

TELAAH PUSTAKA

PROSES PENUAAN DALAM PERSPEKTIF KARDIOVASKULAR
(THE PROCESS OF AGING IN A CARDIOVASCULAR PERSPECTIVE)

Nizamuddin Ubaidillah^{1*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi Indonesia/
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular RS TK II Dustira Cimahi, Jawa Barat,
Indonesia

Email korespondensi : nizamuddin ubaidillah@yahoo.com.au

ABSTRAK

Peningkatan morbiditas dan mortalitas penyakit yang berkaitan dengan peningkatan usia merupakan masalah yang akan dihadapi dalam beberapa dekade ke depan. Hal tersebut ditunjang pula dengan terjadinya pergeseran pola demografi penduduk pada usia tua akan semakin mendominasi di beberapa benua terutama Eropa, Amerika, dan sebagian dari Asia. Secara epidemiologi penyakit kardiovaskuler sampai saat ini tetap menjadi penyakit dengan angka mortalitas tertinggi. Penelitian Framingham telah mengungkapkan bahwa peningkatan usia bertindak sebagai salah satu faktor risiko yang akan meningkatkan insiden dan prevalensi penyakit kardiovaskular. Oleh sebab itu pengetahuan dasar dari segi fisiologis sistem kardiovaskular merupakan hal penting sebagai dasar pemahaman terjadinya peningkatan tersebut. Telaah pustaka ini mencoba menyajikan tentang perubahan fisiologis akibat penuaan pada sistem kardiovaskular yang merupakan titik awal perubahan dalam pengaruh usia dalam kaitannya terhadap peningkatan insiden morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular.

Kata Kunci: fisiologis, penuaan, penyakit kardiovaskular

ABSTRACT

Increased morbidity and mortality of diseases according to increasing age is a problem that will be faced in the next few decades, this is also supported by a shift in population demographic patterns where old age will increasingly dominate on several continents, especially Europe, America and parts of Asia. Epidemiologically, cardiovascular disease remains a disease with the highest mortality rate. Framingham's research has assessed and revealed that increasing age is a risk factor that will increase the incidence and prevalence of Cardiovascular Disease. Therefore a basic knowledge of the physiology of the cardiovascular system is important as a basis for understanding the occurrence of this increase incidence and prevalence. This literature review attempts to present the physiological changes due to aging in the cardiovascular system which are the initial points of change in the effect of age in relation to an increased incidence of cardiovascular disease morbidity and mortality.

Keywords: Ageing, cardiovascular disease, physiology

PENDAHULUAN

Peningkatan usia harapan hidup di seluruh dunia menimbulkan suatu permasalahan berupa adanya gangguan dan penyakit yang terkait dengan proses penuaan, terutama penyakit kardiovaskular. Hal tersebut terlihat dengan terjadinya peningkatan insiden dan prevalensi penyakit kardiovaskular yang signifikan secara global dari tahun ke tahun. Data secara global memperlihatkan jumlah total kematian akibat penyakit kardiovaskular sekitar 17 juta pada tahun 2008, di Asia Selatan menempati urutan ke-3 tertinggi dalam kematian kardiovaskular.¹

Di Amerika Serikat, usia 65 tahun ke atas menempati porsi 13% dari jumlah populasi dan akan bertambah mencapai 20% pada tahun 2030 dengan jumlah 70 juta orang.² Penelitian yang dilakukan oleh NHLBI/*National Heart Lung Blood Institute* memperlihatkan bahwa peningkatan usia akan meningkatkan insiden kematian akibat penyakit kardiovaskular terutama pada usia 75 tahun yang mencapai 66%.³ Di Asia prevalensi Penyakit Jantung Koroner (PJK) pada orang dewasa diperkirakan mencapai 4,3%, dimana pada tahun 2009 terdapat 16.419 angka kematian yang disebabkan oleh *Cardiovascular Disease (CVD)* atau Penyakit Kardiovaskular dengan 7.752

akibat PJK dan 2.452 akibat infark miokard pada orang Asia dan kepulauan Pasifik.⁴

Telaah pustaka ini mencoba menyajikan tentang perubahan fisiologis akibat penuaan pada sistem kardiovaskular yang merupakan titik awal perubahan dalam pengaruh usia dalam kaitannya terhadap peningkatan insiden morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular.

BAGIAN ISI

a. Terminologi

Terminologi tua dalam manusia mempunyai beberapa perspektif yang berbeda ditinjau dari kualifikasi umurnya, *World Health Organisation (WHO)* mempunyai batasan bahwa manusia diatas 60 tahun masuk dalam klasifikasi ini meskipun kriteria atas hal ini masih belum diputuskan.⁵ Dari Ensiklopedi Britannica menyebutkan bahwa kriteria tua adalah diatas umur 60 atau 65 tahun.⁶ Dalam pembahasan ke depan definisi yang dipakai adalah mengacu pada definisi WHO.

b. Fisiologi Penuaan

Proses penuaan akan memengaruhi semua sistem organ, dan dengan demikian, pemahaman atas perubahan ini akan memungkinkan kita untuk memahami lebih baik tentang dampak fungsional yang terjadi pada individu dengan lanjut usia. Terjadi banyak perubahan di setiap organ,

dan perubahan ini bersifat berdiri sendiri dari penyakit yang mengubah penuaan. Tingkat penurunan fungsi organ sangat bervariasi yang terkait dengan usia.

Penuaan didefinisikan sebagai kegagalan untuk mempertahankan homeostasis dalam kondisi stres fisiologis. Semua spesies menunjukkan penuaan. Ada beberapa teori yang berusaha menjelaskan bagaimana proses penuaan terjadi seperti teori radikal bebas, teori mutasi somatik, teori pemendekan telomere, dan teori penuaan neuroendokrin.⁷

c. Fisiologi Penuaan di Kardiovaskular

Proses penuaan dimulai dari maturasi, perubahan deteriorasi, regenerasi, dan kompensasi yang berkembang dari waktu ke waktu dan mengakibatkan berkurangnya kapasitas cadangan fisiologis serta terjadinya peningkatan kerentanan terhadap penyakit tertentu yang berakibat terjadinya penurunan kemampuan untuk bertahan hidup. Penting untuk diketahui, penuaan itu sendiri tidak menyebabkan penyakit namun hal itu menurunkan ambang (*threshold*) terjadinya penyakit serta dapat meningkatkan dan mempercepat efek penyakit bila telah dimulai proses penyakitnya.⁸

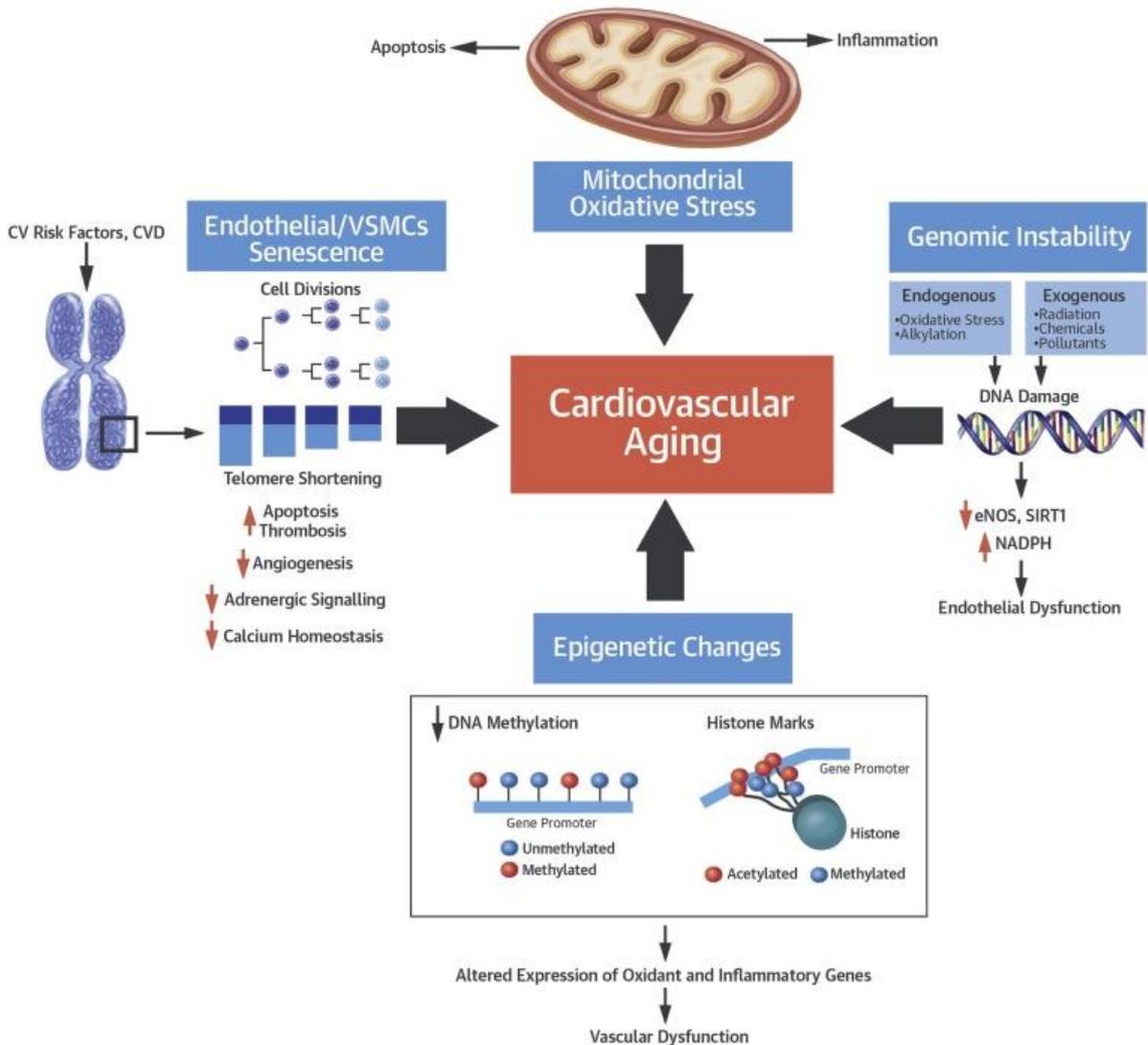
Penuaan dikaitkan dengan suatu proses kompleks dan perubahan yang luas

baik pada struktur maupun fungsi kardiovaskular. Perubahan timbul bukan hanya secara struktur dan fungsi tetapi juga sampai tingkat sel dan molekuler bahkan sampai pada tingkat instabilitas genomik serta kromatin remodeling (Gambar 1). Jantung menjadi hipertrofi dan hiperresponsif terhadap rangsangan simpatis (bukan parasimpatis), aorta dan arteri besar lainnya menjadi membesar dan kaku dengan terjadinya peningkatan kecepatan nadi (*pulse wave velocity*), terjadi disfungsi endotel, dan proses biokimia aterosklerosis. Perubahan ini pula disebabkan oleh peningkatan aktivitas angiotensin II di dinding arteri yang akan menyebabkan disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos, dan peningkatan glikasi serta kolagenisasi jaringan.^{7,9}

Perubahan molekuler ditandai dengan peningkatan *transforming growth factor* beta 1 (TGF- β 1), *matrix metalloproteinase* tipe II, calpain I, dan EGF 8. Selain itu terjadi pula peningkatan reaktivitas dari ROS (*reactive oxygen species*) yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas dari nitrogen oksida. Perubahan molekuler yang lain meliputi penuaan seluler dan telomer, instabilitas genomik dan modifikasi kromatin. Barorefleksi dari arteri berubah juga sesuai dengan usia yang baroreseptor dari jantung menunjukkan hendaya yang lebih

berat dibandingkan dengan baroreseptor dari sistem vaskular perifer. Beberapa perubahan yang terjadi pada sistem vaskular/pembuluh darah meliputi adanya

gangguan angiogenesis, penuaan pada sel induk, dan perubahan epigenetik.⁷⁻⁹



Gambar 1 Ilustrasi perubahan molekuler dari penuaan terhadap sistem kardiovaskular.

Dikutip dari: Paneni,2017⁹

Beberapa penelitian yang terbaik dalam penuaan jantung didapatkan dari *Framingham Heart Study* dan *Baltimore Longitudinal Study on Aging* (BLSA) yang memperlihatkan adanya peningkatan

hipertrofi ventrikel kiri, penurunan fungsi diastolik, dan penurunan kapasitas maksimal latihan. Di dalam Tabel 1 terangkum efek penuaan pada sistem kardiovaskular.^{7,10}

Tabel 1 Efek penuaan normal pada sistem kardiovaskular^{7,10,11}

Tingkat Struktural/Fungsional
<i>Fungsi Sistolik</i>
<ul style="list-style-type: none">• Tidak ada perubahan pada kapasitas maksimal dari anyaman koroner• Hipertrofi ventrikel kiri sedang• Hendaya dalam pembentukan tegangan dinding ventrikel• Penurunan derajat pemendekan miokardium• Kenaikan kekakuan miokardium• Pemanjangan durasi kontraksi sistolik• Peningkatan diameter ventrikel kiri• Tidak ada perubahan pada volume sekuncup, denyut nadi, curah jantung dan fraksi ejeksi saat istirahat• Penggunaan mekanisme Frank Starling yang dominan• Penurunan pada denyut jantung maksimal dan ambilan oksigen maksimum saat latihan• Peningkatan kekakuan ventrikel• Penurunan relaksasi ventrikel
<i>Fungsi Diastolik</i>
<ul style="list-style-type: none">• Keterlambatan relaksasi• Penurunan laju pengisian puncak diastolik• Penurunan laju pengisian awal selama fraksi atrial• Penurunan rasio E/A (<i>early peak to atrial peak</i>)
<i>Fungsi Arteri</i>
<ul style="list-style-type: none">• Peningkatan kekakuan arteri• Penurunan fungsi endotel• Peningkatan tekanan darah sistolik• Peningkatan tekanan pulsasi arteri
Tingkat Molekuler/Seluler
Peningkatan kadar katekolamin
Penurunan respons yang dimediasi oleh adrenoseptor β
Penurunan sensitivitas adrenoseptor β
Peningkatan durasi dari transien kalsium mioplasmik selama kopling eksitasi-kontraksi (pada tikus)
Pemanjangan dari potensi aksi transmembran ventrikel (pada tikus)
Oksidatif stres pada mitokondria
Perubahan epigenetik
Instabilitas genomik
Penuaan endothelial
Peningkatan ECM (<i>Extracellular Matrix</i>) dan Apoptosis jaringan
Perubahan regulasi neurohormonal

PEMBAHASAN

Penuaan pada sistem kardiovaskular akan dibagi menjadi 2 pokok pembahasan yaitu: penuaan pada organ jantung dan penuaan pada vaskular.

A. PENUAAN PADA JANTUNG

Secara substansial perubahan akibat penuaan terjadi di komposisi miokardium, struktur jantung dan fungsi saat istirahat maupun latihan. Secara normal perubahan tersebut terangkum pada Tabel 2.⁸

Tabel 2 Perubahan normal akibat penuaan pada Jantung^{8,12,13}

<ul style="list-style-type: none">• Peningkatan massa jantung, massa ventrikel kiri dan ketebalan dinding ventrikel kiri; hipertrofi ringan.• Akumulasi kolagen dan fibrosis pada miokardium• Penurunan ukuran dari ventrikel kiri, pemendekan dari aksis, dilatasi dari aorta, dilatasi atrium kiri dan penuaan septum• Degenerasi kalsifikasi dan lemak dari katup dan annuli• Kalsifikasi dan dilatasi arteri koroner.• Sistem konduksi: fibrosis dan hilangnya sel spesial untuk sistem konduksi jantung; hilangnya 7,7% sel pacu jantung pada nodus sinoatrium,• Deposisi serat amiloid → <i>Cardiac Amyloidosis</i>

B. PENUAAN PADA VASKULAR

1. Perubahan Struktur Arteri Akibat Usia

Seiring dengan bertambahnya usia, sejumlah perubahan ultrastruktural terjadi di aorta, dan semuanya berkontribusi terhadap peningkatan kekakuan. Elastin menjadi terfragmentasi di lamina elastis internal dan media yang mungkin diakibatkan oleh aktivasi matriks metaloproteinase yang tidak tepat. Pengapuran di tunika media juga terlihat. Kolagen semakin menjadi saling terkait yang akhirnya membuat matriks menjadi kaku, terutama di subendotelium.⁸ Menurut studi *Baltimore Longitudinal Study on Aging* (BLSA), selama proses menua, ada perubahan struktural makroskopik dan mikroskopis pada pembuluh darah perifer yang memengaruhi suplai darah jaringan dan fungsi jantung.

Secara makroskopis perubahan utama yang diamati adalah: 1) pelebaran dan konvolusi dari arteri besar serta

2) pembesaran lumen dan penebalan dinding pembuluh darah. Secara mikroskopis, sel endotel menjadi tidak teratur bentuknya dan meninggi. Selain itu, hipertrofi, proliferasi, dan migrasi dari otot polos didapatkan pada ruang subendotelial yang diinfiltrasi oleh deposit kolagen. Selain itu, terjadi juga penurunan dan fragmentasi elastin serta kalsifikasi. Jumlah matriks ekstraseluler meningkat dan menjadi kaya glikosaminoglikan, sehingga terjadi penurunan kelenturan vaskular.¹⁴

2. Penuaan dan Aterosklerosis

Perubahan pada matriks, sel otot polos tua tampaknya lebih gampang untuk berproliferasi dan bermigrasi. Hal tersebut tampak dalam salah satu penelitian yang membandingkan antara sel otot polos muda dan sel otot polos tua pada mencit. Penting dimengerti bahwa perubahan arteri akibat penuaan akan berbeda dengan dari aterosklerosis. Proses penuaan akan membuat arteri menjadi kaku yang disebut

aterosklerosis sedangkan aterosklerosis selalu mempunyai komponen inflamasi yang teraktivasi. Kolesterol merupakan kofaktor utama terjadinya aterosklerosis. Dapat dikatakan kadar kolesterol dalam darah yang abnormal akan mempunyai kecenderungan risiko tinggi induksi aterosklerosis. Ada hubungannya antara penuaan dengan aterosklerosis yaitu perubahan baik struktur dan fungsi pada arteri yang membuat orang tua lebih mudah dan mempunyai risiko tinggi terjadi aterosklerosis.⁸

Prevalensi penyakit vaskular akibat aterosklerosis meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada berbagai tempat, prevalensinya meningkat bermakna seiring dengan pertambahan usia, tetapi pola progresif tersebut berbeda antar fenotipe penyakit vaskular. Aterosklerosis merupakan kontributor utama terjadinya penyakit vaskular dan bertambah seiring dengan bertambahnya usia. Disfungsi vaskular meningkat seiring dengan bertambahnya usia karena berkurangnya kelenturan pembuluh darah, angiogenesis, sifat antitrombotik pembuluh darah, dan meningkatnya proses inflamasi. Selain itu, disfungsi vaskular juga dapat disebabkan oleh *senescence* dari sel endotelium.¹⁵ Aspek penting dari aterosklerosis pada usia tua, khususnya pada disfungsi endotelium adalah dampak dari proses menua secara

fisiologis dan adanya faktor risiko kardiovaskular lainnya.

Atherosklerosis merupakan proses universal walaupun memperlihatkan perbedaan patofisiologis berdasarkan lokasi anatomis. Plak aterosklerosis pada ekstremitas bawah mengandung banyak jaringan fibrous dan dapat menyebabkan struktur. Ketika terjadi kondisi hiperkoagulabilitas, hal ini akan menyebabkan kejadian akut. Pada arteri koroner, plak aterosklerosis mengandung *lipid core* yang besar dan banyak *foam cell* yang terbungkus oleh *fibrous cap* tipis sehingga rawan sekali terjadi ruptur. Apapun proses yang mendasari, konsekuensi akhirnya sama, yaitu ketidakseimbangan antara kebutuhan dengan pasokan jaringan akan oksigen dan nutrisi.¹⁶

KESIMPULAN

Penuaan melibatkan semua aspek kardiovaskular yang meliputi struktural, fungsional, seluler, dan molekuler sehingga menyebabkan perubahan struktur jantung dan vaskular. Pada perubahan molekuler melibatkan perubahan epigenetik, radikal bebas mitokondria, penuaan endotel, dan instabilitas genomik. Berdasarkan telaah pustaka ini dapat disimpulkan bahwa perubahan yang kompleks akibat penuaan pada sistem

kardiovaskuler merupakan titik awal perubahan yang menyeluruh dalam kaitannya terhadap peningkatan insiden morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular sehingga pada lansia tercipta kerentanan (*fragility*) terhadap risiko penyakit kardiovaskular.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulisan artikel telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Global Fact 17 may 2017 in www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds (waktu akses: 20 april 2021)
2. United States Bureau of The Census: www.census.gov/topics/population/older-aging.html (waktu akses: 20 april 2021)
3. Statistical Fact Sheet 2013 AHA for US in Heart Disease and Stroke statistics-2013 update. *Circulation*.2013; 127:e6-e245
4. Statistical Fact Sheet 2013 AHA for Asia in www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/document s/downloadable/ucm_483965.pdf (waktu akses: 20 April 2021)
5. www.who.int/healthinfo/survey/aggingdefinolder/en (waktu akses:20 Oktober 2020)
6. www.britannica.com/EBchecked/topic/426737 (waktu akses: 20 april 2021)
7. Rafi T.K and John E. Morley in *Physiology of ageing*, Chapter 3. Pathy;s *Principle and practice of geriatric medicine* 5th edition 2012. P.33-42
8. Dalane W. Kitzman, George Taffet in *Effect of aging on cardiovascular structure and function* chapter 47 in Jeffrey B. Halter, Joseph G. Ouslander, Mary E. Tinetti, Stephanie Studenski, Kevin P. High, Sanjay Asthana editors. *Hazzard Geriatric medicine and gerontology*. 6th edition 2009 p. 883-896
9. Paneni F, Canestro C.D, Libby F, et.al. *The Aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels*. *Journal of the American College of Cardiology*, volume 69, issue 15. 18 april 2017. Pages 1952-1967.
10. Dai, D.F, Chiao Y.A, Wessells R.K, et.al. *Cardiac Aging*. *Handbook of the biology of Aging*, 2016. Pp 459-494
11. Fajemiroye J.O, Cunha L.C, Rodriguez R.S, et.al. *Aging-induced*

- Biological changes and cardiovascular disease. Hindawi Biomed Research International. Volume 2018, Article ID 7156435, 14 pages.
12. Triposkiadis F, Xanthopo A and Butler J. Cardiovascular aging and heart failure: JACC review topic of the week. Journal of the American College of Cardiology. Volume 74. Issue 6. 13 August 2019. Pages 804-813
 13. Vinod Nikhra. Aging heart: recent research and concepts. Heart and aging September 2017. DOI: 10.31031/GGS.2017.01.000501
 14. Karavidas A, Lazaros G, Tsiach JS D, Pyrgakis V. Aging and the Cardiovascular System. Hellenic Journal 2012; 32: 2851-2906
 15. Aiji N, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories. Journal of the american college of cardiology. 2013;61:1736-1743
 16. Manas LR, Rodriguez MC, Bouzan CA. Peripheral arterial disease in Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B. Editors. Pathy's principle and practice of geriatric medicine 5th edition. UK. Wiley Blackwell 2012. Pp 517-527.