

**FISIOLOGI PENUAAN**

**dr.Kristianningrum Dian Sofiana,M.Biomed**



**UPT PENERBITAN  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2020**

## FISIOLOGI PENUAAN

**Penulis:**

dr.Kristianningrum Dian Sofiana,M.Biomed

**Desain Cover :**

M. Hosim

**ISBN:**

978-623-7973-41-6

**Penerbit:**

UPT Penerbitan Universitas Jember

**Redaksi:**

Jl. Kalimantan 37

Jember 68121

Telp. 0331-330224, Voip. 00319

e-mail: [upt-penerbitan@unej.ac.id](mailto:upt-penerbitan@unej.ac.id)

**Distributor Tunggal:**

UNEJ Press

Jl. Kalimantan 37

Jember 68121

Telp. 0331-330224, Voip. 0319

e-mail: [upt-penerbitan@unej.ac.id](mailto:upt-penerbitan@unej.ac.id)

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, photoprint, maupun microfilm.

## KATA PENGANTAR

Indonesia merupakan negeri dengan jumlah populasi lanjut usia yang tinggi. Menurut WHO pada tahun 2015 negeri ini termasuk peringkat 3 besar jumlah populasi lansia terbesar. Data dari Bappenas tahun 2018 didapatkan bahwa Indonesia mengalami surplus demografi usia tua. Tak hanya di Indonesia di dunia pun hampir secara keseluruhan mengalami peningkatan jumlah lansia. Diperkirakan pada tahun 2050 akan ada 88,5 juta lanjut usia yang berusia lebih dari 65 tahun.

Proses penuaan mengakibatkan perubahan pada seluruh spektrum sistem pada tubuh. Hal ini berakibat perlunya perawatan dan manajemen khusus. Meskipun lanjut usia bukan berarti identik dengan kesakitan atau penyakit. Namun seiring dengan bertambahnya usia maka akan mengakibatkan penurunan fungsi tubuh.

Fisiologi penuaan adalah bagian dari ilmu fisiologi yang masih jarang dibahas, literatur tentang fisiologi penuaan juga masih sangat terbatas. Kehadiran buku ini sangat membantu menambah literatur mengenai penuaan dari sudut pandang fisiologi. Di dalam buku ini dibahas tentang berbagai teori tentang penuaan, tinjauan beberapa sistem tubuh yang terlihat sekali mengalami perubahan yang besar berkaitan dengan penuaan dari tinjauan seluler sampai sistem tubuh.

Penulis juga melihat aspek penuaan secara holistik dan runtut, serta menyertakan aplikasi klinis akibat proses penuaan. Buku ini sangat baik untuk dijadikan referensi bagi mahasiswa ataupun praktisi di bidang kesehatan dalam memahami proses penuaan.

Dr.dr.Aris Prasetyo,M.Kes  
Kepala Laboratorium Fisiologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Jember

## Prakata

Fisiologi merupakan cabang ilmu pengetahuan dasar di bidang kedokteran. Ilmu ini mempelajari tentang fungsi mekanik, fisik maupun biokimia dari suatu organisme atau makhluk hidup. Ilmu ini menjadi dasar untuk memahami perjalanan klinis dari suatu penyakit.

Penuaan merupakan suatu keniscayaan pada suatu kehidupan. Penuaan ini membawa konsekuensi berupa berbagai perubahan di seluruh sistem tubuh. Peningkatan angka harapan hidup yang berkualitas pada lanjut usia memerlukan pengetahuan tentang relevansi klinis, epidemiologi dan mekanisme fisiologi berkaitan dengan penuaan normal.

Buku ini menjelaskan tentang materi fisiologi penuaan yang mana akan membahas tentang mekanisme proses terjadinya penuaan yang ditinjau pada beberapa sistem. Buku ini disusun menjadi beberapa materi yakni teori penuaan, penuaan pada sel, penuaan pada sistem reproduksi pria, penuaan pada sistem reproduksi wanita, penuaan pada kulit dan terakhir penuaan pada sistem imun. Setiap materi menggunakan referensi terbaru. Materi dalam buku ini menjelaskan perubahan yang terjadi pada sistem tubuh saat mengalami proses penuaan. Dari kondisi dan fungsi sebelum menua sampai pada kondisi menua dan penjelasan mengenai proses terjadinya. Dan ini penting untuk diketahui oleh mahasiswa di bidang kesehatan terutama bidang kedokteran.

## DAFTAR ISI

Kata pengantar	ii
Prakata	iii
Daftar Isi	iv
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xi
Tinjauan Mata Kuliah	xii
Bab 1. Teori Penuaan	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Teori Penuaan	1
1.2.1 Teori Penuaan Terprogram	2
1.2.2 Teori Penuaan Kerusakan	5
1.2.3 Teori Penuaan Lainnya	10
1.3 Rangkuman	15
1.4 Bahan Diskusi	15
1.5 Daftar Pustaka	16
1.6 Latihan soal soal	16
Bab 2. Penuaan pada sel	18
2.1 Pendahuluan	18
2.2 Nukleus	18
2.2.1 Regulasi Kromosom dan telomer	20
2.2.2 Regulasi Transkripsi	21
2.2.3 Lalu lintas Nuklear	22
2.3 Ribosom	23
2.3.1 Translasi Protein	23
2.3.2 Mekanisme Translasi	24
2.3.3 Proteostasis	27
2.3.4 Unfolded Protein Respon	28
2.4 Lisosom	28
2.4.1 Autofagi	30
2.4.2 Eksekusi lisosom selama autofagi	31
2.4.3 Rute Autofagi yang Berbeda dan Kontrol Penuaan	31
2.4.4 Puasa dan Autofagi	32
2.5 Mitokondria	32
2.5.1 Mitofagi	33

2.5.2 Disfungsi Mitokondria dan Penyakit Terkait Penuaan	34
2.6 Sitoskeleton	35
2.6.1 Sitoskeleton dan Penuaan	37
2.7 Sel Membran dan Matriks Ekstraselular	38
2.7.1 ECM dan Penuaan	40
2.8 Diskusi	42
2.9 Rangkuman	42
2.10 Daftar Pustaka	43
2.11 Latihan Soal Soal	44
Bab 3 Efek penuaan terhadap reproduksi pria	45
3.1 Pendahuluan	46
3.2 Penuaan pada organ seksual pria	46
3.2.1 Skrotum	46
3.2.2 Penis	47
3.2.3 Testis	49
3.2.4 Epididimis	53
3.2.5 Vas Deferens	54
3.2.6 Duktus Ejakulatorius	55
3.2.7 Vesicula Seminalis	55
3.2.8 Kelenjar Prostat	56
3.2.9 Kelenjar Bulbouretralis	57
3.3 Spermatogenesis	58
3.4 Pengaruh penuaan pada parameter semen	59
3.5 Sistem Endokrin pada Reproduksi Pria	59
3.6 Radikal bebas dan sistem reproduksi pria	60
3.7 Kesuburan pada pria	61
3.8 Mutasi DNA	62
3.9 Andropouse	63
3.10 Rangkuman	65
3.11 Diskusi	66
3.12 Daftar Pustaka	66
3.13 Latihan soal soal	68
Bab 4. Sistem reproduksi wanita pada penuaan	69
4.1 Pendahuluan	69
4.2 Organ reproduksi wanita	69

4.2.1 Uterus	70
4.2.2 Ovarium	76
4.2.3 Mekanisme penuaan ovarium	79
4.3 Variabel penentu penuaan di dalam ovarium	80
4.3.1 Faktor yang mempengaruhi kecepatan penuaan ovarium	80
4.4 Penuaan seluler dan penuaan ovarium	81
4.5 Marker dari penuaan ovarium	83
4.5.1 AFC	83
4.5.2 Inhibin-B	84
4.5.3 AMH	84
4.6 Siklus mensturasi	85
4.6.1 Perubahan siklus mensturasi	87
4.7 Perubahan Neuroendokrin	89
4.8 Umpan balik ovarium	89
4.9 Makna dan implikasi penuaan ovarium	90
4.9.1 Variabilitas individu dari penuaan ovarium	90
4.9.2 Penurunan kesuburan terkait usia	91
4.10 Rangkuman	91
4.11 Diskusi	92
4.12 Daftar Pustaka	92
4.13 Latihan soal soal	93
Bab 5 Penuaan pada kulit	94
5.1 Pendahuluan	94
5.2 Struktur dan fungsi kulit normal	94
5.2.1 Epidermis	96
5.2.2 Pelengkap epidermis	98
5.2.3 Dermis	101
5.2.4 Hipodermis	104
5.3 Efek dan perubahan struktur kulit yang menua	104
5.3.1 Efek dari penuaan kulit	104
5.3.2 Perubahan epidermal	107
5.3.3 Perubahan dermal	108
5.3.4 Perubahan Hipodermal	109
5.4 Faktor penuaan pada kulit	112

5.4.1 Faktor faktor interinsik pada penuaan	112
5.4.2 Patomekanisme interinsik penuan kulit	114
5.4.3 Faktor eksterinsik yang mempengaruhi penuaan kulit	114
5.5 Patomekanisme photoageing	119
5.5.1 Mutasi DNA mitokondria	120
5.5.2 Peran telomer	120
5.5.3 Matriks metaloprotein dan jalur transduksi sinyal	122
5.5.4 Ketegangan mekanis dan ECM	122
5.5.5 Oksidasi protein	124
5.6 Biologi sel penuaan kulit	124
5.6.1 Kerusakan DNA	124
5.6.2 Kelelahan sel induk	125
5.7 Diskusi	126
5.8 Rangkuman	127
5.9 Daftar Pustaka	127
5.10 Latihan soal soal	128
Bab 6 Sistem imun dan penuaan	130
6.1 Pendahuluan	130
6.2 Imunosenescence	132
6.2.1 Teori Autoimunitas	133
6.2.2 Teori Immunodeficiency	133
6.2.3 Teori Deregulasi	133
6.3 Pengaruh penuaan terhadap sistem imun	134
6.4 Perubahan terkait pennaan pada sel innate immune	134
6.4.1 Kulit dan mukosa	134
6.4.2 Reseptor/sensor	135
6.4.3 Monosit dan makrofag	136
6.4.4 Neutrofil	137
6.4.5 Sel dendrit	139
6.4.6 Natural Killer Cell	141
6.5 Imunitas adaptif	143
6.5.1 Lymphoid progenitor	144
6.6 Konsekuensi penuaan imunitas tubuh terhadap kondisi klinis lansia	148



6.7 Penyebab dan mekanisme immunosecence	149
6.7.1 Involusi timus pada penuaan kekebalan	149
6.7.2 ROS, penuaan dan disfungsi kekebalan	150
6.7.3 Peradangan dan signal paradoks NfKb dalam penuaan kekebalan	151
6.7.4 Atrisi telomer	152
6.7.5 Autophagy dan penuaan respon imun	152
6.7.6 Aktivitas Chepron dan penuaan kekebalan	154
6.7.7 Epigenetik dalam penuaan kekebalan	154
6.7.8 Kerusakan DNA, ketidakstabilan genom dan penuaan kekebalan	155
6.8 Rangkuman	156
6.9 Diskusi	156
6.10 Daftar pustaka	157
6.11 Latihan soal soal	157
Daftar Pustaka	158
Daftar Istilah	162
Indeks	168
Ringkasan buku	178
Biografi Penulis	179

## Daftar Gambar

Gambar 2.1 Perbedaan sel tua dan sel muda	18
Gambar 2.2 Gambar nukleus dengan mikroskop elektron	19
Gambar 2.3 Gambar struktur nukleus	20
Gambar 2.4 Progeria	22
Gambar 2.5 Ribosom dan proses translasi	24
Gambar 2.6 Skema Translasi Protein	26
Gambar 2.7 Lisosom	29
Gambar 2.8 Autofagi	30
Gambar 2.9 Mitokondria	33
Gambar 2.10 Mitofagi	34
Gambar 2.11 Jenis Jenis Sitoskeleton	36
Gambar 2.12 Matriks ekstraseluler	39
Gambar 2.13 Fungsi ECM	40
Gambar 3.1 Organ sistem reproduksi pria	45
Gambar 3.2 Struktur Epididimis	53
Gambar 3.3 Kelenjar prostat normal dan abnormal	57
Gambar 4.1 Organ reproduksi wanita	70
Gambar 4.2Berbagai tahap folikulogenesis	78
Gambar 4.3 Peran AMH pada perkembangan folikel	85
Gambar 4.4 Fluktuasi endokrin dan folikel pada siklus menstruasi	86
Gambar 4.5 Skema perkembangan folikel dari primordial sampai preovulatory	87
Gambar 4.6 Perubahan siklus menstruasi	88
Gambar 5.1 Morfologi kulit	95
Gambar 5.2 Kulit Normla epidermis dan dermis	96
Gambar 5.3 Unit pilisebaseus	99
Gambar 5.4 Pleksus vaskuler subdermal	103
Gambar 5.5 Perbedaan antara kulit normal dan tua	107
Gambar 5.6 Efek merokok pada wajah	115
Gambar 5.7 Melanoma superfisialis	118
Gambar 5.8 Gambar penuaan kulit patologis	123
Gambar 6.1 Perubahan pada neutrofil dan makrofag akibat penuaan	139

Gambar 6.2 Sel dendrit dan NK pada penuaan

143

Gambar 6.3 Penuaan pada respon imun adaptif

146



## Daftar Tabel

Tabel 1.1 Rangkuman teori penuaan	2
Tabel 5.1 Perubahan struktur kulit pada penuaan	105
Tabel 5.2 Manifestasi klinis penuaan pada kulit	110
Tabel 6.1 Ringkasan perubahan sel imun terkait penuaan	131



## **a. Tinjauan Mata Kuliah**

### **1. Deskripsi Mata kuliah**

Buku ajar ini berisi tentang Fisiologi Penuaan, ruang lingkup dan hal terkait lainnya. Fisiologi Penuaan ini berusaha menjelaskan konsep konsep mekanisme Penuan yang ditinjau dari berbagai sistem.

### **2. Manfaat Mata kuliah**

Kegunaan mata kuliah ini bagi sebagai dasar teori memahami mekanisme penuaan dari molekular sampai organ sehingga memiliki pemahaman yang holistik dan terintegrasi

### **3. Capaian Pembelajaran Mata Kuliah**

Setelah memahami isi buku ini, diharapkan mampu menggunakan pengetahuan yang didapatkan untuk mengenali dan menganalisis serta memberikan solusi tentang permasalahan kesehatan terkait penuaan dan bisa memilah penuaan yang fisiologi serta yang patologis.

### **4. Susunan Bahan Ajar**

Materi mata kuliah Fisiologi Penuaan mencakup tentang berbagai teori penuan, penuaan dalam sel, penuaan pada sistem reproduksi pria, penuaan pada sistem reproduksi wanita, dan penuaan pada sistem imun.

Minggu	Kemampuan Akhir Yang Diharapkan	Indikator	Strategi dan Metode Pembelajaran	Estimasi Pembelajaran	Bobot
I	mampu menganalisis dan memahami : teori teori penuaan	Kemampuan menjelaskan secara lugas dandetail tentang	Diskusi <i>Problem Based Larning</i>  <i>Student Centere d Larning</i>	Bentuk: Kuliah  Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur (2x60 menit)]	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$ (Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang) $< 45$ (Sangat Kurang)
II	mampu menganalisis	Kemampuan tentang sel	Diskusi <i>Problem Based Larning Student Centere d Larning</i>	Bentuk: Kuliah  Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur (2x60 menit)]	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$ (Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang) $< 45$ (Sangat Kurang)

					Kurang)
III	mampu menganalisis dan memahami: Sistem Reproduksi Pria dan penuaan	Kemampuan dalam menanggapi permasalahan sistem reproduksi Pria dan kaitannya dengan penuaan	- Diskusi <i>Problem Based Learning</i> - <i>Student Centered Learning</i>	Bentuk: Kuliah Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur (2x60 menit)]	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$ (Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang) $< 45$ (Sangat Kurang)
IV	mampu menganalisis dan memahami: Sistem Reproduksi wanita dan penuaan	Kemampuan menanggapi permasalahan sistem reproduksi wanita dan kaitannya dengan penuaan	Diskusi <i>Problem Based Learning</i>  <i>Student Centered Learning</i>	Bentuk: Kuliah Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$

					(Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang)
V	mampu menganalisis dan memahami: tentang kulit dan penuaan	Kemampuan menanggapi permasalahan kulit dan kaitannya dengan penuaan	Diskusi <i>Problem Based Learning</i>  <i>Student Centered Learning</i>	Bentuk: Kuliah  Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur +	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$ (Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang)
Vi	mampu menganalisis dan memahami: Sistem Imun dan penuaan	Kemampuan menanggapi permasalahan sistem imun dan kaitannya dengan penuaan	Diskusi <i>Problem Based Learning</i>  <i>Student Centered Learning</i>	Bentuk: Kuliah  Model: <i>Discovery Learning</i> [TM : 1x (2x50 menit)] [Terstruktur +	$\geq 80 = A$ (Istimewa) $75 \leq AB < 80$ (Sangat Baik) $70 \leq B < 75$ (Baik) $65 \leq BC < 70$ (Cukup baik) $60 \leq C < 65$ (Cukup) $55 \leq CD < 60$ (Kurang) $50 \leq D < 55$ (Kurang) $45 \leq DE < 50$ (Sangat Kurang)



## **BAB 1 TEORI PENUAAN**

**KAD : Mampu memahami dan menganalisis teori tentang penuaan**

### **1.1 Pendahuluan**

Berbicara mengenai teori penuaan ada 2 hal pokok yang perlu dijelaskan yakni mengapa kita menua dan bagaimana kita menjadi tua. Dari dua pertanyaan ini akhirnya muncul berbagai teori yang berusaha menjelaskan penuaan dari berbagai sudut pandang. Dari berbagai macam teori ini ada yang bisa diaplikasikan pada seluruh organisme dan ada yang hanya bisa diaplikasikan pada beberapa jenis organisme saja. Pada masa lalu ilmuwan memahami penuaan ini dari salah satu teori saja namun ternyata penuaan adalah hal yang kompleks melibatkan berbagai interaksi genetik, kimia, fisiologi maupun psikologi. Sehingga akhirnya muncul beberapa teori yang berusaha untuk menjelaskan tentang penuaan

### **1.2 Teori Penuaan**

Penuaan masih merupakan misteri bagi kita semua. Masih banyak yang belum terungkap. Dari berbagai teori penuaan yang ada dapat disimpulkan ada 2 kategori yakni teori tentang penuaan karena terprogram dan penuaan yang disebabkan karena akumulatif proses kesalahan yang ada di dalam tubuh. Teori penuaan terprogram menyiratkan bahwa penuaan mengikuti jadwal biologis yang diatur oleh ekspresi gen yang bertanggung jawab terhadap pemeliharaan, perbaikan, respon pertahanan. Sedangkan teori tentang kesalahan menekankan tentang dampak pengaruh lingkungan terhadap organisme hidup yang menyebabkan kerusakan kumulatif di setiap tingkatan. Namun kedua teori ini menurut teori evolusi dianggap sebagai penuaan yang tidak terprogram karena dianggap sebagai ketidakmampuan beradaptasi menghadapi proses penuaan. Dalam jurnal review mengenai program penuaan biologi modern Penuaan terprogram dibagi menjadi 3 sub yakni Programmed Longevity, Teori Endokrin, dan Teori imun. Sedangkan Penuaan akibat kerusakan (Damage/ error theory) dibagi menjadi 4 subab yakni Teori keausan (Wear and tear theory), Rate of living theory, Cross linking theory, Free radical theory. (Tabel 1.1)

## 1.5 Daftar Pustaka

1. jin K(2010). Modern Biological Theories of Aging. Aging and disease. (2)72 -74
2. Kenyon, C. J (2010). The Genetic of Aging. Nature 464(7288):504-512  
Bartke A, Darcy J. GH and ageing: Pitfalls and new insights. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb;31(1):113-125. doi: 10. 1016/j. beam. 2017. 02. 005. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28477727; PMCID: PMC5424628
3. Park, D. C. , & Yeo, S. G. (2013). Aging. *Korean journal of audiology*, 17(2), 39–44. <https://doi.org/10.7874/kja.2013.17.2.39>
4. Mercado-Sáenz, Silvia, Ruiz-Gómez, Miguel J., Morales-Moreno, Francisco, & Martínez-Morillo, Manuel. (2010). Cellular aging: theories and technological influence. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 53(6), 1319-1332. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132010000600008>

## 1.6 Latihan Soal Soal

1. Penuaan adalah hasil pengaktifan dan non pengaktifan sekuensial tertentu adalah teori penuaan menurut ?
  - a. Cross Linking teory
  - b. Programed Longevity
  - c. Wear and tear
  - d. Endokrin Teori
  - e. Teori imun
2. Mencit yang mengalami mutan memiliki ciri GH dan IIS rendah, tubuh kerdil memiliki masa hidup yang lebih panjang yakni 40% lebih lama dari masa hidup mencit normal. Gen apa yang mengalami mutan?
  - a. Age 1 gen
  - b. Prop-1 gen
  - c. Klotho gen
  - d. Sir 2 gen
  - e. GHR/BP gen

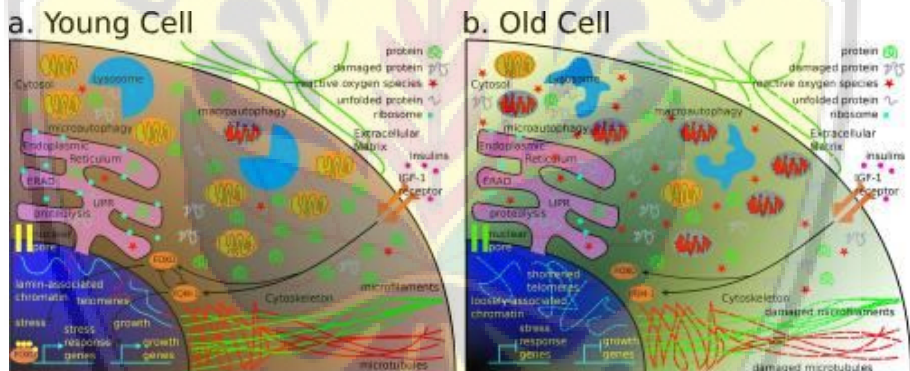
3. Menurut penelitian restriksi kalori merupakan factor yang dapat meningkatkan harapan hidup, restriksi kalori bisa mempengaruhi sampai tingkat genetic sehingga dapat memperpanjang usia. Gen apakah yang termutasi pada cacing nematode *jenis Caenorhabditis elegans* sehingga memperpanjang usia cacing tersebut?
  - a. Age 1 gen
  - b. Prop-1 gen
  - c. Klotho gen
  - d. Sir 2 gen
  - e. GHR/BP gen
  
4. Ny. Rini adalah salah satu pengemudi ojek online, karena tugasnya sehari hari sehingga membuatnya mondar mandir di baah terik matahari. Pada usianya 27 tahun ini terlihat bintik bintik hitam pada wajahnya, kerutan tipis dan pori pori kulit yang embesar. Salah satu teori yang mendukung kondisi ini aalah teori radikal bebas.  
Apa salah satu spesies kimia reaktif yang menyebabkan kondisi dari Ny. Rini?
  - a. O<sub>2</sub>-
  - b. H<sub>2</sub>O
  - c. CO<sub>2</sub>
  - d. SOD
  - e. IL1
  
5. Apa preventif untuk mencegah kondisi spesies kimia reaktif diatas yang berasal dari eksogen dari golongan enzimatik?
  - a. Vit. C
  - b. Vit. E
  - c. Koenzim Q10
  - d. Glutation
  - e. Vit K
  
6. Teori yang menyatakan bahwa setiap hewan, dan mungkin setiap sel, memiliki sejumlah energi metabolik tertentu yang tersedia untuknya dan bahwa laju penggunaan energi ini menentukan umur hewan tersebut.
  - a. Rate of Living theory
  - b. Cross Linking theory
  - c. Wear and Tear theory
  - d. Neuroendokrin Theory
  - e. Immunology theory

## BAB 2 PENUAAN PADA SEL

**KAD : Mahasiswa memahami dan menganalisis proses penuaan yang terjadi di dalam sel.**

### 2.1 Pendahuluan

Sel memiliki peran terhadap proses terjadinya penuaan. Sistem sel mengatur berbagai aktivitas sel yang dimulai dari aktivitas kromosom yang ada di dalam nukleus, pengaturan transkripsi, translasi dan kualiti kontrol protein, autofagi, pemeliharaan struktur sitoskeletal, pemeliharaan matriks intra dan ekstraseluler. Sistem informasi seluler merupakan sistem interaksi yang rumit dalam regulasi penuaan. Hal ini digambarkan dengan adanya perbedaan antara sel yang tua dan yang muda (Gambar 2.1)



Gambar 2.1 Perbedaan sel muda dan sel tua (DiLoreto & Murphy, 2015)

### 2.2 Nukleus

Nukleus (Gambar 2.2) merupakan organela yang berfungsi sebagai pusat informasi yang terletak di dalam sel. Organela dengan diameter  $5\mu\text{m}$  memiliki sifat yang paling menonjol di dalam sel eukariot ini mengandung sebagian besar gen.

merawat dan mencegah penyakit degeneratif terkait penuaan seperti Alzheimer dan Parkinson, penyakit dengan kelainan yang salah atau gagal penuaan, seperti kanker, dan penuaan itu sendiri, meningkatkan kualitas hidup

## 2.10 Daftar Pustaka

1. DiLoreto, R. , & Murphy, C. T. (2015). The cell biology of aging. *Molecular biology of the cell*, 26(25), 4524–4531. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-06-1084>
2. Barbosa, M. C., Grosso, R. A., & Fader, C. M. (2019). Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Frontiers/ in endocrinology*, 9, 790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
3. Kular, J. K., Basu, S., & Sharma, R. I. (2014). The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *Journal of tissue engineering*, 5, 2041731414557112. <https://doi.org/10.1177/2041731414557112>
4. Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular cell*, 61(5), 654–666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>
5. Scaffidi, P., Gordon, L.C., & Misteli, T. (2005). The Cell Nucleus and Aging: Tantalizing Clues and Hopeful Promises. *PLoS Biology*, 3.
6. Lammerding J. (2011). Mechanics of the nucleus. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 783–807. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100038>
7. Carmona-Gutierrez, D., Hughes, A. L., Madeo, F., & Ruckenstuhl, C. (2016). The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. *Ageing research reviews*, 32, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.009>
8. J. Käs, H. Strey, J. X. Tang, D. Finger, R. Ezzell, E. Sackmann, P. A. Janmey: F-Actin, a Model Polymer for Semiflexible Chains in

Dilute, Semidilute, and Liquid Crystalline Solutions. In: Biophys. J. 70:609-625 (1996).

9. Aryal,S.,(2018). Nucleus- Definition, Structure, Functions and Diagram. <https://microbenotes.com/nucleus-structure-and-functions/> diakses 2 Desember 2020
10. Mokobi,F.,(2020) Translation (Protein Synthesis)- Definition, Enzymes and Steps
11. <https://microbenotes.com/translation-protein-synthesis/>, diakses 2 Desember 2020
12. Cooper GM. The Cell: A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Lysosomes. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/>

## 2.11 Latihan Soal Soal

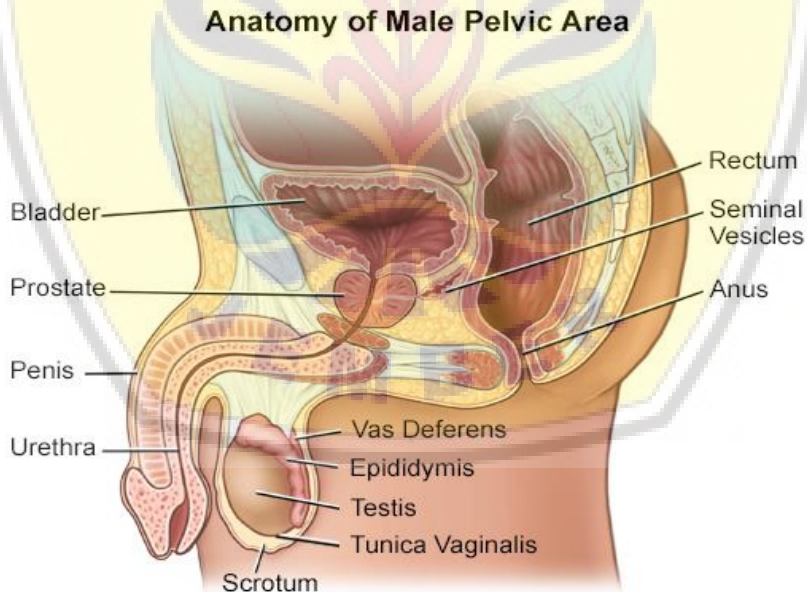
1. Bagaimana kaitan telomer dan stress pada C.elegan
2. Jelaskan apa itu regulasi transkriptional ? Dan apa saja yang menyebabkan c.elegan berumur panjang
3. Sebutkan nama penyakit akibat laminopati
4. Sebutkan nama penyakit yang berkaitan dengan permasalahan protein
5. Jelaskan hubungan puasa dan autofagi
6. Jelaskan kapankah mitofagi terjadi
7. Jelaskan keterkaitam alzheimer dengan sitoskeletal pada lansia

**BAB 3**  
**EFEK PENUAAN TERHADAP REPRODUKSI PRIA**

**KAD : Mahasiswa mampu memahami dan menganalisa sistem reproduksi pria dan kaitannya dengan penuaan**

**3.1 Pendahuluan**

Penuaan merupakan kombinasi irreversibel yang dimulai dari sel sampai sistem organ. Sistem reproduksi wanita dan pria juga mengalami penuaan sejalan dengan usia. Namun penurunan kesuburan lebih terlihat jelas pada wanita dengan adanya fase menopause sehingga seolah olah masalah kesuburan hanya terjadi pada wanita. Pria di usia lanjut masih memiliki kemungkinan untuk memiliki anak. Sehingga perlu dikupas tentang pengaruh penuaan terhadap sistem organ reproduksi pria (Gambar 3.1)



Gambar 3.1 Organ Sistem Reproduksi Pria ([www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org))

- Med. 2009;46(4):502–10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.004
4. Koksai IT, et al. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility. *Asian J Androl.* 2003;5(2):95–9
  5. Bhasin S, Gagliano-Jucá T, Huang G, et al. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. [Updated 2018 Dec 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. , editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc. ; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278998/>
  6. Rajfer J. (2012). The aging penis: what is it trying to tell us?. *Translational andrology and urology*, 1(1), 58–60. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2011.12.01>
  7. Peter J. Snyder, Effects of Age on Testicular Function and Consequences of Testosterone Treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 6, 1 June 2001, Pages 2369–2372, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7602>
  8. Dakouane M, Albert M, Bergère M, Sabbagh C, Brayot F, Vialard F, Lombroso R, Bicchieray L, Selva J. Influence du vieillissement sur la spermatogénèse: évaluation histologique, risque chromosomique et apoptose des spermatozoïdes [Aging and spermatogenesis: an histologic, cytogenetic and apoptosis study]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Sep;33(9):659–64. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2005.07.014. PMID: 16126445.
  9. Robert Sullivan, Roger Mieuisset, The human epididymis: its function in sperm maturation, *Human Reproduction Update*, Volume 22, Issue 5, September/October 2016, Pages 574–587, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw015>
  10. Jakiel, G., Makara-Studzińska, M., Ciebiera, M., & Słabuszewska-Józwiak, A. (2015). Andropause - state of the art 2015 and review of selected aspects. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.49998>



## 3.12 Latihan Soal Soal

1. Jelaskan Pengaruh penuaan terhadap organ seksual pria
2. Jelaskan penyebab terjadinya BPB pada pria
3. Jelaskan pengaruh penuaan terhadap semen pria
4. Bagaimana pengaruh axis hipotalamus -hipofisis-gonad
5. Jelaskan pengaruh radikal bebas pada sistem reproduksi pria
6. Jelaskan efek mutasi DNA pada sistem reproduksi pria
7. Bagaimana efek semen pria lansia terhadap anak keturunanny
8. Jelaskan tentang menopause pada pria



## **BAB 4**

### **SISTEM REPRODUKSI WANITA PADA PENUAAN**

**KAD : Mahasiswa mampu memahami dan menganalisis sistem reproduksi wanita dan kaitannya dengan penuaan**

#### **4.1 Pendahuluan**

Penuaan adalah proses biologis kompleks yang melibatkan akumulasi perubahan tubuh selama rentang hidup yang panjang. Wanita dengan usia lanjut dikaitkan dengan infertilitas dan komplikasi kehamilan yang berbahaya. Penuaan pada tingkat seluler dan organ diduga berkontribusi pada penurunan fungsi reproduksi terkait usia, memainkan peran penting dalam fungsi reproduksi fisiologis dan kehamilan. Wanita yang hamil pada usia yang lebih tua memiliki risiko lebih tinggi untuk kelahiran prematur dan sindrom hipertensi akibat kehamilan. Baru-baru ini dipahami bahwa kualitas kesuburan (tingkat kehamilan) menurun secara drastis dengan memburuknya kualitas oosit akibat penuaan. Pada wanita yang lebih tua, oosit memiliki kemungkinan mengandung kromosom yang abnormal, kualitas mitokondria yang menurun, termasuk akumulasi mutasi pada DNA mitokondria dan produksi ATP yang rendah, peningkatan stres oksidatif, dan penurunan kadar antioksidan.

#### **4.2 Organ reproduksi wanita**

Sistem reproduksi wanita (gambar 4.1) terdiri dari dua bagian utama yakni uterus dan Ovarium. Bagian ini internal; vagina bertemu dengan organ luar di vulva, yang meliputi labia, klitoris, dan uretra. Organ reproduksi internal wanita secara anatomis adalah vagina, rahim, saluran tuba, leher rahim, dan ovarium. Komponen eksternal termasuk mons pubis, celah pudendal, labia majora, labia minora, kelenjar Bartholin, dan klitoris.

Pada interval tertentu, ovarium melepaskan sel telur, yang melewati tuba falopi ke dalam rahim. Jika, dalam transit ini, ia bertemu dengan sperma, sperma itu menembus dan menyatu dengan sel telur, membuahnya. Pembuahan biasanya terjadi di saluran telur, tetapi bisa terjadi di rahim itu sendiri. Zigot kemudian menanamkan dirinya di dinding rahim, tempat ia memulai proses embriogenesis dan morfogenesis. Ketika cukup berkembang untuk bertahan hidup di luar rahim, serviks melebar dan kontraksi rahim mendorong janin melalui jalan lahir (vagina).

## 4.11 Diskusi

Wanita berusia 40-an, sering terbangun dengan keringat di malam hari, dan menstruasi tidak menentu dan sering kali disertai dengan pendarahan hebat, bagaimana mekanisme tubuh bekerja dalam masa ini, apa saja perubahan yang terjadi

Bagaimana tingkat keberhasilan fertilisasi buatan pada wanita diatas 30 tahun

## 4.12 Daftar Pustaka

1. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013;19:67–83. doi: 10. 1093/humupd/dms043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):465-93. doi: 10. 1210/er. 2009-0006. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19589949
3. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. [Updated 2012 Jan 30]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>
4. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
5. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. [Updated 2012 Jan 30]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>
6. Shirasuna, K., Iwata, H. Effect of aging on the female reproductive function. *Contracept Reprod Med* 2, 23 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40834-017-0050-9>

## 4.13 Latihan Soal Soal

1. Apa peran FSH terhadap Folikulogenesis
2. Apa saja variabel penentu penuaan di dalam ovarium
3. Jelaskan Faktor faktor yang mempercepat penuaan ovarium
4. marker dari penuaan ovarium
5. Jelaskan perubahan neuroendokrin pada sistem reproduksi wanita yang menua
6. Jelaskan penurunan kesuburan wanita terkait dengan usia
7. Jelaskan perubahan yang terjadi saat menopause



## **BAB 5 PENUAAN PADA KULIT**

**KAD : Mahasiswa mampu memahami dan menganalisa permasalahan penuaan pada kulit**

### **5. 1 Pendahuluan**

Kulit adalah suatu organ kompleks yang menutupi seluruh permukaan tubuh. Organ yang memberikan perlindungan bagi tubuh dari lingkungan dengan mencegah hilangnya air dan elektrolit tubuh, mencegah paparan bahan berbahaya dari luar tubuh, serta menghalangi mikroorganisme patogen masuk ke dalam tubuh dan juga memiliki imun tubuh. Kulit memiliki beberapa fungsi yakni sebagai pelindung tubuh, pengatur suhu tubuh, tempat metabolisme vitamin D, sebagai organ ekskresi, sebagai penerima stimulus terluar, sebagai imun, sebagai identitas personal. Kulit juga berperan dalam termogulasi tubuh dengan evaporasi keringat dan menyesuaikan aliran darah pada dermis. Kulit mengandung saraf sensorik dan otonom serta reseptor sensorik, yang mendeteksi rangsangan yang masuk dari sentuhan, getaran, tekanan, suhu, nyeri, dan gatal.

Perubahan kulit terkait dengan penuaan kronologis atau photoaging, seperti kerutan, kelemahan, dan perubahan pigmentasi merupakan salah satu bentuk penuaan pada kulit. Penuaan kulit, proses yang sangat kompleks tetapi belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori telah ditemukan dikembangkan untuk memahami proses progresif ini. Penuaan dianggap sebagai akumulasi dari berbagai perubahan yang merugikan disel dan jaringan. Perubahan ini secara progresif dapat merusak fungsi biologi, meningkatkan resiko penyakit dan dapat menyebabkan kematian. Sehingga perlu ulasan yang menjelaskan proses terjadinya.

### **5. 2 Struktur dan fungsi kulit normal**

Kulit ini terdiri dari 3 bagian yaitu dermis, epidermis, dan hipodermis (Gambar 5.1). Struktur kulit menunjukkan bagian tubuh yang paling luas. Rata-rata setiap orang memiliki luas kulit sekitar 2 m<sup>2</sup>. Kulit ini 15% dari total berat badan tubuh. Lapisan dermal dan epidermalnya

## 5.8 Rangkuman

Kulit merupakan organ yang kompleks baik secara struktural maupun secara fungsional. Pengetahuan tentang histologi kulit dan fisiologi memupuk pemahaman yang lebih baik tentang perubahan kulit yang terkait dengan penuaan. Kemampuan estrogen eksogen untuk menghentikan dan bahkan membalikkan banyak efek eksternal dari penuaan kulit pada pascamenopause wanita berbicara tentang potensi untuk mempengaruhi perbaikan sejati. Terapi yang berguna, bagaimanapun, akan membutuhkan pemahaman yang lebih dalam tentang pengaruh faktor intrinsik dan ekstrinsik pada proses molekuler penuaan kulit.

Penuaan intrinsik, meski ditentukan secara genetik dan tidak dapat diubah, tidak konstan di berbagai perbedaan populasi atau bahkan situs anatomi yang berbeda individu yang sama. Namun, komponen potensial penuaan ekstrinsik, termasuk nutrisi, penggunaan tembakau dan paparan sinar matahari, secara virtual tak berujung, sehingga menghasilkan jangkauan yang luas tanda-tanda kulit menua bahkan secara genetik

individu serupa pada usia yang sama. Masa depan penelitian akan berusaha untuk lebih memahami keduanya pengaruh intrinsik dan ekstrinsik pada penuaan kulit, sambil mendefinisikan aspek yang dapat ditarik dari penuaan kulit (terutama hormonal dan gaya hidup mempengaruhi) sebagai lawan dari yang tidak bisa ditarik kembali (terutama penuaan intrinsik)

## 5.9 Daftar Pustaka

1. Kruglikov, Ilja L. and Scherer, Philipp E. 'Skin Aging as a Mechanical Phenomenon: The Main Weak Links'. 1 Jan. 2018 : 291 – 307.
2. Michael J. Blair, Jake D. Jones, Alan E. Woessner, and Kyle P. Quinn. *Advances in Wound Care*. Mar 2020. 127-143. <http://doi.org/10.1089/wound.2019.1021>
3. Farage, M. A. , Miller, K. W. , Elsner, P. , & Maibach, H. I. (2013). Characteristics of the Aging Skin. *Advances in wound care*, 2(1), 5–10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>
4. Zhang, S. , & Duan, E. (2018). Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell transplantation*, 27(5), 729–738. <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>

## 5.10 Latihan Soal Soal

1. Penuaan memiliki dampak terhadap kemampuan kulit melawan infeksi dan kerentanan terhadap kanker. sel apakah yang mengalami penurunan sehingga mengalami kondisi diatas?

- a. marckel
- b. veter dan pacini
- c. langerhans
- d. adiposit
- e. meissner

2. Seorang penghuni panti wreda mengeluhkan kulitnya terasa kering. lapisan kulit bagian manakah yang berpengaruh terhadap proses ini dermis

- a. epidermis
- b. hypodermis
- c. pilosebaceus
- d. persimpangan dermal dan epidermal

3. xerosis dan pruritus adalah penyakit yang umum terjadi pada lansia. salah satu penyebabnya adalah

- a. penurunan sel langerhan
- b. peningkatan sel mas
- c. peningkatan NMF
- d. pH kulit yang basa
- e. pH kulit yang asam

4. Wrinkle adalah salah satu tanda penuaan di kulit. Dibawah ini salah satu penyebab terjadinya wrinkle adalah

- a. peningkatan sel mast
- b. peningkatan fibroblas
- c. peningkatan asam hialoronat
- d. penurunan Ph kulit
- e. penurunan fibroblas

5. Salah satu perubahan pada pembuluh darah di dalam kulit akibat penuaan adalah menurunnya plexus vascular pada kulit. apa manifestasi klinis akibat penurunan pleksus vaskular?

- a. Heat stroke

- b. kulut memar
- c. wrinkle
- d. luka lama sembuh
- e. infeksi kulit

6. Seiring dengan penambahan usia maka kelenjar keringat akan mengalami atrofi. Apa manifestasi klinis dari atrofi ini?

- a. Hipotermi
- b. Heat stroke
- c. ulkus
- d. memar
- e. fotokarsinogenesis

## essay

1. jelaskan mekanisme terjadinya penipisan dan rambut putih pada lansia.?
2. jelaskan penyebab pigmentasi tidak merata pada lansia
3. jelaskan proses terjadinya keriput pada kulit
4. jelaskan penyebab permasalahan pada pembuluh darah di kulit berkaitan dengan penuaan
5. jelaskan faktor faktor pada penuaan
6. jelaskan mekanisme photoaging



## BAB 6 SISTEM IMUN DAN PENUAAN

**KAD : Mahasiswa mampu memahami dan menganalisis kaitan antara sistem imun dan terjadinya penuaan**

### 6. 1 Pendahuluan

Kemampuan tubuh untuk tetap aman dengan memberikan perlindungan terhadap agen berbahaya dan melibatkan garis pertahanan terhadap sebagian besar mikroba serta respon khusus dan sangat spesifik untuk pelaku tertentu merupakan definisi dari sistem imun. Respon imun ini diklasifikasikan menjadi 2 yaitu sebagai imun bawaan yang tidak spesifik dan imun adaptif didapat yang sangat spesifik. Respon bawaan, seringkali merupakan garis pertahanan pertama kita terhadap apapun yang asing, mempertahankan tubuh dari patogen dengan cara yang sama setiap saat. Mekanisme alami ini termasuk sawar kulit, air liur, air mata, berbagai sitokin, protein pelengkap, lisozim, flora bakteri, dan banyak sel termasuk neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, makrofag, sistem retikuloendotelial, sel pembunuh alami (sel NK), sel epitel, sel endotel, sel darah merah, dan trombosit

Respon imun yang didapat adaptif akan memanfaatkan kemampuan limfosit spesifik dan produknya (imunoglobulin, dan sitokin) untuk menghasilkan respon terhadap mikroba yang menyerang dan ciri khasnya adalah : Kekhususan: sebagai mekanisme pemicunya adalah patogen, imunogen atau antigen tertentu. Heterogenitas: menandakan produksi jutaan efektor berbeda dari respon imun (antibodi) terhadap jutaan penyusup. Memori: Sistem kekebalan memiliki kemampuan tidak hanya untuk mengenali patogen pada kontak keduanya tetapi untuk menghasilkan respons yang lebih cepat dan lebih kuat.

Respon imun inflamasi adalah contoh imunitas bawaan karena menghambat masuknya patogen yang menyerang melalui kulit, saluran pernapasan atau saluran pencernaan. Jika patogen dapat menembus permukaan epitel, mereka menemukan makrofag di jaringan subepitel yang tidak hanya akan mencoba menelannya tetapi juga menghasilkan sitokin untuk memperkuat respons inflamasi.

Imunitas aktif dihasilkan dari respons sistem imun terhadap antigen dan karenanya diperoleh. Imunitas yang dihasilkan dari transfer sel imun atau antibodi dari individu yang diimunisasi adalah imunitas pasif.

Sistem kekebalan telah berevolusi untuk memelihara homeostasis, karena dapat membedakan antara antigen asing dan diri sendiri; Namun, ketika spesifisitas ini dipengaruhi, reaksi autoimun atau penyakit berkembang.

Perubahan sistem biologi yang kompleks yang mempengaruhi kekebalan tubuh terjadi pada proses penuaan. Penurunan yang progresif dalam merespon patogen dan mengembangkan kekebalan terjadi akibat akumulasi proses penuaan. Perubahan signifikan pada sistem imun bawaan dan adaptif erat kaitannya dengan penuaan (Tabel 6.1). Penuaan dapat mengakibatkan perubahan kuantitatif dan kualitatif pada imunitas bawaan, termasuk penurunan jumlah sel monositik dan dendritik (DC) yang bersirkulasi, berkurangnya aktivitas fagositik makrofag atau migrasi neutrofil, dan gangguan kemampuan presentasi Ag oleh DC. Penuaan dapat mengakibatkan pengurangan repertoar TCR, akibat involusi timus saat pubertas, dan akumulasi sel T yang sudah tua. Infeksi virus kronis dan damage-associated molecular patterns (DAMPs), merupakan faktor yang berkontribusi pada disregulasi imun yang menyebabkan penyakit terkait usia seperti aterosklerosis, penyakit Alzheimer, dan penyakit menular.

Tabel 6.1 Ringkasan Perubahan sel imun terkait penuaan

Jenis Imun	Sel	Perubahan terkait penuaan
Bawaan/innate	Monosit/makrofag	Mengurangi aktivitas fagositik
		- Penurunan ekspresi MHC II
		- Penurunan ROS dan produksi sitokin
		- Ekspresi TLR yang diubah (diturunkan kecuali untuk TLR5)
	Sel Dendrit	- Penurunan pematangan dan presentasi Ag
		- Ekspresi dan pensinyalan TLR yang diubah
		- Serapan Ag Terganggu
		- Mengubah ekspresi CD80 dan CD86
	Neutrofil	- Mengurangi kemotaksis
		- Penurunan ekspresi MHC

		II
		- Penurunan ROS dan produksi sitokin
		- Ekspresi TLR yang diubah
		- Penurunan formasi NET
Adaptif	Sel B	- Keragaman terbatas dalam repertoar BCR
		- Penurunan jumlah sel B yang naif dan bersirkulasi
		- Mengurangi produksi Ab spesifik Ag
		- Mengubah homeostasis sel B memori
	Sel T	- Keragaman terbatas dalam repertoar TCR
		- Penurunan jumlah sel T naif
		- Peningkatan jumlah sel T tua
		- Meningkatnya jumlah sel T yang habis
		- Peningkatan populasi sel CD8 + T yang disebabkan oleh infeksi virus kronis (CMV, EBV)
		- Hilangnya respons sel T efektor terhadap Ag baru

## 6.2 IMUNOSENESCENCE

Penuaan dikaitkan dengan penurunan di beberapa area fungsi kekebalan. Penuaan dikaitkan dengan semacam paradoks: keadaan eautoimunitas meningkat dan peradangan berdampingan dengan keadaan imunodefisiensi. Immunosenescence adalah konsep baru yang mencerminkan perubahan imunologi yang berhubungan dengan usia. Ada tiga teori yang menjelaskan fenomena immunosenescence:

## 6.2.1 TEORI AUTOIMUNITAS

Teori penuaan autoimun pertama kali dikenalkan oleh Walford (1969). Menurut teori ini, sistem imun cenderung kehilangan efisiensi dan mengalami disfungsi yang meluas, dibuktikan dengan adanya autoimunitas (reaksi imun terhadap protein tubuh sendiri). Dua proses terkait usia menyebabkan penyakit autoimun: (i) perbedaan tingkat akumulasi sel tua dalam sistem kekebalan dan jaringan / organ target dan akumulasi heterogen dari sel-sel tua di jaringan / organ. Secara terpisah atau gabungan, kedua proses ini berada di dasar penyakit autoimun. Produksi autoantibodi telah dihipotesiskan menjadi sekunder untuk involusi timus dengan penurunan sel T naif dan akumulasi sel T klonal dengan aktivasi karena "neoantigen" selama proses penuaan. Memang, peningkatan limfosit CD5 + B pada populasi lansia memainkan peran kunci sebagai produsen autoantibodi yang menyebabkan ketidakseimbangan mekanisme pengendalian respon imun terhadap antigen sendiri.

## 6.2.2 TEORI IMUNODEFICIENCY

Dengan bertambahnya usia, tubuh tidak dapat mempertahankan diri dari patogen dan mengakibatkan kerusakan yang merugikan. Bukti klinis menunjukkan bahwa dengan bertambahnya usia, respons imun terhadap antigen recall mungkin masih dipertahankan, tetapi kemampuan untuk meningkatkan respons imun primer terhadap antigen baru menurun secara signifikan. Kemampuan yang terganggu untuk meningkatkan respon imun terhadap antigen baru dapat mengakibatkan kerentanan yang tinggi terhadap penyakit menular. Respon imun terhadap antigen baru bergantung pada ketersediaan sel T naif. Bersama-sama dengan involusi timus terkait usia, dan akibat penurunan output timus terkait usia dari reservoir sel T CD8 + naif, situasi ini membuat tubuh praktis tidak memiliki sel T naif, dan dengan demikian cenderung lebih rentan terhadap berbagai infeksi dan infeksi. Penyakit tidak menular.

## 6.2.3 TEORI DEREGULASI

Penuaan dikaitkan dengan berbagai perubahan dalam parameter kekebalan penyakit pada lansian disebabkan karena deregulasi sebagian atau keseluruhan dalam respons sistem kekebalan. Hal ini didukung oleh gangguan terkait usia terhadap keseimbangan isoform yang

diekspresikan secara alternatif untuk gen yang dipilih, yang menunjukkan bahwa modifikasi pemrosesan mRNA mungkin merupakan ciri penuaan manusia. Regulasi yang diamati dari reseptor seperti tol (TLR) dan reseptor seperti nodus (NLR) selama proses penuaan dapat berkontribusi pada kurangnya pengenalan yang efektif dari patogen yang menyerang atau flora komensal. Efek ini menghasilkan aktivasi sel imun sekunder yang menyimpang dan dapat berkontribusi secara signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas pada usia lanjut.

## **6.3 PENGARUH PENUAAN TERHADAP SISTEM IMUN**

Mekanisme respons yang terkait dengan sistem kekebalan dibagi menjadi kekebalan bawaan dan adaptif. Yang pertama berkaitan dengan hambatan anatomis dan biokimia, respons seluler tidak spesifik yang dimediasi oleh monosit, pembunuh alami (NK) dan sel dendritik. Yang kedua berkaitan dengan fakta bahwa respon terhadap antigen spesifik dimediasi oleh limfosit B dan T. Keduanya terlibat dalam kekebalan lanjut usia, di mana respons adaptif paling terpengaruh dalam proses ini .

## **6.4 PERUBAHAN TERKAIT PENUAAN PADA SEL INNATE IMMUNE**

### **6.4.1 Kulit dan mukosa**

Kulit dan mukosa merupakan garis awal melawan patogen, dengan fungsi sebagai penghalang dan mekanik. dengan hambatan anatomis dan mekanik merupakan garis pertahanan utama terhadap patogen yang menyerang permukaan mukosa. Seiring bertambahnya usia kulit mengalami penurunan regenerasi, produksi kelenjar keringat, dan sebum perubahan struktural seperti perataan persimpangan dermoepitel, penipisan sel Langerhans dan melanosit; terjadi atrofi kulit dan subkutan. Di selaput lendir, di mana sel bersilia berperan penting dalam menghilangkan patogen secara mekanis, perubahan frekuensi denyut siliaris masih kontroversial dengan beberapa penelitian tidak menemukan perbedaan dengan usia dan yang lainnya menemukan penurunan frekuensi denyut siliaris. Selain itu, kelainan ultrastruktur juga dapat ditemukan. Sekretori IgA, imunoglobulin utama dalam sekresi. Tingkat sekretori IgA ditemukan meningkat seiring bertambahnya usia hingga 60 tahun dan kemudian sedikit menurun setelahnya, di dalam air liur..

## 6.4.2 Reseptor / sensor

TLR adalah reseptor yang dapat mengenali berbagai rangsangan, termasuk pola molekuler yang terkait dengan patogen seperti lipoprotein bakteri, lipopolisakarida, dan DNA / RNA bakteri atau virus. TLR berperan penting dalam sistem kekebalan bawaan sebagai pengatur imunitas bawaan terhadap infeksi mikroba. Ekspresi dan fungsi TLR di dalam monosit, sel dendrit dan neutrofil menurun seiring dengan bertambahnya usia. Penelitian pada tikus tua menunjukkan tingkat ekspresi TLR yang lebih rendah pada makrofag limpa dan peritoneal. Sementara makrofag dari tikus muda meningkatkan ekspresi TLRs dalam menanggapi ligan tertentu, ekspresi TLR dalam makrofag tikus tua tidak diregulasi dengan baik, dan ekspresi TLR3, khususnya, tidak terdeteksi dengan baik. Dan hal ini mirip dengan apa yang terjadi ada manusia.

Ekspresi permukaan TLR1 menurun secara signifikan seiring bertambahnya usia sementara ekspresi TLR2 permukaan tetap sama. Tingkat ekspresi permukaan yang rendah dari TLR1 dan cacat pada pensinyalan TLR1 / 2 pada kelompok usia menyebabkan lemahnya pensinyalan MAPK yang berakibat menurunkan produksi TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada monosit manusia. Kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang lebih rendah juga dikeluarkan dari makrofag mencit tua yang distimulasi dengan ligan TLR, terutama TLR1 / 2, TLR2 / 6, TLR3, TLR4, TLR5, dan TLR9

Produksi Sitokin yang diinduksi TLR5 mengalami peningkatan pada monosit individu yang menua. pensinyalan TLR5 dipertahankan dengan baik selama proses penuaan, dan ekspresi berlebih in vitro dari caveolin-1 meningkatkan mRNA TLR5 melalui jalur MAPK dan memperpanjang waktu paruh TLR5 melalui interaksi langsung. Secara keseluruhan, ekspresi TLRs, kecuali TLR5, menurun dengan bertambahnya usia, dan kerusakan lokalisasi TLRs dapat menyebabkan perubahan dalam produksi sitokin dan kemokin yang pada akhirnya mempengaruhi respon imun.

Penuaan dapat menyebabkan perubahan tingkat ekspresi NLRP3, pada model penyakit terkait usia, terdapat perubahan ekspresi NLRP3. NLRP3 adalah suatu multi protein yang terkait dengan inflamasi. ekspresi gen NLRP3 yang lebih tinggi pada subjek tua dibandingkan subjek muda. Tikus tua yang makrofagnya diisolasi ditemukan adanya ROS dan stres retikulum endoplasma, terutama karena protein yang tidak terlipat, menurunkan regulasi aktivitas caspase 1 dan aktivasi normal NLRP3 selama infeksi *Streptococcus pneumoniae* Selain itu, tikus tua yang terinfeksi IFV didapatkan gangguan fungsi NLRP3 meningkatkan

kontrol glikemik, hilangnya kepadatan tulang dan kerusakan timus terjadi akibat kurangnya NLRP3 pada tikus.

### 6.4.3 Monosit dan makrofag

Monosit adalah sel darah putih yang terletak di limpa dan darah. Mereka merespons peradangan dengan berdiferensiasi menjadi sel penyaji antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendritik. Makrofag melepaskan berbagai mediator inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin, yang memainkan peran kunci dalam proses inflamasi. Ketika monosit menghadapi mikroba yang menyerang, monosit memulai peradangan - merekrut dan mengaktifkan fagosit lain. Makrofag juga merupakan kunci penyembuhan luka, menghasilkan faktor pertumbuhan dan mengeluarkan faktor angiogenik dan fibrogenik. Dengan bertambahnya usia, ada penurunan tajam dalam fungsi makrofag, dan kapasitas fagositik, pembunuhan dan penyembuhan luka mereka

Makrofag dan monosit berfungsi tidak hanya sebagai sel fagositik dalam imunitas bawaan, tetapi juga merupakan pelindung penting dengan fungsi khusus di berbagai tempat di tubuh seperti tulang, paru-paru, hati, otak, dan kulit. Makrofag matur dari monosit secara kontinyu meninggalkan sirkulasi untuk bermigrasi ke jaringan di seluruh tubuh. Mereka ditemukan dalam jumlah besar di jaringan ikat, lapisan sub-mukosa saluran pencernaan, paru-paru, hati, dan limpa. Lokasi dan usia mempengaruhi fungsi dari makrofag. Keluarga besar sel fagositik dibentuk makrofag bersama neutrofil. Makrofag, yang terletak di jaringan sub-mukosa, adalah sel pertama yang menghadapi patogen yang menyerang, tetapi mereka segera diperkuat oleh sejumlah besar neutrofil yang direkrut. Berdasarkan ekspresi reseptor pengenalan patogen di permukaannya, makrofag berfungsi sebagai "sensor patogen" dan memainkan peran penting dalam inisiasi respons inflamasi, pemberantasan organisme menular, dan sebagai regulator dan efektor dalam imunitas adaptif.

Penurunan ekspresi reseptor permukaan makrofag, seperti kelas histokompatibilitas utama (MHC) -II, telah dilaporkan pada tikus dan manusia tua. Stimulasi dengan interferon (IFN)  $\gamma$ , jumlah molekul MHC-II yang diekspresikan pada permukaan makrofag dari tikus tua dilaporkan menurun sebesar 50% dari yang terlihat pada tikus muda, berpotensi memengaruhi kapasitas penyajian antigen mereka. Lebih lanjut, penurunan kemampuan untuk menghasilkan anion super-oksida dan penurunan pembunuhan bakteri karena penurunan semburan pernafasan juga telah dilaporkan terjadi pada hewan tua dan manusia lanjut usia.

Jumlah subset monosit total antara yang muda dan yang lebih tua tidak mengalami perbedaan yang signifikan namun secara global monosit yang bersirkulasi dalam berbagai kelompok usia menunjukkan perubahan terkait usia yang meningkat pada manusia. Sebagai contoh, monosit CD14 + CD16 + non-klasik meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, tetapi menunjukkan penurunan ekspresi permukaan HLA-DR dan CX (3) CR1 pada orang tua. Sebaliknya, jumlah monosit CD14 + CD16 klasik tidak berbeda dengan usia, meskipun konsentrasi MCP-1 serum, tetapi tidak MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , atau fraktalkin (CX3CL1) meningkat seiring bertambahnya usia.

Subset monosit manusia ditemukan memiliki tingkat transkripsi atau fungsional yang berbeda sesuai dengan usia, dan perbedaan ini menyebabkan perubahan ekspresi molekul permukaan dan mengurangi produksi interferon dan sitokin seperti IL-1 $\beta$ . Menariknya, monosit dari individu yang lebih tua menunjukkan gangguan fagositosis tetapi mengandung telomer yang diperpendek dan tingkat intraseluler yang lebih tinggi secara signifikan dari TNF- $\alpha$  baik pada tingkat basal dan mengikuti stimulasi TLR4, menunjukkan monosit disfungsi pada orang tua.

Penuaan mempengaruhi fungsi makrofag. Seperti dijelaskan sebelumnya, ekspresi TLR pada makrofag berkurang pada manusia dan tikus usia lanjut. Penurunan TNF- $\alpha$  dan IL-6 dan peningkatan tingkat produksi IL-10 setelah stimulasi dengan ligan TLR pada tikus tua. Makrofag tua telah mengurangi jumlah sel mengekspres CD14 dan TLR4, dan hal ini menyebabkan penurunan sitokin seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-12. Selain itu, stimulasi LPS, aktivasi TLR, dan stimulasi IFN- $\gamma$  kurang efektif pada ekspresi molekul MHC kelas II pada makrofag yang sudah tua. Penelitian terbaru Van beek peradangan dapat menyebabkan akumulasi makrofag yang diaktifkan secara alternatif (seperti M2), yang tetap pro-inflamasi di jaringan, dan mengekspresikan penanda penuaan. Oleh karena itu, temuan ini menunjukkan bahwa penuaan pada makrofag mempengaruhi banyak proses termasuk pensinyalan TLR, polarisasi, fagositosis, dan perbaikan luka.

#### 6.4.4 Neutrofil

Neutrofil fagositik memiliki peran sebagai pertahanan kekebalan utama melawan bakteri, ragi, dan jamur yang berkembang biak dengan cepat. Neutrofil dapat menghancurkan patogen bersama ROS dan nitrogen reaktif yang kuat, serta mengeluarkan perangkap ekstraseluler

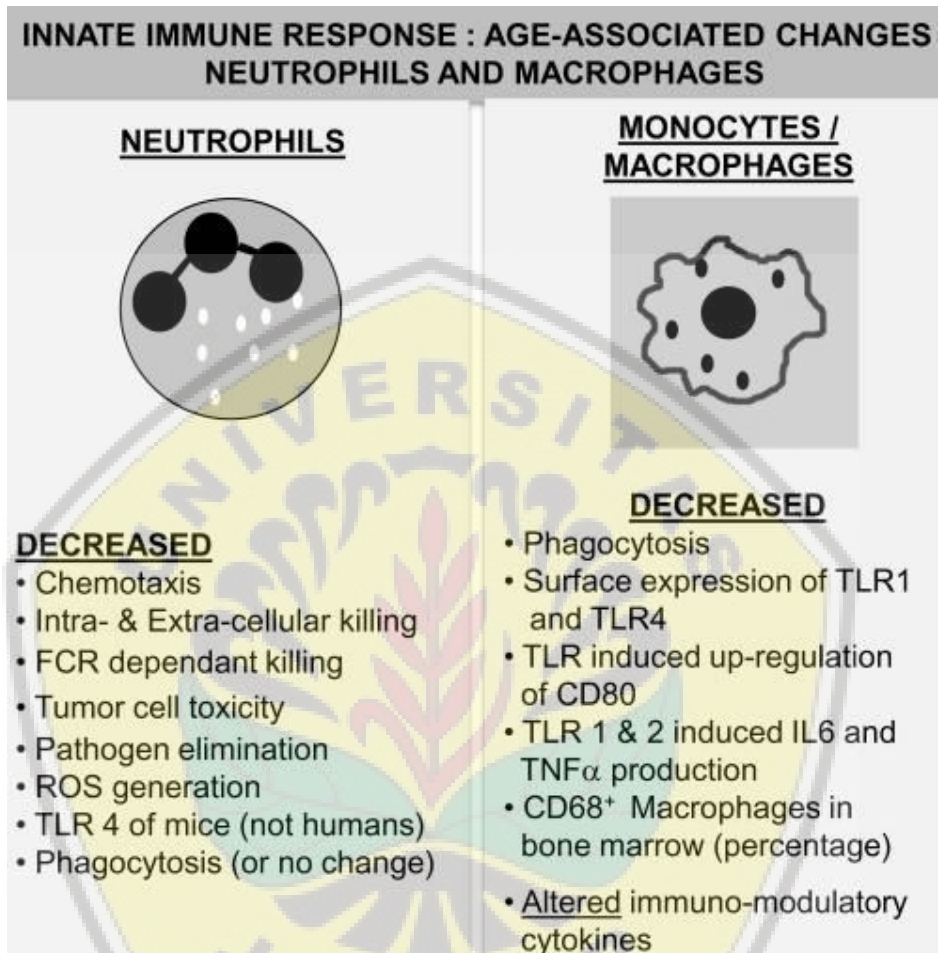


neutrofil. Neutrofil juga penting dalam penyembuhan luka: Neutrofil tiba di lokasi luka dalam beberapa menit setelah cedera dan terus berlanjut selama beberapa hari.

Dengan bertambahnya usia, jumlah neutrofil tetap konstan tetapi fungsinya terpengaruh, berkurangnya fagositosis (kemampuan menelan mikroba) dapat menyebabkan penumpukan kotoran, sedangkan pengurangan kemotaksis (gerakan sebagai respons terhadap rangsangan kimiawi) sehingga neutrofil membutuhkan waktu lebih lama untuk mencapai tempat infeksi. Neutrofil mengeluarkan protease yang berfungsi mempermudah migrasi melalui jaringan. Namun proses ini menjadi kurang efisien seiring bertambahnya usia. Kerusakan jaringan dan peradangan lebih sering dan parah pada orang tua.

Neutrofil adalah sel fagositik utama yang bertugas sebagai pertahanan awal melawan patogen yang menyerang. Pertambahan usia tidak mengubah jumlah netrofil namun menyebabkan perubahan fungsi yakni kemampuan fagositik dan kemotaksis menjadi disfungsi. Fagositosis memerlukan energi tingkat tinggi namun di sisi lain kondisi penuaan menyebabkan terhambatnya transportasi heksosa dan meningkatnya kadar kalsium intraseluler yang berefek tpaada terhambatnya pengambilan energi. Hal ini menyebabkan fagositosis tidak optimal. Selanjutnya, peningkatan aktivitas PI3K terfosforilasi, yang mengontrol fagositosis, degranulasi, dan kemotaksis, pada neutrofil lebih tua menginduksi migrasi yang tidak akurat dari neutrofil dan merusak jaringan normal. Neutrofil dari orang dewasa yang lebih tua, dibandingkan dengan orang dewasa yang lebih muda, menunjukkan gangguan fagositosis dari *Escherichia coli* dan opsoniasi *S. pneumoniae*.

Penuaan juga mempengaruhi perekrutan neutrofil, yang merupakan sel pertama yang bermigrasi ke lokasi infeksi, seperti yang ditunjukkan oleh penelitian yang mengamati gangguan kemotaksis yang dimediasi neutrofil dalam kaitannya dengan usia lanjut. Selain itu, neutrofil lansia menghasilkan lebih sedikit perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) yang terdiri dari komponen nuklir dan protein granul, dan mampu mengikat dan menjebak patogen ekstraseluler untuk bertahan melawan infeksi. Menurunnya produksi NET dapat menyebabkan rendahnya penyembuhan luka dan tingginya tingkat kerentanan terhadap *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin.



Gambar 6.1 Perubahan pada neutrofil dan makrofag akibat penuaan (Ponnapan & Ponnappan,2011)

## Sel Dendrit (DC)

Sel dendritik (DC) memiliki fungsi yang dikhususkan untuk mengambil antigen, memprosesnya, dan menyajikannya untuk dikenali oleh sel T. DC yang belum matur bermigrasi dari darah menuju jaringan memiliki sifat fagositik dan mikropinositik. DC menjadi cepat matur, mengekspresikan molekul kostimulatori, dan bermigrasi ke kelenjar getah bening setelah bertemu dengan patogen. DC dianggap sebagai

jembatan respon imun bawaan dan adaptif karena kemampuannya memfagosit antigen dan matur ketika berinteraksi dengan sel imun adaptif.

Sel dendritik (DC) bertanggung jawab atas pengenalan pertama patogen, pemrosesan antigen, dan regulasi limfosit T dan B serta NK. Jadi DC adalah jembatan antara imunitas bawaan dan adaptif dan seiring bertambahnya usia sekelompok di antaranya dapat menurun seperti sel Langerhans di kulit dan plasmosit. DC tua menunjukkan tanda-tanda disfungsi mitokondria, digambarkan dengan , pengurangan pergantian ATP dan rendahnya efisiensi penggandengan, penurunan fosforilasi oksidatif dasar, dan kebocoran proton yang lebih besar dan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). DC dalam penuaan tampaknya terganggunya fungsional yang berkaitan dengan respons terhadap pengambilan antigen, fagositosis sel apoptosis dan migrasi.

Elemen DC lain yang diubah selama penuaan dikaitkan dengan fungsi TLR (Persistensi aktivasi TLR yang tidak tepat dalam sistem tertentu), selain pemrosesan antigen dan migrasi sel, yang terkait dengan perubahan jalur fosfoinositida 3 kinase. Juga, penurunan level interleukin (IL) -15 interferon alpha ( $INF-\alpha$ ) dan tumor necrosis factor-alpha ( $TNF-\alpha$ ) telah terlihat.

DC dari tikus tua memiliki kemampuan yang buruk untuk menstimulasi respons sitotoksik yang dimediasi oleh sel  $CD8 + T$ . Gangguan influenza pada lansia respons sel  $CD8 + T$  spesifik dikaitkan dengan penurunan produksi  $TNF-\alpha$  dan penurunan kematangan DC. Oleh karena itu produksi  $TNF-\alpha$  merupakan faktor penentu dalam respon sel  $CD8 + T$  yang dimediasi DC terhadap influenza. Selain itu, perbandingan kapasitas penyajian antigen dari sel dendritik plasmacytoid tua (PDC) dengan PDC muda mengungkapkan bahwa PDC dari subjek yang berusia lanjut menunjukkan penurunan kapasitas untuk menginduksi proliferasi dan sekresi  $IFN-\gamma$  dalam sel  $CD4 +$  dan  $CD8 + T$  dibandingkan dengan PDC dari subjek muda.

Pengaruh penuaan terhadap jumlah dan fungsi DC dilaporkan secara tidak konstan. Hal ini mungkin dikarenakan bervariasinya lokasi ditemukannya DC, ada yang ditemukan di plasma ada juga yang di myeloid. Beberapa penelitian telah melaporkan tidak ada perubahan pDC, dan peningkatan mDC secara bersamaan, dengan munculnya fenotipe yang lebih matang, sedangkan yang lain telah melaporkan baik peningkatan pDC tanpa perubahan mDC, atau tidak ada perubahan pada angka atau fungsi, dalam sel yang berasal dari orang lanjut usia. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh protokol yang digunakan untuk menghasilkan DC ex vivo. Hal ini berbeda dengan DC yang

ditemukan pada jaringan spesifik, seperti sel Langerhans yang diamati di epidermis kulit, yang dilaporkan secara konsisten menurun kepadatannya, seiring bertambahnya usia. Penurunan ini tampaknya menyertai penurunan percabangan dan peningkatan ekspresi penanda pematangan.

Peningkatan usia tidak mempengaruhi DC terhadap kemampuannya dalam fungsi penyajian antigen dan kemampuan stimulasi spesifik antigen dari proliferasi sel T. Dalam konteks respons spesifik terhadap infeksi dan agonis TLR seperti LPS dan RNA untai tunggal, DC dari individu lanjut usia menunjukkan penurunan produksi beberapa sitokin, termasuk IFN $\alpha$  dan IL-12, dan peningkatan sekresi yang lain seperti IL-6 dan TNF $\alpha$ . Pemeriksaan kepadatan TLR sebagai dasar penurunan menunjukkan tidak ada perubahan, yang berimplikasi pada defisit pensinyalan hilir setelah aktivasi reseptor.

Mikropinositosis, fagositosis, dan migrasi menurun pada DC dari orang tua. Phosphatidyl inositol 3 kinase, yang terlibat dalam mikropinositosis dan fagositosis, telah dibuktikan rusak dalam kemampuannya untuk memfosforilasi target serine / treonine protein kinase / PKB (AKT) di DC dari orang tua. Cacat ini juga dapat berkontribusi pada respon imun bawaan yang berubah dari DC pada manusia lanjut usia. Sementara sedikit informasi yang tersedia tentang dampak penuaan pada pemrosesan antigen dan presentasi di DC dari orang tua, perubahan dalam proteolisis proteasomal dan autofagi yang terjadi selama penuaan cenderung berdampak negatif pada kemampuan pemrosesan antigen, dan mungkin membatasi repertoar kekhususan yang dihasilkan dan disajikan pada lanjut usia .

## 6.4.6 Natural Killer Cell

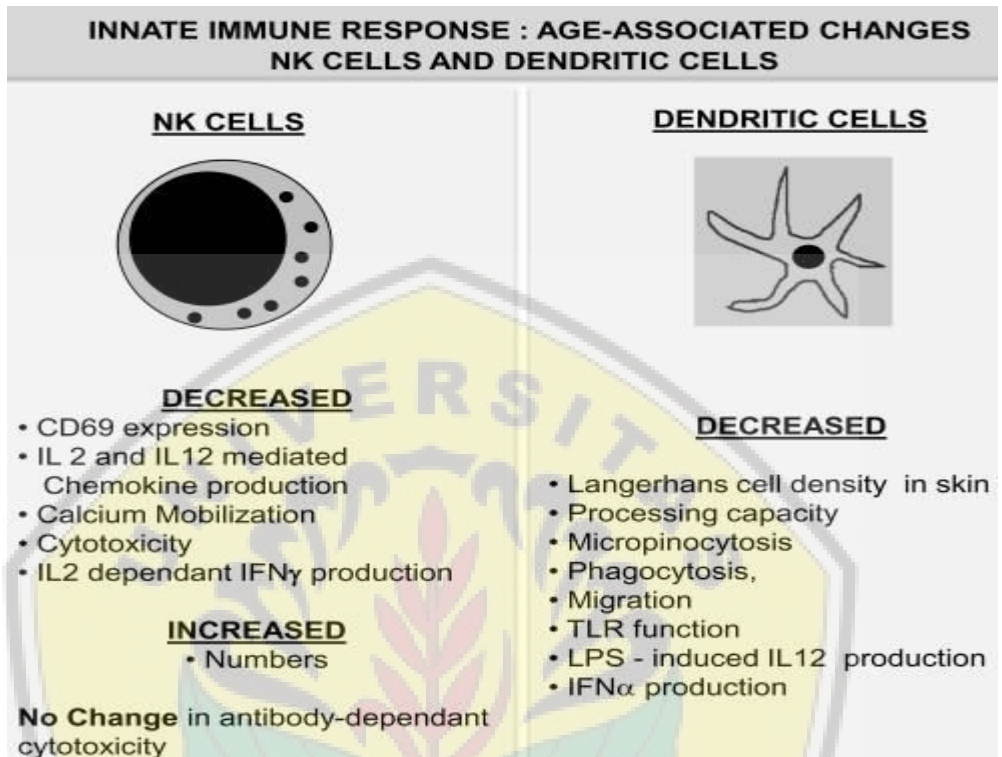
Natural Killer Cell (NKC) adalah sel darah putih sitotoksik non-spesifik yang terlibat dalam pertahanan awal. Dikenal sebagai pitbull sistem kekebalan, mereka mengenali dan menghilangkan berbagai sel yang terinfeksi virus dan sel ganas melalui kontak langsung. Kemampuan mereka untuk membunuh dipandang sebagai penanda penuaan yang sehat, dan aktivitas NKC yang rendah dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan infeksi. Jumlah absolut NKC meningkat seiring bertambahnya usia tetapi kemampuan sitotoksiknya menurun. Perubahan terkait usia dalam fungsi NKC dapat menyebabkan sebagian dari perubahan homeostasis sengk; ada beberapa bukti suplemen sengk meningkatkan fungsi NKC.

Sel NK adalah komponen kunci dari imunitas bawaan yang terlibat tidak hanya dalam eliminasi sel yang terinfeksi virus atau tumor tetapi juga dalam regulasi respon imun dengan memproduksi sitokin dan kemokin yang dapat mengaktifkan komponen seluler lain dari imunitas bawaan dan adaptif.

Lingkungan nonhematopoietik yang menua merupakan kontributor penting bagi kerusakan pematangan dan fungsi sel NK dalam penuaan. Perubahan dalam biologi sel NK yang menyertai penuaan manusia adalah: (i) peningkatan tingkat reaktivasi Mycobacterium tuberculosis laten, resolusi respon inflamasi yang lebih lambat dan (ii) peningkatan insiden infeksi bakteri dan jamur yang disebabkan sebagian karena penurunan fungsi sel NK terkait

NK cell memainkan peran penting di dalam respon imun bawaan. Mereka mengenali dan menghilangkan sel kekurangan molekul MHC kelas I tanpa sensitisasi sebelumnya atau aktivasi oleh sel lain; mereka berperan dalam menjaga bawaan dan respon imun adaptif dengan mengeluarkan berbagai macam sitokin. Dua mekanisme utama ini, sitotoksitas sel dan sekresi sitokin, dilakukan oleh dua subpopulasi utama: CD56dimCD16<sup>+</sup> NK sel, yang benar-benar sel sitotoksik dengan produksi sitokin rendah dan sel CD56brightCD16<sup>-</sup> NK, yang merupakan sel yang kurang terdiferensiasi yang merupakan respon utamanya aktivasi adalah produksi sitokin dan kemokin. Peningkatan jumlah Sel NK pada orang tua tampaknya menjadi hasil dari akumulasi sel dewasa dalam organisme dan sebagai penghasil peningkatan populasi CD56dim. Meskipun demikian, peningkatan sel NK ini tidak terkait dengan peningkatan sitotoksitas global. Bisa jadi peningkatan NK sel ini merupakan mekanisme kompensasi dari sitotoksitas sel yang tampaknya menjadi untuk penurunan sekresi perforin.

Sel NK manusia dapat dibagi lagi menjadi dua populasi berdasarkan kepadatan antigen CD56 permukaan sel. Sebagian besar (sekitar 90%) sel NK mengekspresikan CD56 pada tingkat yang rendah (fenotipe CD56dim), sedangkan subset sel NK yang kecil (sekitar 10%) menunjukkan kepadatan sekitar lima kali lipat lebih besar dari permukaan CD56 (CD56bright). Dalam kondisi normal, paparan IL-2 eksogen menginduksi proliferasi sel CD56bright sepuluh kali lipat lebih besar dibandingkan dengan limfosit CD56dim. Namun, selama penuaan terjadi redistribusi himpunan bagian sel NK yang ditunjukkan oleh penurunan sel CD56 terang dan peningkatan sel CD56-CD16 + NK.



Gambar 6.2 Sel dendrit dan NK pada penuaan (Ponnappan & Ponnappan,2011)

## 6.5 Imunitas Adaptif

Respon imunitas bawaan yang ada sebelum permulaan infeksi dan tidak spesifik untuk patogen tertentu, sedangkan respon imunitas adaptif, komponen respons spesifik terpicu oleh ancaman antigenik yang dikenali. Imunitas adaptif yang diperantarai oleh sel b dan sel t memiliki sensitifitas dan memori yang tinggi. Imunitas bawaan dan adaptif tidak beroperasi secara mandiri, tetapi berfungsi sebagai sistem yang sangat terintegrasi dan kooperatif.

## 6.5.1 Lymphoid progenitors

Hematopoietic stem cells (HSCs) ditemukan terutama di tulang sumsum dan bertanggung jawab untuk memberi suport progenitor myeloid dan limfoid yang diperlukan untuk respon imun. yang adekuat. Seiring bertambahnya usia, kapasitas proliferasi HSC berkurang dan terlihat ada pergeseran ke arah produksi myeloid progenitor. Beberapa mekanisme telah diusulkan, termasuk pemendekan telomer , perubahan epigenetik sekunder untuk penurunan metilasi DNA .

### A. Limfosit B.

Limfosit B berasal dari hematopoietik germinal di sumsum tulang saat sel pro-B berdiferensiasi menjadi sel pra-B dan kemudian sel B setelah penataan ulang gen imunoglobulin. Sel B naif yang mengekspresikan imunoglobulin bermigrasi ke pinggir dan membentuk hubungan untuk pengembangan kekebalan humoral. Limfosit B merupakan mediator penting dari respon antibodi. Sementara efek penurunan bantuan fungsional sel T telah dikaitkan dengan penurunan imunitas humoral seiring bertambahnya usia, cacat intrinsik sel B berkontribusi terhadap penurunan afinitas antibodi dengan usia.

Penelitian pada tikus dan manusia ditemukan bahwa Kadar imunoglobulin serum tidak mengalami perubahan dan antibodi semakin menurun seiring dengan bertambahnya usia. afinitas antibodi ditentukan oleh hipermutasi somatik dan peralihan isotipe, penurunan afinitas antibodi selama penuaan telah dikaitkan dengan peralihan isotipe yang lebih rendah dan penurunan hiper-mutasi somatik. Penurunan terkait usia dalam pematangan afinitas karena reaksi pusat germinal yang berkurang juga berkontribusi pada hilangnya afinitas ini. Ada juga bukti yang menunjukkan pergeseran dalam pemilihan sel B, menghasilkan frekuensi klon auto-reaktif yang lebih tinggi pada orang tua. Selain itu, hasil terbaru tampaknya menunjukkan bahwa perubahan sifat intrinsik sel B pada tikus tua dan manusia lanjut usia juga dapat menyebabkan cacat pada faktor transkripsi E47. Faktor transkripsi E47, yang mengatur imunoglobulin, mengalami downregulasi dalam sel B pada limpa murine selama penuaan, sebagian karena penurunan stabilitas mRNA. Karena target spesifik seperti deaminase sitidin yang diinduksi aktivasi, E47, dan defek dalam rekombinasi imunoglobulin

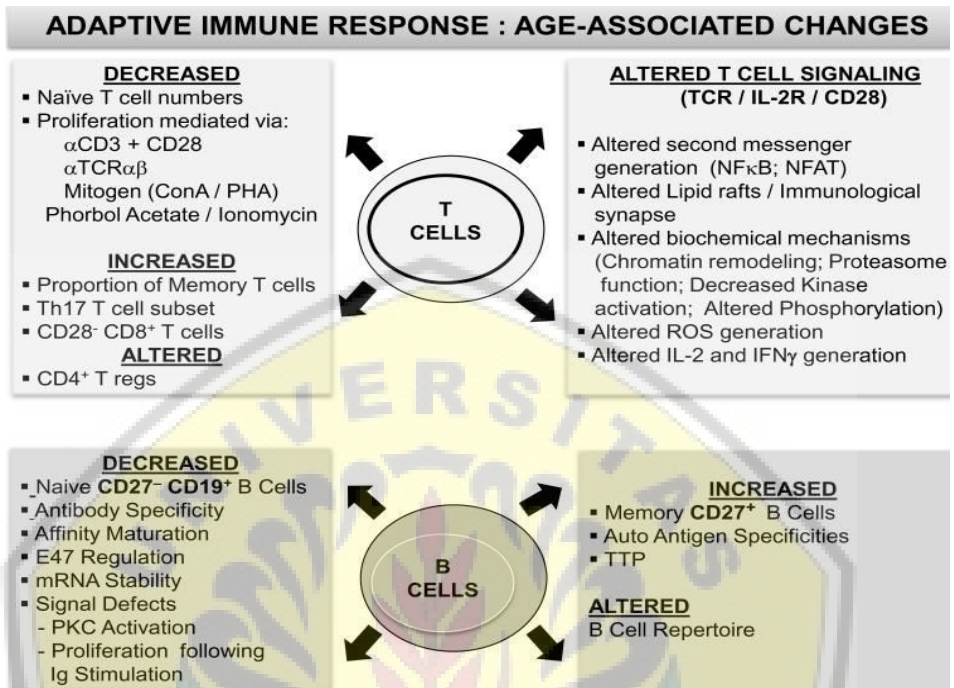
Kompartemen sel B pada orang tua sebagian besar terdiri dari sel B memori yang menjadi antigen. Peningkatan yang tidak

proporsional dalam sel B yang menjadi antigen membatasi ekspansi repertoar baru dan mengarahkannya ke spesifisitas yang sudah ada sebelumnya karena proliferasi homeostatik. Kegagalan apoptosis dari sel B memori disebabkan akumulasi dan kelangsungan hidup jangka panjang dari sel-sel yang menyimpang sehingga terbentuk spesifisitas baru. Ketidakmampuan lansia untuk merespon secara efektif terhadap vaksinasi, berkontribusi pada fenotipe kekebalan yang terganggu, bisa jadi sebagian karena perubahan pada kompartemen sel B.

Keragaman dalam repertoar sel B sangat penting untuk respons imun yang efektif, mengingat bahwa sel B harus menyediakan berbagai Abs spesifik untuk mengenali berbagai Ags yang menantang. Banyak orang lanjut usia diketahui memiliki keragaman terbatas dalam repertoar sel B, berpotensi berkontribusi rentan terhadap penyakit menular, kurang mampu merespons vaksinasi dengan baik dan lebih cenderung memiliki Abs autoreaktif. Sebuah laporan sebelumnya menunjukkan bahwa penuaan dapat menyebabkan perubahan signifikan dalam proses seleksi selama pematangan afinitas sel B, dan juga bahwa repertoar sel B seringkali kurang beragam di usia tua dengan bukti perluasan klonal non-patogen. Hilangnya keragaman ini kemungkinan besar berkorelasi dengan tanggapan vaksin yang buruk terhadap banyak patogen. Dalam hal perubahan terkait usia dalam jumlah sel B, penuaan pada tikus mengurangi jumlah sel B naif dan sel plasma sekaligus meningkatkan populasi sel B memori CD27<sup>+</sup>. Juga, persentase dan jumlah sel B perifer manusia secara signifikan menurun seiring bertambahnya usia, dan meskipun limfopoiesis B aktif sepanjang hidup, ada penurunan produksi sel B di sumsum tulang pada kelompok usia.

Penuaan juga dapat mempengaruhi kualitas Abs dari sel B dan mengakibatkan cacat seperti peningkatan jumlah Abs pengenalan diri dan penggunaan gen variabel miring. Lebih lanjut, Han et al. menunjukkan tingkat sel pembentuk Ab yang jauh lebih tinggi di limpa tikus tua dibandingkan dengan kontrol yang lebih muda. Di sisi lain, penurunan yang signifikan dalam jumlah sel pembentuk-Ab berafinitas tinggi teramati pada limpa tikus tua. Kurangnya pengurangan yang cukup besar dalam jumlah sel plasma limpa IgG1 menunjukkan bahwa kekurangan dalam perpindahan isotop bukanlah penyebab akumulasi sel-sel pembentuk IgM berafinitas rendah di limpa hewan tua. Hebatnya, baik sel plasma afinitas rendah dan tinggi secara signifikan berkurang di sumsum tulang tikus tua. Selain itu, paparan terkait usia terhadap infeksi sitomegalovirus (CMV) kronis dapat menyebabkan perubahan fungsi sel B.





Gambar 6.3 Penuaan pada respon imun adaptif (Ponnappan & Ponnapan,2011)

### B.Limfosit T.

Sebagai mediator imunitas adaptif, sel T menjadi pusat perhatian baik sebagai regulator maupun efektor. Karena peran penting inilah mereka telah menjadi fokus penelitian dalam penuaan kekebalan. Fungsi sel T yang berubah telah menjadi perubahan paling dramatis dan konsisten yang dilaporkan selama penuaan.

Timus lokasi utama perkembangan sel T memainkan peran penting dalam menentukan toleransi diri dan pembatasan MHC. Oleh karena itu, tidak mengherankan jika involusi timus disebut-sebut sebagai pusat dari penuaan kekebalan karena perubahan terkait usia dalam sistem kekebalan,

Penurunan timopoiesis dan involusi timus yang progresif telah dibuktikan sebagai penyebab penurunan sel T naif selama penuaan. Untuk mendukung pengamatan kunci ini, penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian sitokin dan hormon secara sistemik atau transplantasi sumsum tulang meningkatkan aktivitas timus dan sel T naif dengan bertambahnya usia. Selanjutnya, pembedahan yang mengakibatkan ablas

timus atau timektomi mengakibatkan penuaan dini, sejalan dengan kontribusi timus dalam penurunan sel T imun dan naif terkait dengan bertambahnya usia

Sejalan dengan involusi timus, pengurangan jumlah sel T naif terjadi di perifer individu lanjut usia, dan dikaitkan dengan peningkatan jumlah memori yang dialami antigen dan sel T efektor, dengan sedikit atau tidak ada perubahan dalam jumlah absolut dari total T sel. Memori yang meningkat dan sel efektor menyertai penuaan baik dalam subset CD4 dan CD8, dengan jumlah sel pemisah yang lebih besar pada orang tua berkontribusi pada proliferasi basal yang tidak tergantung antigen yang lebih besar. Dalam penelitian tentang sel CD4 + T naif pada tikus, ada peningkatan dukungan untuk pengamatan bahwa, sementara sel T CD4 + yang baru dihasilkan pada hewan tua tidak menunjukkan cacat, peningkatan terkait usia dalam masa hidup sel T CD4 + naif berkontribusi terhadap Homeostasis sel T, juga mendorong defisit fungsional.

Dalam subpopulasi sel T memori yang diperluas adalah subset CD8 + CD28- memiliki telomer yang lebih pendek, yang menunjukkan riwayat replikatif sebelumnya. Hilangnya molekul kostimulatori CD28 pada permukaan sel CD8 + T dengan bertambahnya usia telah diamati secara konsisten, dan sekarang digunakan sebagai prediktor kunci atau indikator prognostik kompetensi imun pada orang tua. Sel CD8 + CD28- T ini juga tampaknya memiliki spesifisitas reseptor untuk antigen cytomegalovirus (CMV), yang mengimplikasikan stimulasi antigenik kronis sebagai dasar kelelahan repertoar pada orang tua.

Peningkatan yang signifikan dalam jumlah sel T memori dan efektor seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan secara bersamaan dalam respons fungsional terhadap antigen baru, yang dibuktikan dengan penurunan respons terhadap vaksinasi . sitokin memodulasi respons imun, telah didalilkan bahwa perubahan dalam induksinya dapat menentukan cacat fungsional dalam kompartemen sel T. Penelitian dari dari tikus tua dan manusia lanjut usia menunjukkan bahwa ada pergeseran profil induksi sitokin ke IL-4 dan IL-10 (profil tipe Th2), dengan peningkatan produksi TGF $\beta$  dan IFN $\gamma$  dalam campuran. Perubahan dalam bias respon sitokin sel T terhadap tipe Th2, bukan tipe Th1 (IL-2, IFN $\gamma$ ), mungkin menjelaskan beberapa penurunan responsivitas terhadap aktivasi tipe Th1 selama penuaan.

## **6.6 Konsekuensi penuaan imunitas tubuh terhadap kondisi klinis lansia**

Populasi lansia sangat rentan terhadap infeksi dan rentan dalam kasus penyakit. Kematian akibat influenza dan pneumonia, misalnya, mewakili penyebab kematian keenam di antara orang-orang yang berusia 65 atau lebih di negara maju, seperti Amerika Serikat. Vaksinasi dapat membantu mengatasi peningkatan risiko kematian akibat infeksi pada orang tua dan khususnya pada penerima transplantasi. Namun, efek perlindungan dari vaksinasi sebagian hilang pada populasi lansia. Penurunan fungsi kekebalan seiring bertambahnya usia secara substansial berkontribusi pada penurunan efektivitas vaksin pada lansia. Dengan demikian, penurunan produksi dan defisiensi fungsional sel T naif yang berkaitan dengan usia menghambat induksi respon imun adaptif terhadap neoantigen. Dalam konteks vaksinasi primer, ini mengarah pada penurunan tingkat respons. Ini secara khusus dapat menghambat keberhasilan vaksin baru, seperti vaksinasi terhadap demam kuning atau rabies. Akumulasi sel T CD28- efektor telah terbukti menyertai gangguan respons terhadap vaksinasi influenza .

Gangguan imunitas terkait usia dapat menjelaskan sebagian bahwa vaksinasi influenza memiliki tingkat perlindungan hanya 56% pada orang lanjut usia. Titer antibodi setelah vaksinasi booster klasik seperti melawan tetanus atau TBC juga lebih rendah pada orang tua dibandingkan pada orang muda , menurun lebih cepat, dan fungsi antibodi yang diproduksi juga berkurang. Strategi vaksinasi yang lebih baik, bahan pembantu baru, dan vaksin baru yang secara khusus menargetkan sistem kekebalan lanjut usia akan membantu mengatasi keterbatasan immunosenescence dan memastikan respons imun yang memadai pada orang lanjut usia.

Dalam konteks transplantasi, sekarang dipahami dengan baik bahwa jalur co-stimulatory allorecognition terganggu pada orang tua . Kedua jalur CD28-CTLA4 dan CD40-CD40L menjadi tidak berfungsi dengan penuaan. Telah ditunjukkan bahwa kadar CD28, CD40, dan CD40L berkurang, sedangkan kadar CTLA-4 meningkat. Ko-stimulasi adalah langkah penting dalam mengaktifkan sel T sepenuhnya dan memiliki kepentingan terpenting dalam transplantasi, karena hal itu diperlukan untuk penolakan dan toleransi.

Stres antigenik kronis bersama dengan latar belakang inflamasi yang tinggi pada orang tua, seperti dijelaskan di atas, juga dapat menyebabkan kerusakan alograft kronis (ditinjau dalam. Sebagai

kesimpulan, pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme dasar disfungsi kekebalan yang terjadi seiring bertambahnya usia akan membantu menunda atau bahkan membalikkan efek merugikan dari immunosenescence, dan dengan demikian memastikan perlindungan yang lebih baik bagi populasi lansia yang rentan dari penyakit, hilangnya kemandirian, dan kematian

## **6.7 Penyebab dan Mekanisme Immune Senescence**

Fenotipe fisiologis kompleks dari penuaan kekebalan yang terwujud selama penuaan organisme adalah hasil dari perubahan kooperatif dan antagonis di berbagai jalur. Seluruh jalur yang mendasari penuaan masih harus digambarkan sepenuhnya. Investigasi mekanisme yang berkontribusi dan / atau mengatur penuaan dapat dikaitkan secara luas dengan involusi timus, stres oksidatif, proteostasis, gesekan telomer, sinyal kerusakan DNA, perubahan epigenetik, peningkatan inflamasi, dan deviasi transkripsi.

### **6.7.1 Involusi timus pada penuaan kekebalan**

Selama penuaan, integritas dan fungsi sistem kekebalan semakin menurun. Penurunan pada imun bawaan dan adaptif ini muncul dari perubahan pada hampir setiap komponen aparatus imun, tetapi perubahan yang dominan, signifikan, dan paling konsisten terwujud dalam kompartemen sel T. Involusi timus yang mendasari dan hilangnya sel T dan populasi kembali yang terjadi dengan peningkatan usia menyumbang penurunan ini.

Pemeliharaan homeostatis sel T perifer tergantung pada pasokan sel yang teratur dan terus menerus dari timus. Timus adalah organ vital tempat sel T berkembang dan disekolahkan secara ekstensif dan indah untuk mengenali antigen sebelum diekspor ke pinggiran. Ekspor sel T ini memastikan bahwa sistem kekebalan yang aktif, efektif, dan fungsional siap dan siap untuk menangkis penyerang. Salah satu ciri timus yang terdokumentasi dengan baik adalah kemampuannya untuk mengalami atrofi cukup awal dalam kehidupan individu. Atrofi ini, yang disebut sebagai "involusi" timus, menghasilkan penurunan keluaran sel T naif karena penurunan perkembangan dan emigrasi, yang pada akhirnya berdampak pada pemeliharaan sel T naif di pinggiran pada subjek lansia.

## 6.7.2 ROS, penuaan, dan disfungsi kekebalan

Metabolisme oksigen sangat penting dalam kehidupan organisme aerobik; Namun, salah satu efek samping yang tidak menyenangkan adalah produksi ROS yang telah terlibat dalam efek merusak mulai dari penyakit kardiovaskular hingga kanker dan penuaan . Teori penuaan radikal bebas menyatakan bahwa proses tunggal yang dapat dimodifikasi oleh faktor genetik dan lingkungan dalam sel, di mana terjadi akumulasi radikal oksigen endogen, dapat menjadi dasar untuk efek merusak yang diamati selama penuaan pada organisme hidup. Peningkatan ROS juga menyebabkan stres oksidatif, yang telah dibuktikan menjadi kekuatan pendorong dari efek-efek yang merusak, termasuk peradangan-penuaan, kondisi peradangan kronis yang menyertai penuaan dalam sistem kekebalan .

ROS melayani fungsi efektor penting dalam metabolisme sel dan memberi sinyal dalam sistem kekebalan mulai dari apoptosis hingga proliferasi sel, modulasi yang menyimpang tampaknya berdampak luas, mempengaruhi pertahanan tubuh. Penuaan sistem kekebalan tampaknya menyertai ketidakseimbangan dalam zat antara oksigen reaktif, yang dapat mengganggu repertoar limfosit, memengaruhi kekebalan bawaan, menyebabkan peradangan kronis, dan menjadi cikal bakal autoimunitas, seperti dijelaskan di bawah ini. Lebih lanjut, mekanisme patologis yang menyertai ketidakseimbangan antara oksigen reaktif tampaknya memiliki dampak yang lebih besar pada mekanisme pengaturan dalam jaringan, lebih banyak selama usia lanjut daripada pada kelompok muda.

Dalam sel imun bawaan, stres / ketidakseimbangan oksidatif ini dapat diamati sebagai kapasitas fagositik yang berubah, karena jalur pensinyalan intraseluler yang berubah, yang memengaruhi kapasitas membunuh patogen Selain itu, perubahan dalam kaskade adhesi sel dan metabolisme ROS yang rusak tampaknya mempengaruhi lebih jauh kapasitas fungsional sel selama penuaan . Demikian pula, defisit yang disebabkan ROS juga terlibat dalam pematangan DC, interaksi sel T-DC, pembentukan sinaps imunologis, pensinyalan intraseluler dalam sel T, dan respons fungsional . Aktivasi pensinyalan sel T bergantung pada pengenalan antigen serumpun dan sinyal kostimulatori, yang mengarah pada diferensiasi menjadi sel efektor dan memori. Banyak parameter aktivasi sel T yang menurun seiring bertambahnya usia juga diturunkan secara signifikan oleh paparan stres oksidatif , menunjukkan bahwa efek merusak dari dua proses penting ini pada respons fungsional sel T memang

sebanding . Faktanya, bukti menunjukkan bahwa perubahan pada tiol intraseluler serta permukaan mungkin penting untuk disfungsi sel T pada penuaan . Mempertimbangkan bahwa aktivasi sel T sangat bergantung pada permulaan peristiwa biokimia yang secara unik bergantung pada mobilisasi  $Ca^{2+}$  dan fosforilasi motif aktivasi imun-tirosin pada modul transduksi sinyal, perubahan dalam ketersediaan kinase atau fosfatase sangat penting.

Stres oksidatif, akibat disequilibrium redoks, telah dibuktikan memainkan peran penting dalam induksi respons sel T yang lebih rendah. Respon yang dimediasi ROS diamati tidak hanya pada penuaan tetapi juga pada kondisi patologis kronis . Hal ini tampaknya kontradiktif dalam menghadapi laporan terbaru yang dengan jelas menguraikan aktivasi sel T setelah keterlibatan reseptor, menjadi tergantung pada redoks. Faktanya, produksi ROS yang cepat dan akut tampaknya diperlukan

### **6.7.3 Peradangan dan paradoks sinyal NFkB dalam penuaan kekebalan**

Salah satu konsekuensi dari pembentukan ROS adalah induksi sitokin proinflamasi yang sia-sia seperti  $TNF\alpha$ , IL-6, dan IL-1 dan peradangan kronis berikutnya , yang dapat menyebabkan autoimunitas. Peradangan kronis tingkat rendah yang menyertai penuaan ini telah dikaitkan dengan sel-sel sistem kekebalan bawaan serta sel-sel non-imun. Dalam kondisi fisiologis, peradangan akut adalah respons spesifik jaringan yang sangat teratur terhadap invasi oleh mikroba atau cedera. Namun, peradangan yang tidak terkontrol berbahaya bagi sel inang yang dapat menyebabkan patologi, termasuk autoimunitas. Oleh karena itu, sel diberkahi dengan mekanisme yang memungkinkan resolusi dari respon yang merugikan tersebut. Sekarang menjadi semakin jelas bahwa mekanisme pengaturan atau cross-talk, yang diperlukan untuk resolusi peradangan, tidak berfungsi selama penuaan. Sementara sejumlah faktor seperti protein-1 yang diaktifkan, faktor-1 yang diinduksi hipoksia, reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR), NFkB, dan perantara pensinyalan seperti p38-MAPK (mitogen activated protein kinase) telah terlibat dalam persilangan. yang menghasilkan peradangan,

## 6.7.4 Atrisi Telomer

Telomer terletak di ujung kromosom linier, dibentuk oleh nukleoprotein yang terdiri dari pengulangan tandem pendek dari heksanukleotida (TTAGGG) dan protein terkait yang melindungi ujung kromosom pada eukariota. Panjang telomer memendek dengan setiap pembelahan sel. Penelitian telah menunjukkan bahwa panjang telomer berkorelasi terbalik dengan usia dan terjadi pada penuaan in vitro dan in vivo. Pemendekan telomer telah dibuktikan dalam berbagai tipe sel, termasuk sel induk hematopoietik, limfosit, keratinosit, sel epitel, sel endotel, dan fibroblas manusia dalam kultur. Salah satu mekanisme yang menggantikan kehilangan telomer dalam sel ganas dan sel germinal telah dikaitkan dengan telomerase, enzim ribonuklear yang dapat menghasilkan telomer berdasarkan template RNA (TERC) dan reverse transcriptase (TERT). Sementara sebagian besar sel somatik pada manusia tidak mengekspresikan aktivitas telomerase, aktivitas telomerase dalam sel imun diinduksi saat aktivasi.

Salah satu mekanisme yang didalilkan di mana ketidakstabilan genom di telomere mendorong penuaan adalah melalui aktivasi kerusakan DNA secara terus menerus. Tikus yang kekurangan TERC memiliki telomer yang tidak berfungsi dan menunjukkan penuaan dini. Fenotipe penuaan dini ini dibalik pada tikus yang kekurangan telomer karena kurangnya 5'-3' exonuclease 1. Jadi, telomer, TERC, dan TERT semuanya saling berhubungan dengan penuaan dan penuaan seluler.

## 6.7.5 Autophagy, penuaan, dan respons imun

Autophagy adalah proses katabolik seluler yang dimediasi lisosom yang memediasi kerusakan massal atau pergantian protein, organel, dan komponen lain dari sitoplasma berumur panjang untuk mempertahankan metabolisme selama kelaparan dan stres metabolik. Dalam sel mamalia, tiga jalur autofagi yang berbeda telah dijelaskan, terutama berdasarkan cara bahan intraseluler yang ditargetkan untuk degradasi dikirim ke lisosom. Ini adalah macroautophagy, microautophagy, dan chaperone-mediated autophagy (CMA). Dalam sel mamalia, mikroautofagi adalah yang paling sedikit dikarakterisasi dari tiga bentuk.

Dalam makroautofagi, struktur membran ganda subseluler yang disebut autofagosom dibentuk untuk menyita konstituen sitoplasma yang ditargetkan untuk degradasi dan diangkut ke lisosom untuk

degradasi. Jenis autophagy ini dapat diinduksi dalam kondisi stres. Dalam mikroautofagi, bahan yang ditargetkan untuk degradasi diasingkan dan dikirim ke lisosom melalui invaginasi langsung dari membran lisosom. CMA, di sisi lain, sangat selektif dan terbatas pada protein yang memiliki motif sekuens seperti KFERQ. Protein pendamping spesifik, heat shock protein serumpun 70, dan cochaperone-nya terikat pada motif penta-peptida yang mengekspresikan protein dan diangkut ke permukaan lisosom, di mana mereka mengikat protein membran terkait lisosom tipe 2A (LAMP2A). Dengan bantuan pendamping lisosom lainnya, protein ini secara individual diangkut ke dalam lisosom untuk degradasi.

Penurunan tingkat LAMP2A telah dikaitkan dengan penurunan CMA seiring bertambahnya usia. LAMP2A, selain memfasilitasi transfer protein melintasi membran lisosom ke dalam lumen untuk degradasi, juga diperlukan untuk pematangan autofagosom dan fusi mereka dengan lisosom. Akhirnya, disregulasi terkait usia di makroautofagi juga telah dikaitkan dengan perubahan regulasi hormonal.

Kerusakan autofagi telah terbukti mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan penuaan dini. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa anggota keluarga autophagy adalah penekan kekebalan bawaan dan bahwa pensinyalan NF $\kappa$ B dapat menghambat autophagy. Tidak adanya hasil autofagi dalam amplifikasi ROS-dependent dari RIG-I like receptor signaling. Gen terkait autofagi (Atg) 5 - / - sel menunjukkan peningkatan sinyal reseptor mirip gen yang diinduksi asam retinoat, peningkatan sekresi IFN, dan resistensi terhadap infeksi oleh virus stomatitis vesikuler, yang semuanya telah dikaitkan dengan mitokondria disfungsi terkait ROS di Atg5 - / - sel. Selain itu, karena keterlibatan yang signifikan dari anggota autofagi telah dibuktikan dalam presentasi antigen melalui jalur MHC-II, serta selama presentasi silang, setiap perubahan atau kerusakan pada autofagi kemungkinan akan berdampak pada fungsi kekebalan adaptif. Bukti dari tikus Atg5 - / - menunjukkan bahwa perkembangan sel CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> T terganggu. Selanjutnya, tidak hanya terjadi penurunan jumlah sel T, tetapi proliferasinya juga dipengaruhi secara signifikan pada tikus ini. Studi ini menggarisbawahi pentingnya autofagi dalam perkembangan sel T dan respons fungsional. Studi juga menunjukkan bahwa selama kelaparan, sel-sel terpolarisasi Th2 mengakumulasi peningkatan jumlah autofagosom yang mengakibatkan kematian, sedangkan sel T CD4 terpolarisasi Th1 dilindungi dari kematian.



## 6.7.6 Aktivitas chaperones dan penuaan kekebalan

Molekul chaperones adalah kelas protein yang dilestarikan secara evolusioner yang melindungi dari kesalahan lipatan dan degradasi protein di dalam sel. Sebagai penjaga proteostasis dalam sel, mereka memenuhi peran penting selama kondisi yang menuntut banyak, seperti penghinaan terhadap lingkungan, ketika produksinya diatur secara signifikan. Protein ini, sering disebut sebagai stres atau HSP, semakin diidentifikasi sebagai pemain kunci dalam fenotipe penuaan, pada berbagai spesies. HSPs adalah target dari faktor kejutan panas dan ekspresi serta fungsinya mempengaruhi berbagai aktivitas dalam sel-sel sistem kekebalan, dari pensinyalan hingga presentasi antigen. Mengingat berbagai aktivitas mereka, ekspresi paksa HSP telah menunjukkan peningkatan masa hidup dan penurunan proteotoksitas dalam kondisi kelebihan beban pendamping di beberapa organisme model.

HSPs, sebagai sensor stres ekstrinsik dan intrinsik, jelas penting untuk ketahanan stres. Dengan bertambahnya usia, ketika kemampuan seseorang untuk melawan stres memburuk, HSP sangat terpengaruh. Faktanya, umur telah berkorelasi positif dengan ketahanan stres dan dengan demikian ekspresi HSP dan aktivitas fungsional. Dalam sistem kekebalan, pendamping molekuler telah dilaporkan berpartisipasi dalam transduksi sinyal, pembentukan dan presentasi antigen, dan pematangan APC. Berdasarkan kemampuannya untuk mengikat molekul protein dan nonprotein, HSP berperan penting dalam mengantarkan ligan antigen dan ligan TLR di dalam sel.

## 6.7.7 Epigenetics dalam penuaan kekebalan

Perubahan epigenetik seperti metilasi DNA dan asetilasi histon tampaknya terakumulasi seiring bertambahnya usia dan secara jelas memengaruhi fungsi kekebalan yang sering kali berkontribusi pada efek samping yang tidak diinginkan seperti risiko imunitas otomatis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa perubahan epigenetik mungkin merupakan penentu penting dari penuaan organisme dan seluler. Sementara penelitian telah menunjukkan akumulasi perubahan epigenetik dengan bertambahnya usia, total genomik-metilasi telah ditemukan menurun pada berbagai organisme dan tampaknya berbanding terbalik dengan rentang hidup maksimum. Metilasi elemen berulang, terutama dalam urutan Alu, menurun selama penuaan. Penurunan metilasi global selama penuaan telah dikaitkan dengan penurunan aktivitas DNA (cytosine-5 -) - methyltransferase 1 seiring bertambahnya usia.

Bukti yang berkembang juga mendukung premis disregulasi epigenetik sebagai mekanisme yang mendasari peningkatan manifestasi autoimun, bersama dengan insiden neoplasia yang lebih besar pada orang tua. Hiper-metilasi promotor gen penekan tumor seperti RB, p16, dan faktor terkait wnt, serta DNA yang menyimpang (cytosine-5 -) -aktivitas methyltransferase 1, tampaknya menghubungkan penuaan dan kanker. Studi terbaru tentang mikro-RNA (miRNA) mengimplikasikan modifikasi epigenetik sebagai pusat perubahan umur yang diinduksi miRNA .

## **6.7.8 Kerusakan DNA, ketidakstabilan genom, dan penuaan kekebalan**

Kerusakan DNA terakumulasi seiring bertambahnya usia, menyebabkan ketidakstabilan genom dan berkontribusi pada fenotipe disregulasi yang menyertai penuaan. Efek gabungan dari perubahan karena kerusakan DNA yang mempengaruhi urutan itu sendiri dan perubahan epigenetik yang menyertainya dalam struktur kromatin jelas mempengaruhi fungsi seluler dan mungkin mendasari penurunan fungsional terkait usia . Studi sindrom progeroid manusia dan model tikus yang memiliki cacat pada jalur perbaikan DNA telah memberikan wawasan untuk memahami peran jalur kerusakan DNA. Tikus yang direkayasa untuk cacat pada gen DNA damage response (DDR) menunjukkan fenotipe penuaan dini yang sebanding dengan yang diamati pada pasangan tikus biasa yang menua . Karena ketahanan stres dan umur panjang terkait erat, mekanisme untuk melawan DDR mungkin memberikan peluang untuk intervensi. Karena perbaikan kerusakan DNA terlibat dalam penyusunan ulang genom selama pengembangan sistem kekebalan, setiap cacat pada DDR akan menyebabkan defisiensi imun .

Sistem model tikus dari sindrom progeroid pada hewan Nijmegen breakage syndrome (NBS1), menunjukkan defisiensi imun dan peningkatan risiko onset kanker seiring bertambahnya usia . Sel dari tikus NBS1 ini memanifestasikan cacat dalam perbaikan kerusakan untai ganda dan mengaktifkan jalur pemeriksaan kerusakan DNA utama kinase. Selain itu, pasien dengan NBS rentan terhadap infeksi karena mengalami kecacatan DNA dan mengalami gangguan kekebalan. Dengan demikian, cacat DDR berdampak buruk pada fungsi kekebalan . Selain itu, banyak kanker yang timbul dalam kondisi progeroid telah dibuktikan sebagai limfoma atau leukemia yang berasal dari sel B dan T, yang dapat diakibatkan oleh gangguan rekombinasi V (D) J . Dengan demikian, cacat pada DDR mungkin menjadi kekuatan pendorong dalam penuaan

kekebalan selama penuaan. Memahami detail tentang bagaimana protein DDR diatur dalam sistem kekebalan akan memberi kita pemahaman fungsi DDR untuk menunda dan mengelola kerusakan fungsional sistem kekebalan selama penuaan.

## 6.8 Rangkuman

Perubahan seluler yang terjadi pada sistem kekebalan yang menua dan peristiwa molekuler yang mendasari perubahan tersebut. Oleh karena itu, bukan tidak mungkin untuk mengharapkan bahwa informasi ini akan terus diterjemahkan ke dalam terapi untuk meremajakan sistem kekebalan yang menua.

Immunosenescence adalah proses kompleks yang mempengaruhi sistem kekebalan secara keseluruhan dan mencerminkan kemampuan organisme untuk merespons secara memadai untuk patogen. disfungsi multilevel yang menyebabkan kelemahan yang mempengaruhi individu pada tingkat yang berbeda. Akibatnya, kerentanan terhadap infeksi, penurunan respons terhadap vaksinasi dan kelemahan menanggapi antigen baru pada lansia meningkat. Selain itu, orang tua cenderung menunjukkan gejala kronis keadaan inflamasi tingkat rendah yang telah terlibat dalam patogenesis banyak penyakit terkait usia (aterosklerosis, Penyakit Alzheimer, osteoporosis, diabetes). Juga peningkatan prevalensi kanker telah dikaitkan dengan usia lanjut gangguan fungsi pengawasan kekebalan. Namun, beberapa individu sampai pada usia lanjut tanpa satupun masalah kesehatan utama, disebut sebagai penuaan yang sehat. Kebal terhadap disfungsi sistem tampaknya mungkin karena faktor genetik dan lingkungan

## 6.9 Diskusi

Dalam kondisi wabah maka salah satu pencegahan sekunder akan dilakukan vaksinasi, bagaimana efektivitas vaksinasi pada lansia?

Bagaimana kaitan antara imunitas dan influenza yang berulang pada suatu komunitas

## 6.10 Daftar Pustaka

1. Ponnappan, S. , & Ponnappan, U. (2011). Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxidants & redox signaling*, 14(8), 1551–1585. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3228>
2. Montecino-Rodriguez, E. , Berent-Maoz, B. , & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 958–965. <https://doi.org/10.1172/JCI64096>
3. Oh, S. J. , Lee, J. K. , & Shin, O. S. (2019). Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune network*, 19(6), e37. <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e37>
4. Justiz Vaillant AA, Jan A. Physiology, Immune Response. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
5. **Nigam Y, Knight J** (2017) Anatomy and physiology of ageing 9: the immune system. *Nursing Times* [online]; 113: 10, 42-45.

## 6.11 Latihan Soal Soal

1. Jelaskan proses terjadinya autoimun menurut teori autoimunitas
2. Jelaskan teori deregulasi
3. Apa fungsi dari TLR dan apa fungsinya saat penuaan
4. Jelaskan fungsi dari TLR5
5. Jelaskan fungsi makrofag dan perubahan makrofag pada penuaan
6. Jelaskan fungsi sel dendrit dan apa yang terjadi saat penuaan
7. Apa dampak penuaan terhadap neutrofil
8. Jelaskan tentang sel Limfosit B

## DAFTAR PUSTAKA

- Aitken RJ, Curry BJ. Redox regulation of human sperm function: from the physiological control of sperm capacitation to the etiology of infertility and DNA damage in the germ line. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(3):367–81. doi: 10.1089/ars.2010.3186.
- Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):303–19. doi: 10.1016/j.beem.2010.11.004
- Aryal,S.,(2018). Nucleus- Definition, Structure, Functions and Diagram. <https://microbenotes.com/nucleus-structure-and-functions/> diakses 2 Desember 2020
- Barbosa, M. C., Grosso, R. A., & Fader, C. M. (2019). Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Frontiers/ in endocrinology*, 9, 790. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00790>
- Bhasin S, Gagliano-Jucá T, Huang G, et al. Age-Related Changes in the Male Reproductive System. [Updated 2018 Dec 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. , editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc. ; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278998/>
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):465-93. doi: 10.1210/er.2009-0006. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19589949
- Carmona-Gutierrez, D., Hughes, A. L., Madeo, F., & Ruckenstein, C. (2016). The crucial impact of lysosomes in aging and longevity. *Ageing research reviews*, 32, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.009>
- Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Lysosomes. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/>
- Dakouane M, Albert M, Bergère M, Sabbagh C, Brayotel F, Vialard F, Lombroso R, Bicchieray L, Selva J. Influence du vieillissement sur la spermatogenèse: évaluation histologique, risque chromosomique et apoptose des spermatozoïdes [Aging and spermatogenesis: an histologic, cytogenetic and apoptosis study]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Sep;33(9):659-64. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2005.07.014. PMID: 16126445.
- de Lamirande E, Lamothe G. Reactive oxygen-induced reactive oxygen formation during human sperm capacitation. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(4):502–10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.004

- DiLoreto, R. , & Murphy, C. T. (2015). The cell biology of aging. *Molecular biology of the cell*, 26(25), 4524–4531. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-06-1084>
- Farage, M. A. , Miller, K. W. , Elsner, P. , & Maibach, H. I. (2013). Characteristics of the Aging Skin. *Advances in wound care*, 2(1), 5–10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>
- Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. <https://microbenotes.com/translation-protein-synthesis/>, diakses 2 Desember 2020
- J. Käs, H. Strey, J. X. Tang, D. Finger, R. Ezzell, E. Sackmann, P. A. Janmey: F-Actin, a Model Polymer for Semiflexible Chains in Dilute, Semidilute, and Liquid Crystalline Solutions. In: *Biophys. J.* 70:609-625 (1996).
- Jakiel, G., Makara-Studzińska, M., Ciebiera, M., & Słabuszewska-Józwiak, A. (2015). Andropause - state of the art 2015 and review of selected aspects. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 14(1), 1–6. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.49998>
- Jin K(2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging and disease*. (2)72 -74
- Justiz Vaillant AA, Jan A. Physiology, Immune Response. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
- Kenyon, C. J (2010). The Genetic of Aging. *Nature* 464(7288):504-512
- Bartke A, Darcy J. GH and ageing: Pitfalls and new insights. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Feb;31(1):113-125. doi: 10.1016/j.beem.2017.02.005. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28477727; PMCID: PMC5424628
- Koksal IT, et al. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility. *Asian J Androl.* 2003;5(2):95–9
- Kruglikov, Ilja L. and Scherer, Philipp E. ‘Skin Aging as a Mechanical Phenomenon: The Main Weak Links’. 1 Jan. 2018 : 291 – 307.
- Kular, J. K., Basu, S., & Sharma, R. I. (2014). The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *Journal of tissue engineering*, 5, 2041731414557112. <https://doi.org/10.1177/2041731414557112>
- Lammerding J. (2011). Mechanics of the nucleus. *Comprehensive Physiology*, 1(2), 783–807. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100038>
- Mercado-Sáenz, Silvia, Ruiz-Gómez, Miguel J., Morales-Moreno, Francisco, & Martínez-Morillo, Manuel. (2010). Cellular aging: theories

and technological influence. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 53(6), 1319-1332. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132010000600008>

Michael J. Blair, Jake D. Jones, Alan E. Woessner, and Kyle P. Quinn. *Advances in Wound Care*. Mar 2020. 127-143. <http://doi.org/10.1089/wound.2019.1021>

Mokobi,F.,(2020) Translation (Protein Synthesis)- Definition, Enzymes and Steps

Montecino-Rodriguez, E. , Berent-Maoz, B. , & Dorshkind, K. (2013). Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 958–965. <https://doi.org/10.1172/JCI64096>

Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013;19:67–83. doi: 10.1093/humupd/dms043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

**Nigam Y, Knight J** (2017) Anatomy and physiology of ageing 9: the immune system. *Nursing Times* [online]; 113: 10, 42-45.

Oh, S. J. , Lee, J. K. , & Shin, O. S. (2019). Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune network*, 19(6), e37. <https://doi.org/10.4110/in.2019.19.e37>

Park, D. C. , & Yeo, S. G. (2013). *Aging. Korean journal of audiology*, 17(2), 39–44. <https://doi.org/10.7874/kja.2013.17.2.39>

Peter J. Snyder, Effects of Age on Testicular Function and Consequences of Testosterone Treatment, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 6, 1 June 2001, Pages 2369–2372, <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7602>

Ponnappan, S. , & Ponnappan, U. (2011). Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxidants & redox signaling*, 14(8), 1551–1585. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3228>

Rajfer J. (2012). The aging penis: what is it trying to tell us?. *Translational andrology and urology*, 1(1), 58–60. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2011.12.01>

Robert Sullivan, Roger Mieusset, The human epididymis: its function in sperm maturation, *Human Reproduction Update*, Volume 22, Issue 5, September/October 2016, Pages 574–587, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw015>

Scaffidi, P., Gordon, L.C., & Misteli, T. (2005). The Cell Nucleus and Aging: Tantalizing Clues and Hopeful Promises. *PLoS Biology*, 3.

Shirasuna, K., Iwata, H. Effect of aging on the female reproductive function. *Contracept Reprod Med* **2**, 23 (2017).

<https://doi.org/10.1186/s40834-017-0050-9>

Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular cell*, *61*(5), 654–666.

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>

Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. [Updated 2012 Jan 30]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>

Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. [Updated 2012 Jan 30]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>

Zhang, S. , & Duan, E. (2018). Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell transplantation*, *27*(5), 729–738. <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>





## Daftar Istilah

AFC : Antral Follicle Count, adalah kantung kecil berisi cairan yang merupakan telur yang belum matang. Folikel dapat dilihat, diukur dan dihitung pada Siklus Hari 2, 3, dan 5 dengan menggunakan USG. Jumlah folikel antral bervariasi dari bulan ke bulan

AMH : anti-mullerian hormone, hormon glikoprotein yang secara struktural terkait dengan inhibin dan aktivin dari transformasi superfamili beta faktor pertumbuhan, yang mempunyai peran dalam diferensiasi pertumbuhan dan folliculogenesis

Androgenik : istilah generik untuk senyawa alami atau sintetis hormon steroid yang merangsang atau mengontrol perkembangan dan pemeliharaan karakteristik pria dengan mengikat reseptor androgen untuk mendukung aktivitas organ seks dan pertumbuhan karakteristik seks sekunder pria.

Angiogenesis : proses fisiologis pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh yang sudah ada sebelumnya dengan proses bertunas dan membelah, terbentuk pada tahap awal vaskulogenesis.

Antioksidan : merupakan molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain.

AP1, Activator protein 1: adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk sitokin, faktor pertumbuhan, stres, dan infeksi bakteri dan virus. Memiliki fungsi untuk mengontrol sejumlah proses seluler termasuk diferensiasi, proliferasi, dan

Apoptosis : adalah bentuk kematian sel terprogram yang terjadi pada organisme multiseluler dimana proses biokimia menyebabkan perubahan karakteristik sel (morfologi) dan kematian. Perubahan ini termasuk blebbing, penyusutan sel, fragmentasi nukleus, kondensasi kromatin, fragmentasi DNA kromosom, dan peluruhan mRNA global

APC, antigen-presenting cell : sebuah sel yang menampilkan antigen yang dikomplekskan dengan major histocompatibility complexes (MHCs) pada permukaannya; proses ini dikenal sebagai presentasi antigen

ART, Assisted reproductive technology : Prosedur medis untuk mengobati infertil atau ketidaksuburan

Arteriosklerosis : adalah pengerasan pembuluh darah arteri akibat penumpukan plak di dinding arteri

Aspermia : kondisi di mana seseorang tidak bisa mengeluarkan air mani dan sperma ketika ejakulasi

Azoospermia : Kondisi tidak ada sperma pada air mani

Catagen : Fase peralihan sebelum fase istirahat pada proses pertumbuhan rambut

CMA, Chaperone-mediated autophagy mengacu pada seleksi protein sitosol larut yang bergantung pada pendamping yang kemudian ditargetkan ke lisosom dan langsung ditranslokasi melintasi membran lisosom untuk degradasi

DAF16 : ortolog dari keluarga faktor transkripsi FOXO pada nematoda *Caenorhabditis elegans* yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan gen yang terlibat dalam umur panjang, lipogenesis, kelangsungan hidup akibat sengatan panas dan respons terhadap stres oksidatif.

DAMPs, Damage-associated molecular patterns : molekul endogen berbahaya yang dilepaskan dari sel yang rusak atau sekarat dan mengaktifkan sistem kekebalan bawaan

DE, Disfungsi ereksi : Ketidakmampuan memertahankan ereksi

DECO, decreasing oxygen consumption hormone or "death hormone

DFI, DNA fragmentation index adalah sebagai indikator penting dalam mengevaluasi kualitas semen dengan mendeteksi potensi kerusakan materi genetik sperma dengan mencerminkan integritas dan kerusakan DNA

DNA , Asam deoksiribonukleat adalah molekul yang terdiri dari dua rantai polinukleotida yang melilit satu sama lain untuk membentuk heliks ganda yang membawa instruksi genetik untuk perkembangan, fungsi, pertumbuhan dan reproduksi semua organisme.

Ejakulasi adalah pengeluaran air mani dari dalam tubuh

Enzim creb : enzim yang berperan pada siklus kreb

Enzim lipolitik : Sekelompok hidrolase yang memiliki fungsi penting

Epigenetik : studi tentang bagaimana perilaku dan lingkungan dapat menyebabkan perubahan yang memengaruhi cara kerja gen . Perubahan epigenetik bersifat reversibel dan tidak mengubah urutan DNA , tetapi dapat mengubah cara tubuh membaca urutan DNA.

Eritema adalah kondisi munculnya bercak kemerahan pada kulit yang disebabkan oleh pelebaran pembuluh darah di bawah kulit  
JNK, c-Jun N-terminal kinases adalah kinase yang mengikat dan memfosforilasi c-Jun pada Ser-63 dan Ser-73 dalam domain aktivasi transkripsi.

ERK, rantai protein dalam sel yang mengkomunikasikan sinyal dari reseptor di permukaan sel ke DNA di dalam inti sel.

Estradiol : adalah steroid, estrogen, dan hormon seks utama wanita. Hormon ini dinamakan dan penting dalam pengaturan siklus estrus dan siklus menstruasi pada siklus reproduksi wanita

Estrone : salah satu dari tiga estrogen endogen utama yang dikenal dengan estrogen lemah

Folikulogenesis : Pembentukan folikel baru

Fosforilasi oksidatif : suatu lintasan metabolisme dengan penggunaan energi yang dilepaskan oleh oksidasi nutrien untuk menghasilkan ATP, dan mereduksi gas oksigen menjadi air

FOXO : subkelompok dari keluarga faktor transkripsi Forkhead yang dicirikan oleh domain pengikat DNA yang dilestarikan ('Forkhead box', atau FOX) dan terdiri dari lebih dari 100 anggota pada manusia, diklasifikasikan dari FOXA ke FOXR berdasarkan kesamaan urutan.

Homeostasis : setiap proses yang mengatur diri sendiri di mana sistem biologis cenderung untuk menjaga stabilitas sambil menyesuaikan dengan kondisi yang optimal untuk kelangsungan hidup.

Gerontologi : studi tentang penuaan dan orang dewasa yang lebih tua

GnRH, Gonadotropin-releasing hormone

Gonadotropin hormone pelepas yang bertanggung jawab untuk pelepasan follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH) dari hipofisis anterior.

Growth Hormon : hormon peptida yang merangsang pertumbuhan, reproduksi sel, dan regenerasi sel pada manusia dan hewan .

HFSC, hair follicle stem cell

Hiperplasia : Peningkatan jumlah sel pada organ tertentu akibat mitosis

Histomorfometri : suatu metode pengukuran sel atau jaringan untuk mempelajari perubahan bentuk dan aktifitas dari sel melalui pengukuran volume, ketebalan, panjang, dan lebar suatu sel atau jaringan

HLA DR : adalah reseptor permukaan sel MHC (major histocompatibility complex) kelas II yang dikodekan oleh kompleks antigen leukosit manusia

Hot flushes : perasaan panas dan kemerahan pada tubuh akibat perubahan level hormon yang merupakan ciri menopause

**HSF1** : protein yang pada manusia dikodekan oleh gen HSF1. Yang merupakan mediator utama respons transkripsi terhadap stres proteotoksik dengan peran penting dalam regulasi non-stres seperti perkembangan dan metabolisme.

**IGF1**, Insulin-like growth factor 1 hormon yang struktur molekulnya mirip dengan insulin yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan masa kanak-kanak, dan memiliki efek anabolik pada orang dewasa

**IL6**, interleukin yang bertindak sebagai sitokin pro-inflamasi dan miokin anti-inflamasi

**Inhibin** : hormon yang disekresikan oleh gonad (oleh sel Sertoli pada pria dan sel granulosa pada wanita) dan yang menghambat produksi hormon perangsang folikel (FSH) oleh kelenjar pituitari.

**Imunoglobulin** : Molekul glikoprotein yang diproduksi oleh plasma sel  
**IVF**, In vitro fertilization : Proses fertilisasi mempertemukan sel sperma dan sel telur di luar tubuh secara in vitro

**Katalase** : enzim yang mengkatalisis reaksi di mana hidrogen peroksida diurai menjadi air dan oksigen

**Kelenjar Apokrin** : kelenjar keringat yang mengeluarkan zat secara tidak langsung ke permukaan kulit eksternal dan mengandung lemak

**Kelenjar ekrin** : kelenjar keringat yang mengandung air dan garam

**Kerusakan oksidatif** : Kerusakan akibat radikal bebas

**LAMP2A**, Lysosome-associated membrane protein 2 : adalah salah satu glikoprotein membran terkait lisosom. Protein yang dikodekan oleh gen ini adalah anggota keluarga glikoprotein membran.

**Ligamentum** : jaringan berbentuk pita yang tersusun dari serabut-serabut liat yang mengikat tulang satu dengan tulang lain pada sendi.

**Lipid hydroperoxides** : adalah salah satu degradasi jaringan lipid akibat reaksi dengan radikal bebas

**Lipofucin** : pigmen fluoresen yang terakumulasi seiring bertambahnya usia di kompartemen lisosom sel post mitotik di beberapa jaringan, seperti neuron dan jantung

**LOH**, Late-onset hypogonadism menurunnya level testosteron sebagai efek dari penuaan dikenal dengan andropouse

**LOX**, Lysyl oxidase adalah kofaktor tembaga dan lisil-tirosil yang mengandung amina oksidase yang telah diketahui berperan penting dalam katalisis ikatan silang turunan lisin dalam protein matriks ekstraseluler (ECM) di dermis.

**Malondealdehide** : Senyawa organik yang bersifat reaktif yang digunakan sebagai penanda adanya paparan radikal bebas

MCP1 , Monocyte chemoattractant protein 1 adalah salah satu jenis sitokin

Melanosit : Sel penghasil melanin

Metilasi DNA: penambahan gugus metil pada atom C nomor 5 dari cincin pirimidina sitosina atau nitrogen nomor 6 dari cincin purina adenina sebagai bagian dari molekul DNA.

MHC, major histocompatibility complex : adalah lokus besar pada DNA vertebrata yang mengandung sekumpulan gen polimorfik yang terkait erat yang mengkode protein permukaan sel yang penting untuk sistem kekebalan adaptif

MMP1, Matrix metalloproteinase-1 adalah enzim yang pada manusia dikodekan oleh gen MMP1

Neuroendokrin adalah perpaduan antara sistem saraf dan sistem endokrin

Neurofibril adalah S

Neuropeptida adalah protein kecil yang diproduksi oleh neuron yang bekerja pada reseptor berpasangan protein G dan bertanggung jawab atas modulasi transmisi sinaptik yang awet lambat dan tahan lama.

NMF, natural moisturizing factor adalah kumpulan humektan alami di dalam lapisan atas kulit yang melindungi kulit dan menjaganya tetap lembab, sehat, dan halus

NO, Nitrous oxide merupakan salah satu oksidan kuat

Ovarektomi adalah proses pembedahan ovarium

Par 4, prostate apoptosis response-4 pengkodean gen manusia untuk protein penekan tumor yang menginduksi apoptosis dalam sel kanker, tetapi tidak pada sel normal

Perimenopause adalah periode transisi antara periode mensturasi dan menopause

Photoaging, penuaan dini pada kulit yang disebabkan oleh paparan berulang terhadap radiasi ultraviolet (UV), terutama dari matahari, tetapi juga dari sumber UV buatan

Papilla adalah Salah satu tonjolan kecil tertentu yang berkaitan dengan indera peraba, perasa, dan penciuman

Pleksus adalah jalinan atau anyaman antar struktur

POF, Premature ovarian failure

PQM1, salah satu faktor transkripsi yang berperan pada proses penuaan dan metabolisme

Protein heat shock : keluarga protein yang diproduksi oleh sel sebagai respons terhadap paparan kondisi stres. Stress yang dimaksud adalah sengatan panas, paparan dingin, sinar UV dan selama penyembuhan luka atau jaringan

Proteomik adalah studi protein skala besar

Psikososial adalah relasi yang dinamis antara aspek psikologis dan sosial seseorang.

RAPGEF3, Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor 3 adalah gen pengkode protein

RNA, Ribonucleic acid adalah molekul polimer yang penting dalam berbagai peran biologis dalam pengkodean, penguraian kode, pengaturan, dan ekspresi gen

ROS, Reactive oxygen species adalah molekul kimia yang sangat reaktif yang terbentuk karena akseptabilitas elektron  $O_2$

SHBG, Sex hormone binding globulin adalah glycoprotein yang mengikat androgen dan estrogen

Sistem proteolitik adalah sistem pemecahan protein menjadi polipeptida atau asam amino yang lebih kecil

Sistem redoks adalah reaksi kimia antara dua zat di mana satu zat teroksidasi dan zat lainnya tereduksi

SKN1 adalah salah satu jenis faktor transkripsi yang berperan pada proses penuaan

SOD, Superoxide dismutase adalah alah satu jenis antioksidan

TGF $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$  adalah sitokin multifungsi yang termasuk dalam superfamili faktor pertumbuhan transformasi yang diproduksi oleh sel darah putih.

TLR, Toll-like receptors adalah kelas protein yang memainkan peran kunci dalam sistem kekebalan bawaan

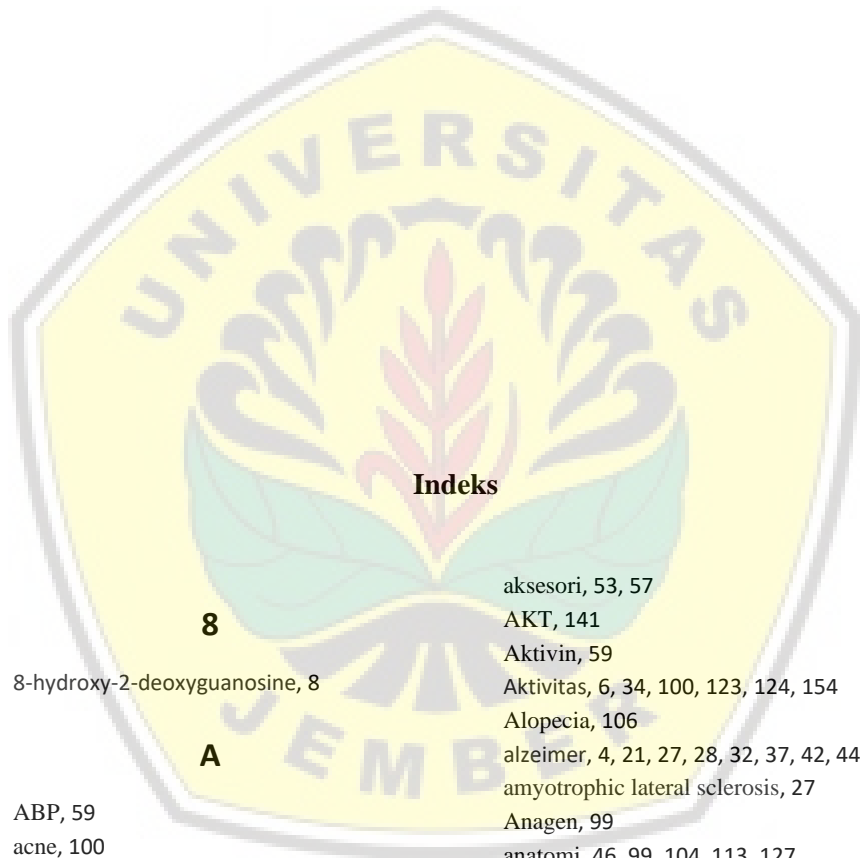
TNF  $\alpha$ , Tumor necrosis factor adalah protein pensinyalan sel (sitokin) yang terlibat dalam peradangan sistemik dan merupakan salah satu sitokin yang membentuk reaksi fase akut

Trp 53, Tumor Protein P53 setiap isoform protein yang dikodekan oleh gen homolog dalam berbagai organisme

TSP1, Thrombospondin 1 subunit dari protein homotrimerik terkait disulfida yang berfungsi sebagai glikoprotein perekat yang memediasi interaksi sel ke sel dan sel ke matriks.

Vasektomi adalah metode kontrasepsi yang dilakukan dengan memotong saluran sperma (vas deferens)

Wrinkle adalah lipatan, tonjolan atau lipatan pada permukaan yang halus, seperti pada kulit sebagai akibat dari proses penuaan



## Indeks

- 8**
- 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8
- A**
- ABP, 59  
acne, 100  
adaptasi, 3  
adaptif, 21, 130, 131, 134, 136, 140,  
142, 143, 146, 148, 149, 153  
adenokarsinoma, 57  
agregat, 28  
ahli, 5, 12  
air mani, 46, 47, 55, 56, 57  
akademis, 62
- aksesori, 53, 57  
AKT, 141  
Aktivin, 59  
Aktivitas, 6, 34, 100, 123, 124, 154  
Alopecia, 106  
alzheimer, 4, 21, 27, 28, 32, 37, 42, 44  
amyotrophic lateral sclerosis, 27  
Anagen, 99  
anatomi, 46, 99, 104, 113, 127  
androgen, 53, 57, 63, 65, 87, 100, 106,  
114  
androgenik, 58  
Andropause, 63, 67  
aneuploidi, 58, 65, 81  
anion hidroksil, 8  
anjing, 3

Antibodi, 4  
antigen, 51, 52, 97, 102, 130, 131, 133,  
134, 136, 139, 140, 141, 142, 144, 147,  
149, 150, 153, 154, 156  
antikodon, 23, 25  
antioksidan, 8, 9, 60, 61, 69, 75, 124  
antral, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91  
ApoE4, 37  
apokrin, 98, 100, 104  
apoptosis, 26, 32, 33, 35, 37, 47, 48, 57,  
58, 60, 61, 62, 67, 78, 82, 117, 119, 121,  
140, 145, 150  
Argentina, 6  
aromatisasi, 63, 87  
arrector pili, 98, 99, 104  
ART, 61, 91  
asam amino, 23, 24, 25, 27, 33, 107  
asam askorbat, 9  
Asam nuklet, 7  
asam urat, 9  
ATP, 25, 32, 33, 36, 55, 69, 140  
atropi, 52, 81, 105  
August Weisman, 5  
aus, 5  
autisme, 62  
autofagi, 18, 29, 31, 32, 33, 34, 44, 141,  
152, 153  
autofagosom, 29, 30, 31, 34, 152, 153  
autolisis, 29  
autolitik., 29  
Autophagy, 31, 152  
ayah, 58, 61, 62, 66

## B

bakteri, 101, 130, 135, 136, 137, 142  
basal, 6, 22, 50, 51, 52, 57, 58, 71, 80,  
96, 97, 98, 100, 101, 103, 112, 137, 147  
basofil., 130  
bibir, 99, 100  
bifasik, 4

biogenesis, 27  
biologi, 1, 5, 8, 12, 21, 26, 27, 91, 94,  
131, 142  
biologis, 1, 3, 11, 12, 28, 42, 60, 69, 119  
biosintesis, 2, 87  
BM, 38, 39, 40  
BMI, 64  
BPH, 56, 57  
buffering, 38  
bulbourethral, 57

## C

Caenorhabditis elegans, 17, 21  
cairan, 51, 54, 55, 56, 57, 72, 83, 103,  
113  
CD14, 137  
CD16, 137, 142  
CD8, 132, 133, 140, 147, 153  
CGI, 62  
c-Jun, 114, 122  
CMA, 31, 152, 153  
CMV, 132, 145, 147  
co-stimulatory, 148  
Cross linking theory, 1, 2  
cross-talk, 151  
CX3CL1, 137

## D

Damage/ error theory, 1  
DAMPs, 131  
darah, 7, 46, 47, 49, 51, 52, 54, 57, 58,  
59, 71, 72, 79, 94, 101, 102, 103, 104,  
105, 109, 110, 115, 128, 129, 130, 136,  
139, 141  
Darwin, 5  
DC, 131, 139, 140, 141, 150  
DDR, 155  
DE, 49, 64  
DECO, 2, 12



- Denckle, 12  
Denham Harman, 7  
deregulasi, 4, 133, 157  
**DEREGULASI**, 133  
dermis, 94, 95, 96, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 124, 128  
desidualisasi, 74, 75  
desmin, 37  
DFI, 61  
DHEA, 64  
DHT, 64  
diabetes tipe 2, 4  
diinduksi, 42, 73, 78, 109, 120, 122, 123, 124, 135, 144, 151, 152, 153, 155  
DNA, 2, 3, 8, 9, 10, 13, 14, 20, 21, 22, 23, 27, 32, 34, 35, 57, 59, 60, 61, 62, 66, 68, 69, 73, 82, 106, 107, 112, 117, 119, 120, 121, 124, 125, 135, 144, 149, 152, 154, 155  
dorsokranial, 70  
Drosophila, 9  
DT-diaphorase, 9  
duktus, 38, 46, 54, 55
- E**
- E1, 60  
E2, 60  
ECM, 38, 39, 40, 41, 122, 123  
efektor, 130, 132, 136, 146, 147, 148, 150  
ejakulasi retrograde, 55  
ejakulatorius, 46, 55  
ekskresi, 46, 94  
eksonuklease, 9  
ektoderm, 95  
elastin, 38, 41, 101, 106, 109, 110, 115, 116, 118  
elektron, 8, 10, 19, 33  
elongasi, 24, 25, 26  
embriologis, 95  
endokrin, 5, 13, 57, 64, 76, 86, 88  
Endokrin, 1, 2, 3, 16, 59  
endometrium, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 86, 90  
endonuklas, 9  
endosom, 23  
energi, 6, 7, 8, 13, 14, 17, 24, 25, 26, 29, 30, 32, 33, 35, 63, 77, 119, 138  
Entropi, 5  
enzim, 3, 8, 9, 10, 28, 29, 32, 39, 60, 61, 75, 112, 117, 119, 124, 152  
eosinofil, 130  
epidemiologi, 4  
epidermis, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 116, 118, 119, 121, 124, 125, 128, 141  
**Epigenetics**, 154  
epitel, 6, 37, 38, 50, 51, 52, 54, 57, 71, 72, 73, 96, 98, 113, 130, 152  
estradiol, 60, 64, 80, 86, 87, 88, 89, 90  
estrogen, 60, 63, 65, 71, 72, 74, 76, 78, 79, 81, 88, 113, 114, 127  
Estrone, 60  
etnis, 97, 112  
eukariot, 18, 20, 22, 23, 27  
Eumelanin, 97  
evolusi, 1, 3, 6, 42, 124
- F**
- faktor, 5, 15, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 32, 35, 37, 38, 60, 62, 65, 71, 75, 77, 79, 81, 89, 93, 100, 106, 107, 109, 112, 114, 115, 122, 123, 126, 127, 129, 131, 136, 140, 144, 150, 151, 154, 155, 156  
Faktor transkripsi, 122, 144  
fascia, 46  
fase luteal, 77, 90  
fase postovulasi, 72  
fertilisasi, 29, 46, 61, 82, 92

fibrilin, 39  
fibroblast, 38, 39, 102, 109, 122, 123  
fibronektin, 38, 39, 40, 41, 102  
fibrosa, 47  
filamen aktin, 35  
filamen intermediate, 35  
fisiologi, 1, 26, 112, 113, 127  
FN, 39, 41  
folikel provulsi, 77  
Folikulogenesis, 77, 79, 93  
fosfolipase A2, 9  
fosforilasi oksidatif, 32, 34, 35, 120, 140  
FOXO, 21, 26, 27  
Free radical theory, 1, 2  
FSH, 53, 59, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 86,  
87, 88, 89, 90, 93  
fundamental, 6, 14  
fundus, 70  
FXMR1, 80

## G

gagak, 6  
gejala, 12, 55, 56, 57, 63, 64, 65, 156  
gen, 1, 2, 14, 16, 17, 18, 21, 26, 27, 34,  
42, 62, 63, 74, 75, 80, 119, 120, 126,  
134, 135, 144, 145, 153, 155  
genetik, 1, 3, 11, 12, 14, 15, 20, 47, 58,  
62, 65, 66, 80, 104, 112, 117, 127, 150,  
156  
genom, 20, 22, 62, 63, 124, 152, 155  
Gerschman, 7  
GH, 3, 4, 16, 64  
Glans, 47  
glikoprotein, 39, 84, 102  
glukosa, 7, 26  
glutathione peroksidase, 9, 60, 61  
glutathione reduktase, 9  
glikoprotein, 22  
gonadotropin, 50, 59, 60, 64, 65, 77, 80,  
81, 84, 89

guanosine triphosphates, 24  
gugus karbonil, 8

## H

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 82  
Hayflick, 12, 21  
Heat Shock Response, 27  
hematopoietik, 121, 144, 152  
hereditas, 23  
HFSC, 124, 125, 126  
hipertensi, 49, 69  
hipodermis, 94, 95, 98, 101, 103  
hipoksia, 27, 151  
Hipotesis, 10, 14  
histologis, 49, 52, 83, 104, 106  
homeostasis, 5, 27, 33, 35, 131, 132  
hormon, 2, 3, 10, 11, 13, 46, 49, 50, 52,  
59, 60, 63, 64, 65, 71, 72, 75, 76, 78, 79,  
81, 82, 100, 114, 146  
hot flashes, 81  
HSF-1, 21, 27  
Hyperfosforilasi, 37

## I

IgA, 134  
IGF-1 signaling, 3  
IgG1, 145  
IgM, 145  
IIS, 3, 16, 21, 26, 27, 42  
ikatan silang, 7, 36, 37, 41, 124  
imun., 1, 97, 130, 135, 144, 151  
Imunitas, 130, 143  
imunitas bawaan, 21, 130, 131, 135,  
136, 140, 142, 143  
**IMUNODEFICIENCY**, 133  
imunoglobulin, 130, 134, 144  
inflamasi, 4, 5, 65, 111, 119, 130, 135,  
136, 137, 142, 148, 149, 156  
INH, 80

inhibin B, 84, 86, 90

Inisiator, 25

insulin, 3, 64, 73

internal, 2, 46, 47, 69

intraepidermal, 100

IVF, 61, 83, 84, 85

## J

jantung, 4, 7

jaras, 21

Johan Bjorksten, 7

## K

kalori, 2, 3, 9, 14, 15, 17, 48

kanker, 4, 13, 35, 43, 56, 66, 81, 106,

107, 112, 117, 128, 150, 155, 156

kardiomiopati, 23

kardiovaskular, 4, 39, 150

kecelakaan, 5

keguguran, 61, 79, 81

kehamilan, 58, 61, 69, 70, 72, 73, 74, 75,  
77, 84

kekebalan humoral, 144

kelenjar, 12, 46, 47, 53, 55, 56, 57, 59,  
69, 72, 76, 77, 80, 95, 98, 99, 100, 102,  
104, 105, 107, 111, 114, 129, 134, 139

kelenjar pituitari, 59, 76, 80, 114

Kelenjar pituitari, 12

kelenjar prostat, 46, 56

Kelenjar sebacea, 99

kematian, 2, 4, 6, 12, 65, 72, 74, 75, 77,  
82, 94, 148, 149, 153

kembar dizygotic, 80

Kemoterapi, 81

kental, 57

keratinosit, 96, 97, 101, 106, 110, 115,  
116, 118, 121, 122, 123, 124, 152

kerusakan, 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 21, 22,  
27, 33, 40, 41, 60, 61, 81, 99, 106, 110,

111, 112, 114, 115, 116, 117, 119, 121,  
125, 133, 135, 136, 142, 148, 149, 152,  
153, 155

kesalahan, 1, 2, 5, 13, 14, 21, 27, 28, 62,  
106, 117, 125, 154

kesuburan, 45, 59, 65, 69, 73, 80, 81, 82,  
84, 90, 91, 93

ketahanan, 3, 9, 21, 26, 27, 38, 101,  
108, 154, 155

kimia, 1, 6, 17, 101, 119

kinase, 26, 33, 34, 97, 114, 122, 140,  
141, 151, 155

klimakterik, 63, 65

kodon, 23, 24, 25, 26

kolagen, 7, 21, 38, 40, 41, 74, 95, 101,  
102, 105, 106, 109, 110, 113, 114, 115,  
116, 118, 119, 122, 123, 125

Kolagen, 7, 38, 101, 113, 122

kolesterol, 52, 97, 113

kompleks pori., 19

kontraktil, 72, 100

Korda spermatika, 46

Kriptorkismus, 49

Krista, 32

kromosom, 18, 20, 36, 58, 62, 65, 69,  
73, 79, 120, 121, 152

kronis, 4, 5, 60, 64, 98, 116, 118, 119,  
120, 131, 132, 145, 147, 148, 150, 151,  
156

kronologis, 14, 65, 94, 104, 114

kuda, 3

kulit, 7, 17, 37, 41, 46, 47, 83, 94, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,  
114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121,  
122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129,  
130, 134, 136, 140, 141

kulit ari, 104

kulup, 47

Kupffer, 48

kura-kura, 7

## L

laju, 3, 6, 12, 17, 77, 99

Lamina, 19, 22, 101

laminopati, 22, 23, 44

lansia, 4, 11, 44, 68, 107, 128, 129, 133, 138, 140, 145, 148, 149, 156

lentiginos, 118

Leslie Orgel, 13

LH, 53, 59, 64, 65, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 87, 89

ligamen, 7, 71, 76

ligase, 33

limbah, 2, 7, 11, 12

Limfatik, 103

limfopoiesis B, 145

limfosit, 13, 97, 130, 133, 134, 140, 142, 150, 152

Lingkar setan, 10

lipid hydroperoxides, 8

Lipofagi, 32

lipofuscin, 8, 11, 124

lipolitik, 9

lisil oksidase, 39

lisozim, 130

LOH, 64

LOX, 39

LOXL, 39

luteofollicular, 86, 90

## M

macroautophagy, 31, 152

makrofag, 48, 130, 131, 135, 136, 137, 139, 157

makromolekul, 7

malondialdehyde, 8

MAPK, 114, 135, 151

Matriks ekstraseluler, 38

matriks intra, 18

matriks., 32, 117

mechanoreceptors, 98, 103

Mediator, 4

Mekanisme, 3, 24, 33, 64, 79, 130, 134, 149

melanosit, 95, 96, 97, 99, 106, 116, 134

memproduksi, 10, 46, 49, 50, 53, 57, 59, 65, 80, 142

mencit, 3, 16, 21, 41, 135

menstruasi, 70, 71, 72, 76, 77, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92

menua, 1, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 21, 40, 41, 48, 57, 60, 61, 63, 65, 66, 73, 81, 82, 93, 104, 106, 107, 108, 109, 114, 117, 118, 122, 127, 135, 142, 155, 156

metabolik, 6, 17, 32, 35, 64, 97, 102, 112, 152

metabolisme, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 26, 27, 32, 33, 35, 48, 60, 94, 114, 150, 152

Metabolisme, 50, 150

metastasis, 39, 56

MHC -II, 136

MHC kelas I, 142

microautophagy, 31, 152

mikrotubulus, 35, 36

mineral, 14

MIP-I $\alpha$ , 137

MIP-I $\beta$ , 137

mitokondria, 2, 5, 8, 9, 10, 13, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 42, 48, 52, 54, 55, 69, 120, 140, 153

Mitophagy, 31

mitosis, 36, 51, 58, 62

MMAS, 48

MMPs, 41, 122

molekul, 7, 8, 9, 10, 13, 22, 23, 24, 25, 38, 40, 48, 52, 116, 120, 125, 136, 137, 139, 142, 147, 154

molekuler, 3, 6, 10, 15, 27, 36, 42, 91,  
114, 122, 127, 135, 154, 156  
monosit, 130, 134, 135, 136, 137  
Moorehead, 12  
morbiditas, 62, 134  
morfogenesis, 69  
mutan, 4, 9, 16, 125  
mutasi, 2, 3, 9, 10, 14, 31, 34, 35, 57, 62,  
68, 69, 106, 112, 117, 120, 124, 125,  
144

organ, 7, 10, 12, 35, 45, 46, 49, 50, 52,  
56, 57, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 94, 104,  
109, 113, 127, 133, 149  
organisme, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 15, 21, 23,  
26, 27, 42, 112, 136, 142, 149, 150, 154,  
156  
orgasme, 47  
otak, 12, 13, 56, 60, 136  
ovarium, 69, 71, 76, 77, 78, 79, 80, 81,  
82, 83, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 93

## N

NDP52, 34  
neural crest, 98  
neuroendokrin, 10, 89, 91, 93  
neuron, 12, 36, 37  
neuropeptida Y, 14  
Neutrofil, 131, 137, 138  
N-formylmethionine, 24, 25  
NLR, 134  
NO, 8, 48  
NPC, 22  
Nukleolus, 20  
Nukleus, 18, 19  
nukleus arkuata, 14  
nutrisi, 7, 21, 26, 30, 42, 50, 51, 71, 99,  
104, 108, 109, 115, 127

## O

O<sub>2</sub>, 8, 17  
oksida nitrat, 8, 48  
oksigen, 6, 7, 8, 12, 32, 48, 59, 108, 109,  
114, 115, 117, 120, 140, 150  
oksitosin, 72  
olahraga, 14, 15, 65  
oosit, 60, 69, 71, 72, 76, 77, 78, 79, 80,  
81, 82, 84, 85, 91

## P

p53WT, 125  
papilla, 98, 99, 102  
Parkin, 34  
patogen, 30, 94, 97, 130, 131, 133, 134,  
135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 145,  
150, 156  
patologis, 5, 55, 123, 150, 151  
patomekanisme, 65  
paus Bowhead, 6  
PDC, 140  
pembelahan, 2, 3, 12, 20, 21, 39, 58, 62,  
99, 121, 122, 152  
pembuluh darah, 49, 101, 103, 115  
pembuluh getah bening, 46  
pemeliharaan, 1, 3, 6, 18, 37, 38, 76,  
121, 149  
penetrasi, 47, 119  
penis, 46, 47, 48, 49, 57, 67  
penuan, 1, 26  
penyakit, 4, 5, 7, 13, 20, 21, 22, 27, 28,  
31, 32, 34, 35, 37, 39, 42, 43, 44, 49, 54,  
57, 60, 62, 64, 65, 66, 82, 94, 105, 107,  
120, 128, 131, 133, 135, 141, 145, 148,  
149, 150, 156  
penyalinan, 21  
peptidase, 9  
Perawatan, 56  
pericytes, 103

persalinan sesar, 74  
pertumbuhan, 3, 6, 10, 11, 22, 26, 29,  
36, 37, 39, 56, 64, 65, 72, 73, 75, 77, 79,  
80, 86, 87, 88, 99, 106, 109, 110, 114,  
117, 122, 125, 136  
PG, 38  
pH, 107, 113, 128  
pheomelanin, 97  
pigmen, 11, 95, 105, 106, 107  
pleiotrofik, 39  
pleksus, 102, 103, 128  
POF, 85, 90  
polipeptida, 23, 25, 26, 84  
porins, 32  
PPAR, 151  
PQM-1, 21  
presentasi Ag, 131  
primordial, 77, 83, 84, 87  
Progeria, 22  
Progeria Hutchinson Gilford, 22  
Progesteron, 77  
Programmed Longevity, 1, 2  
proinflamasi, 4, 151  
prokariota, 24  
Prop1, 3  
prostaglandin, 72, 75  
protein, 2, 7, 8, 10, 11, 13, 18, 19, 20,  
21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 51,  
53, 58, 59, 60, 61, 75, 97, 114, 119, 120,  
123, 124, 125, 130, 133, 135, 138, 141,  
151, 152, 153, 154, 156  
protein teroksidasi, 10, 124  
proteinase, 9  
proteoglikan, 38, 41, 102  
proteolitik, 9, 33, 119  
proteom, 27  
Proteostasis, 27  
psikiatri, 62  
psikologi, 1

## R

racun, 11, 35  
radiasi, 3, 5, 14, 60, 109, 111, 112, 116,  
117, 119, 125  
radikal bebas, 5, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 35,  
68, 114, 115, 117, 150  
rambut, 6, 95, 98, 99, 100, 102, 105,  
106, 107, 113, 124, 125, 129  
Rantai fosfoubiquitin, 33  
rapamycin, 75  
RAPGEF3, 75  
Rate of living theory, 1, 2  
redoks, 5, 151  
regenerasi, 6, 71, 96, 106, 107, 110,  
121, 134  
regulasi, 18, 21, 22, 26, 27, 28, 32, 33,  
42, 44, 60, 74, 75, 80, 103, 109, 116,  
117, 122, 126, 135, 140, 142, 153  
repertoar, 131, 132, 141, 145, 147, 150  
repertoar TCR, 131, 132  
replikasi, 21, 62, 106, 117  
Replikasi, 121  
reproduksi, 3, 13, 42, 45, 46, 54, 55, 56,  
60, 61, 62, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 76, 77,  
79, 82, 85, 87, 89, 90, 91, 93  
reseptor, 4, 34, 63, 65, 74, 75, 94, 102,  
104, 108, 122, 134, 135, 136, 141, 147,  
151, 153  
retikuler, 101, 102  
retikulum endoplasma., 23, 28  
ribosom, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 32  
RNA, 9, 19, 20, 21, 23, 25, 32, 75, 135,  
141, 152, 155  
ROS, 5, 8, 9, 23, 35, 37, 40, 42, 48, 60,  
61, 112, 114, 119, 120, 131, 132, 135,  
137, 140, 150, 151, 153  
Roy Walford, 14

## S

- Sapi, 4
- sebum, 100, 107, 134
- sekretori, 90, 100, 134
- sel, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 62, 64, 65, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 84, 87, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 114, 115, 117, 119, 121, 122, 124, 125, 128, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 157
- sel germinal, 50, 51, 52, 58, 62, 152
- Sel Langerhans, 97
- sel Meissner, 103
- Sel Merkel, 96, 98
- sel NK, 130, 142
- sel postmeiotik, 58
- sel Sertoli, 50, 51, 53, 58
- sel T, 117, 119, 131, 132, 133, 139, 141, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153
- Selaput, 19
- seluker, 4
- seluler, 3, 6, 8, 10, 12, 18, 21, 26, 27, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 69, 74, 75, 81, 82, 102, 108, 114, 117, 119, 120, 124, 134, 142, 152, 154, 155, 156
- Serat, 38, 101, 102
- serum, 4, 50, 59, 63, 64, 85, 87, 137, 144
- SHBG, 50, 60, 63, 64
- Sistem, 18, 45, 46, 59, 69, 85, 130, 131, 155
- sitokin, 4, 40, 65, 111, 122, 123, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 141, 142, 146, 147, 151
- sitoplasma, 19, 20, 22, 23, 37, 51, 52, 53, 54, 60, 101, 152
- sitoskeleton, 35, 36, 37, 40
- sitosol, 30, 31, 33
- sitotoksitas, 142
- skizofrenia, 62
- sklerosis, 7, 31
- skrotum, 46, 49, 54
- SOD, 8, 9, 17
- sperma, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 69, 70, 82
- spermatid, 51
- spermatogenesis, 49, 52, 58, 62, 65, 67
- Spermatogonia, 51
- spermatisit, 51
- spermatozoa, 50, 51, 53, 54, 60, 61, 62, 65
- spesies, 5, 6, 8, 14, 17, 32, 42, 48, 89, 114, 117, 120, 140, 154
- steroid, 75, 81, 86, 89
- stokastik, 5
- stratum basale, 96
- stratum germinativum, 96
- stratum korneum, 96, 97, 107, 108, 111, 113
- stratum spinosum, 96
- stres oksidatif, 5, 9, 21, 48, 60, 61, 62, 69, 75, 120, 122, 149, 150
- stress, 3, 4, 21, 22, 26, 27, 33, 37, 44
- stroma, 38, 39, 57, 71, 73, 75
- struktur, 5, 18, 19, 20, 23, 35, 38, 46, 49, 54, 55, 70, 98, 101, 102, 104, 105, 109, 110, 111, 114, 117, 119, 120, 152, 155
- Subunit, 20, 24
- suhu., 27, 94, 103
- superoksida, 8, 9, 60, 61
- superoksida dismutase, 8, 9, 60, 61
- survival-of-the-fittest, 5
- syncoilin, 37
- syndecan4, 39

## T

TCA, 32  
telomer, 20, 21, 41, 44, 75, 82, 120, 121, 137, 144, 147, 149, 152  
telomerase, 74, 82, 121, 152  
tenascin, 39  
tendon, 7, 41  
teori, 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 21, 65, 94, 112, 114, 120, 132, 133, 157  
Teori keausan, 1, 2  
TERC, 152  
terprogram, 1, 2  
testis, 46, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 58, 59, 60  
Testosteron, 50, 53, 60, 64  
TGF, 114, 122  
TGF $\beta$ , 147  
tikus, 3, 6, 9, 12, 15, 35, 41, 61, 62, 73, 74, 75, 82, 135, 136, 137, 140, 144, 145, 147, 152, 153, 155  
timus, 2, 13, 131, 133, 136, 146, 147, 149  
TLR3, 135  
TLR5, 131, 135, 157  
TNF- $\alpha$ , 4, 135, 137, 140  
TOR, 21, 26, 42  
transkripsi, 18, 21, 22, 23, 26, 27, 114, 122, 123, 126, 137, 144, 149  
translasi, 18, 23, 24, 26  
Translasi, 23, 24, 25, 26  
Transpor elektron, 10  
transportasi, 19, 32, 35, 36, 138  
Trp53, 75  
TSH, 64  
TSP-1, 109  
tua, 1, 4, 7, 8, 11, 18, 22, 41, 42, 50, 52, 54, 59, 61, 62, 66, 69, 73, 74, 75, 78, 81, 82, 89, 90, 107, 126, 131, 132, 133, 135,

136, 137, 138, 140, 141, 142, 144, 145, 147, 148, 155, 156  
tubular, 52, 54  
Tubulus, 49  
tulang, 7, 31, 60, 77, 81, 97, 102, 111, 136, 144, 145, 146  
tumor, 22, 39, 75, 117, 119, 124, 140, 142, 155  
Tunika albuginea, 49  
Tunika vaginalis, 49  
TVS, 83

## U

ubiquitin, 33  
ultra violet, 37, 112, 117  
UPR, 28  
uretra, 46, 47, 55, 56, 57, 69  
usia, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 22, 23, 26, 28, 37, 40, 41, 42, 45, 50, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 71, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 89, 90, 91, 93, 97, 98, 99, 100, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 114, 124, 125, 126, 127, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156  
Uterus, 70, 71, 72, 73, 74, 92

## V

vagina, 57, 69, 71, 72, 113  
vaksinasi, 145, 147, 148, 156  
vas diferens, 46  
vasektomi, 55  
vaskularisasi, 99, 102, 108, 109, 110, 118  
vasorelaksasi, 48  
Vater-Pacini, 103, 104  
VEGF, 109



venular, 102  
vesicula seminalis, 46  
vestibule, 113  
visceral., 64  
vital, 5, 149  
vitamin, 9, 14, 94, 111  
Vladimir Dilman, 10  
volume, 50, 55, 59  
vulva, 69, 113

## **W**

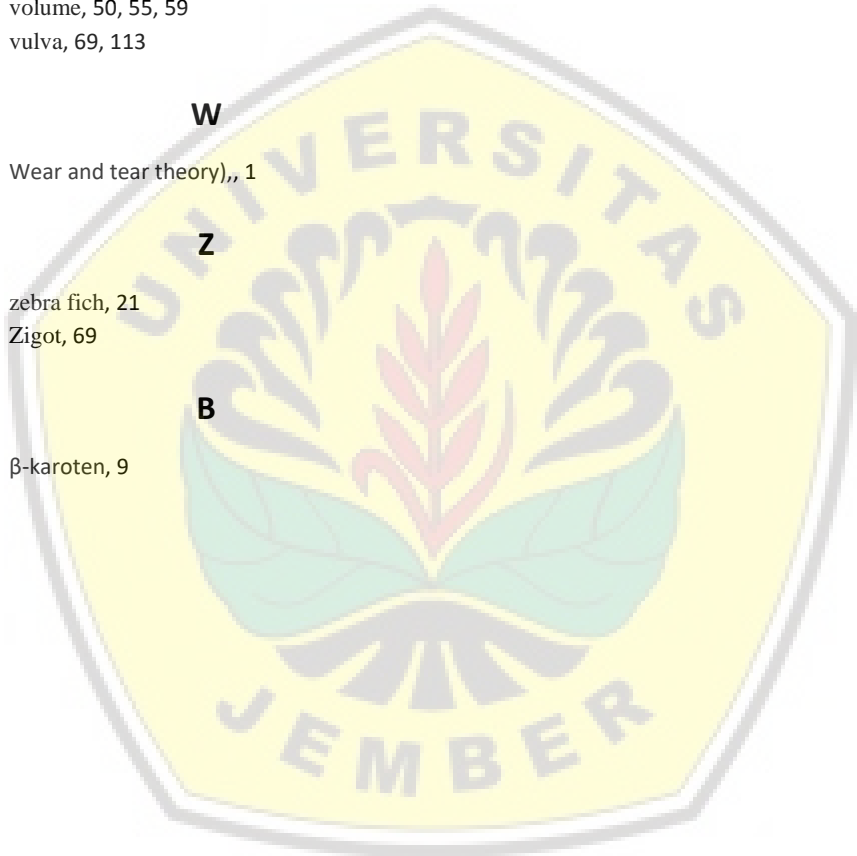
Wear and tear theory),, 1

## **Z**

zebra fish, 21  
Zigot, 69

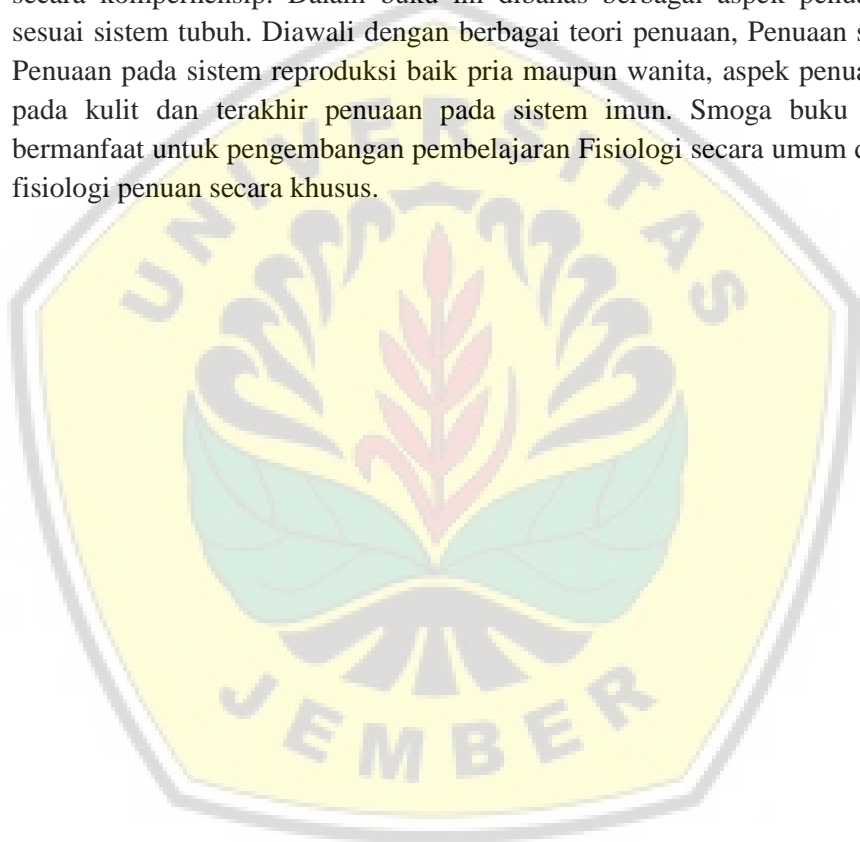
## **B**

β-karoten, 9



## Ringkasan Buku

Buku “Fisiologi Penuaan” merupakan salah satu buku utama sebagai rujukan bahan pembelajaran Mata Kuliah Fisiologi terutama terkait penuaan. Masih jarang buku yang membahas tentang fisiologi penuaan secara komperhensip. Dalam buku ini dibahas berbagai aspek penuaan sesuai sistem tubuh. Diawali dengan berbagai teori penuaan, Penuaan sel, Penuaan pada sistem reproduksi baik pria maupun wanita, aspek penuaan pada kulit dan terakhir penuaan pada sistem imun. Smoga buku ini bermanfaat untuk pengembangan pembelajaran Fisiologi secara umum dan fisiologi penuan secara khusus.



## Biografi Penulis



dr.Kristianningrum Dian Sofiana,M.Biomed . Kelahiran Malang,6 september 1986, Lulus S-1 di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Sam Ratulangi Manado tahun 2009 dan lulus Profesi Dokter di Universitas Sam Ratulangi tahun 2011. Lulus S-2 di bidang Biomedis di Universitas Brawijaya, Malang pada tahun 2018.

Penulis saat ini aktif menjadi tenaga pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Jember sejak 2012 dan ditempatkan di Departemen Fisiologi. Fisiologi penuaan adalah salah satu mata kuliah yang diampu oleh penulis Penulis aktif mengikuti seminar ilmiah baik skala lokal maupun internasional. Penulis merupakan anggota Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia (IAIFI) dan juga anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI)

