dr. Meldy Muzada Elfa, Sp.PD., Subsp. Ger (K)., FINASIM., MM.

Tinjauan ilmiah naratif | Kedokteran Geriatri dan Gerontologi

MELSCAP Academic Publishing • 9 November 2026

NOMOR ARTIKEL	TANGGAL TERBIT
MELSCAP-2026-011	9 November 2026
KATEGORI	**SUMBER / PERMALINK**
Kedokteran & Geriatri	drmeldy.com
SERI ILMIAH	**KODE SERI**
Phase Angle Series · Artikel 04	MSS-PA-004

Pendahuluan: frailty sebagai sindrom kerentanan biologis

Frailty adalah sindrom geriatri yang ditandai oleh meningkatnya kerentanan terhadap stresor akibat menurunnya cadangan fisiologis dan kapasitas pemulihan berbagai sistem tubuh. Kondisi ini tidak identik dengan usia kronologis, tidak selalu mengikuti jumlah diagnosis penyakit kronis, dan tidak sama dengan disabilitas. Seorang lansia dapat hidup dengan beberapa penyakit kronis namun tetap mempertahankan kemampuan fungsional yang baik; sebaliknya, individu tanpa penyakit organ berat yang jelas dapat menunjukkan kelemahan, kelelahan, perlambatan mobilitas, dan intoleransi terhadap stresor kecil. [1,2]

Pertanyaan utama dalam patofisiologi frailty bukan hanya mengapa kekuatan otot menurun, melainkan mengapa beberapa sistem fisiologis kehilangan kapasitas untuk bekerja bersama ketika tubuh menghadapi tantangan. Infeksi saluran kemih yang relatif ringan, perubahan obat, dehidrasi, atau beberapa hari tirah baring dapat menyebabkan penurunan fungsi yang jauh lebih besar pada pasien frail dibandingkan pasien dengan cadangan fisiologis yang masih baik. Perbedaan respons inilah yang menjadikan frailty relevan dalam keputusan diagnostik, tindakan invasif, rehabilitasi, dan perencanaan perawatan. [2]

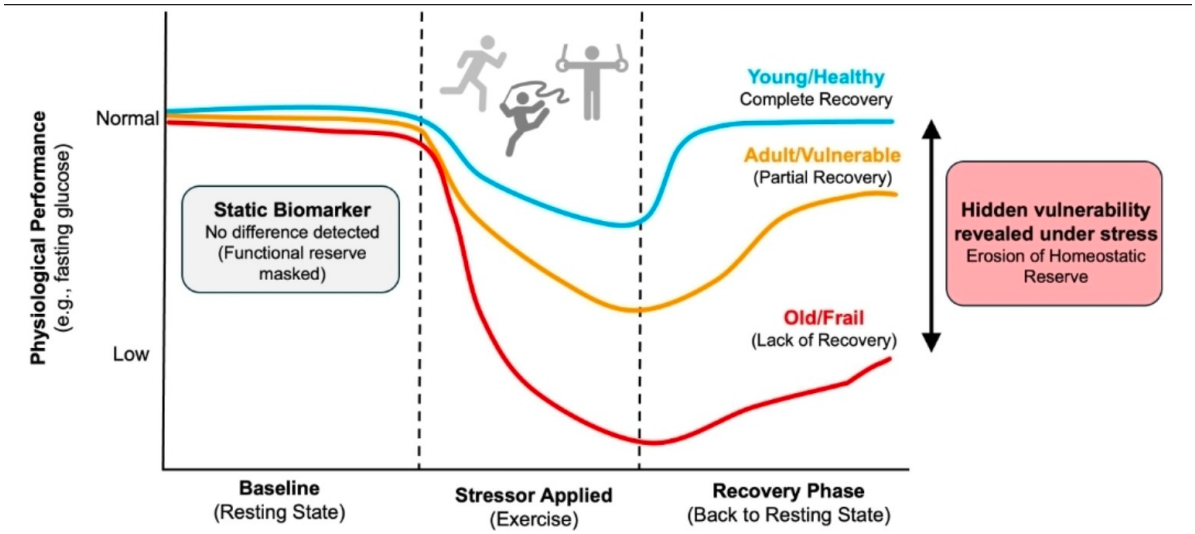
Patofisiologi frailty bersifat multikausal. Perubahan sistem imun, endokrin, muskuloskeletal, neurologis, dan metabolisme energi saling berinteraksi. Interaksi tersebut dapat membentuk lingkaran yang mempercepat penurunan fungsi. Karena itu, pendekatan biologis yang memandang frailty hanya sebagai kehilangan massa otot atau sebagai peningkatan satu sitokin tidak akan cukup menjelaskan keseluruhan sindrom. [2,3]

Cadangan fisiologis, homeostenosis, dan resiliensi

Homeostasis adalah kemampuan organisme mempertahankan lingkungan internal dalam rentang yang sesuai untuk kehidupan. Pada penuaan, rentang kapasitas adaptasi berbagai organ secara bertahap dapat menyempit, suatu fenomena yang sering disebut homeostenosis. Fenomena ini tidak berarti semua lansia mengalami frailty; pada banyak individu, fungsi dasar masih cukup untuk memenuhi kebutuhan sehari-hari, tetapi ruang cadangan saat terjadi stresor menjadi lebih kecil.

Cadangan fisiologis dapat dipahami sebagai selisih antara kapasitas maksimal suatu sistem dengan kebutuhan yang harus dipenuhi saat istirahat dan aktivitas. Pada jantung, cadangan tersebut berkaitan dengan peningkatan curah jantung saat kebutuhan meningkat. Pada paru, berkaitan dengan kemampuan menyesuaikan ventilasi dan pertukaran gas. Pada sistem saraf dan otot, berkaitan dengan penyesuaian kontrol postur, mobilitas, serta pemulihan setelah aktivitas. Frailty muncul ketika penurunan dan ketidaksinkronan cadangan beberapa sistem membuat respons terhadap stresor menjadi tidak memadai. [2]

Resiliensi fisiologis melengkapi konsep cadangan. Seseorang mungkin masih mampu mempertahankan parameter dasar yang normal, tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk kembali ke kondisi sebelumnya setelah sakit akut. Lamanya pemulihan, keluasan gangguan fungsional, dan risiko tidak kembali ke tingkat kemandirian semula adalah manifestasi klinis dari berkurangnya resiliensi. Konsep ini penting karena pemeriksaan pada keadaan istirahat dapat melewatkan kerentanan yang baru terlihat saat tubuh menghadapi tantangan.



Gambar 1. Homeostenosis dan berkurangnya kapasitas adaptasi terhadap stresor. Ilustrasi bersifat konseptual; kurva bukan data pasien atau batas diagnostik.

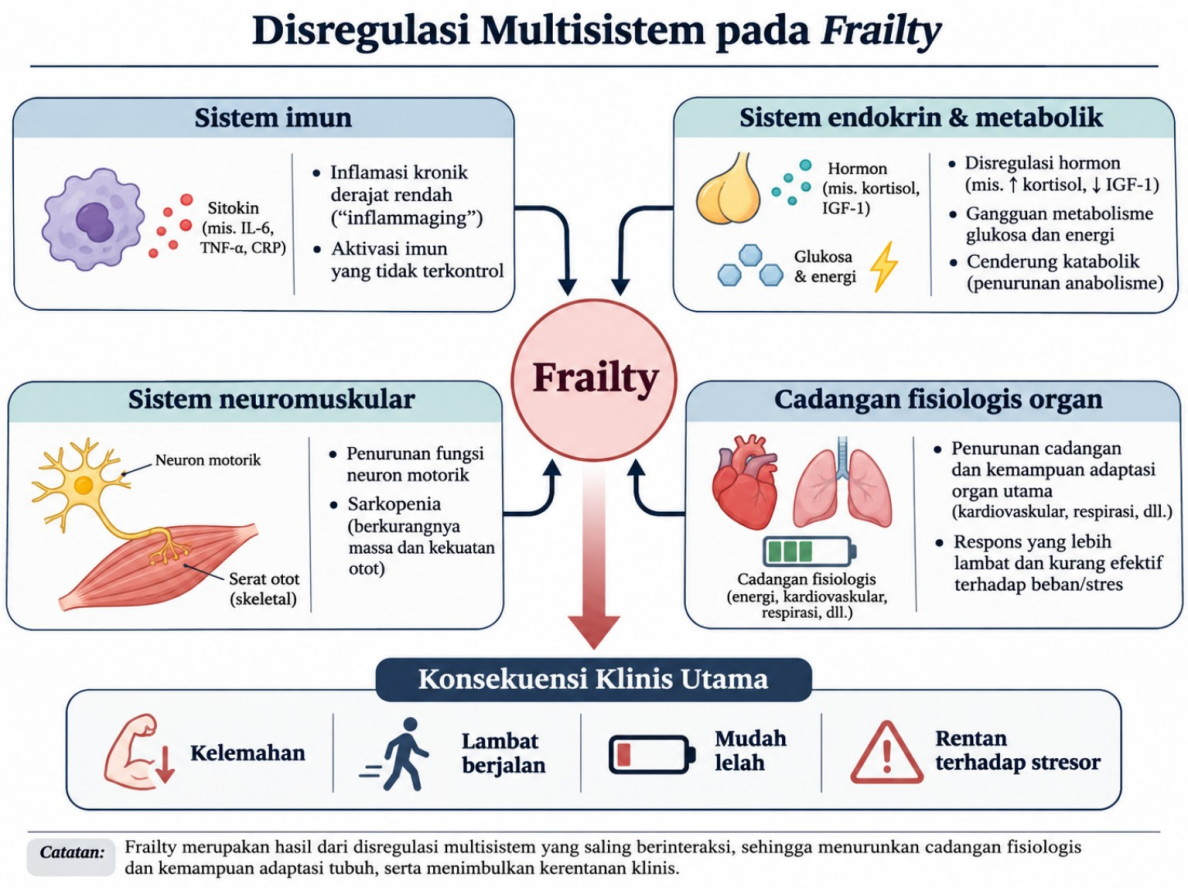
Disregulasi multisistem: interaksi yang menghasilkan frailty

Tidak ada satu organ yang secara tunggal menentukan frailty. Sistem imun menghasilkan mediator inflamasi yang dapat mengubah metabolisme protein dan fungsi saraf; gangguan hormonal memengaruhi respons anabolik jaringan; perubahan neuromuskular menurunkan kemampuan menghasilkan tenaga; sedangkan gangguan kardiopulmoner membatasi penghantaran oksigen dan kapasitas aktivitas. Ketika beberapa gangguan tersebut terjadi bersamaan, dampaknya dapat melebihi penjumlahan masing-masing masalah. [3]

Contohnya, penurunan kekuatan otot saja belum tentu membuat pasien kehilangan kemandirian. Namun, bila kelemahan tersebut disertai gangguan keseimbangan, hipotensi ortostatik, anemia, inflamasi kronis, dan penurunan nafsu makan, risiko imobilisasi dan dekompensasi meningkat. Karena itu, frailty lebih tepat dipandang sebagai sifat emergen dari jaringan sistem fisiologis yang mulai kehilangan koordinasi dan kapasitas penyangga.

Hubungan antara mekanisme biologis dan frailty juga tidak selalu searah. Aktivitas fisik rendah dapat merupakan akibat kelemahan, tetapi kemudian mempercepat resistensi anabolik, deconditioning kardiovaskular, dan penurunan massa otot. Demikian pula, inflamasi dapat memperburuk status nutrisi, sedangkan malnutrisi sendiri dapat memodifikasi respons imun. Adanya hubungan timbal balik ini

menjelaskan mengapa intervensi multidomain lebih masuk akal daripada strategi yang hanya menargetkan satu biomarker. [2,3]



Gambar 2. Gambaran sederhana empat domain disregulasi multisistem yang berkontribusi terhadap frailty. Simbol sel dan organ adalah skema edukatif, bukan representasi histologi atau ukuran konsentrasi biomarker.

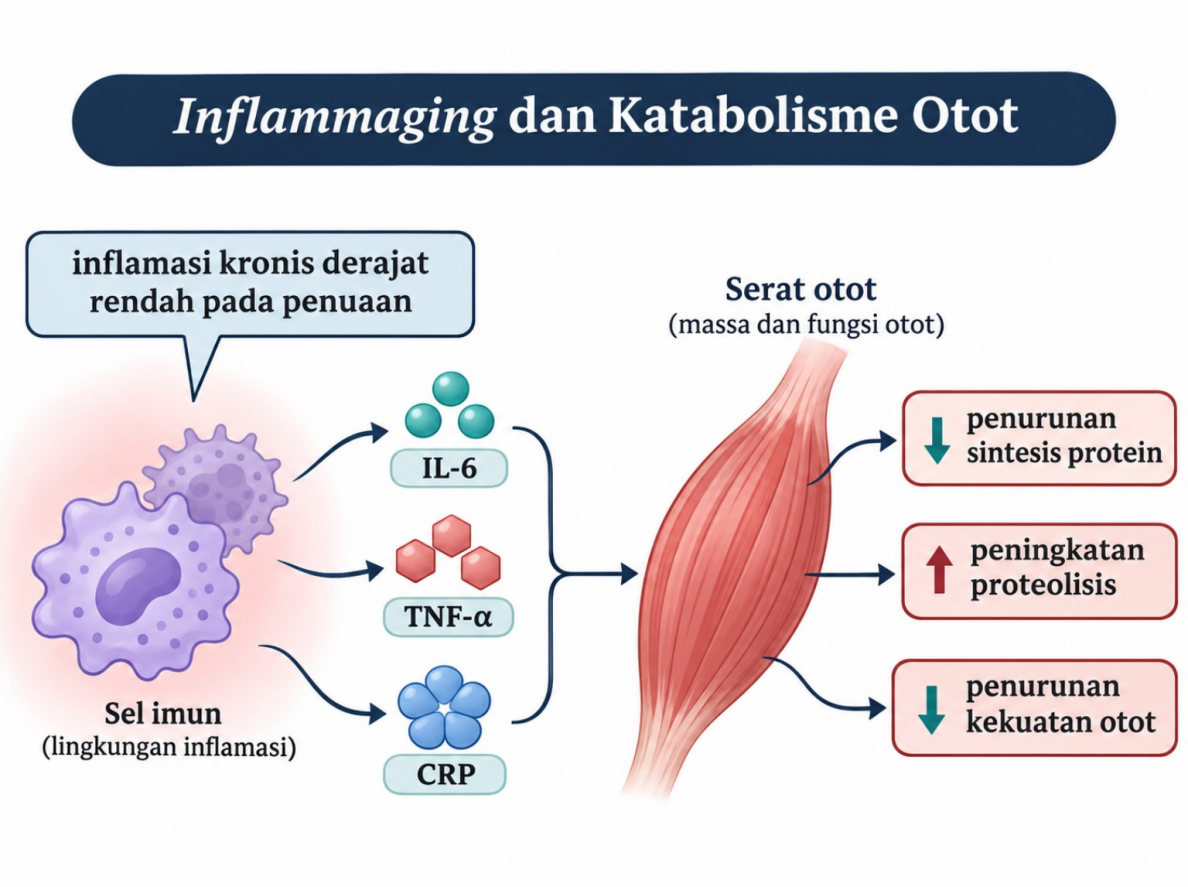
Inflammaging, imunosenesens, dan perubahan metabolisme otot

Inflammaging menggambarkan kecenderungan peningkatan sinyal inflamasi kronis derajat rendah yang dapat menyertai penuaan. Sumbernya beragam, termasuk perubahan regulasi imun, akumulasi sel senesen, penyakit kronis, perubahan jaringan adiposa, dan gangguan interaksi antara mikrobiota serta hospes. Fenomena ini perlu dibedakan dari inflamasi akut akibat infeksi, meskipun keduanya dapat berlangsung bersamaan. [2,3]

Interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-α (TNF-α) termasuk mediator yang sering diteliti terkait frailty. IL-6 adalah protein pensinyalan yang memiliki fungsi pleiotropik, termasuk peran dalam respons imun dan metabolisme. TNF-α merupakan sitokin inflamasi yang dapat mengubah jalur metabolisme serta regulasi protein jaringan. C-reactive protein (CRP), berbeda dari kedua sitokin tersebut, merupakan protein fase akut yang terutama diproduksi hati sebagai respons terhadap sinyal inflamasi. Oleh karena itu, CRP tidak tepat diklasifikasikan sebagai sitokin. [2,3]

Dalam keadaan inflamasi kronis, sejumlah jalur yang berhubungan dengan proteolisis dan resistensi anabolik otot dapat lebih aktif. Akibatnya, keseimbangan antara sintesis dan pemecahan protein bergeser ke arah kehilangan jaringan, terutama bila disertai kurangnya aktivitas fisik atau asupan protein yang tidak mencukupi. Namun, mekanisme ini tidak dapat direduksi menjadi hubungan sederhana "IL-6 meningkat pasti menyebabkan frailty"; IL-6 juga mempunyai peran fisiologis yang bergantung pada konteks, termasuk saat aktivitas otot.

Kadar IL-6, TNF-α, dan CRP yang lebih tinggi telah ditemukan berasosiasi dengan frailty pada sejumlah penelitian, tetapi variasi penyakit penyerta, obesitas, obat, infeksi, dan karakteristik populasi membatasi kegunaannya sebagai penentu diagnosis tunggal. Bagi klinisi, biomarker inflamasi lebih bermakna jika ditafsirkan bersama status fungsional dan kondisi medis yang melatarbelakangi. [2,3]



Gambar 3. Hubungan konseptual antara lingkungan inflamasi kronis dan perubahan metabolisme otot. IL-6 serta TNF-α digambarkan secara simbolik; CRP merupakan penanda fase akut, bukan sitokin, dan tidak seluruh efek inflamasi terjadi melalui jalur langsung yang sama.

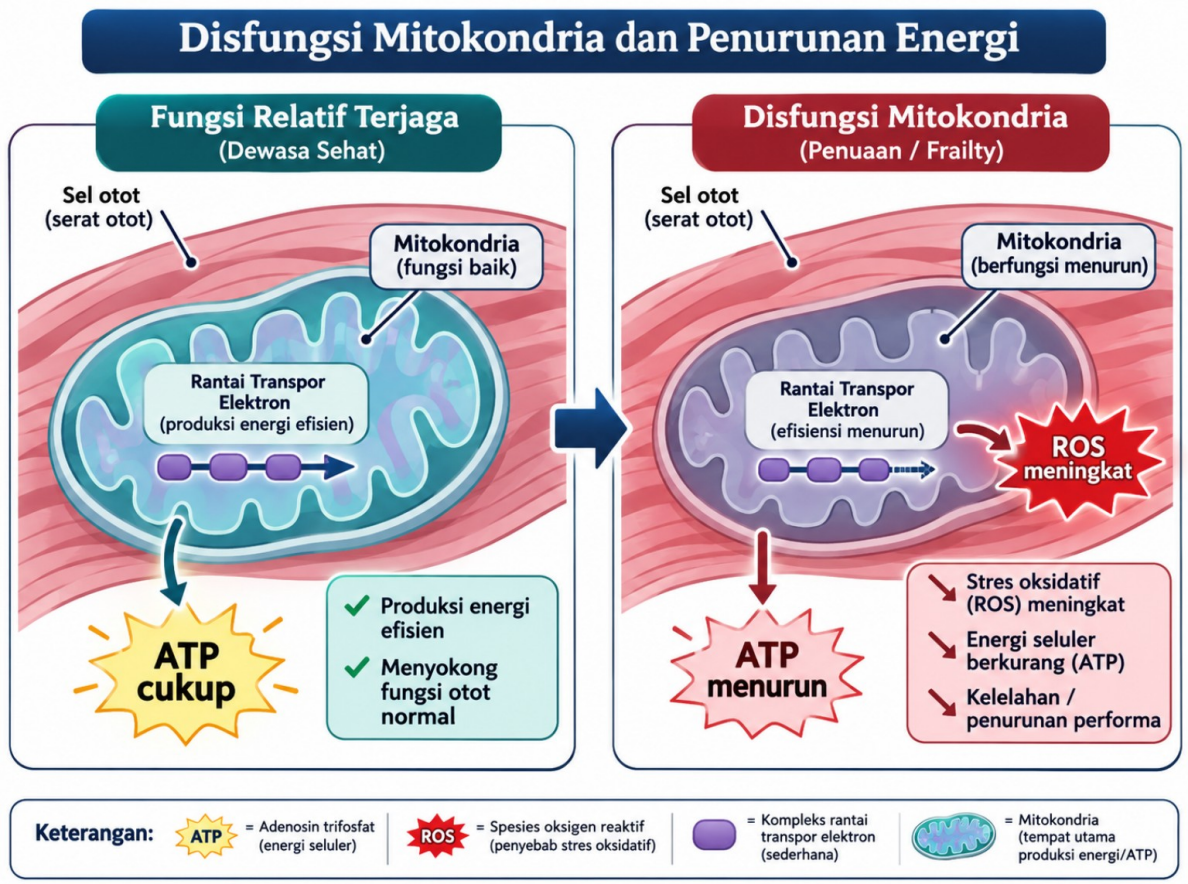
Disfungsi mitokondria dan berkurangnya ketersediaan energi

Mitokondria berperan dalam fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), molekul penyedia energi bagi berbagai proses seluler. Kontraksi otot, transmisi sinyal saraf, pemeliharaan gradien ion, dan perbaikan jaringan semuanya memerlukan ketersediaan energi. Ketika kualitas serta koordinasi fungsi mitokondria menurun, kapasitas jaringan untuk mempertahankan aktivitas dan pulih setelah stres dapat ikut berkurang. [3,4]

Perubahan yang diteliti dalam penuaan dan frailty meliputi gangguan fungsi rantai transpor elektron, penurunan efisiensi pembentukan ATP, stres oksidatif, perubahan biogenesis mitokondria, dan gangguan kontrol mutu organel seperti mitofagi. Reactive oxygen species (ROS) merupakan produk metabolisme yang pada kadar fisiologis juga berperan dalam pensinyalan; masalah muncul ketika produksi dan sistem antioksidan tidak seimbang, sehingga terjadi kerusakan molekuler atau respons adaptasi yang tidak memadai.

Kondisi klinis berupa mudah lelah, berkurangnya toleransi berjalan, dan pemulihan lambat dapat berkaitan dengan gangguan suplai serta penggunaan energi, tetapi gejala tersebut tidak spesifik terhadap disfungsi mitokondria. Penyakit jantung, anemia, penyakit paru, depresi, gangguan tidur, dan efek samping obat juga dapat menghasilkan keluhan serupa. Karena itu, ilustrasi mitokondria dipakai untuk

menjelaskan salah satu mekanisme, bukan untuk menyatakan bahwa setiap pasien frail terbukti memiliki kelainan mitokondria tertentu.



Gambar 4. Perbandingan skematis produksi ATP dan keseimbangan ROS pada fungsi mitokondria yang relatif terjaga dan terganggu. Angka atau besar perubahan tidak dinyatakan; respons individual sangat beragam.

Disregulasi neuroendokrin dan resistensi anabolik

Penuaan disertai perubahan sistem neuroendokrin, antara lain pada hormon seks, sumbu growth hormone–IGF-1, respons kortisol, dan regulasi insulin. Perubahan tersebut dapat memengaruhi pemeliharaan massa otot, metabolisme glukosa, pembentukan tulang, kualitas tidur, serta respons terhadap stres. Tidak semua perubahan kadar hormon pada lansia merupakan penyakit dan tidak semua memerlukan terapi pengganti. [2,5]

Resistensi anabolik adalah berkurangnya respons sintesis protein otot terhadap rangsangan yang sebelumnya efektif, seperti asupan asam amino dan latihan. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh inaktivitas, inflamasi, gangguan perfusi, serta perubahan jalur pensinyalan otot. Bila resistensi anabolik berlangsung bersamaan dengan asupan yang menurun dan peningkatan katabolisme, kapasitas mempertahankan kekuatan menjadi semakin terbatas.

Gangguan neuroendokrin juga berinteraksi dengan respons stres. Paparan kortisol yang berkepanjangan pada keadaan tertentu dapat memperburuk pemecahan protein, sedangkan gangguan metabolisme glukosa dapat menurunkan efisiensi pemanfaatan substrat energi. Kendati demikian, hubungan hormonal terhadap frailty bersifat heterogen; penggunaan satu nilai IGF-1 atau kortisol sebagai penentu frailty belum dapat dianggap memadai.

Gangguan neuromuskular, sarkopenia, dan kehilangan performa fisik

Sistem neuromuskular mengintegrasikan perintah saraf dengan respons mekanik otot. Penuaan dapat diikuti kehilangan atau reorganisasi unit motorik, gangguan koordinasi aktivasi otot, dan penurunan daya otot. Penurunan power dapat berpengaruh besar terhadap aktivitas seperti bangkit dari kursi, menaiki tangga, serta menghindari jatuh ketika keseimbangan terganggu. [3]

Sarkopenia berkaitan dengan penurunan kekuatan otot dan perubahan kuantitas atau kualitas otot, sedangkan frailty mencakup kerentanan fisiologis yang lebih luas. Keduanya sering saling tumpang tindih, tetapi tidak sinonim. Seorang pasien dapat mengalami sarkopenia tanpa memenuhi seluruh kriteria frailty; sebaliknya, pasien frail dapat mempunyai kontribusi besar dari gangguan kardiopulmoner, malnutrisi, atau neuropsikologis. Pembedaan tersebut penting agar konsep patofisiologi tidak bergeser menjadi sekadar uraian massa otot.

Perubahan karakteristik neuromuskular juga tidak semata-mata menunjukkan hilangnya jaringan. Kekuatan dipengaruhi aktivasi saraf, kualitas kontraktil, motivasi, nyeri, kemampuan memahami instruksi, dan pengalaman pengukuran. Oleh karena itu, pengukuran handgrip, kecepatan berjalan, serta performa fungsional diperlukan untuk menangkap dimensi yang tidak sepenuhnya tergambar oleh estimasi komposisi tubuh.

Malnutrisi, penurunan aktivitas, dan siklus penurunan fungsi

Frailty dapat dipertahankan dan diperberat oleh lingkaran interaksi antara asupan yang tidak adekuat, penurunan aktivitas, kelemahan, dan berkurangnya kapasitas melakukan aktivitas mandiri. Ketika pasien mulai membatasi aktivitas akibat lelah atau takut jatuh, rangsangan mekanik terhadap otot menurun. Penurunan aktivitas selanjutnya dapat memperburuk kekuatan, keseimbangan, toleransi latihan, dan nafsu makan.

Malnutrisi pada lansia tidak selalu tampak sebagai berat badan rendah. Pasien dengan obesitas juga dapat mengalami kualitas diet yang buruk, massa otot rendah, dan penurunan fungsi. Gangguan menelan, masalah gigi dan rongga mulut, depresi, polifarmasi, gangguan absorpsi, serta hambatan sosial dapat turut memengaruhi asupan dan risiko frailty.

Fenomena ini menggambarkan bahwa frailty merupakan proses dinamis, bukan label yang selalu menetap. Intervensi yang tepat, seperti latihan resistensi yang disesuaikan, optimalisasi asupan nutrisi, penanganan penyebab kelelahan, dan evaluasi obat, dapat membantu memperbaiki sebagian komponen fungsi. Namun, tingkat reversibilitas bergantung pada penyakit, kondisi dasar pasien, intensitas intervensi, dan keberlanjutan tindak lanjut. [6,7]



Gambar 5. Siklus penurunan fungsi yang dapat mempertahankan dan memperberat frailty. Diagram menyederhanakan hubungan yang pada praktiknya bersifat dua arah, tidak selalu berjalan berurutan, dan dapat dimodifikasi oleh intervensi.

Dari mekanisme biologis menuju fenotipe klinis frailty

Salah satu model pengenalan frailty yang paling banyak digunakan adalah Fried Frailty Phenotype. Model ini mengoperasionalkan frailty melalui lima komponen, yaitu penurunan berat badan yang tidak disengaja, kelelahan, kelemahan genggam, kecepatan berjalan yang lambat, dan aktivitas fisik rendah. Dalam definisi Fried, individu dengan tiga atau lebih kriteria dikategorikan frail, satu atau dua pre-frail, dan tidak satu pun robust. Kriteria tersebut merupakan indikator klinis yang harus diukur mengikuti protokol dan ambang yang sesuai. [1]

Lima komponen itu dapat dipahami sebagai manifestasi dari berbagai jalur biologis yang bertemu pada penurunan kapasitas fungsional. Kelemahan mungkin terutama mencerminkan defisit neuromuskular, sementara kelelahan dapat dipengaruhi metabolisme energi, gangguan tidur, inflamasi, atau penyakit komorbid. Perlambatan berjalan muncul dari interaksi kekuatan otot, kontrol saraf, keseimbangan, cadangan kardiopulmoner, dan kondisi muskuloskeletal.

Fenotipe klinis berguna karena memungkinkan klasifikasi yang terstandar untuk riset dan komunikasi pelayanan. Namun, keberadaan suatu fenotipe bukan berarti mekanismenya tunggal. Justru heterogenitas mekanisme membuka peluang pengembangan pemeriksaan penunjang yang mampu menambah informasi dari penilaian klinis, selama kegunaan diagnostiknya diuji dengan desain yang tepat.

Biomarker dan peluang pengembangan diagnostik frailty

Kerangka patofisiologi multisistem mendorong pencarian biomarker yang dapat membantu mengidentifikasi frailty lebih objektif dan efisien. Kandidat yang banyak diteliti meliputi mediator

inflamasi, indikator status nutrisi, ukuran fungsi metabolik, serta parameter komposisi dan bioelektrik jaringan. Akan tetapi, setiap biomarker mempunyai keterbatasan dalam hal spesifisitas biologis dan pengaruh penyakit penyerta.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), misalnya, merupakan indeks hematologis yang mudah diperoleh dan dapat merefleksikan aspek respons inflamasi sistemik, tetapi juga dipengaruhi infeksi, obat, penyakit hematologis, dan kondisi akut. Albumin berkaitan dengan berbagai proses fisiologis termasuk inflamasi, distribusi cairan, serta penyakit hati dan ginjal; nilainya tidak boleh diperlakukan sebagai ukuran langsung kecukupan nutrisi. Pemaknaan keduanya membutuhkan konteks klinis.

Phase Angle (PhA) memiliki rasional biologis untuk diteliti sebagai kandidat parameter diagnostik karena mencerminkan hubungan antara komponen resistif dan reaktif jaringan yang dapat berubah bersama kondisi jaringan serta distribusi cairan. Namun, pembuktian diagnostik tidak cukup hanya berdasarkan beda rerata antara kelompok frail dan non-frail. Diperlukan evaluasi diskriminasi, sensitivitas, spesifisitas, nilai ambang, kalibrasi bila dikembangkan model, serta validasi internal dan eksternal sesuai tujuan penggunaan.

Pengembangan model yang menggabungkan PhA dengan variabel klinis atau laboratorium berpotensi meningkatkan kinerja identifikasi frailty dibandingkan satu parameter saja. Nilai tambah tersebut harus diuji secara empiris, memperhatikan risiko overfitting, pemilihan prediktor berdasarkan rasional biologis, dan konsistensi prosedur pengukuran. Fried Frailty Phenotype dapat berfungsi sebagai baku pembanding operasional sesuai rancangan penelitian, tetapi keterbatasan dan karakter populasi juga perlu diakui.

Implikasi patofisiologi dalam praktik geriatri

Pemahaman mengenai frailty sebagai proses multisistem mengubah fokus pelayanan dari sekadar menghitung penyakit menjadi menilai kemampuan pasien menghadapi stresor dan pulih setelahnya. Pada pasien geriatri yang akan menjalani operasi, kemoterapi, perubahan obat, atau pemulangan dari rumah sakit, identifikasi frailty dapat membantu memperkirakan kebutuhan dukungan dan menyusun rencana yang lebih individual.

Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) tetap mempunyai peran penting karena menilai aspek medis, fungsional, nutrisi, kognitif, psikologis, sosial, dan lingkungan. Pengembangan biomarker diagnostik dapat memperkaya proses tersebut, tetapi tidak menggantikan penilaian menyeluruh. Pelaporan frailty sebaiknya disertai perhatian terhadap kondisi akut yang berpotensi reversibel agar pasien tidak dikategorikan secara menetap berdasarkan satu episode penyakit.

Pendekatan terapi juga harus mengikuti mekanisme yang dapat dimodifikasi. Latihan kekuatan yang disesuaikan, aktivitas fisik bertahap, perbaikan asupan, koreksi gangguan medis yang memengaruhi fungsi, dan telaah polifarmasi merupakan komponen yang relevan. Panduan praktik internasional menekankan penggunaan instrumen tervalidasi, latihan dengan komponen resistensi, dan penyesuaian tindakan berdasarkan kebutuhan individu. [6,7]

Kesimpulan

Frailty pada lansia merupakan keadaan kerentanan biologis yang timbul dari interaksi penurunan cadangan fisiologis, perubahan regulasi imun dan neuroendokrin, gangguan metabolisme energi, penurunan fungsi neuromuskular, serta faktor nutrisi dan aktivitas. Mekanisme tersebut saling memengaruhi dan dapat memperkuat siklus kehilangan fungsi. Tidak ada satu perubahan molekuler atau satu organ yang secara tunggal menjelaskan seluruh spektrum frailty.

Pemahaman patofisiologi ini memberikan dasar bagi pengembangan pendekatan diagnostik yang lebih objektif. Parameter bioelektrik seperti Phase Angle layak dievaluasi sebagai kandidat penanda diagnostik

frailty, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan variabel klinis dan laboratorium. Kemampuan tersebut perlu dibuktikan melalui penentuan nilai ambang, pengujian kinerja diagnostik, serta validasi pada populasi geriatri sasaran.

Dengan mengintegrasikan pemahaman mekanisme biologis dan penilaian klinis, penelitian diagnostik dapat bergerak dari sekadar menemukan hubungan statistik menuju pemanfaatan informasi yang benar-benar membantu mengidentifikasi kerentanan dan mendukung pengambilan keputusan pada pasien lansia.

Daftar pustaka

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert MGM, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752–762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
3. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. Physiol Rev. 2023. PMID:36239451. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36239451/.
4. Critical illness and the frailty syndrome: mechanisms and potential therapeutic targets. Chest. 2020. PMID:32384344. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384344/.
5. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):743–752. doi:10.1016/S2213-8587(18)30110-4.
6. Dent E, Lien C, Lim WS, et al. The Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of frailty. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(7):564–575. doi:10.1016/j.jamda.2017.04.018.
7. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. J Nutr Health Aging. 2019;23(9):771–787. doi:10.1007/s12603-019-1273-z.