

**PEGANGAN TUTOR**



# **MODUL TUTORIAL "IMUNOSENESENS" BLOK PROSES DEGENERATIF**

**FKK UMJ - JANUARI 2024**



**DISUSUN UNTUK MAHASISWA SEMESTER III  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA**

## **TIM PENYUSUN**

dr. Cyntya Harlyana, M.Biomed

dr. Tirta Prawitasari, Sp.GK

dr. Ario Bimo Hanggono, Sp.OG

dr. Yusri Hapsari Utami, Sp.KJ

Pakar Immunologi:

dr. Rahma Ayu Larasati, M.Biomed

Pakar Ilmu Penyakit Dalam:

dr. Ikrimah Nisa Utami, Sp.PD

Pakar MEU:

dr. Tirta Prawitasari, Sp.GK

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Puji syukur atas berkah Rahmah Hidayah-Nya, akhirnya kami dapat menyelesaikan modul *imunosenesens* yang digunakan oleh mahasiswa Blok Proses Degeneratif pada semester tiga. Modul ini dibuat untuk memudahkan tutor memahami proses diskusi tutorial yang akan dilakukan dengan strategi pembelajaran *Problem Based Learning* (PBL). Setelah mempelajari modul ini, mahasiswa diharapkan mampu memahami konsep penurunan respon imun yang terjadi pada proses degeneratif.

Kami menyadari bahwa kesempurnaan hanya milik Allah SWT, saran dan kritik membangun untuk perbaikan modul ini sangat kami harapkan. Terima kasih kepada kontributor yang tidak dapat disebutkan satu persatu sehingga modul ini dapat tersusun.

*Wassalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Jakarta, November 2023  
Koordinator Blok Proses Degeneratif

dr. Cyntya Harlyana, M.Biomed

## DAFTAR ISI

<b>TIM PENYUSUN</b> .....	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>ii</b>
<b>TATA TERTIB UMUM</b> .....	<b>iiiv</b>
<b>TATA TERTIB DISKUSI TUTORIAL</b> .....	<b>iiiv</b>
<b>PETUNJUK UMUM UNTUK TUTOR</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iii</b>
<b>Modul <i>Imunosenesens</i></b> .....	<b>1</b>
1. Pendahuluan.....	1
2. Tujuan Pembelajaran .....	1
3. Karakteristik Mahasiswa .....	1
4. Sasaran Pembelajaran .....	1
5. Skenario .....	2
6. Peta Pikiran.....	3
7. Peta Konsep .....	4
8. Sumber Daya .....	5
9. Penilaian .....	6
<b>SUPLEMEN TUTOR</b> .....	<b>iii8</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>iii29</b>

## **TATA TERTIB UMUM**

Mahasiswa Program Studi Kedokteran FKK UMJ harus mematuhi tata tertib seperti di bawah ini:

1. Berpakaian, berpenampilan dan bertingkah laku yang baik dan sopan layaknya seorang dokter. Tidak diperkenankan memakai pakaian ketat, berbahan jeans, baju kaos (dengan/tanpa kerah), dan sandal.
2. Mahasiswa laki-laki wajib berambut pendek dan rapih.
3. Mahasiswi diwajibkan memakai jilbab dan busana muslimah disetiap kegiatan berlangsung.
4. Tidak diperkenankan merokok di lingkungan FKK UMJ.
5. Menjaga ketertiban dan kebersihan di lingkungan FKK UMJ.
6. Melaksanakan registrasi administrasi dan akademik semester yang akan berjalan.
7. Memakai papan nama resmi yang dikeluarkan dari PSKd FKK UMJ disetiap kegiatan akademik kecuali perkuliahan. Jika papan nama rusak atau dalam proses pembuatan, maka mahasiswa wajib membawa surat keterangan dari bagian pendidikan.
8. Mahasiswa/i yang tidak hadir dikegiatan akademik karena sakit wajib memberitahukan ke bagian pendidikan pada saat hari kegiatan dan selanjutnya membawa surat keterangan sakit sebagai bukti yang memuat diagnosis dari dokter yang memeriksa (diterima paling lambat 3 hari setelah tanggal sakit).

# **TATA-TERTIB DISKUSI TUTORIAL PBL FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA**

Mahasiswa PSKD - FKK Universitas Muhammadiyah yang mengikuti Diskusi Tutorial blok proses degeneratif diharuskan mematuhi peraturan tata tertib sebagai berikut:

1. Kelompok Diskusi Tutorial terdiri atas 10-12 mahasiswa, diatur oleh bagaian Akademik FKK- UMJ
2. Kelompok Diskusi ini difasilitasi oleh seorang Tutor yang merupakan bagian dari kelompok diskusi
3. Anggota kelompok diskusi memilih seorang ketua dan sekretaris kelompok yang sebaiknya berganti pada setiap modul/topik
4. Ketua kelompok bertugas untuk memimpin diskusi agar diskusi berjalan lancar
5. Sekretaris bertugas untuk menuliskan semua hasil diskusi pada kertas lembar balik di ruang diskusi
6. Seluruh peserta harus hadir di ruang diskusi 10 menit sebelum diskusi dimulai, memakai tanda pengenalan resmi (name tag), berpakaian rapih, islami dan berperilaku sopan, selalu menjaga ketertiban dan kebersihan (lihat buku panduan peraturan tata tertib)
7. Diskusi dilaksanakan dengan bahasa Indonesia yang baik dan benar
8. Tidak diperkenankan menggunakan alat komunikasi (handphone) selama kegiatan tutorial berlangsung.
9. Semua tas, buku dan barang-barang lain yang tidak diperlukan dalam kegiatan diskusi tidak diletakkan di meja tempat berlangsungnya diskusi
10. Selama kegiatan pleno berlangsung mahasiswa tidak diperbolehkan menggunakan handphone.
11. Penilaian tutorial meliputi aktivitas dalam diskusi kelompok, diskusi pleno dan laporan hasil diskusi tutorial (wrap-up).
12. Laporan hasil diskusi tutorial (wrap-up) diserahkan ke bagian akademik atau sekretaris koordinator blok proses degeneratif melalui E-learning setelah diskusi tutorial setiap modul selesai dengan waktu yang sudah ditentukan.
13. Apabila tidak hadir dalam salah satu kegiatan tutorial, wajib untuk melapor ke bagian akademik dengan membawa surat keterangan yang sah (dokter/orangtua/wali) dalam waktu maksimal 3 x 24 jam.

## PETUNJUK UMUM UNTUK TUTOR

### Pra tutorial

1. Mempelajari dengan seksama modul ini termasuk sasaran pembelajaran
2. Jika ada materi yang tidak jelas mohon ditanyakan pada tim blok proses degeneratif
3. Mengikuti kegiatan persamaan persepsi untuk tutor.

### Tahapan Tutorial

1. Mengecek kelengkapan ruang tutorial.
2. Membantu mahasiswa menunjuk ketua dan sekretaris kelompok.
3. Mengingatkan mahasiswa untuk membaca Surah
4. Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai urutannya yaitu :
  - 1) Mengklarifikasi konsep (kata/kalimat/konsep)
    - a. Tujuan: menghindari kebingungan atau ketidakpahaman terhadap kata/konsep yang digunakan
    - b. Kegiatan yang dilakukan:
      - Mengenalinya adanya kata/konsep yang kurang
      - Meminta penjelasan
      - Memberi penjelasan
  - 2) Mendefinisikan masalah
    - a. Tujuan: menentukan esensi dan ruang lingkup dari masalah
    - b. Kegiatan:
      - Menentukan masalah yang ada
      - Memformulasikan masalah dengan jelas
  - 3) Curah pendapat dengan peta pikiran/mind map
    - a. Tujuan:
      - Mengingat kembali pengetahuan yang sudah dimiliki (aktivasi prior knowledge)
      - Memberikan penjelasan, alternatif, ataupun hipotesis atas masalah yang ada
    - b. Kegiatan yang dilakukan:
      - Membuat peta pikiran/mind map
      - Mengidentifikasi aspek dan penjelasan yang relevan
      - Memberi penjelasan terhadap aspek

- Bertanya tentang penjelasan aspek tertentu
- Bertanya tentang hal-hal yang tidak dipahami
- Menghindari melakukan eksklusi terhadap dugaan-dugaan
- Mengidentifikasi beberapa alternatif

#### 4) Memformulasikan tujuan belajar

- Tujuan
  - Menentukan penjelasan yang masih dirasa kurang
  - Menentukan tujuan pembelajaran
- Kegiatan:
  - Menentukan tujuan pembelajaran berdasarkan ketidaktahuan/ketidajelasan yang ada
  - Membuat hubungan dengan langkah sebelumnya

#### 5) Membuat hipotesis menggunakan peta konsep

- Tujuan:
  - Mengklasifikasikan penjelasan pada langkah sebelumnya
  - Membuat hipotesis hubungan antar aspek/penjelasan tersebut
- Kegiatan:
  - Menghubungkan antar aspek yang terkait
  - Menggunakan **peta konsep/concept map**
  - **Peta konsep dibuat oleh masing-masing mahasiswa** saat belajar mandiri dengan tulis tangan untuk diperiksa tutor, dan mahasiswa juga membuat di soft file dengan aplikasi miro atau aplikasi lainnya.

#### 6) Belajar mandiri

- Manajemen waktu
  - Menentukan besarnya komitmen yang dimiliki
  - Mengecek ketersediaan fasilitas
  - Merencanakan waktu yang tepat dan cara yang efisien untuk belajar
  - Menentukan target belajar
- Memilih referensi
  - Menentukan referensi yang sesuai
  - *Scanning* sumber belajar

- c. Mempelajari referensi
    - Belajar berdasarkan tujuan belajar
    - Menghubungkan pengetahuan sebelumnya dengan informasi baru
  - d. Mempersiapkan laporan
    - Membuat catatan hal yang dipelajari
    - Menentukan hal-hal yang mampu dipresentasikan secara jelas
    - Membuat pertanyaan untuk hal yang tidak jelas
- 7) Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai urutannya yaitu :
- a. Tujuan
    - Mengaplikasikan pengetahuan yang baru
    - Mengecek apakah masalah dapat diatasi dengan pengetahuan tersebut
    - Mengecek apakah tujuan pembelajaran tercapai
  - b. Kegiatan
    - Menjelaskan hal yang sudah dipelajari (disertai referensinya)
    - Menjelaskan hubungan antara penjelasan (analisis kasus) dengan menggunakan peta konsep kelompok.
    - Bertanya tentang ketidakjelasan/ketidakhahaman
    - Menambah informasi
    - Menguji secara kritis pengetahuan baru
    - Mengecek ketercapaian tujuan pembelajaran
    - Menilai peta konsep yang dibuat oleh mahasiswa.
    - Tutor memberikan *feedback* kepada mahasiswa mengenai proses tutorial.

**Catatan:**

- Langkah 1-4 dilakukan dalam diskusi pertama bersama tutor
- Langkah 5 dilakukan oleh setiap mahasiswa dalam belajar mandiri
- Langkah 6 dilakukan dengan belajar mandiri, dapat dilakukan berkelompok atau sendiri.
- Langkah 7 dilakukan dalam diskusi dengan tutor

# **“Modul Imunosenesens”**

## **Blok Proses Degeneratif**

### **1. Pendahuluan**

Proses menua menyebabkan individu menjadi lebih rentan terhadap berbagai penyakit infeksi. Salah satu hal yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi ini adalah imunosenesens, sebuah istilah yang sering dipakai untuk menggambarkan disregulasi sistem imun yang terjadi seiring proses menua. Profil perubahan respon imun ini menjadi sangat penting karena implikasi klinisnya yang luas. Selain menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan kanker, imunosenesens juga menyebabkan individu usia lanjut menjadi kurang berespon terhadap vaksin.

### **2. Tujuan Pembelajaran**

Setelah mempelajari modul *imunosenesens*, mahasiswa semester 3 diharapkan mampu memahami faktor-faktor yang mempengaruhi imunosenesens, peran infeksi laten pada imunosenesens, perubahan pada sistem imun nonspesifik, dan konsekuensi klinis imunosenesens.

### **3. Karakteristik Mahasiswa**

Mahasiswa yang mengikuti modul ini adalah mahasiswa yang mengikuti Blok Proses Degeneratif.

### **4. Sasaran pembelajaran**

Setelah diberikan suatu masalah kesehatan simulasi pada modul ini, mahasiswa mampu :

- a. Menjelaskan teori proses menua.
- b. Menjelaskan perubahan anatomi dan fisiologi organ limfoid primer dan sekunder.
- c. Menjelaskan efek radikal bebas pada proses degenerative dan peran antioksidan dalam pencegahan *aging*.
- d. Menjelaskan konsep imunosenesens dan *inflammaging*.
- e. Menjelaskan perbedaan reaksi imun pada usia lansia dan dewasa muda.
- f. Menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi imunosenesens.
- g. Menjelaskan peran infeksi laten pada imunosenesens.
- h. Menjelaskan perubahan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif terkait usia.

- i. Menjelaskan konsekuensi klinis immunosenesens.
- j. Menjelaskan efek immunosenesens pada vaksinasi usia lanjut.

## **5. Skenario**

Seorang laki-laki berusia 61 tahun diantar anaknya berobat ke poliklinik RS untuk mendapatkan vaksinasi influenza. Pasien mengalami gejala batuk dan pilek sudah 4 kali dalam setahun terakhir. Pasien mengeluh sekarang menjadi lebih mudah sakit dibandingkan ketika masih muda.

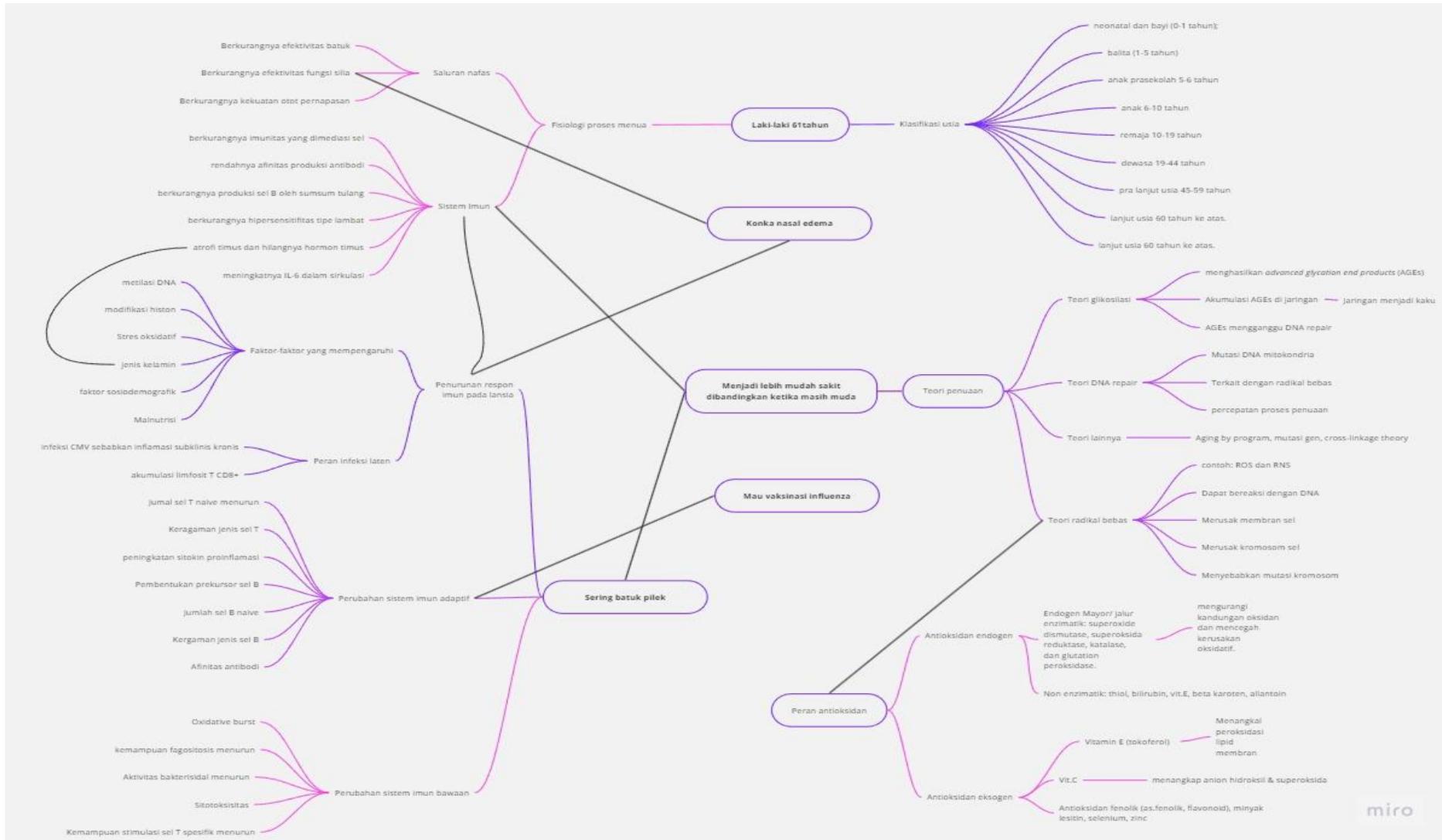
Pada pemeriksaan fisik didapatkan suhu 36.7°C, RR 16x/menit, HR 80x/menit, TD 130/90mmHg

Pada pemeriksaan fisik umum didapatkan konka nasal edema, pemeriksaan fisik lain dalam batas normal.

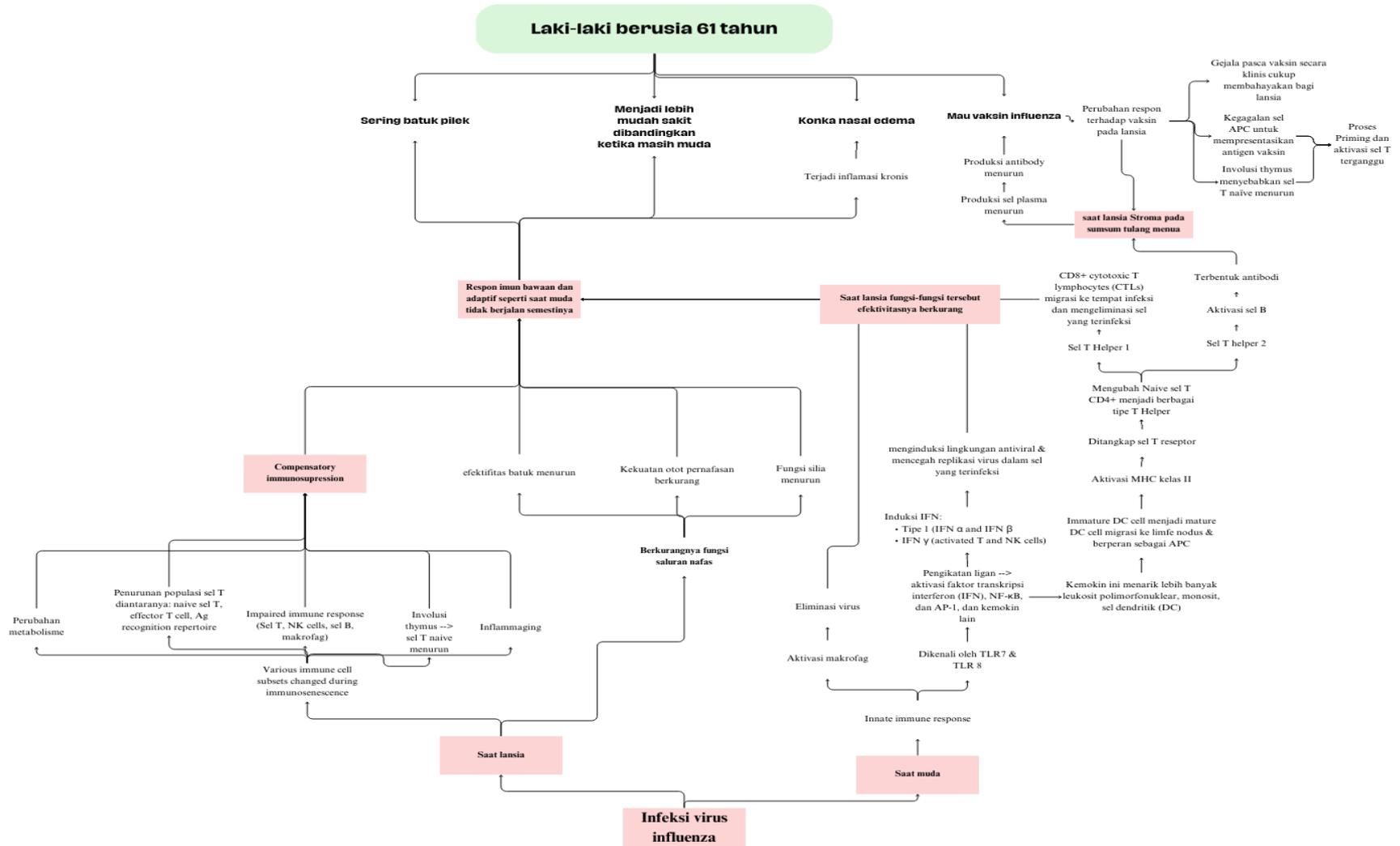
## **6. Identifikasi Masalah**

1. Laki-laki berusia 61 tahun
2. Mau vaksinasi influenza
3. Sering batuk pilek
4. Menjadi lebih mudah sakit dibandingkan ketika masih muda.
5. Konka nasal edema

## 7. Peta Pikiran



## 8. Peta Konsep



## 9. Sumber Daya

### a. Tenaga Pendidik (Tutor)

#### Tugas Tutor

##### 1) Pra tutorial

- Mempelajari dengan seksama **tujuan pembelajaran modul Imunosenesens.**
- Mengikuti persamaan persepsi terkait langkah dan materi
- Jika ada materi yang tidak jelas mohon ditanyakan kepada penanggungjawab blok.
- Membuat rencana pembelajaran untuk tutorial

##### 2) Tutorial Tahap 1

- Membuka pembelajaran dengan salam dan basmalah.
- Mengingatkan pelaksanaan tata-tertib peserta diskusi.
- Membantu mahasiswa menunjuk ketua dan sekertaris kelompok.
- Mempersilahkan ketua membuka diskusi dengan basmalah, surah pendek juz amma dan doa belajar
- Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai langkah-langkah tutorial (*seven jump*)
- Memberikan advokasi apabila keluar dari tujuan pembelajaran
- Memastikan mahasiswa menggunakan *seven jump* dan mencapai tujuan pembelajaran yang diharapkan.
- Memperhatikan dan melakukan penilaian untuk mahasiswa dan menandatangani
- Memimpin mahasiswa untuk melakukan refleksi tutorial 1 dan tindak lanjut pertemuan berikutnya.
- Memberikan umpan balik kepada mahasiswa
- Mengingatkan mahasiswa untuk mempersiapkan diri dengan belajar mandiri sesuai tujuan pembelajaran

##### 3) Tutorial Tahap 2

- Mengingatkan pelaksanaan tata-tertib peserta diskusi.
- Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai langkah-langkah tutorial
- Memastikan tujuan pembelajaran sudah tercapai

- Melakukan penilaian untuk mahasiswa dan menandatangani.
- Memimpin mahasiswa untuk melakukan refleksi tutorial 1 dan tindak lanjut pertemuan berikutnya.
- Memberikan umpan balik kepada mahasiswa
- Meningkatkan terkait penugasan tutorial (laporan tutorial)

#### **b. Sarana dan Prasarana**

Sarana dan prasarana dalam blok ini meliputi :

- Ruang tutorial
- Perpustakaan yang dilengkapi komputer
- Modul *Imunosenesens*

### **10. Penilaian**

Proses penilaian pada diskusi tutorial, meliputi :

- a. Pertemuan pertama
- b. Pertemuan kedua
- c. Laporan hasil diskusi tutorial

Aspek penilaian diskusi tutorial terdiri dari :

- a. Salam dan berdoa
- b. Partisipasi dan tanggung jawab
- c. Informasi ilmiah
- d. Keterampilan komunikasi
- e. Kemampuan analisis
- f. Etika komunikasi
- g. Etika penampilan

Aspek penilaian laporan hasil tutorial terdiri dari :

- a. Format Penyusunan
  - Cover
  - Kata pengantar
  - Daftar isi
  - Pendahuluan

- Isi
- Penutup
- Daftar rujukan
- b. Pendahuluan
  - Latar Belakang
  - Tujuan
  - Rumusan masalah
- c. Isi
  - Skenario
  - Tinjauan Pustaka
  - Hasil analisis
- d. Penutup
  - Kesimpulan
  - Saran
- e. Daftar Pustaka

## SUPLEMEN TUTOR

### TEORI PROSES MENUA

Menua didefinisikan sebagai proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi seorang yang 'frail' (lemah, rentan) dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit dan kematian secara eksponensial. Menua juga didefinisikan sebagai penurunan seiring-waktu yang terjadi pada sebagian besar makhluk hidup, yang berupa kelemahan, meningkatnya kerentanan terhadap penyakit dan perubahan lingkungan, hilangnya mobilitas dan ketangkasan, serta perubahan fisiologis yang terkait- usia.

Terdapat beberapa istilah yang digunakan oleh gerontologis ketika membicarakan proses menua:

1. aging (bertambahnya umur): menunjukkan efek waktu; suatu proses perubahan, biasanya bertahap dan spontan
2. senescence (menjadi tua): hilangnya kemampuan sel untuk membelah dan berkembang (dan seiring waktu akan menyebabkan kematian)
3. homeostenosis: penyempitan/berkurangnya cadangan homeostatis yang terjadi selama penuaan pada setiap sistem organ.

**Beberapa teori tentang proses menua yang dapat diterima saat ini, antara lain:**

#### 1. Teori "radikal bebas"

Teori radikal bebas yang menyebutkan bahwa produk hasil metabolisme oksidatif yang sangat reaktif (radikal bebas) dapat bereaksi dengan berbagai komponen penting selular, termasuk protein, DNA, dan lipid, dan menjadi molekul-molekul yang tidak berfungsi namun bertahan lama dan mengganggu fungsi sel lainnya. Teori radikal bebas (Free Radical Theory of Ageing) diperkenalkan pertama kali oleh Denham Harman pada tahun 1956, yang menyatakan bahwa proses menua normal merupakan akibat kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Harman menyatakan bahwa mitokondria sebagai generator radikal bebas, juga merupakan target kerusakan dari radikal bebas tersebut.

Radikal bebas adalah senyawa kimia yang berisi elektron tidak berpasangan yang terbentuk sebagai hasil sampingan berbagai proses selular atau metabolisme normal yang melibatkan oksigen. Sebagai contoh adalah reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS) yang dihasilkan selama metabolisme normal. Karena elektronnya tidak berpasangan, secara kimiawi radikal bebas akan mencari pasangan elektron lain dengan bereaksi dengan substansi lain terutama dengan protein dan lemak tidak jenuh. Melalui proses oksidasi, radikal bebas yang dihasilkan selama fosforilasi oksidatif dapat menghasilkan berbagai modifikasi makromolekul. Sebagai contoh, karena membran sel mengandung sejumlah lemak, ia dapat bereaksi dengan radikal bebas sehingga membran sel mengalami perubahan. Akibat perubahan pada struktur membran tersebut membran sel menjadi lebih permeabel terhadap beberapa substansi dan memungkinkan substansi tersebut melewati membran secara bebas. Struktur di

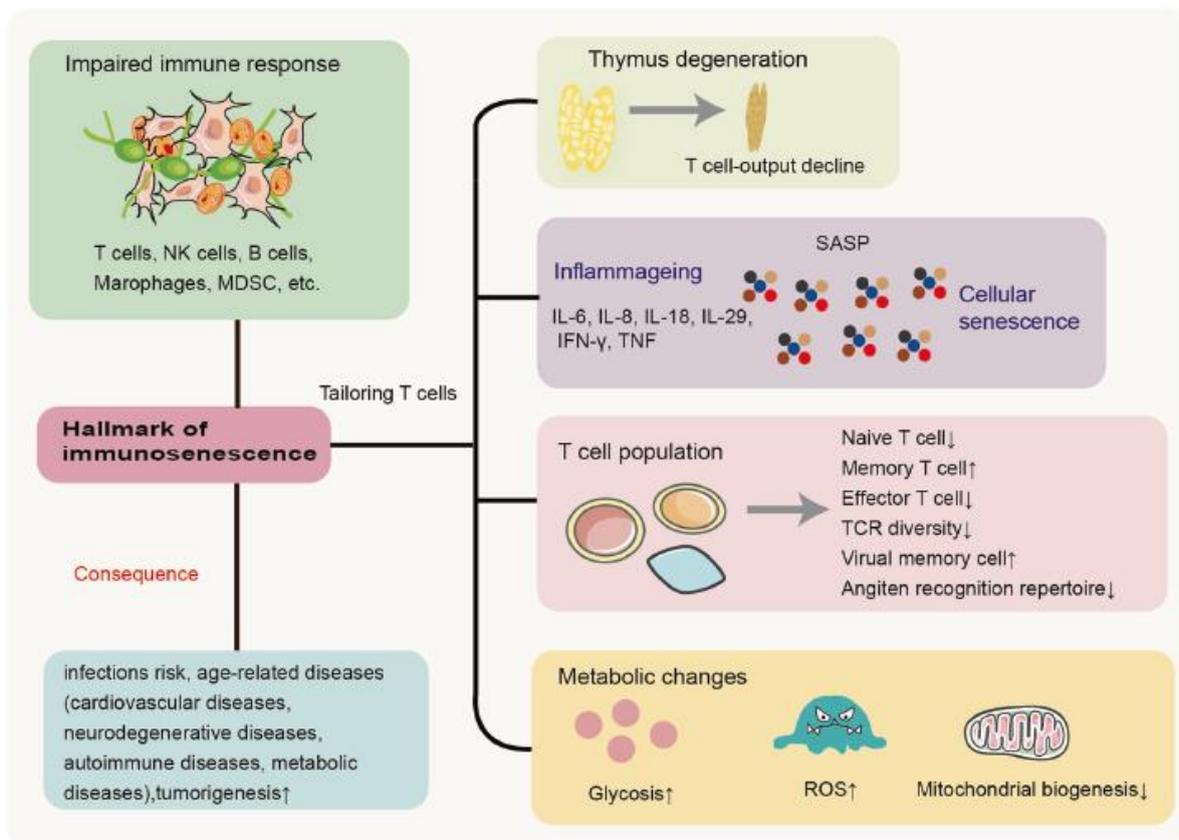
dalam sel seperti mitokondria dan lisosom juga diselubungi oleh membran yang mengandung lemak sehingga mudah diganggu oleh radikal bebas. Radikal bebas juga dapat bereaksi dengan DNA, menyebabkan mutasi kromosom dan karenanya merusak mesin genetik normal dari sel. Radikal bebas dapat merusak fungsi sel dengan merusak membran sel atau kromosom sel. Lebih jauh, teori radikal bebas menyatakan bahwa terdapat akumulasi radikal bebas secara bertahap di dalam sel sejalan dengan waktu, dan bila kadarnya melebihi konsentrasi ambang maka mereka mungkin berkontribusi pada perubahan-perubahan yang seringkali dikaitkan dengan penuaan.

Sebenarnya tubuh diberi kekuatan untuk melawan radikal bebas berupa antioksidan yang diproduksi oleh tubuh sendiri, namun pada tingkat tertentu anti- oksidan tersebut tidak dapat melindungi tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas yang berlebihan.

2. **Teori "glikosilasi"** yang menyatakan bahwa proses glikosilasi nonenzimatik yang menghasilkan pertautan glukosa-protein yang disebut sebagai advanced glycation end products (AGES) dapat menyebabkan penumpukan protein dan makromolekul lain yang termodifikasi sehingga menyebabkan disfungsi pada hewan atau manusia yang menua. Protein glikasi menunjukkan perubahan fungsional, meliputi menurunnya aktivitas enzim dan menurunnya degradasi protein abnormal. Manakala manusia menua, AGES berakumulasi di berbagai jaringan, termasuk kolagen, hemoglobin, dan lensa mata. Karena muatan kolagennya tinggi, jaringan ikat menjadi kurang elastis dan lebih kaku. Kondisi tersebut dapat mempengaruhi elastisitas dinding pembuluh darah. AGES diduga juga berinteraksi dengan DNA dan karenanya mungkin mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki perubahan pada DNA. Bukti-bukti terbaru yang menunjukkan tikus-tikus yang dibatasi kalorinya mempunyai gula darah yang rendah dan menyebabkan perlambatan penumpukan produk glikosilasi (AGES), merupakan hal yang mendukung hipotesis glikosilasi ini.
3. **Teori "DNA repair"** yang dikemukakan oleh Hart dan Setlow. Mereka menunjukkan bahwa adanya perbedaan pola laju 'repair' kerusakan DNA yang diinduksi sinar ultraviolet (UV) pada berbagai fibroblas yang dikultur. Fibroblas pada spesies yang mempunyai umur maksimum terpanjang menunjukkan laju 'DNA repair' terbesar, dan korelasi ini dapat ditunjukkan pada berbagai mamalia dan primata. Teori 'DNA repair', atau tepatnya 'mitochondrial DNA repair' ini

## KONSEP IMUNOSENESENS DAN INFLAMMAGING

Imunosenesens adalah proses kompleks yang melibatkan reorganisasi organ dan berbagai proses regulasi pada tingkat seluler. Akibatnya, fungsi sistem kekebalan tubuh menurun, sehingga menyebabkan respons yang tidak memadai terhadap infeksi atau vaksin pada individu lansia. Meskipun perubahan biologis belum sepenuhnya diketahui, beberapa perubahan karakteristik yang dapat diamati seperti involusi timus, disfungsi HSC, gangguan dalam sel T dan B, peradangan, akumulasi sel senesens, gangguan respon antigen, disfungsi mitokondria, ketidakstabilan genom, dan respons stres.



Gambar 1. Konsep immunosenescens

Pengaruh proses menua pada sistem imun terutama berupa penurunan respon imun spesifik dengan perubahan yang minimal pada sistem imun nonspesifik. Secara umum terjadi penurunan jumlah sel B, sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> dengan peningkatan relatif sel natural killer (NK) sehingga jumlah limfosit keseluruhan tidak menurun. Berbagai perubahan yang terjadi ini dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi, atau sering dikenal dengan istilah "**inflammaging**", yang juga berkontribusi pada disregulasi respon imun selular.

## FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI IMUNOSENESENS

Imunosenesens merupakan proses yang sangat kompleks dan masih belum banyak dimengerti. Selain faktor eksternal, predisposisi genetik terhadap immunosenescens juga sangat mempengaruhi kecepatan immunosenescens. Beberapa mekanisme epigenetik yang berhubungan dengan immunosenescens adalah metilasi DNA, modifikasi histon seperti metilasi, asetilasi, fosforilasi, dan modifikasi struktural kromatin.

Beberapa faktor eksternal tidak bisa dikesampingkan misalnya peran stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan faktor yang paling penting dalam percepatan proses menua karena menyebabkan peningkatan kecepatan pemendekan telomer yang sangat penting perannya dalam mengatur replikasi sistem imun terutama limfosit. Perbedaan jenis kelamin juga berpengaruh pada immuno- senescens. Androgen misalnya, turut pula berkontribusi pada

kecepatan involusi timus. Faktor sosiodemografik misalnya tempat tinggal, pendapatan, tingkat pendidikan dan gaya hidup turut mempengaruhi kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif secara langsung maupun tidak langsung. Malnutrisi sering dihubungkan dengan penurunan imunitas dan peningkatan kerentanan terhadap berbagai penyakit infeksi. Defisiensi satu atau lebih makro dan mikronutrien berpengaruh pada respons imun secara keseluruhan sehingga hal ini merupakan salah satu fokus penting dalam memahami immunosenescence."

## PERAN INFEKSI LATEN PADA IMUNOSENESCENCE

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa sel somatik manusia mengalami siklus replikasi dengan jumlah tertentu. Pada suatu keadaan tertentu yang dikenal sebagai "replicative senescence", telomer memendek sedemikian rupa sehingga tidak lagi dapat mengatur respons proliferasi limfosit yang adekuat. Pada keadaan ini sel T CD8 menunjukkan penurunan ekspresi terhadap molekul kostimulator-nya yaitu CD28. Penelitian in vivo menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan proporsi sel T CD8+ CD28- dengan respon antibodi yang buruk terhadap vaksin influenza dan seropositif terhadap infeksi CMV.

Cytomegalovirus merupakan jenis virus herpes yang secara genetik stabil dan menginfeksi 60-100% populasi manusia dengan persistensi seumur hidup. Infeksi primer biasanya asimtomatik pada pejamu yang imunokompeten, bahkan reaktivasi berulang pada usia lanjut pun seringkali masih asimtomatik. Infeksi CMV kronik ini pada berbagai penelitian dibuktikan dapat mempercepat immunosenescence sel T dan menyebabkan inflamasi subklinis yang kronis dan supresi aktivitas penyakit ini sangat dipengaruhi jumlah dan fungsi sel T CD8+. Dengan semakin bertambahnya usia, akumulasi eksepif limfosit T CD8+ yang spesifik terhadap virus ini akan mendominasi jumlah sel T sehingga menurunkan fungsi imun secara keseluruhan. Selain infeksi CMV, immunosenescence prematur juga dapat disebabkan oleh antigen kanker atau aloantigen.

## PERUBAHAN SISTEM IMUN BAWAAN DAN SISTEM IMUN ADAPTIF TERKAIT USIA

**Tabel 1. Perubahan Terkait Usia pada Respons Imun Spesifik<sup>1</sup>**

Tipe sel	Peningkatan terkait proses menua	Penurunan terkait proses menua
<b>Limfosit T</b>	Jumlah sel efektor dan memori Peningkatan klon sel efektor Peningkatan sitokin proinflamasi	Jumlah sel T <i>naive</i> Keragaman jenis sel T Ekspresi molekul ko-stimulator (CD28, CD27, CD40L) dan kemampuan proliferasinya
<b>Limfosit B</b>	Antibodi serum autoreaktif	Pembentukan prekursor sel B Jumlah sel B <i>naive</i> Keragaman jenis sel b Ekspresi molekul kostimulator (CD27, CD40) Afinitas antibodi Perubahan menjadi isotipe lain

**Tabel 2. Perubahan Terkait Usia pada Respons Imun Nonspesifik<sup>1</sup>**

<b>Tipe Sel</b>	<b>Peningkatan Terkait Proses Menua</b>	<b>Penurunan Terkait Proses Menua</b>
Netrofil		<i>Oxidative burst</i> Kemampuan fagositosis Aktivitas bakterisidal
Makrofag		<i>Oxidative burst</i> Kemampuan fagositosis
Sel NK	Jumlah total sel	Respon proliferaatif terhadap IL-2 Sitotoksitas
Sel dendritik Sitokin dan kemokin	Kadar IL3, IL1 $\beta$ dan TNF- $\alpha$	Kemampuan stimulasi sel T spesifik <i>Homing</i> ke kelenjar getah bening

## KONSEKUENSI KLINIS IMUNOSENESENS

### Penyakit kardiovaskular

Peradangan yang terjadi pada lansia akan meningkatkan kadar sitokin proinflamasi dan kemungkinan cedera endotel, kerusakan remodeling vaskular, dan aterosklerosis. Kondisi peradangan merekrut monosit dan memicu perubahan senesens “foamy” makrofag yang kemudian menumpuk dan mempercepat aterosklerotik. “Foamy” makrofag dengan akumulasi SA- $\beta$ -gal pada lemak tikus akan meningkatkan regulasi faktor *Senescent cells exhibit a distinctive senescence-associated secretory phenotype* (SASP) dan merekrut monosit, menstimulasi lebih banyak konversi menjadi “foamy” makrofag dan mempromosikan plak yang tidak stabil. Pada pasien yang terinfeksi sitomegalovirus, CD8+CD28<sup>-</sup> Ekspansi sel T merupakan faktor risiko disfungsi vaskular dan sangat terkait dengan aterosklerosis dan sindrom koroner akut.

### Penyakit autoimun

Penuaan dikaitkan dengan peningkatan kejadian autoimun penyakit yang sebagian besar menyerang perempuan. Arthritis reumatoid (RA) merupakan penyakit inflamasi kronis yang berhubungan peradangan destruktif dan simetris pada sendi dan jaringan lain. Sebagai penyakit autoimun prevalensinya lebih tinggi jika terkait dengan usia.

### Penyakit neurodegeneratif

Imunosenesence juga terlibat dalam proses kognitif dan penyakit neurodegeneratif, yang menempatkan beban ekonomi dan sosial yang sangat besar bagi masyarakat. Misalnya, tingkat faktor proinflamasi seperti IL-6 dikaitkan dengan depresi, kelelahan, dan gangguan kognitif dan meningkatkan angka kejadian pasien Alzheimer dan Parkinson.

## **Kanker**

Investigasi telah menemukan beberapa ciri immunosenescence seperti modifikasi epigenetik, disfungsi mitokondria, dan penuaan sel dapat menyebabkan kanker pada orang dewasa yang lebih tua. Respon tumor dan agresivitas tumor juga berbeda antara orang dewasa muda dan lansia. Usia mempunyai hubungan yang erat dengan fenotip tumor yang lebih agresif pada banyak tipe tumor.

## **EFEK IMUNOSENESENS PADA VAKSINASI**

Vaksinasi merupakan metode yang sangat penting untuk mencegah infeksi. Karena efikasi vaksin sangat bergantung pada kualitas respon imun, respon imun usia lanjut yang menurun dalam berbagai bentuknya seperti yang dijelaskan di atas, membuat efek vaksin menjadi tidak sebaik pada individu yang lebih muda. Proses immunosenescence yang dikhawatirkan dapat menurunkan efek vaksin telah dibuktikan pada beberapa penelitian yang mengukur kadar antibodi spesifik pada waktu-waktu tertentu setelah dilakukan vaksinasi. Kemampuan vaksin influenza untuk memberikan proteksi ternyata memang bergantung pada usia, dengan efikasi antara 70-70% pada usia di bawah 65 tahun dan hanya 30-40% pada usia di atas 65 tahun. Begitu pula halnya dengan respon terhadap pneumococcal polysaccharides (PPV) dan vaksin herpes zoster. Metaanalisis oleh Goodwin terhadap 31 penelitian mengenai efikasi vaksin menyimpulkan bahwa usia lanjut 1,7-4,2 kali kurang merespon terhadap vaksin bila dibandingkan dengan usia dewasa.

Vaksinasi merangsang respon imun pada sel B dan T sehingga menghasilkan imunitas selular dan humoral. Dengan bantuan sitokin sebagai mediator, sel CD4+ merangsang sel B untuk berdiferensiasi dan merangsang antibodi spesifik. Penurunan fungsi dan jumlah sel T naive menyebabkan penurunan kemampuan sistem imun spesifik untuk merespons terhadap antigen baru. Dalam konteks vaksinasi primer, hal ini akan menyebabkan response rate menjadi berkurang. Akumulasi sel T efektor CD28- ditemukan terjadi pada individu usia lanjut yang kurang berespon terhadap vaksin influenza. Titer antibodi setelah booster vaksin tertentu, misalnya tetanus, juga lebih rendah dan menurun dengan cepat bila dibandingkan usia muda. Upaya untuk menemukan strategi vaksin baru dengan efikasi yang lebih baik untuk usia lanjut atau intervensi yang dapat memperbaiki immunosenescence saat ini menjadi fokus penelitian yang sedang dikembangkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FK UI jilid II. Edisi VI. Jakarta: InternaPublishing, 2015:3669-3684
2. Tyagita Nurina. Penuaan dan stres oksidatif. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
3. Rouse, B., Sehrawat, S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome?. *Nat Rev Immunol* 10, 514–526 (2010). <https://doi.org/10.1038/nri2802>
4. Liu, Z., Liang, Q., Ren, Y. et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 8, 200 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>