

JURNAL  
**RESPIROLOGI**  
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- $\beta$  Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

---

## **SUSUNAN REDAKSI**

### **Penasehat**

M. Arifin Nawas  
Faisal Yunus

### **Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi**

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan  
Jamal Zaini  
Farih Raharjo  
Mia Elhidsi  
Ginangjar Arum Desianti  
Irandi Putra Pratomo  
Fanny Fachrucha

### **Sekretariat**

Yolanda Handayani  
Suwondo  
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI  
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

### **Alamat Redaksi**

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung  
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845  
Email : editor@jurnalrespirologi.org  
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

### **Diterbitkan Oleh**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)  
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

### **Jurnal Respiriologi Indonesia**

Akreditasi A  
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan  
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia  
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015  
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130  
***Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana***
- Perbedaan Kadar TGF- $\beta$  Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139  
***Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani***
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144  
***Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan***
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150  
***Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara***
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156  
***Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril***
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163  
***Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi***
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173  
***Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri***
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182  
***Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto***

# Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

Widya Wasityastuti<sup>1</sup>, Andika Dhamarjati<sup>2</sup>, Siswanto<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>2</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

<sup>3</sup>Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada, Sleman

## Abstrak

Penyakit yang disebabkan oleh coronavirus yang baru ditemukan, dikenal sebagai Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), telah dinyatakan sebagai pandemi oleh organisasi kesehatan dunia (WHO). Penyakit baru ini disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Wabah dimulai pada akhir Desember 2019 dan tidak membutuhkan waktu lama sampai menyebar ke lebih dari 200 negara di dunia dengan lebih dari 4 juta kasus yang dikonfirmasi hingga saat ini. Jumlah itu terus meningkat seiring berjalannya hari, diikuti dengan meningkatnya jumlah kematian. Di antara semua pasien yang terinfeksi, kelompok usia lanjut adalah salah satu populasi yang rentan. Berbagai penelitian melaporkan bahwa risiko infeksi meningkat dua kali lipat pada kelompok usia lanjut. Karakteristik yang rentan terhadap infeksi ini dapat disebabkan oleh sistem kekebalan yang lemah sehingga populasi ini tidak memiliki kemampuan untuk melawan infeksi. Penurunan fungsi sistem kekebalan pada lansia dikenal sebagai imunosenesens. Tujuan dari ulasan naratif ini adalah untuk memahami efek imunosenesens dalam imunopatogenesis dan kerentanan pada lanjut usia yang terpajan infeksi COVID-19. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 182-91*)

**Kata kunci:** covid-19, imunosenesens, sistem imun, lanjut usia.

# Immunosenescence and The Susceptibility of The Elderly to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)

## Abstract

A new disease caused by a newly-found coronavirus, known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), has been declared as a pandemic by World Health Organization (WHO). This new disease is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The outbreak started in late December of 2019 and it did not take a long time until it spread to more than 200 countries in the world with over 4 million confirmed cases to date. The number keeps skyrocketing as day passes, followed by the increasing number of fatalities. Among all of the infected patients, elderly is one of the vulnerable populations. Studies reported that the risk of infection is doubled in older people. This infection-susceptible characteristic may be due to the weak immune system, therefore they lack the capabilities to fight the infection. The deterioration of immune system in elderly is known as immunosenescence. The aim of this literature review is to understand the effect of immunosenescence in the immunopathogenesis and susceptibility of elderly who are exposed to COVID-19 infection. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 182-91*)

**Keywords:** covid-19, immunosenescence, immune system, elderly.

---

Korespondensi: Widya Wasityastuti

Email: wasityastuti@ugm.ac.id

## PENDAHULUAN

Sejak akhir bulan Desember 2019 lalu, mulai merebak suatu wabah penyakit baru di Wuhan, China, yang saat ini disebut sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Etiologi dari penyakit baru ini adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), dari kelompok betacoronavirus.<sup>1</sup> Penyakit ini menyebar dengan cepat sehingga pada bulan Maret 2020, organisasi kesehatan dunia (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemik global.<sup>2</sup> Proses deteksi COVID-19 dapat berasal dari spesimen yang didapatkan dari apusan nasal atau nasofaring, sputum, dan hasil aspirasi saluran napas bawah termasuk *bronchoalveolar lavage* (BAL).<sup>3</sup>

Dilansir dari laman WHO per tanggal 15 Mei 2020, COVID-19 sudah merambah hingga 216 negara di dunia dengan total kasus lebih dari 4,3 juta dan berujung kematian pada lebih dari 297 ribu kasus.<sup>2</sup> Semua kelompok usia mempunyai potensi untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2, tetapi ada kelompok yang lebih rentan, misalnya kelompok usia lanjut (usia di atas 60 tahun).<sup>4</sup> Hal tersebut disebabkan karena terdapatnya penurunan dan penuaan fungsi sistem imun yang disebut sebagai imunosenesens. Imunosenesens bersama dengan komorbid yang ada pada kelompok lanjut usia (hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronik, dan kanker) juga meningkatkan angka fatalitas kasus secara signifikan pada populasi ini.<sup>5</sup>

Data dari WHO menunjukkan bahwa 95% kematian terjadi pada populasi usia di atas 60 tahun dan 8 dari 10 kematian yang terjadi tersebut mempunyai paling tidak satu komorbidit.<sup>6</sup> Hal ini menjadi lebih penting untuk dibahas karena tingginya populasi lanjut usia. Jumlah populasi lanjut usia di Indonesia saat ini mencapai 21 juta individu dan angka ini terbesar di Asia Tenggara.<sup>7</sup>

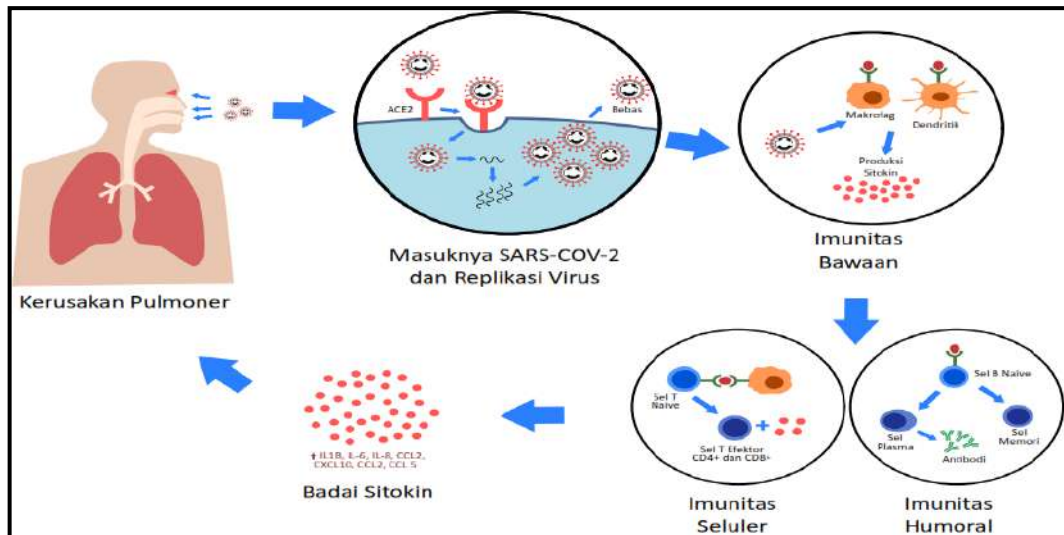
Ulasan naratif ini akan membahas mengenai perubahan responns imunitas tubuh terhadap imunopatogenesis dan kerentanan kelompok lanjut usia pada infeksi COVID-19. Pemahaman tenaga

medis yang baik akan terdapatnya perubahan respons imun pada kelompok lanjut usia ini akan meningkatkan kemampuan pencegahan, perawatan dan rehabilitasi bagi kelompok usia lanjut.

## IMUNOPATOGENESIS COVID-19

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme ini diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia (seperti sitokin dan kemokin). Komponen-komponen tersebut akan berkerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun ini terbagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi untuk menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor.

Sama seperti penyakit pada umumnya, komponen imun dalam tubuh kita memegang peranan yang sangat penting dalam perjalanan COVID-19 ini. Akan tetapi, bagaimana mekanisme SARS-CoV-2 menginduksi sistem imun masih belum dapat dijelaskan secara pasti. Penelitian-penelitian mengenai imunopatogenesis SARS-CoV-2 selalu dihubungkan dengan infeksi coronavirus sebelumnya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Selain karena SARS-CoV-2 ini memiliki 50-80% kemiripan sekuens genom dengan coronavirus lain,<sup>8,9</sup> masuknya virus baru ini juga diketahui melibatkan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor,<sup>10</sup> sama seperti virus sebelumnya. Leukopenia, limfopenia<sup>11</sup> dan peningkatan sitokin proinflamasi,<sup>4</sup> seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1 merupakan konsekuensi imunologis dari infeksi SARS-CoV-2 ini. Peningkatan sitokin tersebut mengakibatkan kemotaksis dan akumulasi sel-sel imun (monosit, makrofag, dan sel T) di dalam paru sehingga pada akhirnya menyebabkan kerusakan pulmoner dan terjadi gangguan pernapasan<sup>12</sup>.



Gambar 1. Immunopatogenesis COVID-19<sup>12, 17</sup>.

Akumulasi sel imun di dalam paru tersebut juga dapat menyebabkan badai sitokin akibat produksi berlebih IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF- $\alpha$ , baik pada penderit SARS maupun COVID-19.<sup>13</sup> Badai sitokin yang berkelanjutan akan meningkatkan risiko hiperpermeabilitas vaskuler, kegagalan multiorgan, dan kematian.<sup>14</sup> Oleh karena itu, salah satu target terapi yang dikembangkan untuk kasus COVID-19 adalah dengan antisitokin atau dengan imunomodulator.

### Sistem Imun Bawaan

Sel utama yang berperan dalam sistem imun bawaan (non-adaptif) adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel T pada sistem imun adaptif. Selanjutnya, sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC). Contoh APC yang lain adalah sel dendritik yang berasal dari sel punca hematopoietik jalur mielositik yang dapat dijumpai pada banyak jaringan. Sel dendritik ini adalah APC yang paling efektif dalam mengaktifkan dan mengawasi respons imun seluler.<sup>15</sup>

Sebagai reseptor dari SARS-CoV-2, ACE2 banyak diekspresikan pada sel alveolar tipe 2 paru.<sup>16</sup> Setelah memasuki sel, pada umumnya peptida antigen dari virus yang memasuki tubuh

akan dikenali oleh APC. Di dalam alveolar paru sendiri dikenal sel makrofag khusus yang disebut sebagai makrofag alveolar (*dust cell*). Pengenalan terhadap antigen pada makrofag dilakukan melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Untuk coronavirus ini, molekul RNA akan dikenali oleh TLR3 (untuk dsRNA) dan TLR7 (untuk ssRNA). Setelah dikenali, bersamaan dengan translokasi nuklear, terjadi kaskade pengaktifan NF $\kappa$ B dan IRF3.<sup>15</sup> Apabila melibatkan sel dendritik, presentasi antigen ini bergantung pada Komplek Histokompatibilitas Mayor (KHM) I (paling dominan) dan KHM II. Sel ini kemudian mengawasi respons imun seluler dan humoral dengan mengaktifasi sel T *naïve* sehingga respons sel T dimulai. Melalui KHM I, APC mengaktifkan sel T CD8<sup>+</sup> (sitotoksik) dan melalui KHM II akan mengaktifkan sel T CD4<sup>+</sup>.<sup>17</sup>

Di dalam nukleus makrofag, kaskade pengaktifan NF $\kappa$ B dan IRF3 menginduksi terekspresinya interferon (IFN) tipe I dan sitokin proinflamasi lainnya (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1). Sistem imun bawaan dikatakan efektif melawan infeksi virus melalui terdapatnya respons IFN tipe 1 ini. Interferon ini adalah salah satu sitokin terpenting dari APC yang akan mengaktifkan sistem imun non-spesifik, mengontrol replikasi virus, dan menginduksi respons sistem imun adaptif.<sup>18</sup> Infeksi SARS-CoV diketahui mengganggu persinyalan IFN tipe 1 sehingga produksinya berkurang.<sup>19</sup> Pada saat makrofag akan menginduksi produksi IFN tipe 1,

SARS-CoV mengganggu sinyal pengenalan RNA secara langsung maupun tidak langsung melalui ubiquitinasi, degradasi molekul adaptor sensor RNA MAVS dan TRAF3/6, serta menghambat translokasi IRF3 nuklear. Pada infeksi SARS-CoV-2, berkurangnya IFN tipe 1 ini dapat menyebabkan peningkatan propagasi virus serta menurunnya ekspresi KHM I yang dibutuhkan untuk stimulasi, proliferasi, dan diferensiasi sel T sitotoksik.<sup>12, 20</sup> Oleh karena itu, produksi IFN-1 ini penting untuk kontrol terhadap virus dan bersifat sebagai imunomodulator selama proses infeksi terjadi.

### Sistem Imun Adaptif

Secara umum, COVID-19 ini memiliki tiga tahapan perjalanan, terdiri dari tahap I adalah saat virus berada dalam masa inkubasi dan pasien tidak menunjukkan gejala, tahap II adalah pasien akan merasakan gejala dan mulai terdeteksi terdapatnya virus, dan tahap III adalah saat pasien akan merasakan gejala yang berat dan terdeteksi *viral load* yang tinggi.<sup>21</sup> Pada tahap I dan II dibutuhkan responss imun adaptif untuk mengeliminasi virus dan mencegah progresi ke tahap III.<sup>22</sup> Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun adaptif/spesifik ini.

Sistem imun adaptif ini terdiri dari responss imun humoral dan seluler. Pada responss imun humoral terhadap SARS-CoV-2, sel T CD4<sup>+</sup> akan berinteraksi dengan sel B. Kemudian sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi (IgM dan IgG). Baik IgM dan IgG akan mulai muncul pada minggu kedua setelah pajanan virus, diikuti dengan antibodi yang mempunyai kemampuan untuk menetralsasi infeksi virus (antibodi penetralan).<sup>23</sup> Produksi IgM mulai menurun pada minggu keempat dan akan hilang tiga minggu setelahnya.<sup>24</sup> Sebagai tanda infeksi tahap akut, produksi IgM yang berkelanjutan hingga lebih dari satu bulan ini menandakan terjadinya pemanjangan replikasi SARS-CoV pada pasien yang terinfeksi.<sup>25</sup>

Berbeda dengan IgM, IgG dapat menetap hingga jangka waktu yang lebih lama, seperti IgG dari SARS-CoV yang masih dapat dideteksi hingga

minggu ke-24. Bahkan, ada penelitian yang menunjukkan bahwa IgG dan antibodi penetralan dapat bertahan hingga dua tahun pasca infeksi. Hal ini menandakan bahwa IgG kemungkinan mempunyai sifat protektif terhadap infeksi berulang.<sup>26</sup> Tingginya titer antibodi penetralan pada individu yang sudah pulih dari COVID-19 menjadi dasar terdapatnya terapi plasma konvalesen yang terbukti efektif pada SARS dan MERS terdahulu. Pada COVID-19 ini, penelitian pendahuluan terapi plasma konvalesen sudah dilakukan pada 10 pasien dan disimpulkan bahwa terapi plasma konvalesen ini dapat memperbaiki keluaran klinis melalui penetralan viremia.<sup>27</sup>

Antibodi penetralan dapat menetralsasi infeksi virus dengan cara mengganggu perlekatan virus pada permukaan sel, menghambat fusi virus dengan membran endosom, dan menyebabkan agregasi dari partikel virus. Setelah infeksi virus berakhir, juga diproduksi antibodi non-penetralan yang sama-sama berikatan secara langsung dengan partikel virus, tetapi tidak mempunyai kemampuan menetralsasi proses infeksi.<sup>28</sup>

Pada responss imun seluler, dalam tahap akut, terjadi penurunan yang bermakna pada sel T CD4<sup>+</sup> dan T CD8<sup>+</sup>.<sup>29</sup> Hal ini sangat mendukung untuk kondisi klinis terjadinya limfopenia. Akan tetapi pada studi yang sama, ditemukan terdapatnya hiperaktivasi dari limfosit T ini yang dibuktikan dengan terdapatnya peningkatan CCR6<sup>+</sup> pada sel T CD4<sup>+</sup> dan granula sitotoksik dari sel T CD8<sup>+</sup> yang berupa perforin dan/atau granulin. Belum ada studi spesifik terkait sel T memori pada virus ini. Pada SARS-CoV sebelumnya, sel T memori dapat bertahan selama empat tahun.<sup>30</sup>

Pada penelitian lain dikatakan bahwa responss Th1 memiliki peran yang dominan dalam responss imun seluler sebagai kontrol terhadap infeksi.<sup>18</sup> Perannya sejalan dengan sel T sitotoksik yang berfungsi untuk mematikan sel yang terinfeksi virus. Pada kasus COVID-19, terlihat bahwa jumlah sel T CD8<sup>+</sup> (sitotoksik) mengalami peningkatan secara signifikan, yang menunjukkan bahwa sel limfosit meningkatkan aktivitas sitotoksiknya untuk melawan virus.<sup>31</sup>

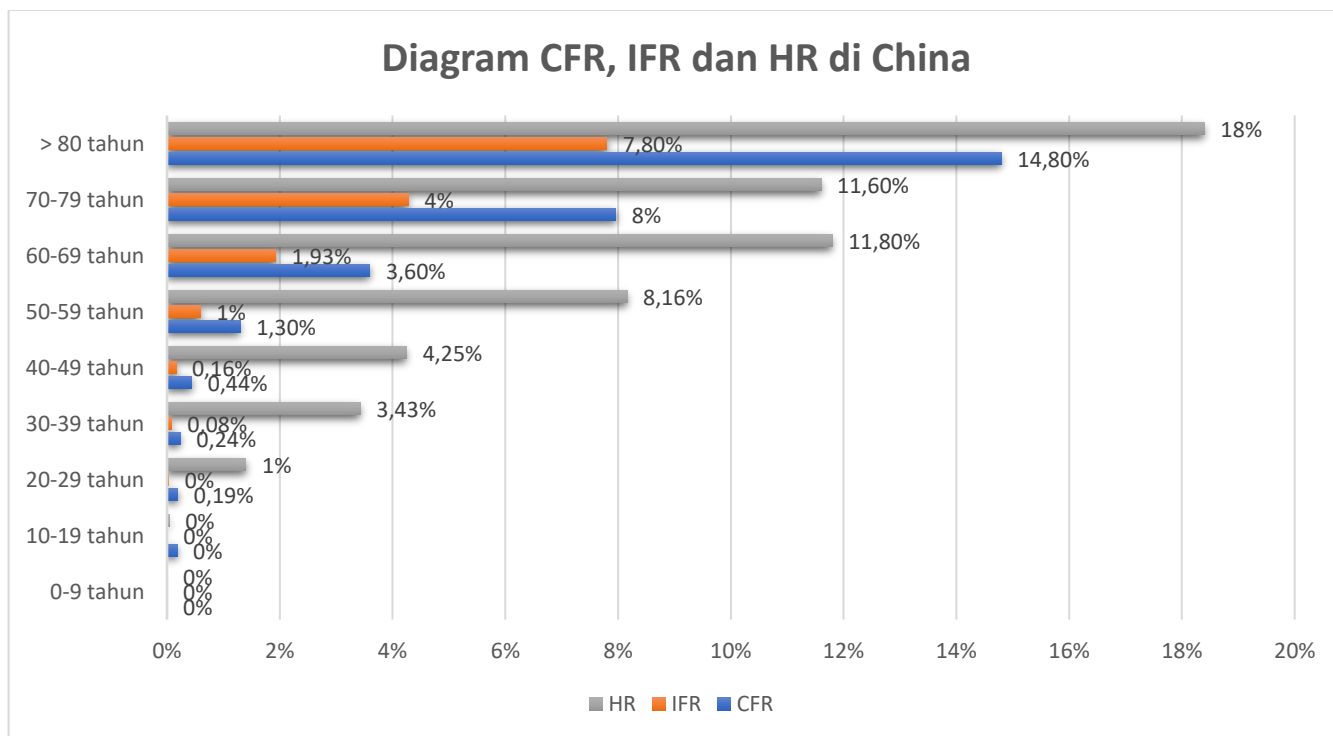
## IMUNOSENESENS PADA INFEKSI SARS-CoV-2

Infeksi pada saluran napas tetap menjadi salah satu penyebab utama tingginya angka morbiditas dan mortalitas di kalangan lanjut usia, termasuk pada kasus COVID-19 ini. Penyebab dari kejadian ini, selain karena terdapatnya imunosenesens, juga dapat terjadi karena terdapatnya komorbid yang sudah dimiliki oleh orang lanjut usia sebelum terjadinya infeksi COVID-19 seperti hipertensi, diabetes, kanker, dan penyakit kardiovaskular lain.<sup>4</sup> Sebaran *case fatality rate* (CFR), *infection fatality rate* (IFR), dan *hospitalization rate* (HR) di semua kelompok usia dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar tersebut menunjukkan terdapatnya kecenderungan peningkatan persentase CFR, IFR, dan HR seiring dengan bertambahnya usia.<sup>32</sup> Tingkat fatalitas CFR dihitung dari jumlah kematian dibagi dengan jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 yang diperiksa dengan pemeriksaan asam nukleat SARS-CoV-2 sedangkan IFR dihitung dari jumlah kematian dibagi dengan jumlah sebenarnya orang yang terinfeksi SARS-CoV-2. Karena banyaknya jumlah kasus asimtomatik dan kasus dengan

gejala ringan serta karena pemeriksaan asam nukleat ini terbatas dan hanya dilakukan pada individu yang memiliki indikasi dan risiko yang tinggi, maka nilai IFR akan jauh lebih rendah dari CFR<sup>32</sup>.

Imunosenesens adalah terjadinya perubahan fungsi imun akibat terdapatnya efek penuaan. Proses ini akan memengaruhi semua tipe sel serta jarak respons imun, baik itu respons imun bawaan maupun adaptif.<sup>33</sup> Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, respons imun adaptif dibagi menjadi respons imun humoral dan seluler. Terdapatnya imunosenesens pada lansia menyebabkan kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan. Hal ini dapat terjadi karena berkurangnya barrier mukosa, bersihan mukosilier, respons imun serta terdapatnya inflamasi saluran pernapasan terhadap mikroorganisme patogen.<sup>34</sup> Bersihan mukosilier berkurang karena terdapatnya penurunan jumlah dan aktivitas silia di saluran pernapasan atas. Berkurangnya IgA pada mukosa hidung dan paru-paru juga dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan sistem pernapasan dalam menetralkan infeksi virus.<sup>15</sup>



Ket: CFR=Case Fatality Rate; IFR=Infection Fatality Rate; HR=Hospitalization Rate.

Gambar 2. Diagram CFR, IFR dan HR dari 1 Januari hingga 11 Februari di China<sup>32</sup>



Sel-sel sistem imun berasal dari sel punca hematopoietik di dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi melalui dua jalur: sel-sel progenitor mieloid (yang akan menghasilkan neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, makrofag, sel *natural killer* (NK), sel mast, sel dendritik, eritrosit, dan platelet) dan sel-sel progenitor limfoid (yang akan menghasilkan sel B dan sel T). Sepanjang hidup manusia, sel punca hematopoietik ini akan terus mempunyai kemampuan *self-renewing* atau repopulasi dirinya sendiri, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi sel-sel darah yang matur.<sup>35</sup> Akan tetapi, semakin bertambahnya usia, sel punca hematopoietik ini akan mengalami penuaan. Terdapatnya peningkatan kerusakan DNA, spesies oksigen reaktif, dan perubahan epigenetik berkontribusi dalam penuaan sel punca hematopoietik ini.<sup>36</sup>

Hal yang unik adalah proses penuaan ini menyebabkan bias dalam proses diferensiasi sel punca hematopoietik. Sel-sel progenitor mieloid akan meningkat tetapi sel-sel progenitor limfoid akan menurun. Hal yang pertama dapat mengakibatkan gangguan mieloproliferatif sedangkan hal yang kedua menyebabkan gangguan perkembangan sel B dan sel T yang akan mengganggu sistem imunitas adaptif.<sup>33</sup> Padahal, imunitas adaptif ini sangat penting dalam perlawanan terhadap patogen, terutama virus. Bias tersebut juga disebabkan karena penuaan menyebabkan peningkatan ekspresi gen spesifik mieloid dan sebaliknya, penurunan ekspresi gen spesifik limfoid.<sup>37</sup> Diketahui juga baru-baru ini bahwa diagnosis gangguan mieloproliferatif tidak hanya meningkatkan kerentanan terhadap COVID-19, tetapi juga memperburuk klinis dan meningkatkan risiko kematian.<sup>38</sup>

Makrofag alveolar sebagai APC utama pada paru-paru mengalami penurunan fungsi seiring dengan bertambahnya usia, terutama fungsinya untuk fagositosis dan menghambat kerusakan paru akibat infeksi virus.<sup>39</sup> Sel dendritik sebagai APC yang lain dan jembatan antara sistem imun bawaan dengan adaptif juga terganggu fungsinya akibat proses penuaan ini. Fungsi yang terganggu antara

lain adalah fungsi respons pengenalan antigen, migrasi, dan apoptosis.<sup>40</sup>

Gangguan tersebut salah satunya disebabkan oleh penurunan fungsi TLR karena protein kostimulasi untuk TLR pada sel dendritik berkurang. Akibatnya, produksi sitokin yang diinduksi TLR seperti IL-6, IL-12, IL-15, INF- $\alpha$ , dan TNF- $\alpha$  juga akan berkurang. Mekanisme yang sama juga terjadi pada monosit.<sup>33</sup> Berkurangnya produksi sitokin-sitokin tersebut mengakibatkan turunnya kemampuan untuk menstimulasi sel T CD8+. Berkurangnya stimulasi sel T CD8+ juga berkaitan dengan rendahnya maturasi sel dendritik.<sup>41</sup>

Fenotip risiko imun rendah pada lansia juga terlihat pada imunitas adaptif. Fenotip tersebut salah satunya ditandai dengan rasio CD4+/CD8+ < 1 dan rendahnya proliferasi sel T.<sup>42</sup> Pada sistem imun seluler, penuaan pada awalnya akan menyebabkan penurunan jumlah sel T *naïve* dan memori.<sup>43</sup> Hal ini disebabkan karena terdapatnya involusi dari kelenjar timus yang terletak di *mediastinum superior*. Epitelium kelenjar timus mulai berkurang sejak usia pubertas dan digantikan oleh jaringan lemak. Pertumbuhan jaringan lemak ini akan mengganggu thymopoiesis. Selain itu juga terdapat penurunan sitokin dan faktor pertumbuhan pada *thymocytus*.<sup>33</sup>

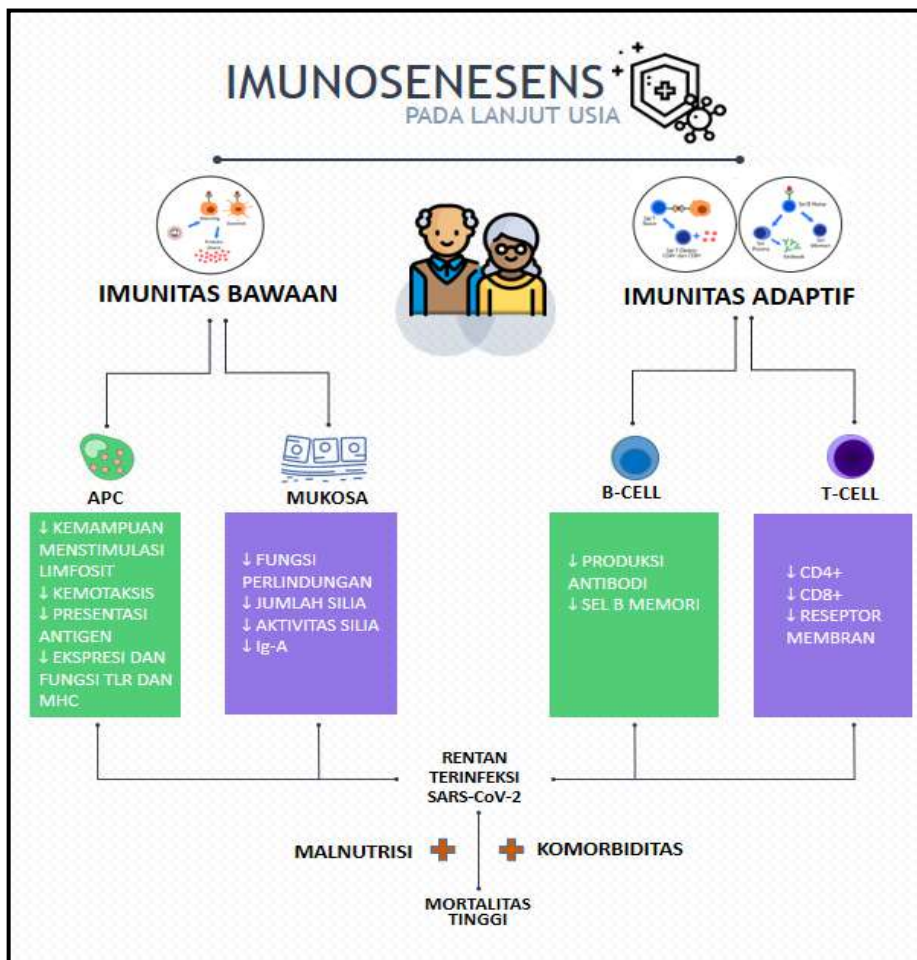
Sel T *naïve* adalah sel T yang belum terpajan oleh antigen asing. Ketika terpapar dengan antigen, sel T *naïve* akan menjadi aktif dan berdiferensiasi menjadi sel T memori. Karena jumlah sel T *naïve* berkurang, kemudian terjadi pengurangan keragaman sel T CD8+ sebagai respons terhadap virus.<sup>41</sup> Padahal, sel T sitotoksik ini merupakan pertahanan jaringan normal yang dapat mengenali dan merusak sel yang telah terinfeksi oleh virus serta menekan aktivitas leukosit lain.

Penuaan juga akan menyebabkan berkurangnya produksi antibodi (IgM dan IgG) dan afinitas antibodi terhadap antigen sebagai respons terhadap virus.<sup>44</sup> Ketika antibodi dihasilkan pun, durasi respons antibodi juga lebih singkat dibandingkan pada usia muda. Hal ini disebabkan karena berkurangnya jumlah sel plasma di dalam sumsum tulang pada populasi lansia.<sup>45</sup> Produksi antibodi yang spesifik terhadap antigen virus juga

berkurang karena terdapatnya pengurangan ekspresi *activation-induced cytidine deaminase* (AID) yang menyebabkan defek pada maturasi sel B, terutama pada proses *class-switch recombination* (CSR) dan hipermutasi somatik.<sup>46</sup> Penurunan AID tersebut disebabkan karena terdapatnya penurunan IL-7 pada sel-sel stroma di sumsum tulang dan berkurangnya kadar *B-cell activating factor* (BAFF) dan *a proliferation-inducing ligand* (APRIL) yang penting untuk keberlangsungan sel B.<sup>47</sup>

Disfungsi sistem imun seperti pada kasus imunosenesens tersebut dapat menyebabkan kerentanan dan keparahan manifestasi klinis COVID-19 pada populasi usia lanjut. Hal tersebut disebabkan oleh infeksi yang tidak terkontrol karena lemahnya sistem imun sehingga terjadi kegagalan multiorgan, terutama di organ atau sistem yang memiliki banyak ACE2 seperti sistem respirasi, kardiovaskuler, hepatic, dan renal.<sup>10</sup>

Kerusakan paru (deskuamasi sel alveolar, pembentukan membran hialin dan edema pulmoner) pada kasus ini, selain karena efek dari virus itu sendiri, juga disebabkan oleh infiltrasi sel-sel inflamasi secara terus-menerus yang dapat menyebabkan kerusakan paru melalui produksi berlebih protease dan spesies oksigen reaktif. Efek dari kerusakan ini adalah berkurangnya efisiensi pertukaran udara di paru dan menyebabkan kesulitan bernapas serta rendahnya kadar oksigen dalam darah.<sup>13</sup> Akibat penurunan ACE2, infeksi virus ini juga dapat menyebabkan disfungsi sistem Renin-Angiotensin (RAS) sehingga akan memengaruhi tekanan darah, keseimbangan cairan dan elektrolit, serta meningkatkan inflamasi dan permeabilitas vaskuler<sup>12</sup>. Oleh karena itu, pasien lanjut usia dengan komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, dan penyakit paru kronik tentu akan mengalami manifestasi klinis yang lebih buruk.<sup>48</sup>



Gambar 3. Efek Imunosenesens terhadap Fungsi Imun

Selain imunosenesens dan terdapatnya komorbid, malnutrisi merupakan kasus yang sangat sering terjadi pada lanjut usia dan juga penyebab rendahnya sistem imun. Istilah yang dipakai untuk menggambarkan hal ini adalah *aging nutrimmunity*.<sup>49</sup> Rendahnya asupan makanan merupakan salah satu faktor risiko utama dari terdapatnya malnutrisi. Rendahnya asupan makanan ini dapat terjadi akibat perubahan fisiologis yang terjadi pada lansia. Perubahan yang terjadi melibatkan berbagai neurotransmitter dan hormon yang mempengaruhi pusat pengaturan *hunger-satiety* di dalam sistem saraf pusat. Peningkatan massa lemak dalam tubuh dan menurunnya indeks basal metabolik pada tubuh lansia dapat menyebabkan penurunan rasa lapar dan masukan makanan. Penurunan sensoris baik itu olfaktori atau gustatori juga akan menurunkan keinginan lansia untuk makan.<sup>50</sup> Rendahnya nutrisi, terutama protein, akan menyebabkan berkurangnya regulasi aktivasi dan proliferasi limfosit T serta rendahnya produksi antibodi dan sitokin. Begitu juga rendahnya komponen nutrisi lain seperti lipid, vitamin, asam folat, besi dan zink juga akan mempengaruhi fungsi sistem imun.<sup>49</sup>

## KESIMPULAN

Pada populasi usia lanjut dapat terjadi imunosenesens baik pada sel punca hematopoietik maupun pada sistem imun bawaan dan adaptif. Penurunan dan penuaan sistem imun disertai komorbid akan meningkatkan kerentanan dan tingkat fatalitas COVID-19 pada usia lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-9.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report. [cited at May 16, 2020]. Available at URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Corona Virus Disease. *J Respir Indo*. 2020;40:119-29.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:P497–506.
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020;323:1775-6.
6. Kluge HHP. Statement – Older people are at highest risk from COVID-19, but all must act to prevent community spread. World Health Organization. [cited at May 17, 2020]. Available from URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-older-people-are-at-highest-risk-from-covid-19,-but-all-must-act-to-prevent-community-spread>
7. Setiati S, Laksmi PW, Aryana IGPS, Sunarti S, Widajanti N, et al. Frailty state among Indonesian elderly: prevalence, associated factors, and frailty state transition. *BMC Geriatr*. 2019;19:1-10.
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565–74.
9. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
10. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers? *J Am Med Assoc*. 2020;323:1769-70.
11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity,

- inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-74.
13. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620-9.
  14. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e46-7.
  15. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
  16. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
  17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102-8.
  18. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9.
  19. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181-93.
  20. Teijaro JR. Type I interferons in viral control and immune regulation. *Curr Opin Virol.* 2016;16:31-40.
  21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-9.
  22. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27:1451-4.
  23. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. [Preprint]. 2020 [cited August 2020] Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
  24. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81:147-78.
  25. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* 2003;349:508-9.
  26. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006;11:49-53.
  27. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:9490-6.
  28. VanBlargan LA, Goo L, Pierson TC. Deconstructing the antiviral neutralizing-antibody response: implications for vaccine development and immunity. *Microbiol Mol Biol R.* 2016;80:989-1010.
  29. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.
  30. Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009;154:1093-9.
  31. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cell Mol Dis.* 2020;83:102437.
  32. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:669-77.
  33. Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. 2016. Hazzard's

- Geriatric Medicine and Gerontology 6<sup>th</sup>. McGraww Hill: Toronto.
34. Murray MA, Chotirmall SH. The impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediat Inflamm*. 2015;2015:1–10.
  35. Pang WW, Schrier SL, Weissman IL. Age-associated changes in human hematopoietic stem cells. *Semin Hematol*. 2017;54:39–42.
  36. Latchney SE, Calvi LM. The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Semin Hematol*. 2017;54:25–32.
  37. Nilsson AR, Nilsson AR, Soneji S, Adolfsson S, Bryder D, Pronk C. Human and murine hematopoietic stem cell aging is associated with functional impairments and intrinsic megakaryocytic/erythroid bias. *Exp Hematol*. 2016;44:S96.
  38. Mesa R, Alvarez-Larran A, Harrison C, Kiladjian J-J, Rambaldi A, Tefferi A, et al. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology*. [cited May 15, 2020]. Available from URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>
  39. Wong CK, Smith CA, Sakamoto K, Kaminski N, Koff JL, et al. Aging impairs alveolar macrophage phagocytosis and increases influenza-induced mortality in mice. *J Immunol*. 2017;199:1060–8.
  40. Gupta S. Role of dendritic cells in innate and adaptive immune response in human aging. *Exp Gerontol*. 2014;54:47–52.
  41. Zacca ER, Crespo MI, Acland RP, Roselli E, Núñez NG, et al. Aging impairs the ability of conventional dendritic cells to cross-prime cd8 t cells upon stimulation with a TLR7 ligand. *PLoS One*. 2015;10:e0140672.
  42. McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog*. 2017;13:1-7.
  43. Lanzer KG, Johnson LL, Woodland DL, Blackman MA. Impact of ageing on the response and repertoire of influenza virus-specific CD4 T cells. *Immun Ageing*. 2014;11:9;1-10.
  44. Gitlin AD, Nussenzweig MC. Immunology: Fifty years of B lymphocytes. *Nature*. 2015;517:139–41.
  45. Pritz T, Lair J, Ban M, Keller M, Weinberger B, Krismer M, et al. Plasma cell numbers decrease in bone marrow of old patients. *Eur J Immunol*. 2014;45:738–46.
  46. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Ciênc*. 2017;89:285–99.
  47. Croke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16(25):1-16.
  48. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, et al. COVID -19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:926-9.
  49. Alam I, Almajwal AM, Alam W, Alam I, Ullah N, Abulmeaaty M, et al. The immune-nutrition interplay in aging – facts and controversies. *Nutr Health Aging*. 2019;5:73–95.
  50. Di Francesco V, Pellizzari L, Corrà L, Fontana G. The anorexia of aging: impact on health and quality of life. *Geriatric Care*. 2018;4:21-8.