

The Role of Neutrophil in The Pathophysiology of Frailty Syndrome

Muhammad Ghifari Rifansha¹, Ilsa Hunaifi^{2*}, Ika Primayanti³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 06th, 2023

Revised : September 27th, 2023

Accepted : Oktober 12th, 2023

*Corresponding Author:

Ilsa Hunaifi, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: ilsahunaifi@unram.ac.id

Abstract: Neutrophils, also known as polymorphonuclear leukocytes, play a significant role in fueling systemic inflammation and tissue damage within the context of *frailty*, a clinical syndrome associated with increased susceptibility to stressors and decreased functional performance typically linked to aging. This literature review delves into the interplay between neutrophils and *frailty*, shedding light on their contribution to age-related systemic inflammation. The investigation explored the correlation between heightened neutrophil levels, diminished physical activity, increased *frailty*, and elevated white blood cell counts. These findings underscore the substantial role of neutrophils in the development of *frailty*, necessitating further research to enhance comprehension of their involvement for more effective prevention and intervention strategies. The implications of this study emphasize the importance of tailored exercise regimens, promoting optimal nutrition practices, efficiently managing chronic inflammation, and improving the control of chronic diseases as essential approaches to address *frailty* among older individuals.

Keywords: Frailty syndrome, immune system, innate immunity, neutrophil.

Pendahuluan

Frailty, sebagai suatu sindrom klinis yang sering terkait dengan penuaan, menjadi perhatian utama dalam ilmu kedokteran karena ditandai oleh perubahan morfologis dan fisiologis pada berbagai organ dan sistem tubuh. Sindrom ini menunjukkan perjalanan penyakit yang progresif dengan dampak berupa penurunan mekanisme fisiologis tubuh, menurunnya ketahanan, dan peningkatan kerentanan tubuh terhadap berbagai stresor yang mungkin. Manifestasi klinis dari *frailty* meliputi kelemahan fisik, penurunan berat badan yang signifikan, ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari, dan penurunan kemampuan berjalan (Han *et al.*, 2016). Data dan informasi terbaru dari literatur ilmiah yang telah dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir menunjukkan bahwa inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi

frailty.

Studi yang dilakukan Xu *et al.*, (2022) telah membuktikan adanya hubungan signifikan antara peningkatan kadar inflamasi dengan hilangnya massa otot serta fungsi otot pada lansia, yang berakibat pada penurunan kekuatan dan kinerja ekstremitas bawah. Selain itu, penelitian Cesari *et al.*, (2014) juga menunjukkan penanda inflamasi secara signifikan berkorelasi dengan penurunan mobilitas dan aktivitas fisik pada populasi lansia. Temuan ini menegaskan peran penting inflamasi dalam menghambat kemampuan fisik dan fungsional pada individu dengan *frailty*. Hasil penelitian dalam dekade terakhir ini secara konsisten mendukung konsep bahwa inflamasi memiliki peran kunci dalam perkembangan *frailty* pada lansia, dengan dampak signifikan terhadap massa otot, fungsi otot, mobilitas, dan aktivitas fisik mereka.

Meskipun bukti ini memberikan pemahaman yang lebih dalam tentang peran inflamasi dalam frailty, namun masih ada beberapa pertanyaan yang perlu dijawab. Terutama, belum ada pemahaman yang memadai tentang bagaimana gangguan pada sistem imun bawaan dan adaptif berkontribusi pada patomekanisme sindrom frailty (Drew *et al.*, 2017). Dengan demikian, permasalahan yang muncul adalah bagaimana tepatnya mekanisme patofisiologis ini terkait dengan perkembangan frailty pada populasi lanjut usia.

Penelitian ini bertujuan untuk menggali lebih dalam pemahaman tentang peran gangguan pada sistem imun bawaan dan adaptif dalam perkembangan frailty. Melalui tinjauan literatur yang komprehensif, kami berharap dapat memberikan wawasan tambahan yang diperlukan untuk memahami patofisiologi frailty secara lebih mendalam. Dengan mengidentifikasi solusi berdasarkan temuan dari hasil literatur yang ada, penelitian ini diharapkan dapat membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut yang akan membantu mengembangkan strategi pencegahan dan intervensi yang lebih efektif dalam mengatasi frailty pada populasi lanjut usia secara lebih ilmiah.

Bahan dan Metode

Studi literatur ini menggunakan jurnal ilmiah yang relevan dari berbagai referensi dengan fokus pembahasan terkait peran neutrofil dalam patofisiologi sindrom *frailty*. Pencarian literatur dilakukan melalui portal *online* publikasi jurnal, diantaranya *National Center of Biotechnology Information/NCBI*, *ScienceDirect*, *ProQuest*, *Frontiers in Physiology* dengan kata kunci “*frailty syndrome*”, “*neutrophil*”, “*immune system*”, dan “*innate immunity*”. Artikel yang dipilih sebanyak 52 artikel membahas topik kata kunci dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris.

Hasil dan Pembahasan

Neutrofil

Neutrofil atau yang sering disebut sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN) merupakan sel efektor yang berperan penting dalam sistem imun bawaan dan paling banyak ditemukan

dalam sistem sirkulasi manusia (Mayadas *et al.*, 2014; Rosales, 2018). Sel ini secara terus-menerus bersirkulasi, ketika terdapat tanda-tanda infeksi maka dengan cepat akan merespon patogen (Rosales, 2018). Hal tersebut menjadikan neutrofil sebagai leukosit yang paling pertama menjangkau daerah inflamasi dan menginisiasi pertahanan tubuh dalam melawan patogen. Pemberian respon terhadap patogen dilakukan melalui tiga fungsi esensial neutrofil yaitu secara fagositosis, degranulasi, dan perangkap ekstraseluler neutrofil (*Neutrofil Extracellular Traps/NETs*) (Rosales, 2018).

Saat ini, banyak penelitian yang dilakukan dalam pengembangan fungsi dari neutrofil diantaranya neutrofil menghasilkan beberapa sitokin dan faktor inflamasi yang memengaruhi proses inflamasi serta imunitas (Nauseef and Borregaard, 2014; Scapini and Cassatella, 2014). Selain itu, didapatkan juga peran dari neutrofil dalam memodulasi aktivitas sel lain dan berkontribusi pada resolusi inflamasi, mengatur makrofag untuk respon imun jangka panjang, serta memiliki peran dalam memori imunitas bawaan (Chen *et al.*, 2014; Greenlee-Wacker, 2016; Netea *et al.*, 2016).

Sindrom *Frailty*

Frailty merupakan sindrom klinis pada lansia yang berisiko menimbulkan kondisi kesehatan yang buruk, seperti jatuh, insiden kecacatan, rawat inap, hingga kematian (Bandein-Roche *et al.*, 2006; Ensrud *et al.*, 2009; Fried *et al.*, 2001; Gill *et al.*, 2006; Graham *et al.*, 2009). Secara teoritis, *frailty* didefinisikan sebagai keadaan peningkatan kerentanan terhadap berbagai stressor yang dapat dikenali secara klinis akibat penurunan kemampuan fisiologis dan fungsi adaptasi hingga berakhir pada penurunan performa fungsional seseorang (Deffy Siallagan and Joudy Gessal, 2021; Xue, 2011). Kondisi ini juga biasanya digambarkan sebagai keadaan proinflamasi kompleks yang terjadi seiring dengan pertambahan usia dan kegagalan homeostasis berbagai sistem, seperti sistem imun, sistem neuroendokrin, perubahan komposisi tubuh (hilangnya massa otot dan kekuatan otot atau sarkopenia).

Penilaian skor *frailty* dapat mewakili penilaian usia biologis dan berguna untuk menilai status kesehatan dan tingkat kerapuhan dari individu (Panza *et al.*, 2018). Sindrom *frailty*

dapat ditandai dengan menurunnya berat badan yang signifikan, kelelahan akibat rendahnya ketahanan dan energi tubuh, penurunan kekuatan genggaman tangan, kecepatan berjalan yang semakin lambat, dan bahkan aktivitas fisik yang menjadi rendah (Liguori *et al.*, 2018).

Ciri klinis dari sindrom *frailty* pada geriatri yang diteliti oleh Fried *et al.*, memiliki lima kriteria indikator yang dinilai dari kelemahan, perlambatan gerakan, aktivitas fisik rendah, kelelahan atau stamina rendah, dan kehilangan berat badan. Setiap karakteristik klinis sindrom *frailty* memiliki parameter masing-masing yang menjadi batas pengukuran (tabel 1). Interpretasi dari klasifikasi mengenai sindrom *frailty* terbagi dalam tiga kelompok yaitu *non-frail*, *pre-frail*, dan *frail*. Geriatri yang tidak mengalami satupun dari kelima karakteristik tergolong *non-frail*. Apabila didapatkan satu atau dua kriteria klinis *frail* maka individu tersebut sudah berada pada tahap *pre-frail* yang berisiko tinggi untuk berkembang menjadi *frailty*. Sindrom *frailty* secara operasional ditegakkan apabila terdapat tiga atau lebih kriteria klinis dari *frailty* (Fried *et al.*, 2001).

Tabel 1. Kriteria ciri klinis *frailty*

No	Kriteria	Pengukuran
1	Kelemahan	Kekuatan genggaman berkurang 20%, disesuaikan dengan jenis kelamin dan indeks massa tubuh (IMT)
2	Perlambatan gerakan	Waktu berjalan/15 feet (1,5 meter) melambat 20%, disesuaikan dengan jenis kelamin dan indeks massa tubuh (IMT)
3	Aktivitas fisik rendah	Kkal/minggu menurun 20% Pria: 383 kkal/minggu Wanita: 270 kkal/minggu
4	Kelelahan atau stamina rendah	Kelelahan (keluhan pasien)
5	Kehilangan berat badan	Lebih dari 10 lb (4,5 kg) tanpa penyebab yang jelas dalam kurun waktu satu tahun

Patofisiologi sistem imun pada sindrom *frailty*

Karakteristik yang ditemukan pada penuaan sistem imun diantaranya reduksi sel

punca, perubahan produksi sel T limfosit, menurunkan respon antibodi yang dikontrol oleh sel B, serta penurunan aktivitas fagositosis neutrofil, makrofag, dan sel *natural killer* (NK) (Miller, 1996; Sahin and Depinho, 2010). Menurunnya kemampuan sistem imun seiring dengan bertambahnya usia tetap dapat berfungsi secara adekuat dalam keadaan normal, tetapi gagal memberikan respon terhadap stres peradangan akut (Sahin and Depinho, 2010). Bukti menunjukkan bahwa peradangan memiliki peran esensial pada patofisiologi *frailty* melalui abnormalitas serta respons inflamasi dengan intensitas rendah yang merespons secara berlebihan suatu stimulus, dan tetap ada dalam jangka waktu yang lama setelah stimulus inflamasi awal menghilang. (Barzilay *et al.*, 2007; Harris *et al.*, 1999; Hubbard *et al.*, 2009; Leng *et al.*, 2007; Qu *et al.*, 2009a, 2009b; Walston *et al.*, 2002).

Secara independen, beberapa sitokin inflamasi telah terbukti berhubungan dengan kejadian *frailty*, diantaranya interleukin 6 (IL-6), protein *C-reactive* (CRP), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *chemokine ligand-10* (CXC) (Barzilay *et al.*, 2007; Collerton *et al.*, 2012; Hubbard *et al.*, 2009; Leng *et al.*, 2007; Qu *et al.*, 2009a, 2009b). Produk akhir glikasi tahap lanjut merupakan sekelompok molekul yang diproduksi dengan glikasi protein, lipid, dan asam nukleat yang dapat menyebabkan kerusakan sel lebih luas melalui peningkatan kadar inflamasi (Semba *et al.*, 2010).

Inflamasi berkaitan dengan anoreksia dan katabolisme otot rangka, jaringan adiposa. Kondisi tersebut berkontribusi pada gangguan nutrisi, kelemahan otot, dan kehilangan berat badan yang merupakan karakteristik *frailty* (Oldenburg *et al.*, 1993; Payette *et al.*, 2003; Schaap *et al.*, 2006). Inflamasi kronis dengan intensitas rendah berperan penting dalam patofisiologi sindrom *frailty*, dimana penanda inflamasi berupa IL-6, TNF- α dan CRP akan mengalami peningkatan (Collerton *et al.*, 2012; Hubbard *et al.*, 2009; Huifen Li *et al.*, 2011; Leng *et al.*, 2007; Yao *et al.*, 2011). Selain itu, peningkatan jumlah hitung leukosit sebagai indikator inflamasi sistemik juga berhubungan secara langsung terhadap sindrom *frailty* (Leng *et al.*, 2014).

Inflamasi kronis tersebut berperan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap

kejadian sindrom *frailty*. IL-6 dan TNF- α berhubungan dengan hilangnya kekuatan dan massa otot pada sindrom *frailty* (Visser *et al.*, 2002). Inflamasi juga memiliki efek tidak langsung yang merugikan berupa penurunan konsentrasi hemoglobin, level *insulin-like growth factor* (IGF) dan konsentrasi mikronutrien (Leng *et al.*, 2002, 2009; Michelon *et al.*, 2006). Kondisi tersebut akan berpengaruh terhadap fisiologis tubuh dan berkontribusi pada perkembangan sindrom *frailty* (Drew *et al.*, 2017).

Peran neutrofil pada sindrom *frailty*

Perubahan sistem imun bawaan terkait dengan perubahan usia secara tidak langsung dapat berkontribusi terhadap *frailty* melalui perannya dalam meningkatkan inflamasi sistemik terkait proses penuaan (Wilson *et al.*, 2017). Neutrofil merupakan leukosit yang paling banyak dijumpai dalam darah. Peningkatan jumlah neutrofil yang tinggi dikaitkan dengan tingkat aktivitas fisik yang rendah, *frailty* serta jumlah sel darah putih yang tinggi. Individu sehat berusia 60 tahun dapat diprediksi mengalami *frailty* 10 tahun kemudian (Baylis *et al.*, 2013). Kemampuan kemotaktik neutrofil mengalami penurunan seiring dengan penambahan usia. Kondisi ini menyebabkan migrasi neutrofil menjadi tidak efisien, kemudian menghasilkan kerusakan jaringan yang lebih besar dan inflamasi sistemik sekunder ketika neutrofil bermigrasi melalui jaringan (Butcher *et al.*, 2001; Hazeldine *et al.*, 2014; Niwa *et al.*, 1989; Sapey *et al.*, 2014; Wenisch *et al.*, 2000). Oleh karena itu, mekanisme ini dapat menjelaskan bagaimana neutrofil dapat memerankan peran penting dalam terjadinya inflamasi pada *frailty*.

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa dalam sejumlah model cedera otot, terjadi migrasi neutrofil yang memiliki peran penting dalam pemulihan jaringan, dengan bermigrasinya neutrofil ke lokasi cedera dalam beberapa jam setelahnya (MacIntyre *et al.*, 2000; Quindry *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 1998). Namun pada kondisi tertentu salah satunya penuaan, migrasi neutrofil yang tidak efisien dapat menjadi kontributor utama peningkatan inflamasi pada lansia terutama saat terjadi kerusakan otot. Kemotaksis yang tidak akurat dikaitkan dengan regulasi *Phosphoinositide 3-Kinase* (PI3K) yang terus-menerus aktif dan

telah dibuktikan bahwa farmakologi inhibitor selektif (PI3K) dapat memulihkan tingkat akurasi migrasi neutrofil (Sapey *et al.*, 2014). Selain itu, kemotaksis neutrofil yang berkurang juga dikaitkan dengan peningkatan peradangan sistemik pada individu yang lebih tua, hal ini kemungkinan disebabkan oleh kerusakan jaringan yang terjadi selama proses migrasi neutrofil (Wilson *et al.*, 2017).

Proses penuaan menjadikan otot lebih rentan terhadap cedera dan disregulasi seluruh sistem seperti keseimbangan dan kognitif juga menghasilkan lebih banyak cedera (Campbell *et al.*, 1981; Shavlakadze *et al.*, 2010; Shubert, 2011; Van Doorn *et al.*, 2003). Sehingga diasumsikan bahwa cedera otot pada lansia yang dikombinasikan dengan penuaan sistem imun akan menyebabkan kerusakan sekunder pada otot yang sehat sebagai konsekuensi dari migrasi neutrofil yang menyimpang. Hal tersebut kemudian berakibat pada kerusakan miosit dan apoptosis serta hilangnya serat otot. Penurunan kualitas dan kuantitas massa otot dapat mengakibatkan disfungsi dan kelemahan fisik yang berdampak pada sindrom *frailty* (Wilson *et al.*, 2017).

Intervensi dan preventif sindrom *Frailty*

Penelitian yang telah dilakukan, sejumlah intervensi dan langkah pencegahan dapat diajukan untuk mengatasi serta mencegah sindrom *frailty* pada kelompok lanjut usia. Fenomena penuaan imun (*immunoaging*) dan peradangan kronis (*inflammation*) memiliki peranan dalam kemunculan dan perkembangan sindrom *frailty*. Oleh karena itu, ada beberapa strategi yang dapat diambil yaitu mengembangkan program latihan fisik terencana dan teratur, yang telah terbukti berkontribusi pada peningkatan kekuatan otot, mobilitas, serta daya tahan fisik. Selanjutnya, penerapan pola makan yang seimbang dan kaya akan protein serta nutrisi lainnya dapat berperan dalam mempertahankan massa otot dan mengurangi risiko lemah fisik yang menjadi ciri utama *frailty*. Pengelolaan peradangan kronis juga menjadi faktor penting dalam pencegahan *frailty*, di mana asupan nutrisi dengan efek anti-inflamasi dapat memberikan manfaat dalam mengurangi dampak peradangan berkepanjangan.

Perawatan medis yang terarah serta manajemen penyakit kronis seperti diabetes atau

hipertensi menjadi langkah strategis dalam mencegah komplikasi yang dapat berkontribusi pada sindrom *frailty*. Lebih lanjut, pengelolaan stres secara efektif melalui teknik relaksasi atau aktivitas fisik ringan dapat menjadi pendukung dalam mengurangi dampak stres kronis yang mempercepat penuaan imun dan peradangan. Hasil studi oleh (Bandeem-Roche *et al.*, 2006). yang melibatkan karakterisasi klinis *frailty* pada wanita lanjut usia memberikan kontribusi dalam identifikasi ciri-ciri klinis dari sindrom *frailty* pada populasi tersebut, dan pengetahuan ini dapat digunakan dalam merancang intervensi yang lebih terarah.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Sapey *et al.*, 2014). mengenai farmakologi inhibitor selektif (PI3K) membuka potensi pengembangan terapi yang spesifik dalam menanggulangi aspek penuaan sistem imun yang terhubung dengan sindrom *frailty*. Mengintegrasikan pendekatan-pendekatan tersebut, diharapkan langkah-langkah preventif dan intervensi ini mampu memberikan dampak yang positif dalam mencegah serta mengatasi sindrom *frailty* pada kelompok lanjut usia, mengoptimalkan kualitas hidup, serta meningkatkan kesejahteraan pada fase lanjut kehidupan tersebut.

Kesimpulan

Mekanisme patofisiologi *frailty* memiliki peranan penting dalam pengembangan upaya preventif dan rancangan intervensi *frailty*. Neutrofil merupakan sel efektor yang berperan penting dalam sistem imunitas bawaan dan paling banyak ditemukan dalam sistem sirkulasi manusia. Perubahan sistem imun bawaan terkait dengan perubahan usia secara tidak langsung dapat berkontribusi terhadap *frailty* melalui perannya dalam meningkatkan inflamasi sistemik terkait proses penuaan. Dalam hal ini, neutrofil sebagai komponen utama dari respons inflamasi, memainkan peran sentral dalam perangsangan peradangan dan cedera jaringan. Melangkah lebih jauh, upaya preventif dan intervensi yang sesuai memegang peran krusial dalam mengelola serta mengurangi dampak sindrom *frailty*. Dengan merancang program latihan fisik yang terarah, mengadopsi pola makan seimbang, mengelola peradangan kronis, serta

mengendalikan penyakit kronis yang mungkin ada, potensi untuk memitigasi dampak sindrom *frailty* dan meningkatkan kualitas hidup lansia menjadi lebih terwujud.

Ucapan Terima Kasih

Kami ingin mengucapkan terima kasih atas kesempatan untuk melakukan tinjauan artikel ini. Kami percaya bahwa pemahaman yang lebih mendalam tentang peran neutrofil dalam *frailty* adalah langkah penting dalam upaya pencegahan dan penanganan kondisi ini pada populasi lanjut usia. Semoga artikel ini memberikan wawasan yang berguna dan menjadi kontribusi yang berharga dalam penelitian dan praktik kedokteran yang lebih ilmiah. Terima kasih atas perhatian Anda terhadap isu penting ini, dan kami berharap untuk terus berkontribusi dalam pemahaman dan pengelolaan *frailty* di masa mendatang.

Referensi

- Bandeem-Roche, K., Xue, Q.L., Ferrucci, L., Walston, J., Guralnik, J.M., Chaves, P., Zeger, S.L., Fried, L.P., (2006). Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *Journals Gerontol. Ser. A* 61, 262–266. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/61.3.262>
- Barzilay, J.I., Blaum, C., Moore, T., Qian, L.X., Hirsch, C.H., Walston, J.D., Fried, L.P., (2007). Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 167, 635–641. DOI: <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.167.7.635>
- Baylis, D., Bartlett, D.B., Syddall, H.E., Ntani, G., Gale, C.R., Cooper, C., Lord, J.M., Sayer, A.A., (2013). Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: A 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Omaha)*. 35, 963–971. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11357-012-9396-8/METRICS>
- Butcher, S.K., Chahal, H., Nayak, L., Sinclair, A., Henriquez, N. V., Sapey, E.,

- O'Mahony, D., Lord, J.M., (2001). Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J. Leukoc. Biol.* 70, 881–886. DOI: <https://doi.org/10.1189/JLB.70.6.881>
- Campbell, A.J., Reinken, J., Allan, B.C., Martinez, G.S., (1981). Falls in Old Age: A Study of Frequency and Related Clinical Factors. *Age Ageing*, 10, 264–270. DOI: <https://doi.org/10.1093/AGEING/10.4.264>
- Chen, F., Wu, W., Millman, A., Craft, J.F., Chen, E., Patel, N., Boucher, J.L., Urban, J.F., Kim, C.C., Gause, W.C., (2014). Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion. *Nat. Immunol.* 2014 1510 15, 938–946. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2984>
- Collerton, J., Martin-Ruiz, C., Davies, K., Hilkens, C.M., Isaacs, J., Kolenda, C., Parker, C., Dunn, M., Catt, M., Jagger, C., von Zglinicki, T., Kirkwood, T.B.L., (2012). Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: Cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech. Ageing Dev.* 133, 456–466. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2012.05.005>
- Deffy Siallagan, Joudy Gessal. (2021). Geriatric Frailty Syndrome. *J. Med. dan Rehabil.* 3.
- Drew, W., Wilson, D., Sapey, E., 2017. Frailty and the Immune System. *J. Aging Res. Healthc.* 2, 1. DOI: <https://doi.org/10.14302/ISSN.2474-7785.JARH-17-1578>
- Ensrud, K.E., Ewing, S.K., Cawthon, P.M., Fink, H.A., Taylor, B.C., Cauley, J.A., Dam, T.T., Marshall, L.M., Orwoll, E.S., Cummings, S.R., (2009). A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.* 57, 492–498. DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2009.02137.X>
- Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W.J., Burke, G., McBurnie, M.A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 56. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/56.3.M146>
- Gill, T.M., Gahbauer, E.A., Allore, H.G., Han, L., (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch. Intern. Med.* 166, 418–423. DOI: <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.166.4.418>
- Graham, J.E., Snih, S. Al, Berges, I.M., Ray, L.A., Markides, K.S., Ottenbacher, K.J., (2009). Frailty and 10-year mortality in community-living Mexican American older adults. *Gerontology*, 55, 644–651. DOI: <https://doi.org/10.1159/000235653>
- Greenlee-Wacker, M.C., (2016). Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 273, 357–370. DOI: <https://doi.org/10.1111/IMR.12453>
- Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger, W.H., Heimovitz, H., Cohen, H.J., Wallace, R., (1999). Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am. J. Med.* 106, 506–512. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00066-2)
- Hazeldine, J., Harris, P., Chapple, I.L., Grant, M., Greenwood, H., Livesey, A., Sapey, E., Lord, J.M., (2014). Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Aging Cell*, 13, 690–698. <https://doi.org/10.1111/ACEL.12222>
- Hubbard, R.E., O'Mahony, M.S., Savva, G.M., Calver, B.L., Woodhouse, K.W., (2009). Inflammation and frailty measures in older people. *J. Cell. Mol. Med.* 13, 3103–3109. DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2009.00733.X>
- Huifen Li, Bhavish Manwani, Sean X Leng, (2011). Frailty, inflammation, and immunity - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396895/> (accessed 2.24.23).
- Leng, S., Chaves, P., Koenig, K., Walston, J., 2002. Serum interleukin-6 and hemoglobin

- as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 50, 1268–1271. DOI: <https://doi.org/10.1046/J.1532-5415.2002.50315.X>
- Leng, S., Chen, X., Mao, G. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging* 9, 433. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S45300>
- Leng, S.X., Hung, W., Cappola, A.R., Yu, Q., Xue, Q.L., Fried, L.P. (2009). White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 64, 499–502. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLN047>
- Leng, S.X., Xue, Q.L., Tian, J., Walston, J.D., Fried, L.P. (2007). Inflammation and frailty in older women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 864–871. DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2007.01186.X>
- Liguori, I., Russo, G., Coscia, V., Aran, L., Bulli, G., Curcio, F., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., Abete, P. (2018). Orthostatic Hypotension in the Elderly: A Marker of Clinical Frailty? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 19, 779–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2018.04.018>
- MacIntyre, D.L., Reid, W.D., Lyster, D.M., McKenzie, D.C., (2000). Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 81, 47–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00013796>
- Mayadas, T.N., Cullere, X., Lowell, C.A. (2014). The Multifaceted Functions of Neutrophils. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023> 9, 181–218. DOI: <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PATHOL-020712-164023>
- Michelson, E., Blaum, C., Semba, R.D., Xue, Q.L., Ricks, M.O., Fried, L.P. (2006). Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 600–607. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/61.6.600>
- Miller, R.A., (1996). The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 273, 70–74. DOI: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.273.5271.70>
- Nauseef, W.M., Borregaard, N., (2014). Neutrophils at work. *Nat. Immunol.* 2014 15, 602–611. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2921>
- Netea, M.G., Joosten, L.A.B., Latz, E., Mills, K.H.G., Natoli, G., Stunnenberg, H.G., O’Neill, L.A.J., Xavier, R.J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* (80-.). 352, 427. DOI: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAF1098>/ASSET/1906CC7D-18B2-4A5A-865D-40C50CB78907/ASSETS/GRAPHIC/352_AAF1098_FA.JPEG
- Niwa, Y., Kasama, T., Miyachi, Y., Kanoh, T., (1989). Neutrophil chemotaxis, phagocytosis and parameters of reactive oxygen species in human aging: Cross-sectional and longitudinal studies. *Life Sci.* 44, 1655–1664. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90482-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90482-7)
- Oldenburg, H.S.A., Rogy, M.A., Lazarus, D.D., van Zee, K.J., Keeler, B.P., Chizzonite, R.A., Lowry, S.F., Moldawer, L.L., (1993). Cachexia and the acute-phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. *Eur. J. Immunol.* 23, 1889–1894. DOI: <https://doi.org/10.1002/EJI.1830230824>
- Panza, F., Lozupone, M., Solfrizzi, V., Sardone, R., Dibello, V., Di Lena, L., D’Urso, F., Stallone, R., Petrucci, M., Giannelli, G., Quaranta, N., Bellomo, A., Greco, A., Daniele, A., Seripa, D., Logroscino, G., (2018). Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J. Alzheimers. Dis.* 62, 993–1012. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170963>
- Payette, H., Roubenoff, R., Jacques, P.F., Dinarello, C.A., Wilson, P.W.F., Abad, L.W., Harris, T. (2003). Insulin-like

- growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51, 1237–1243. DOI: <https://doi.org/10.1046/J.1532-5415.2003.51407.X>
- Qu, T., Walston, J.D., Yang, H., Fedarko, N.S., Xue, Q.L., Beamer, B.A., Ferrucci, L., Rose, N.R., Leng, S.X. (2009a). Upregulated ex vivo expression of stress-responsive inflammatory pathway genes by LPS-challenged CD14(+) monocytes in frail older adults. *Mech. Ageing Dev.* 130, 161–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2008.10.005>
- Qu, T., Yang, H., Walston, J.D., Fedarko, N.S., Leng, S.X. (2009b). Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* 46, 319. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2009.02.015>
- Quindry, J.C., Stone, W.L., King, J., Broeder, C.E. (2003). The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35, 1139–1145. DOI: <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000074568.82597.0B>
- Rosales, C. (2018). Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front. Physiol.* 9, 113. DOI: <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.00113/BIBTEX>
- Sahin, E., Depinho, R.A. (2010). Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 464, 520–528. DOI: <https://doi.org/10.1038/NATURE08982>
- Sapey, E., Greenwood, H., Walton, G., Mann, E., Love, A., Aaronson, N., Insall, R.H., Stockley, R.A., Lord, J.M. (2014). Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood* 123, 239–248. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-08-519520>
- Scapini, P., Cassatella, M.A. (2014). Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood* 124, 710–719. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-03-453217>
- Schaap, L.A., Pluijm, S.M.F., Deeg, D.J.H., Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am. J. Med.* 119. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2005.10.049>
- Semba, R.D., Nicklett, E.J., Ferrucci, L. (2010). Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 65, 963–975. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLQ074>
- Shavlakadze, T., McGeachie, J., Grounds, M.D., (2010). Delayed but excellent myogenic stem cell response of regenerating geriatric skeletal muscles in mice. *Biogerontology*, 11, 363–376. DOI: <https://doi.org/10.1007/S10522-009-9260-0>
- Shubert, T.E. (2011). Evidence-based exercise prescription for balance and falls prevention: a current review of the literature. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 34, 100–108. DOI: <https://doi.org/10.1519/JPT.0B013E3182938AC>
- Smith, L.L., Bond, J.A., Holbert, D., Houmard, J.A., Israel, R.G., McCammon, M.R., Smith, S.S. (1998). Differential white cell count after two bouts of downhill running. *Int. J. Sports Med.* 19, 432–437. DOI: <https://doi.org/10.1055/S-2007-971941>
- Van Doorn, C., Gruber-Baldini, A.L., Zimmerman, S., Hebel, J.R., Port, C.L., Baumgarten, M., Quinn, C.C., Taler, G., May, C., Magaziner, J. (2003). Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.* 51, 1213–1218. DOI: <https://doi.org/10.1046/J.1532-5415.2003.51404.X>
- Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D.R., Goodpaster, B.H., Simonsick, E.M., Newman, A.B., Nevitt, M., Harris, T.B., (2002). Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and

- WomenThe Health ABC Study. *Journals Gerontol. Ser. A* 57, M326–M332. DOI: <https://doi.org/10.1093/GERONA/57.5.M326>
- Walston, J., McBurnie, M.A., Newman, A., Tracy, R.P., Kop, W.J., Hirsch, C.H., Gottdiener, J., Fried, L.P. (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 162, 2333–2341. DOI: <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.162.20.2333>
- Wenisch, C., Patruta, S., Daxböck, F., Krause, R., Hörl, W. (2000). Effect of age on human neutrophil function. *J. Leukoc. Biol.* 67, 40–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.67.1.40>
- Wilson, D., Jackson, T., Sapey, E., Lord, J.M., (2017). Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res. Rev.* 36, 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.006>
- Xue, Q.L. (2011). The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin. Geriatr. Med.* 27, 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2010.08.009>
- Yao, X., Li, H., Leng, S.X. (2011). Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin. Geriatr. Med.* 27, 79–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.002>