

**HUBUNGAN KADAR *INTERLEUKIN-6* DENGAN
PERFORMA *CARDIAC SENESENCE* PADA USIA LANJUT
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



KARYA TULIS AKHIR

Tri Nisdian Wardiah

Pembimbing :

DR. dr. Taufik Indraajaya , SpPD, K-KV, FINASIM

DR. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER, FINASIM

Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG
2025**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN
PERFORMA CARDIAC SENESENCE PADA USIA LANJUT
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TRI NISDIAN WARDIAH

Telah disetujui oleh:

PEMBIMBING I



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
NIP. 196402021989031006

PEMBIMBING II



Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER, FINASIM
NIP. 196906272002122003

PEMBIMBING III



Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
NIP. 196402021989031006

**KETUA PROGRAM STUDI Sp1
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



Dr. dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM
NIP. 196407221989032003

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN PERFORMA CARDIAC SENESENCE PADA USIA LANJUT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Tri Nisdian Wardiah, Taufik Indrajaya, Nur Riviati, Irsan Saleh
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Latar Belakang : Fenomena peningkatan jumlah penduduk usia lanjut baik secara global maupun di Indonesia, hal ini ditandai dengan meningkatnya persentase penduduk lanjut usia di Indonesia melebihi 10 persen pada tahun 2020. Kondisi ini membawa tantangan besar dalam sektor kesehatan, khususnya terkait dengan penyakit kardiovaskular. Proses penuaan menyebabkan penurunan fungsi jantung, yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, mengurangi kapasitas fisik, serta menurunkan kualitas hidup. Salah satu mekanisme utama dalam penuaan seluler adalah inflamasi kronis tingkat rendah, di mana IL-6 berperan penting dalam proses penuaan, termasuk penuaan pada jantung. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara kadar IL-6 dengan perubahan fungsi diastolik dan Left Ventricular Mass Index (LVMI) pada pasien lanjut usia yang menjalani pengobatan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain cross-sectional. Jumlah sampel sebanyak 80 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data meliputi analisis univariat untuk distribusi frekuensi, analisis bivariat untuk melihat hubungan antara faktor-faktor dengan variabel dependen, dan analisis multivariat untuk melihat hasil akhir. Uji Chi Square dan regresi logistik digunakan untuk analisis statistik.

Hasil : Penelitian ini melibatkan 57 subjek perempuan (71,3%) dan 23 subjek laki-laki (28,7%). Rerata usia subjek penelitian adalah $69,03 \pm 5,44$ tahun. Sebagian besar subjek memiliki indeks massa tubuh overweight (31,3%). Komorbiditas yang paling umum adalah hipertensi (73,8%), osteoporosis/osteoarthritis (65%), dan dislipidemia (58,8%). ACEi/ARB adalah obat yang paling banyak dikonsumsi (65%). Uji multivariat menggunakan regresi logistik didapatkan IL-6 memiliki signifikan terhadap LVMI ($p=0,021$).

Simpulan : Terdapat hubungan IL-6 terhadap performa *cardiac senescence* dalam hal terjadinya hipertrofi jantung yang dinilai dari LVMI. Sedangkan pada penelitian ini IL-6 tidak memiliki hubungan signifikan terhadap disfungsi diastolik.

Kata Kunci : Usia lanjut, *inflammaging*, disfungsi diastolik, LVMI, IL-6, *cardiac senescence*

Pembimbing



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021989031006



Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri

dr. Nova Kurniati, SpRD, K-AI
NIP. 196407221989032003

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN INTERLEUKIN-6 LEVELS AND CARDIAC SENESCENCE PERFORMANCE IN THE ELDERLY AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Tri Nisdian Wardiah, Taufik Indrajaya, Nur Riviati, Irsan Saleh
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital

Background : The phenomenon of an increasing number of elderly people both globally and in Indonesia, this is characterized by an increase in the percentage of the elderly population in Indonesia exceeding 10 percent in 2020. This condition brings great challenges in the health sector, especially related to cardiovascular disease. The aging process causes a decline in heart function, which can increase the risk of cardiovascular disease, reduce physical capacity, and reduce quality of life. One of the main mechanisms in cellular aging is chronic low-grade inflammation, where IL-6 plays an important role in the aging process, including aging of the heart. This study aims to assess the relationship between IL-6 levels with changes in diastolic function and Left Ventricular Mass Index (LVMI) in elderly patients undergoing treatment at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

Methods : This research used an analytical observational method with a cross-sectional design. The total sample consisted of 80 individuals who met the inclusion and exclusion criteria. Data analysis included univariate analysis for frequency distribution, bivariate analysis to examine relationships between factors and the dependent variable, and multivariate analysis to observe final outcomes. Chi-square tests and logistic regression were used for statistical analysis.

Results: This study involved 57 female subjects (71.3%) and 23 male subjects (28.7%). The mean age of the study subjects was 69.03 ± 5.44 years. Most of the subjects had an overweight body mass index (31.3%). The most common comorbidities were hypertension (73.8%), osteoporosis/osteoarthritis (65%), and dyslipidemia (58.8%). ACEi/ARBs were the most commonly consumed drugs (65%). Multivariate test using logistic regression found IL-6 had a significant effect on LVMI ($p=0.021$).

Conclusion: There is an association between IL-6 and cardiac senescence performance in terms of cardiac hypertrophy assessed by LVMI. While in this study IL-6 did not have a significant relationship with diastolic dysfunction.

Keywords: Elderly, inflammaging, diastolic dysfunction, LVMI, IL-6, cardiac senescence.

Pembimbing



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021989031006



Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri

dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN
SIMILARITY**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

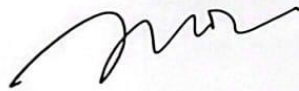
Nama : dr. Tri Nisdian Wardiah
NIM : 04042722125009
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul Hubungan Interleukin-6 dengan Performa *Cardiac Sesenscence* pada Pasien Usia Lanjut di RSMH Palembang.

Diecek oleh operator : 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui
Dosen pembimbing,



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021989031006

Palembang, 15 Januari 2025
Yang menyatakan,



dr. Tri Nisdian Wardiah
NIM. 04042722125009

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrohmaanirrohiim

Puji dan syukur kehadiran Allah Yang Maha Kuasa atas segala rahmat karunia serta hikmat-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dibidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. H. *Ali Ghanie*, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru besar Ilmu Penyakit Dalam Divisi Kardiologi, dimana beliau tidak pernah bosan-bosannya memberikan bimbingan, petunjuk, motivasi, dan inspirasi selama penulis menjalani pendidikan serta bimbingan dalam penelitian ini.

Dr. H. A. *Fuad Bakry*, SpPD, K-GEH, FINASIM, mantan Ketua Departemen dan staf Divisi Gastro Entero Hepatologi. Terima kasih atas bimbingan ilmu, nasehat, dan petunjuk serta motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. *Eddy Mart Salim*, SpPD, K-AI, FINASIM, staf Divisi Alergi Imunologi dan guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak, nasehat, motivasi selama pendidikan, serta menjadi tauladan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang berilmu.

Dr. H. *Ian Effendi*, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan ilmu, motivasi, inspirasi kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. *Hermansyah*, SpPD, K-R, FINASIM, Ketua Divisi Rheumatologi dan gurubesar Ilmu Penyakit Dalam, terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan ilmu, motivasi dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. *Syadra Bardiman*, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus penguji saya, yang telah memberikan petunjuk,

bimbingan, semangat, motivasi, dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Staf Divisi Endokrin Metabolik Diabetes. Terima kasih atas petunjuk, bimbingan dan arahan, dan panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM, staf Divisi Pulmonologi, terima kasih telah mendidik saya, memberikan ilmu, nasehat, motivasi, dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Zulhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM. Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi. Terimakasih atas bimbingan, petunjuk, motivasi dan arahan serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Staf Divisi Hematologi onkologi medik sekaligus penguji saya. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus pembimbing akademik dan penguji saya. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Dr. H. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi dan mantan Ketua Program Studi SpI Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Ketua Divisi Kardiologi, sekaligus pembimbing karya tulis akhir saya. Terima kasih atas motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. Hj. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, Ketua Divisi Hematologi dan Onkologi Medik. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani

pendidikan.

Dr. Hj. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Ketua Program Studi Sp I Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Staf Divisi Alergi Imunologi serta sekaligus sebagai penguji saya. Terimakasih banyak atas bimbingan, nasehat dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM, Staf Divisi Kardiologi Ilmu Penyakit Dalam sekaligus sebagai penguji saya. Terimakasih banyak atas bimbingan, nasehat dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam serta Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih telah banyak mendidik saya, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Staf Divisi Reumatologi serta guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Nur Riviaty**, SpPD, K-GER, FINASIM, Ketua Divisi Geriatri sekaligus pembimbing karya tulis akhir saya. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; Staf Divisi Alergi Imunologi serta Koordinator Pendidikan tahap 3 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI, FINASIM, Staf Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, serta Koordinator Pendidikan Tahap 2 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, K-PTI, FINASIM, Staf Divisi Penyakit

Tropik dan Infeksi, serta Koordinator Pendidikan Tahap 1 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Ridzqie Dibyantari** SpPD,K-Ger, Staf Divisi Geriatri Ilmu Penyakit Dalam sekaligus Moderator sidang. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Mgs. Irsan Saleh**, M.Biomed sebagai pembimbing metodologi karya tulis akhir ini yang dengan sabar telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, contoh, diskusi, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang Internis yang baik :

(Alm) Dr. H. **Junaidi**, SpPD, FINASIM; DR. Dr. **Joni Anwar**, SpP; Dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, PhD, FINASIM; Dr. H. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. H. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imran Saleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imam Suprianto**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Novadian**, SpPD KGH, FINASIM; Dr. H. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; Dr. **Ratna Maila Dewi Anggraini**,SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. Hj. **Suprapti**, SpPD, K-GH FINASIM; Dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R FINASIM; (Alm) Dr. **Muhammad Ali Apriansyah**, SpPD, K-Psi;Dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P, Dr. Nelda Aprilia Salim, SpPD K-PTI; Dr.**Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; Dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); Dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; Dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. **Putri Muthia**,SpPD; Dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; Dr. **Mita Adriani**, SpPD, K-HOM; Dr. **Ertly Sundarita** SpPD,K-HOM, FINASIM; dr. **Yudhie Tanta**, SpPD K-KV yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH yang telah menyelesaikan pengabdianannya : Dr. H. **Ardaya**, SpPD,K-GH, FINASIM; Dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; Dr. **Hadi Halim**, SpPD, K-P, FINASIM; (Alm) Dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD dan (alm) Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD; atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam. **Dekan Fakultas Kedokteran** Universitas Sriwijaya dan jajaran **Direksi** RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan.

Juga kepada rekan-rekan sesama peserta didik Sp1 dr. **Narissa Felinka Kusuma**, dr. **Edi Susanto**, dr. **Alrahman Joneri**, dr. **Singgih Kusuma**, dr. **Abdullah Fikri**, dr. **Ali Zainal Abidin**, dr. **Rahnowi Pradesta**, dr. **Hadi Nugraha Mustofa**, dr. **M. Addien Prima Nanda**, dr. **Fadel Fikri Suharto**, dan dr. **Mia Indah Sari** atas bantuan, motivasi, kerjasama, rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan dan selama proses penyusunan karya tulis akhir ini.

Rekan-rekan tim **NOBEL PENELITIAN** (*dr. Fadel Fikri Suharto dan dr. Ali Zainal Abidin*), tim **JAJAN Terus** (*dr. Birgita Fajarai dan dr. Firman Okta*), tim **Jajan dan Main** (*dr. Owen Hu, dr. Michael Jonathan Tan, dr. Siti Rahma Kinanti, dr. Widya Kartika*) yang telah menerima dan tetap ada disetiap situasi. Terima kasih atas persahabatan, kebersamaan, waktu luang, dukungan, serta kerjasama selama pendidikan residensi dan diluar pendidikan. Tidak lupa pula **seluruh peserta PPDS I Ilmu Penyakit Dalam** yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu.

Rasa terima kasih dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada **orang tua saya**, ayah saya, **Diansyah, SH, MM** dan ibu saya, **Dra. Niswati, M.Pd** yang telah mengasuh, mendidik, memberi nasihat, memotivasi, begitu banyak pengorbanan yang telah diberikan baik materi dan non materi serta doa yang tiada henti kepada saya. Terima kasih atas kasih sayang dan banyak pelajaran hidup yang sudah diberikan untuk yik sehingga dapat berdiri tegak hingga saat ini. Cinta dan kasih sayang kalian akan selalu ada di dalam hati.

Kepada Saudara saya, **drg. Mona Rusdini, Serka M. Arief Putra Ruwa,**

Moh. Alimin Arba Syahputra, SE, dan *Fitrah Akbar Nanda Rusdani*, terima kasih telah saling mendukung, melindungi, dan menyayangi meski kini kita terpisah jarak. Terima kasih atas semua doa, kebersamaan, bantuan, dan dukungan baik moril maupun materilnya selama ini.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang memberikan balasan pahala kepada semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu atas segala bantuan selama penulis mejalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, saya mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam karya tulis akhir ini. Oleh sebab itu, saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga ini dapat bermanfaat serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2025

Penulis

Tri Nisdian Wardiah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	2
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Akademis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Cardiac senescence	6
2.1.1 Mekanisme penuaan seluler dalam sistem kardiovaskular.....	10
2.1.2 Penanda Penuaan Seluler pada Penyakit Kardiovaskular.....	15
2.1.2.1 Gambaran Morfologis Penuaan Seluler.....	17
2.1.2.2 Penanda Molekuler Penuaan.....	17
2.1.3 Sel – sel Tua pada Penyakit Kardiovaskular.....	22
2.1.3.1 Penuaan kardiomyosit.....	22
2.1.3.2 Penuaan sel endotel (EC).....	22
2.1.3.3 Penuaan Vascular smooth muscle cells (VSMC).....	23
2.1.4 Konsekuensi penuaan seluler pada penyakit kardiovaskular.....	25
2.1.4.1 Efek Menguntungkan.....	26
2.1.4.2 Efek merugikan.....	30
2.2 Interleukin 6.....	34

2.2.1 Sintesis dan struktur dari Interleukin 6.....	36
2.2.2 Peran Interleukin 6 pada penuaan.....	37
2.2.3 Peran Interleukin 6 pada <i>Cardiac Senescence</i>	39
2.3 Kerangka Teori	42
2.4 Kerangka Konsep	43
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	44
3.1 Desain Penelitian	44
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	44
3.3 Populasi, Sampel, Kriteria Inklusi dan Eksklusi, dan Besar Sampel	44
3.4 Variabel Penelitian	45
3.5 Batasan Operasional	46
3.6 Cara Kerja	49
3.7 Kerangka Operasional	50
3.8 Persyaratan Etik	51
BAB IV HASIL PENELITIAN	55
4.1 Rangkuman Karakteristik Penelitian	55
4.2 Prosedur <i>Informed Consent</i>	55
4.3 Kelayakan Etik	55
4.4 Kesimpulan	56
BAB V PEMBAHASAN	71
5.1 Karakteristik Umum Penelitian.....	71
5.2 Hubungan Interleukin 6 dengan Performa <i>Cardiac Senescence</i>	76
5.3 Keterbatasan penelitian.....	81
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	83
6.1 Simpulan.....	83
6.2 Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema proses perubahan jantung yang berhubungan dengan penuaan	6
Gambar 2. Perubahan patologis sistemik kardiovaskular terkait penuaan.....	9
Gambar 3. Proses penuaan dan penyakit kardiovaskular	13
Gambar 4. Ciri-ciri sel tua.....	16
Gambar 5. Jalur pengaturan siklus sel.....	18
Gambar 6. Proses patologis penuaan seluler penyakit kardiovaskular	26
Gambar 7. Peran berbagai jenis senescent cell dalam aterosklerosis	32
Gambar 8. Peran IL-6 dalam proses inflamasi, respon imun, dan berbagai penyakit	40
Gambar 9. Representasi skematis dari IL-6 dalam mempercepat proses aterosklerosis	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	47
Tabel 2. Karakteristik Umum Subjek Penelitian	53
Tabel 3. Gambaran Hasil Laboratorium dan Ekokardiografi.....	55
Tabel 4. Analisis Bivariat Variabel yang Berhubungan dengan Disfungsi Diastolik	59
Tabel 5. Analisis Multivariat Variabel yang Berhubungan dengan Disfungsi Diastolik	62
Tabel 6. Analisis Bivariat Variabel yang Berhubungan dengan LVMI.....	66
Tabel 7. Analisis Multivariat Variabel yang Berhubungan dengan LVMI....	69

DAFTAR SINGKATAN

AAA	= aneurisma aorta abdominal
Ang II	= angiotensin II
ARE	= antioxidant respons element
ATM	= ataxia telangiectasia mutated
cAMP	= cyclic adenosine monophosphate signaling pathway
CCN1	= Cellular Communication Network Factor 1
CDKI	= cyclin-dependent kinase inhibitor
cGMP	= Cyclic guanosine monophosphate
CVDs	= cardiovascular disease (penyakit kardiovaskular)
DDR	= DNA damage response
DNA	= Deoxyribonucleic Acid
GR	= Glutathione reductase
GSH/GSSG	= glutathione/oxidized glutathione ratio
H ₂ O ₂	= hidrogen peroksida
HFpEF	= heart failure preserve ejection fraction (gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang baik)
HUVECs	= human umbilical vein endothelial cells
IGF1	= Insulin-Like Growth Factor-1
IL - 6	= interleukin 6
IMT	= indeks massa tubuh
LV	= left ventricel (ventrikel kiri)
MAO-A	= monoamin oksidase-A
MMP	= matrix metalloproteinases
MMSE	= mini mental state examination
NO	= nitrit oksida
NOXs	= NADPH oksidase
NRF2	= Nuclear factor- erythroid-2 related factor 2
O ₂ -	= superoksida
PCR	= Polymerase chain reaction
PGK	= protein kinase G
RAS	= sistem renin-angiotensin
RNA	= ribonucleic acid
ROS	= spesies oksigen reaktif
rt PCR	= real time polymerase chain reaction
SA- β -gal	= Senescence associated- β -galactosidase
SAM	= senescence-accelerated mice
SASP	= senescence associated secretory phenotype
sGC	= soluble guanylate cyclase
SIPS	= Stress-induced premature senescence
TAF	= Telomere Associated Factors

TERT = telomerase reverse transcriptase
TGF- β 1 = Transforming growth factor beta 1
TRF2 = telomeric repeat binding factor 2
VCAM = Vascular cell adhesion molecule
VSMC = vascular smooth muscle cells

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jantung adalah organ otot berongga yang terbuat dari sel-sel khusus yang bekerja memompakan darah ke seluruh tubuh. Penuaan adalah konsekuensi dari akumulasi kerusakan molekuler dan seluler secara bertahap yang bermanifestasi dalam kerusakan (misalnya, seperti yang terlihat pada sistem kardiovaskular, metabolik, muskuloskeletal, dan saraf), hiperproliferasi (pada pertumbuhan sel ganas yang menyimpang), peradangan kronis, *low grade*, steril (*inflammaging*). Penuaan jantung/*cardiac senescence* adalah proses yang lambat yang berhubungan dengan perubahan struktur dan fungsi jantung yang meliputi hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis, sklerosis, disfungsi diastolik, perubahan morfologi katup aorta dan mitral. Pada proses penuaan, terjadi kekakuan aorta dan *remodeling* miokardium, matriks ekstraseluler, dan mikrovaskular, gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang baik (HFpEF). Selain itu, Perkembangan aterosklerosis yang terjadi selama penuaan juga meningkatkan *afterload* ventrikel kiri. Faktor-faktor tersebut menyebabkan performa jantung berkurang terutama bila terdapat stresor fisik pada jantung, yang berakibat meningkatnya tekanan pengisian ventrikel kiri sehingga menimbulkan dispnea. Kombinasi ini meningkatkan risiko penyakit jantung pada lansia.¹⁻³

Penyakit kardiovaskular (CVDs) adalah salah satu penyebab utama kematian manusia. Sitokin memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular. Interleukin 6 (IL-6) memainkan peran penting dalam mengatur respon inflamasi yang berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis. IL-6 menyebabkan peradangan vaskular dengan mempromosikan proliferasi dan migrasi sel otot polos, disfungsi endotel, rekrutmen dan aktivasi mediator inflamasi, yang menghasilkan perkembangan plak aterosklerotik dan destabilisasi plak. Sitokin proinflamasi memicu serangkaian respons patologis, seperti stres oksidatif, disfungsi endotel, induksi apoptosis miosit, dan hipertrofi, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi kardiomyosit. Ekspresi berlebih dari IL-6 meningkatkan

pensinyalan *matrix metalloproteinase 2/3* (MMP2/MMP3) yang dimediasi TGF- β 1 untuk menginduksi proliferasi, diferensiasi, dan fibrosis miofibroblastik.^{4,5}

Berdasarkan studi-studi sebelumnya yang menunjukkan peran interleukin-6 dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular maupun terjadinya proses penuaan, penting untuk mengetahui hubungan keduanya sebagai salah satu upaya untuk melakukan pencegahan dan intervensi dalam menurunkan kadar IL-6 serum. Menurut penelitian yang dilakukan Mavrogenis dkk, pasien berusia lebih tua memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi, lebih sering menderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang baik (HFpEF).⁶ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Valpato dkk, pada pasien usia lanjut dengan kadar interleukin 6 >3,1 pg/mL memiliki angka mortalitas 26%, sedangkan pada pasien dengan kadar IL-6 1,79 - 3,10 pg/ml angka mortalitas 11,7%, dan pada pasien dengan kadar IL-6 <1,78 pg/ml angka mortalitas 7,9%.⁷ Menurut Davalos AR, sitokin *senescence associated secretory phenotype* (SASP) yang paling menonjol adalah interleukin 6, yang merupakan suatu sitokin proinflamasi pleiotropik. Sekresi IL-6 telah terbukti meningkat tajam setelah penuaan keratinosit tikus dan manusia, melanosit, monosit, fibroblas, dan sel epitel tikus dan manusia yang disebabkan oleh kerusakan DNA dan onkogen.⁸ Menurut Kojima H, pemberian anti IL-6 dapat menghambat proses *senescence* atau *aging* terhadap jaringan.⁹

Oleh karena itu, IL-6 memiliki peranan penting dalam proses penuaan, termasuk terjadinya *cardiac senescence*. Namun, penelitian dasar mengenai tingkat peradangan sistemik yang diukur dengan IL-6 dan kaitannya dengan performa *cardiac senescence* belum pernah dilakukan, maka peneliti ingin melihat adakah hubungan IL-6 dengan performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang. Hubungan antara keduanya penting dilakukan untuk mengetahui apakah IL-6 dapat menjadi prediktor penuaan jantung/*cardiac senescence*.^{10,11}

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan Interleukin-6 dengan performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang?

1.3 Hipotesis Penelitian

1.3.1 Hipotesis nol

Tidak ada hubungan Interleukin-6 dengan performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.3.2 Hipotesis alternatif

Ada hubungan Interleukin-6 dengan performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan Interleukin-6 terhadap performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Menilai performa *cardiac senescence* pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.4.2.2 Mengukur kadar IL-6 pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.4.2.3 Menganalisis hubungan kadar IL-6 dengan performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademik

1.5.1.1 Penelitian ini menjadi sumbangan ilmiah mengenai hubungan IL-6 terhadap performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut di RSMH Palembang.

1.5.1.2 Penelitian ini dapat menjadi tambahan informasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai IL-6 dan performa *cardiac senescence*.

1.5.2 Manfaat terapan/klinis

Bila penelitian menunjukkan hasil yang positif maka:

- 1.5.2.1 Kadar interleukin 6 dapat menjadi prediktor performa *cardiac senescence* pada pasien usia lanjut
- 1.5.2.2 Pemberian anti interleukin 6 dapat dipertimbangkan sebagai penghambat *cardiac senescence/ anti-senescence*

DAFTAR PUSTAKA

1. Hu C, Zhang X, Teng T, Ma ZG, Tang QZ. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Aging Dis.* 2022;13(1):103-128. doi:10.14336/AD.2021.0927
2. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
3. Heart R, Heart L, Pump V, Heart L. Cardiac Anatomy & Physiology. 2006;(July 2013):1-11.
4. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(SUPPL. 2):1-6. doi:10.1186/ar1917
5. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study. *Immun Ageing.* 2016;13(1):1-12. doi:10.1186/s12979-016-0076-x
6. European J of Heart Fail - 2019 - Markousis-Mavrogenis - The clinical significance of interleukin-6 in heart failure .pdf.
7. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The women's health and aging study. *Circulation.* 2001;103(7):947-953. doi:10.1161/01.CIR.103.7.947
8. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273-283. doi:10.1007/s10555-010-9220-9
9. Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *Jak-Stat.* 2013;2(4):e25763. doi:10.4161/jkst.25763
10. Xu B, Daimon M. Cardiac aging phenomenon and its clinical features by echocardiography. *J Echocardiogr.* 2016;14(4):139-145. doi:10.1007/s12574-016-0292-6
11. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro G da RC. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):1-9. doi:10.1161/JAHA.116.005038
12. Shimizu I, Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J Cardiol.* 2019;74(4):313-319. doi:10.1016/j.jjcc.2019.05.002
13. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):75-95. doi:10.1038/s41580-020-00314-w
14. Mojiri A, Walther BK, Jiang C, et al. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice. *Eur Heart J.* 2021;42(42):4352-4369. doi:10.1093/eurheartj/ehab547
15. Ishida T, Ishida M, Tashiro S, Takeishi Y. DNA damage and senescence-associated inflammation in cardiovascular disease. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(4):531-537. doi:10.1248/bpb.b18-00865
16. Owens WA, Walaszczyk A, Spyridopoulos I, Dookun E, Richardson GD.

- Senescence and senolytics in cardiovascular disease: Promise and potential pitfalls. *Mech Ageing Dev.* 2021;198(May):111540. doi:10.1016/j.mad.2021.111540
17. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43(5):571-579. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.08.008
 18. Kwilas AR, Donahue RN, Tsang KY, Hodge JW. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Cancer Cell.* 2015;2(1):1-17. doi:10.1016/j.arr.2020.101194.Healthful
 19. Ingham M, Schwartz GK. Cell-cycle therapeutics come of age. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2949-2959. doi:10.1200/JCO.2016.69.0032
 20. Sarig R, Rimmer R, Bassat E, et al. Transient p53-Mediated Regenerative Senescence in the Injured Heart. *Circulation.* 2019;139(21):2491-2494. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040125
 21. Lee BY, Han JA, Im JS, et al. Senescence-associated β -galactosidase is lysosomal β -galactosidase. *Aging Cell.* 2006;5(2):187-195. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00199.x
 22. Zhu F, Li Y, Zhang J, et al. Senescent cardiac fibroblast is critical for cardiac fibrosis after myocardial infarction. *PloS One.* 2013;8(9):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0074535
 23. Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019;38(5):1-21. doi:10.15252/embj.2018100492
 24. Tang X, Li PH, Chen HZ. Cardiomyocyte Senescence and Cellular Communications Within Myocardial Microenvironments. *Front Endocrinol.* 2020;11(May):1-13. doi:10.3389/fendo.2020.00280
 25. Lee GH, Hoang TH, Jung ES, et al. Anthocyanins attenuate endothelial dysfunction through regulation of uncoupling of nitric oxide synthase in aged rats. *Aging Cell.* 2020;19(12):1-15. doi:10.1111/accel.13279
 26. Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):622-634. doi:10.1093/cvr/cvy007
 27. Carrasco E, Gómez de las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, Desdín-Micó G, Aranda JF, Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):97-111. doi:10.1038/s41577-021-00557-4
 28. Feng T, Meng J, Kou S, et al. CCN1-Induced Cellular Senescence Promotes Heart Regeneration. *Circulation.* 2019;139(21):2495-2498. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039530
 29. Stojanovic SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: An important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2020;41(31):2983-2996. doi:10.1093/eurheartj/ehz919
 30. Grootaert MOJ, Finigan A, Figg NL, Uryga AK, Bennett MR. SIRT6 Protects Smooth Muscle Cells from Senescence and Reduces Atherosclerosis. *Circ Res.* 2021;128(4):474-491. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318353
 31. Regnault V, Challande P, Pinet F, Li Z, Lacolley P. Cell senescence: basic mechanisms and the need for computational networks in vascular ageing.

- Cardiovasc Res.* 2021;117(8):1841-1858. doi:10.1093/cvr/cvaa318
32. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. patterns (DAMPs), which are released from damaged or dying cells in noninfectious inflammations such as burn or trauma, directly or indirectly promote inflammation. During sterile surgical operations, an increase in serum IL66 levels precedes elevation of. 2014;6(Kishimoto 1989):1-16.
 33. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway NIH Public Access. *J Gerontol Biol Sci Med Sci Author Manuscr.* 2006;61(6):575-584.
 34. Metcalfe RD, Putoczki TL, Griffin MDW. Structural Understanding of Interleukin 6 Family Cytokine Signaling and Targeted Therapies: Focus on Interleukin 11. *Front Immunol.* 2020;11(July):1-25. doi:10.3389/fimmu.2020.01424
 35. Quillen D, Hughes TM, Craft S, et al. Levels of Soluble Interleukin 6 Receptor and Asp358Ala Are Associated With Cognitive Performance and Alzheimer Disease Biomarkers. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2023;10(3). doi:10.1212/NXI.0000000000200095
 36. Su JH, Luo MY, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12(August):1-13. doi:10.3389/fphar.2021.745061
 37. Chen MS, Lee RT, Garbern JC. Senescence mechanisms and targets in the heart. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1173-1187. doi:10.1093/cvr/cvab161
 38. Yunawati I, Setyawati NNF, Kep S, et al. PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA.
 39. Souza-Lima J, Matsudo SM, Valdivia-Moral P, et al. Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in adults aged 60 years or older from Chile: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):806. doi:10.1186/s12877-023-04410-2
 40. Xu B, Daimon M. Cardiac aging phenomenon and its clinical features by echocardiography. *J Echocardiogr.* 2016;14(4):139-145. doi:10.1007/s12574-016-0292-6
 41. Fuchs A, Mejdahl MR, Kühl JT, et al. Normal values of left ventricular mass and cardiac chamber volumes assessed by 320-detector computed tomography angiography in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2016;17(9):1009-1017. doi:10.1093/ehjci/jev337
 42. Jeong EM, Dudley Jr SC. Diastolic Dysfunction: – Potential New Diagnostics and Therapies –. *Circ J.* 2015;79(3):470-477. doi:10.1253/circj.CJ-15-0064
 43. Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo PE, Andrès E, et al. Interleukin-6 Could Be a Potential Prognostic Factor in Ambulatory Elderly Patients with Stable Heart Failure: Results from a Pilot Study. *J Clin Med.* 2021;10(3):504. doi:10.3390/jcm10030504
 44. Mooney L, Jackson CE, Adamson C, et al. Adverse Outcomes Associated With Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(4). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010051

45. Badan Pusat Statistik. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2021. <https://www.bps.go.id/id/publication/2021/12/21/c3fd9f27372f6ddcf7462006/statistik-penduduk-lanjut-usia-2021.html>
46. Wijaya MH, Ali Ghanie, Nur Riviati, Mgs. Irsan Saleh. The Relationship Between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Diastolic Dysfunction in Geriatrics Patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, Indonesia. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2023;7(10):3670-3675. doi:10.37275/bsm.v7i10.879
47. Çil H, Bulur S, Türker Y, et al. Impact of Body Mass Index on Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Echocardiography.* 2012;29(6):647-651. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01688.x
48. Nadruz W, Claggett B, Gonçalves A, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(9). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004950
49. Aldaham S, Foote JA, Chow HHS, Hakim IA. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflamm.* 2015;2015:1-6. doi:10.1155/2015/439396
50. 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. doi:10.1016/j.arr.2016.08.006
51. Nurmila N, Udaya W, Sudarso A, et al. Interleukin-6 Expression in Patients with Frailty Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):2065-2069. doi:10.3889/oamjms.2022.10414
52. Kusunose K, Okushi Y, Yamada H, et al. Prognostic Value of Frailty and Diastolic Dysfunction in Elderly Patients. *Circ J.* 2018;82(8):2103-2110. doi:10.1253/circj.CJ-18-0017
53. Masugata H, Senda S, Inukai M, et al. Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Left Ventricular Diastolic Function Assessed by Echocardiography in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(4):263-268. doi:10.1620/tjem.223.263
54. Ghanie A, Partan RU, Indrajaya T, Ali Z, Saleh MI, Hidayat R. The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms in the Coronary Slow Flow Phenomenon at South Sumatra, Indonesia Population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020;8(A):225-230. doi:10.3889/oamjms.2020.3802
55. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular Disease, Interleukin-6, and Risk of Mortality in Older Women: The Women's Health and Aging Study. *Circulation.* 2001;103(7):947-953. doi:10.1161/01.CIR.103.7.947
56. Seo JS, Jin HY, Jang JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS. The Relationships between Body Mass Index and Left Ventricular Diastolic Function in a Structurally Normal Heart with Normal Ejection Fraction. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2017;25(1):5. doi:10.4250/jcu.2017.25.1.5
57. Ayub A, Khalil AA, Batool S, Khan S. Effect of HbA1c on The Severity of Diastolic Dysfunction in Type Two Diabetic Patients Presenting to the Cardiology Department, Mardan Medical Complex: A Cross-Sectional Study. *Pak Heart J.* 2024;57(3):231-236. doi:10.47144/phj.v57i3.2749

58. Güzel T. The relationship between left ventricular diastolic dysfunction and hemoglobin A1c levels in the type 2 diabetes mellitus patient population. *Cardiovasc Surg Interv.* 2022;9(2):97-103. doi:10.5606/e-cvsi.2022.1333
59. Ramonfaur D, Skali H, Claggett B, et al. Bidirectional Association Between Frailty and Cardiac Structure and Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(15):e029458. doi:10.1161/JAHA.122.029458
60. Kusunose K, Okushi Y, Yamada H, et al. Prognostic Value of Frailty and Diastolic Dysfunction in Elderly Patients. *Circ J.* 2018;82(8):2103-2110. doi:10.1253/circj.CJ-18-0017
61. McKechnie DGJ, Papacosta AO, Lennon LT, Ramsay SE, Whincup PH, Wannamethee SG. Associations between inflammation, cardiovascular biomarkers and incident frailty: the British Regional Heart Study. *Age Ageing.* 2021;50(6):1979-1987. doi:10.1093/ageing/afab143
62. Nikorowitsch J, Bei Der Kellen R, Haack A, et al. Correlation of systolic and diastolic blood pressure with echocardiographic phenotypes of cardiac structure and function from three German population-based studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):14525. doi:10.1038/s41598-023-41571-x
63. Karakan S, Inan B. The relationship between left ventricular mass index and body composition in new-diagnosed hypertensive patients. *Clin Hypertens.* 2015;21(1):23. doi:10.1186/s40885-015-0033-6
64. Sola S, Mir MQS, Khan BV, Lerakis S, Tandon N. Atorvastatin Improves Left Ventricular Systolic Function and Serum Markers of Inflammation in Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):332-337. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.088
65. Strand LN, Young RL, Bertoni AG, et al. New statin use and left ventricular structure: Estimating long-term associations in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):570-580. doi:10.1002/pds.4389
66. Gnudi L, Fountoulakis N, Panagiotou A, et al. Effect of active vitamin-D on left ventricular mass index: Results of a randomized controlled trial in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2023;261:1-9. doi:10.1016/j.ahj.2023.03.003
67. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the Development of Congestive Heart Failure in Elderly Patients: An Underrecognized Public Health Problem. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):777. doi:10.1001/archinte.160.6.777
68. Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, et al. Myocardial Triglyceride Content and Epicardial Fat Mass in Human Obesity: Relationship to Left Ventricular Function and Serum Free Fatty Acid Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4689-4695. doi:10.1210/jc.2006-0584
69. López L, Arai K, Giménez E, et al. C-Reactive Protein and Interleukin-6 Serum Levels Increase as Chagas Disease Progresses Towards Cardiac Failure. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2006;59(1):50-56. doi:10.1016/S1885-5857(06)60048-0