

## **Immunosenescence : Penuaan Pada Sel Makrofag**

**Fajri Marindra Siregar\***

### **ABSTRACT**

Immune function will decrease with age. The weakening of immune system is known as immunosenescence. Macrophages that play a major role in carrying out innate and adaptive immune functions have potential to undergo aging (macrophaging). Some potential mechanisms that can affect the aging of macrophages include telomere shortening, oxidative damage and impaired DNA repair processes. The impact of macrophaging can be a decrease number of macrophages in bone marrow, changing cytokine secretion, decreasing class II MHC expression, changing macrophages polarization, decreasing ability of phagocytosis, and decreasing ability of wound repair and tissue regeneration.

**Keywords:** aging, immunosenescence, macrophages

### **PENDAHULUAN**

Saat ini 10% populasi global berusia diatas 60 tahun, diperkirakan jumlah tersebut akan terus meningkat hingga 22% pada tahun 2050 seiring dengan bertambahnya usia harapan hidup manusia. Disisi lain bertambahnya usia (penuaan) biasanya disertai dengan penurunan derajat kesehatan sehingga dapat berdampak negatif pada kualitas hidup geriatri.<sup>1</sup> Penuaan menyebabkan berbagai perubahan pada sistem kekebalan tubuh sehingga menghasilkan penurunan proteksi secara signifikan dan respons refrakter terhadap vaksinasi. Hubungan antara penuaan dan defisit imunologi saat ini menjadi area penelitian yang berkembang pesat.<sup>2</sup>

Sistem kekebalan tubuh dapat dibagi menjadi dua komponen utama, yaitu sistem imun bawaan, yang terdiri dari monosit, *natural killer (NK) cell* dan sel dendritik (DC) ; dan sistem imun adaptif, yang diperankan oleh limfosit B dan T. Umumnya, proses penuaan mempengaruhi kedua sistem kekebalan tubuh tersebut.<sup>3</sup> Banyak fungsi efektor dari sel mieloid yang mengalami penurunan akibat

penuaan termasuk fagositosis. Namun demikian beberapa studi tentang penuaan sel mieloid memiliki hasil yang kontroversial.<sup>4</sup>

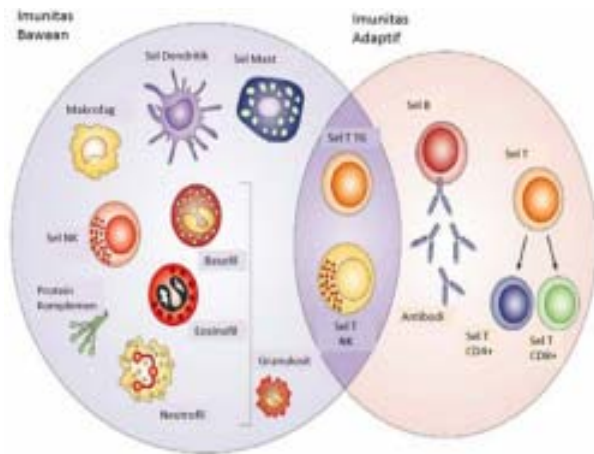
Makrofag memiliki peranan yang penting agar sistem kekebalan tubuh dapat berfungsi dengan baik. Mempelajari dampak penuaan terhadap kemampuan sel fagositik ini secara biologis dan bagaimana mekanisme molekuler yang terlibat dapat berkontribusi pada pemahaman yang lebih baik mengenai penuaan dan *immunosenescence*.<sup>5</sup> Oleh karena itu pada tulisan ini akan dibahas mengenai proses *immunosenescence* penuaan makrofag, dan kaitan antara keduanya.

### **SISTEM IMUN NORMAL**

Sistem kekebalan tubuh manusia secara umum dibagi menjadi dua, yaitu komponen bawaan (nonspesifik) dan komponen adaptif (spesifik) yang terdiri dari bermacam sel khusus yang memiliki fungsi efektor yang berbeda (Gambar 1). Kedua komponen tersebut, bagaimanapun, tidak berfungsi sepenuhnya secara independen antara satu dengan lain. Misalnya, sistem imun bawaan menginisiasi respon spesifik terhadap antigen dengan datang ke lokasi infeksi/cedera dan dengan mengangkat antigen ke jaringan limfoid, yang kemudian menyebabkan

\* Penulis untuk korespondensi :  
KJF Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Jl.  
Diponegoro No 1, Pekanbaru, Indonesia, Email :  
fajrifkunri@gmail.com

aktivasi sel efektor dari sistem imun adaptif.<sup>6</sup>



Gambar 1. Sistem imun bawaan dan adaptif (diadaptasi dari Medina)<sup>6</sup>

Secara umum ketika suatu patogen datang menyerang, hal tersebut akan menginduksi respons imun bawaan di tempat infeksi. Patogen ditangkap oleh *antigen presenting sel* (APC), seperti makrofag dan sel dendritik (DC). Makrofag memproses antigen dan mempresentasikannya di nodus limfe berupa molekul MHC kelas I atau II disertai sekresi sitokin pro-inflamasi. Selanjutnya APC menginduksi aktivasi dan ekspansi klonus sel CD4 dan CD8 + T naif. Aktivasi dan diferensiasi sel B naif diinduksi oleh antigen dan sel T helper CD4. Sel B naif berdiferensiasi menjadi sel memori B dan *antibody-secreting cells*. Imunitas jangka panjang dijamin oleh memori sel T dan sel B di dalam darah dan kelenjar getah bening. Selain itu sel dendritik matang dapat bermigrasi ke kelenjar getah bening, dan menyajikan kompleks MHC kelas I dan II - peptida. Sel yang terinfeksi kemudian dikenali dan dapat dihancurkan oleh sel NK.<sup>7</sup>

## MAKROFAG

Makrofag merupakan sel yang berperan utama dalam menjalankan fungsi imun bawaan dan adaptif.<sup>5</sup> Efektor imun yang poten ini berperan penting dalam mengeleminasi patogen melalui proses fagositosis dan produksi spesies oksigen dan nitrogen reaktif. Makrofag juga memiliki beberapa fungsi lain yaitu menginisiasi respon inflamasi, menstimulasi respon imun adaptif, menjaga homeostasis jaringan, menjaga

perkembangan jaringan dan memperbaiki jaringan yang rusak.<sup>1</sup>

Makrofag jaringan merupakan salah satu mekanisme pertahanan pertama terhadap patogen ketika sawar epitel berhasil dilewati. Untuk mendeteksi patogen atau bahaya dan kemudian memulai respon inflamasi, makrofag mengekspresikan serangkaian *germline* yang mengkode *Pattern Recognition Receptors* (PRRs). Reseptor ini memungkinkan makrofag untuk mengenali produk mikroba yang lestari dan invarian yang disebut *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Ada beberapa kelas PRR, termasuk *Toll-like Receptors* (TLR), *Nod-like Receptors* (NLR) dan *RIG-I like Receptors* (RLRs). Pengikatan ligan pada PRR menghasilkan produksi sitokin proinflamasi, sehingga memulai respons inflamasi. Sebagai contoh, TLR adalah reseptor transmembran pada permukaan sel dan kompartemen endosomal yang mengenali asam nukleat virus dan produk bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) dan asam lipoteikoat (LTA) serta ligan endogen. Aktivasi TLR pada makrofag menghasilkan produksi sitokin inflamasi termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. TNF- $\alpha$  menginduksi aktivasi endotel yang memfasilitasi perekrutan leukosit dan protein serum ke lokasi infeksi. Selain itu, IL-1 $\beta$  dan IL-6 menginduksi hepatosit untuk mengeluarkan protein fase akut seperti kolin dan pentraxin. Protein fase akut ini mengopsonisasi produk mikroba dan juga mengaktifkan sistem komplemen. Sistem komplemen memberikan opsonisasi lebih lanjut terhadap patogen dan perekrutan sel imunitas lainnya dan mengarahkan pembunuhan patogen melalui *membran attack complexes* (MAC).<sup>1</sup>

Makrofag beserta neutrofil dan sel dendritik merupakan sel fagositik yang sangat poten sehingga dikenal sebagai *professional phagocytes*. Kelas utama dari reseptor fagositik dirinci pada Tabel 1. Reseptor fagositik dapat dibagi menjadi dua kategori, *opsonin-dependent* dan *opsonin-independent*. Reseptor *opsonin-dependent* bergantung pada antibodi atau komplemen untuk melapisi ligan dalam memfasilitasi proses fagositosis. Sebagai tambahan, fibronektin dan vitronektin dapat mengopsonisasi partikel secara nonspesifik dan ini terutama diambil oleh integrin seperti  $\alpha 5 \beta 1$ . Reseptor *opsonin-independent* contohnya reseptor *scavenger* yang dapat berikatan dengan berbagai zat, termasuk

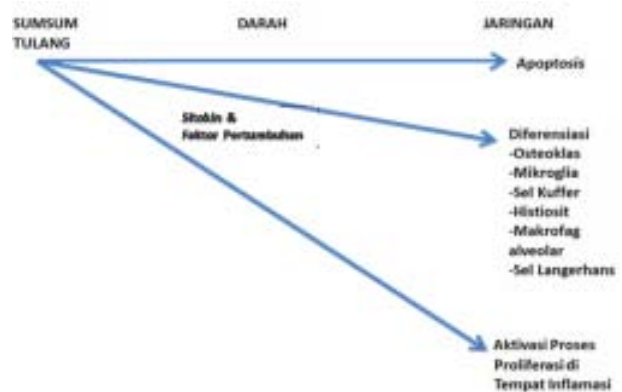
*modified lipoprotein*. Reseptor makrofag dengan struktur kolagen (MARCO), merupakan reseptor *scavenger* kelas A, yang dapat mengikat bakteri gram negatif dan gram positif dan diduga terlibat

dalam pengambilan partikel polistiren. Banyak reseptor *opsonin-independent* yang mampu mengikat struktur mikroba.<sup>1</sup>

Tabel 1. Kelas Utama Reseptor Fagositik

<i>Reseptor Fagositik</i>	<i>Family</i>	Contoh
<i>Opsonin dependent</i>	<i>Reseptor Fc (FcR)</i>	<i>FcγRI, FcγRIII</i>
	<i>Reseptor Komplemen (CR)</i>	<i>CR1, CR3, CR4</i>
<i>Opsonin Independent</i>	<i>C-type lektin</i>	<i>Dectin-1, Reseptor Mannosa</i>
	<i>Reseptor scavenger (SR)</i>	<i>SR-AI/II, MARCO, CD36</i>

Makrofag berasal dari sumsum tulang dan bermigrasi ke jaringan tubuh melalui darah. Sel-sel ini memiliki prekursor yang sama dengan neutrofil yaitu sel *Granulocyte Macrophage Colony Forming Unit* (GMCFU). Melalui ekspresi dari serangkaian faktor transkripsi, di mana PU.1 memainkan peran penting untuk terjadinya proses diferensiasi (Gambar 2), menyebabkan ekspresi reseptor *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF), yang merupakan ciri khas dari makrofag. Berdasarkan jumlah darah yang bersirkulasi, dan dengan memperhitungkan waktu paruhnya, sumsum tulang manusia menghasilkan sekitar  $5 \times 10^9$  makrofag per hari. Karena waktu paruh makrofag dalam jaringan sangat panjang (bertahun-tahun), makrofag paling banyak mengalami kematian saat berada pada jaringan. Ketika tidak terdapat sitokin atau faktor pertumbuhan, sebagian besar sel ini akan mati melalui proses apoptosis. Di bawah pengaruh sitokin, sejumlah kecil makrofag dalam jaringan mengalami diferensiasi, tergantung pada situs anatomisnya, dapat menjadi osteoklas (tulang), sel Kupffer (hati), mikroglia (otak), dan lain-lain. Semua sel tersebut memiliki kapasitas fungsional dan ciri morfologi yang khas.<sup>5</sup>



Gambar 2. Riwayat alami perkembangan makrofag (diadaptasi dari Lloberas J, Celada A)<sup>5</sup>

## IMMUNOSENESCENCE

Penuaan dapat didefinisikan sebagai kerusakan fungsi fisiologis yang terkait dengan waktu. Fungsi kekebalan tubuh telah terbukti mengalami disregulasi seiring bertambahnya usia, sehingga menyebabkan peningkatan risiko terhadap infeksi virus maupun bakteri, pengaktifan kembali virus laten dan penurunan respons terhadap vaksin. Melemahnya sistem kekebalan ini disebut dengan *immunosenescence*. Proses *immunosenescence* memiliki kaitan yang erat terhadap peningkatan angka kematian dan kejadian penyakit kekebalan dan kanker pada orang tua.<sup>5</sup>

*Immunosenescence* melibatkan berbagai jenis sel di sumsum tulang dan timus, limfosit matang pada darah tepi dan organ limfatik sekunder dan juga elemen dari sistem imun bawaan. Sistem kekebalan tubuh dapat dibagi menjadi dua komponen utama, yaitu sistem imun bawaan, yang terutama terdiri dari monosit, *natural killer (NK) cell* dan sel dendritik (DC); dan sistem imun adaptif, yang diperankan oleh limfosit B dan T. Umumnya, proses penuaan dapat mempengaruhi kedua sistem kekebalan tubuh tersebut.<sup>7</sup>

Mekanisme utama dan umum yang menyebabkan kerusakan intraseluler selama penuaan adalah spesies oksigen reaktif (ROS), yang merupakan produk sampingan alami dari metabolisme sel. Paparan terhadap ROS dapat menyebabkan perubahan struktural pada makromolekul yang mengganggu fungsinya, seperti *cross-linking* protein struktural dan fungsional intraseluler dan intramitokondrial, serta oksidasi asam lemak dan lipid pada membran. Kemungkinan penyebab penuaan makrofag adalah adanya defek pada DNA genomik (Gambar 3). Hal ini dapat terjadi karena penurunan kemampuan tubuh dalam memperbaiki kerusakan DNA walaupun dalam jumlah kecil. Selain itu, dapat terjadi peningkatan jumlah mutasi spontan, sehingga kerusakan DNA juga meningkat.<sup>5,8</sup>



Gambar 3. Mekanisme yang terlibat dalam penuaan makrofag (diadaptasi dari Lloberas J, Celada A)<sup>5</sup>

## PENUAAN MAKROFAG

Banyak teori telah diformulasikan untuk menjelaskan proses penuaan. Teori pertama yaitu perubahan pada ekspresi gen. Hilangnya ekspresi beberapa gen terjadi pada sel imun sehingga menyebabkan penurunan aktivitas fungsionalnya. Pada sel T, hilangnya ekspresi CD28 dan reseptor

IL-2 terkait dengan berkurangnya sinyal ko-stimulasi dan respons proliferasi yang buruk. Selain itu, makrofag tua mengalami penurunan ekspresi beberapa gen (molekul MHC kelas II, TLR4, dll), yang dapat menjelaskan hilangnya beberapa aktivitas fungsional makrofag. Perubahan ekspresi gen selama penuaan dapat terjadi akibat modifikasi terkait usia dari satu atau lebih faktor transkripsi.<sup>9</sup> Herrero *et al.* menunjukkan bahwa hilangnya ekspresi MHC kelas II pada makrofag usia lanjut disebabkan oleh rendahnya faktor transkripsi yang mengikat promotor gen ini, yang mengindikasikan penurunan efisiensi pengikatannya.<sup>10</sup>

Selain itu, perubahan ekspresi gen mungkin disebabkan oleh mekanisme epigenetik. Gangguan pada PASG (Ish), faktor mirip SNF2 yang memfasilitasi metilasi DNA, menyebabkan penuaan dini pada tikus, yang menunjukkan bahwa metilasi DNA sangat penting untuk mempertahankan pola ekspresi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan normal dan umur panjang.<sup>11</sup> Selanjutnya, asetilasi dan deasetilasi histon juga terlibat dalam penuaan seluler. Ekspresi berlebihan Sir2 (sebuah protein golongan *NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase*) dapat memperpanjang umur ragi dan cacing. Hasil pengamatan tersebut membuka peluang peneliti untuk mempelajari regulasi epigenetik ekspresi gen selama penuaan pada makrofag.<sup>9</sup>

Pemendekan telomer juga berperan dalam proses penuaan dan pengaturan siklus replikasi. Generasi akhir dari tikus KO telomerase, *Terc<sub>1</sub><sup>-/-</sup>*, menunjukkan disfungsi berat dari telomer yang ditandai dengan *critically short telomeres* dan fusi kromosom *end-to-end*. Tikus ini menderita berbagai penyakit terkait usia yang mempengaruhi jaringan yang berproliferasi tinggi.<sup>12</sup> Adanya penurunan kapasitas proliferasi sel T dan B telah terbukti pada tikus tersebut. Namun, sampai saat ini belum ada penilaian langsung terhadap perubahan panjang telomer terkait usia pada monosit. Beberapa penelitian menggunakan PBMC yang terdiri dari 10-15% monosit, limfosit 60-70% dan granulosit 30-15% telah menunjukkan bahwa struktur tersebut memendek sesuai usia pada laju yang sebanding dengan limfosit yang dimurnikan.<sup>13</sup>

Akumulasi kerusakan DNA juga dapat menjelaskan proses penuaan. Spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan oleh metabolisme sel

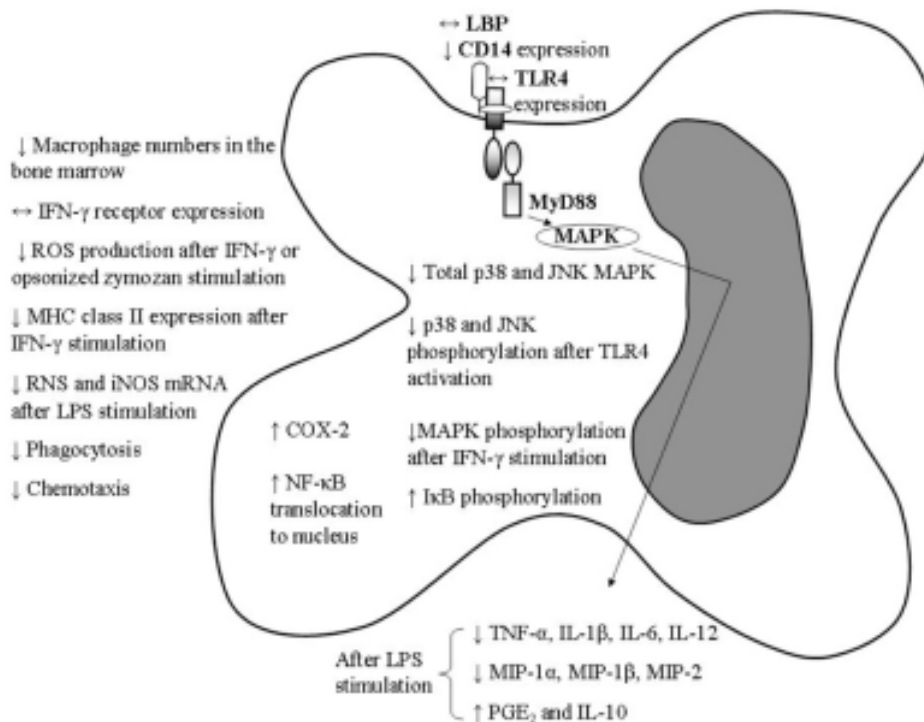


bertanggung jawab atas kerusakan intraseluler yang luas yang menyebabkan perubahan struktural pada makromolekul sehingga mengganggu fungsinya. Salah satu kemungkinan penyebab penuaan dari makrofag adalah adanya defek pada DNA genom sebagai dampak dari kombinasi antara kerusakan DNA dan gangguan pada kapasitas perbaikan DNA. Cacat pada DNA genom menyebabkan pola ekspresi gen yang berubah dan, akibatnya, hilangnya beberapa aktivitas fungsional.<sup>9,10</sup>

### DAMPAK PENUAAN MAKROFAG

Makrofag dari manusia dan tikus yang berusia lanjut menunjukkan beberapa defek pada fungsinya. Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai efek penuaan pada biologis makrofag namun

menghasilkan hasil yang terkadang berlawanan. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor-faktor seperti strain dan jenis kelamin subjek eksperimen, sumber asal makrofag yang berbeda (sumsum tulang, peritoneum, limpa atau alveolus) dan perbedaan dalam kondisi eksperimental (kondisi budaya, stimulan yang digunakan, dll). Selanjutnya, pada subjek manusia, sulit untuk mendefinisikan istilah subjek lansia sehat sehingga belum adanya kesamaan definisi operasional antara penelitian yang satu dan lainnya. Lebih jauh lagi, kebanyakan penelitian pada manusia telah dilakukan dengan monosit, yang umumnya memberi gambaran terbatas pada makrofag jaringan.<sup>9</sup> Efek penuaan pada makrofag terlihat beragam, mempengaruhi hampir semua aspek fungsi normalnya seperti yang dirangkum dalam Gambar 4.



Gambar 4. Dampak penuaan makrofag.<sup>2</sup> Panah (↑, ↓ atau ↔) menunjukkan peningkatan, penurunan atau tingkat yang tidak berubah dibandingkan dengan usia muda. Singkatan: IFN- $\alpha$ , *interferon-gamma*; ROS, *reactive oxygen species*; MHC, *major histocompatibility complex*; RNS, *reactive nitrogen species*; iNOS, *inducible nitric oxide synthase*; LBP, *LPS-binding protein*; JNK, *janus kinase*; MAPK, *mitogen activated protein kinase*; PGE<sub>2</sub>, *prostaglandin E2*; I- $\kappa$ B, *inhibitor of  $\kappa$ B*; NF- $\kappa$ B, *nuclear factor-kappaB*; COX,

## Aktivasi TLR

Penuaan dapat mengubah sekresi sitokin oleh makrofag sebagai respons terhadap rangsangan TLR. Hal ini telah dibuktikan pada makrofag peritoneal *splenic* dan *thioglycollate-elicited* dari tikus tua yang mensekresikan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan makrofag dari tikus muda sebagai respons terhadap ligan TLR. Hasil serupa juga telah dilaporkan oleh peneliti lain. Boehmer dkk, melaporkan adanya penurunan sekresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  sebagai respons terhadap LPS pada makrofag peritoneum *thioglycollate-elicited* dari tikus tua. Chelvarajan dkk, juga melaporkan berkurangnya sekresi IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-12 sebagai respons terhadap LPS, dan disertai adanya peningkatan produksi IL-10 pada makrofag limpa dari tikus tua. Dasar molekuler dari disregulasi sitokin yang terkait dengan usia pada makrofag yang dipicu oleh LPS kemudian diteliti dengan analisis mikro array. Stimulasi LPS mengatur 853 gen pada makrofag (169 hanya pada anak muda, 184 hanya pada orang tua, dan 500 pada keduanya). Respons kekebalan dan gen transduksi sinyal secara spesifik menurun pada makrofag dari tikus tua. Sesuai dengan penelitian yang disebutkan di atas, penelitian ini juga menemukan bahwa ekspresi IL-1 $\beta$  dan IL-6 berkurang dan IL-10 meningkat pada makrofag dari tikus tua. Selain itu juga telah dilaporkan bahwa makrofag yang distimulasi LPS dari tikus tua mengalami peningkatan jumlah sekresi prostaglandin E2.<sup>14,15</sup>

Berkurangnya ekspresi TLR4 juga diduga sebagai penyebab terhadap perubahan sinyal TLR terkait usia. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi TLR4 pada makrofag tidak berubah seiring bertambahnya usia. Telah diajukan juga bahwa mekanisme yang mendasari adalah gangguan sinyal intraselular, khususnya pengurangan fosforilasi yang dipicu oleh LPS pada p38 dan JNK *mitogen-activated protein kinases* (MAPK). Penelitian lain mengajukan adanya pengurangan ekspresi CD14, sebuah koreseptor untuk TLR4. Studi yang menyelidiki dampak penuaan pada produksi sitokin oleh monosit manusia telah menghasilkan beberapa hasil yang meyakinkan. Faktanya, penelitian awal melaporkan peningkatan, tidak ada perubahan dan penurunan sekresi sitokin yang dipicu LPS. Namun, hasil terbaru, menunjukkan hasil adanya penurunan

produksi IL-6 terkait usia oleh monosit sebagai respons terhadap ligan TLR1/2. Selain itu, van Duin dkk. juga melaporkan penurunan produksi TNF- $\alpha$  dan IL-6 oleh monosit sebagai respon terhadap ligan TLR1/2 pada orang tua menggunakan flowsitometri. Menariknya, penelitian ini juga mengamati penurunan ekspresi TLR1 dan juga TLR4 permukaan pada monosit manusia dari individu yang lebih tua. Berbeda dengan penelitian pada tikus, didapatkan tidak ada perbedaan pada produksi TNF- $\alpha$ , IL-6, atau IL-1 $\beta$  sebagai respons terhadap aktivasi TLR4 pada makrofag yang berasal dari monosit individu muda dan tua.<sup>14-16</sup>

## Stimulasi IFN- $\alpha$

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, IFN- $\alpha$  memainkan peran penting dalam aktivasi makrofag. Telah dilaporkan bahwa makrofag dari tikus tua mengekspresikan molekul MHC kelas II 50% lebih rendah dibandingkan dengan makrofag dari tikus muda yang distimulasi dengan IFN- $\alpha$ . Hal ini diusulkan sebagai alasan terhadap penurunan kemampuan penyajian antigen oleh makrofag dari tikus tua. Studi pada tikus telah menunjukkan penurunan 75% kemampuan makrofag dari tikus tua untuk menghasilkan anion superoksida setelah diinkubasi dengan IFN- $\alpha$ . Yoon dkk, melaporkan penurunan fosforilasi STAT-1 $\alpha$  sebagai tanggapan terhadap IFN- $\alpha$  pada makrofag dari tikus tua dibandingkan tikus muda, menunjukkan bahwa penuaan mengubah sinyal intraselular pada makrofag.<sup>10,17</sup>

## Polarisasi makrofag

Terdapat dua tipe makrofag yaitu makrofag M1 dan makrofag M2. Makrofag M1 (inflamatori) menghasilkan NO radikal dari arginin dengan stimulasi IFN $\alpha$  atau LPS, sedangkan makrofag M2 menghasilkan TGF $\beta$ 1 dan menghambat NO sintase dan merangsang arginase. Arginase mengubah arginin menjadi *ornithine*, yang menginduksi pembelahan sel. Makrofag M2 dibagi lagi menjadi M2a dan M2c. M2a diaktifkan oleh IL-4/IL13, dan berhubungan dengan proses penyembuhan luka. Sedangkan M2c diaktifkan oleh IL10, yang memiliki aktivitas antiinflamasi.<sup>4</sup>

Mahbub dkk menyelidiki dampak penuaan terhadap rangsangan polarisasi pada *adherent* splenosit. Ekspresi penanda M1 dan M2 berkurang pada *adherent* splenosit dari tikus tua, yang menunjukkan bahwa penuaan tidak menyebabkan kemunduran pada fenotipe M1 atau M2. Namun, kelompok lain telah melaporkan bahwa penuaan menghasilkan polarisasi makrofag ke fenotip seperti M2. Pada model tikus degenerasi makula terkait usia, makrofag dari tikus tua terpolarisasi menuju fenotipe proangiogenik. IL-10 mengalami peningkatan regulasi, sedangkan IL-12 dan TNF- $\alpha$  mengalami penurunan regulasi; makrofag semacam itu tidak dapat menghambat angiogenesis setelah *laser injury* pada retina. Menariknya, juga telah dilaporkan bahwa terdapat peningkatan makrofag M2 pada limpa, kelenjar getah bening, dan sumsum tulang belakang tikus tua.<sup>18</sup> Temuan dari dominasi M2 terkait usia ini bertentangan dengan apa yang disebut “*inflammaging*”, yang mendominasi keadaan pro-inflamasi.<sup>4</sup>

### Diferensiasi makrofag

Saat ini belum jelas apakah generasi dan diferensiasi makrofag dari prekursor terganggu dengan bertambahnya usia. Adanya penurunan sel CD68+ pada sumsum tulang terkait usia telah diamati pada manusia. Sebaliknya, telah dilaporkan bahwa sel Mac1+ meningkat pada sumsum tulang pada tikus tua. Penelitian lain juga telah melaporkan tidak ada perbedaan dalam jumlah, ukuran, atau ekspresi Mac1 selama pematangan makrofag pada tikus tua. Diperlukan investigasi lebih lanjut mengenai dampak penuaan pada diferensiasi makrofag sehubungan dengan kemajuan terkini dalam memahami diferensiasi makrofag.<sup>19</sup>

### Fagositosis makrofag

Literatur mengenai dampak penuaan terhadap fungsi fagosit makrofag memperlihatkan hasil yang berlawanan. Studi awal melaporkan penurunan *clearance* dari infeksi parasit dan infeksi salmonella terkait usia. Laporan tersebut kemudian menjadi rujukan untuk menunjukkan penurunan proses fagositosis, padahal proses fagositosis sebenarnya tidak diselidiki pada kedua penelitian tersebut. De La Fuente menunjukkan penurunan fagositosis

makrofag pada tikus tua dibandingkan tikus muda. Walau terjadi penurunan fagositosis oleh neutrofil, pada tikus yang sama proses fagositosis oleh makrofag alveolar tidak terganggu. Aprahamian *et al.* menunjukkan penurunan fagositosis dari debris apoptotik pada tikus secara *in vivo* tetapi tidak secara *in vitro*. Mikroglia yang diisolasi dari tikus tua menginternalisasi beta peptida amyloid lebih sedikit dibandingkan dengan mikroglia yang diisolasi dari tikus muda secara *in vitro*. Peneliti lain mendapatkan peningkatan aktivitas fagositik terkait usia pada mikroglia dari tikus tua. Selanjutnya, penelitian pada manusia baru-baru ini melaporkan bahwa fagositosis oleh monosit CD14+ terganggu pada individu yang lebih tua, sementara penelitian sebelumnya melaporkan tidak ada efek penuaan terhadap fungsi fagositik pada manusia. Penelitian mengenai fagositosis terhadap partikel fluoresen pada tikus muda dan tua didapatkan hasil bahwa penuaan secara signifikan mengganggu fagositosis makrofag peritoneum, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Kerusakan tersebut disebabkan oleh perubahan usia terkait lingkungan mikro di peritoneum dan bukan kekurangan intrinsik pada makrofag. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa defek yang terjadi bersifat reversibel dan makrofag dapat menjadi target terapeutik dalam meningkatkan fungsi kekebalan pada orang lanjut usia.<sup>1,20,21</sup>

### Perbaikan luka dan regenerasi jaringan

Penuaan menurunkan kemampuan perbaikan luka dan regenerasi jaringan pada manusia dan *rodent*. Pada hewan model luka kutaneous yang diinduksi secara eksperimental, Swift *et al.* menunjukkan bahwa reepitelisasi, sintesis kolagen, dan angiogenesis secara substansial tertunda pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Peneliti berhipotesis bahwa perubahan terkait usia pada fungsi makrofag bertanggung jawab atas keterlambatan penyembuhan luka tersebut. Produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) secara signifikan menurun pada makrofag dari tikus tua dibandingkan dengan makrofag dari tikus muda. Pemberian makrofag peritoneal dari tikus muda pada luka kulit tikus tua dapat mempercepat laju perbaikan luka. Swift *et al.* menunjukkan bahwa makrofag pada luka dari tikus tua mengalami gangguan aktivitas fagositik, sehingga mengakibatkan penundaan proses

pembersihan debris pada lokasi luka. Implikasi ini tidak hanya untuk perbaikan luka pada kulit tetapi juga proses perbaikan dan regenerasi pada jaringan lainnya. Misalnya, makrofag juga berperan penting dalam perbaikan sistem saraf pusat. Peneliti telah menemukan bahwa penuaan menurunkan proses fagositosis terhadap debris myelin oleh makrofag, yang merupakan langkah awal yang penting untuk terjadinya regenerasi myelin (remyelination).<sup>22,23</sup>

## SIMPULAN

Sejauh ini beberapa hasil penelitian telah mengindikasikan adanya kerusakan makrofag yang terkait dengan usia. Terdapat beberapa mekanisme potensial yang dapat mempengaruhi penuaan makrofag meliputi pemendekan telomer, kerusakan oksidatif dan gangguan proses perbaikan DNA. Dalam beberapa tahun terakhir sejumlah jalur molekuler telah berhasil dijelaskan, seperti kerusakan oksidatif atau pemendekan telomere yang telah dilaporkan, namun relevansinya dengan penuaan seluler secara *in vivo* perlu diteliti lebih lanjut. Sedangkan dampak penuaan pada makrofag terjadi pada beberapa aspek, meliputi penurunan jumlah makrofag pada sumsum tulang, perubahan sekresi sitokin, penurunan ekspresi MHC kelas II, perubahan polarisasi makrofag, penurunan kemampuan fagositosis, serta penurunan kemampuan perbaikan luka dan regenerasi jaringan. Namun terdapat juga hasil penelitian yang menunjukkan hasil yang berlawanan, hal tersebut mungkin disebabkan karena perbedaan faktor perancu seperti strain hewan coba, jenis kelamin subjek eksperimen, sumber asal makrofag dan perbedaan dalam kondisi eksperimental. Penelitian lebih lanjut masih sangat diperlukan untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler utama yang terlibat pada proses penuaan makrofag.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Linehan E, Fitzgerald DC. Ageing and the immune system: focus on macrophages. *Eur J Microbiol Immunol*. 2015;5(1):14–24.
2. Mahbub S, Brubaker AL, Kovacs EJ. Aging of the innate immune system: an update. *Curr Immunol Rev*. 2011;7(1):104–15.
3. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507–13.
4. Isobe K-I, Nishio N, Hasegawa T. Immunological aspects of age-related diseases. *World J Biol Chem*. 2017;8(2):129–37.
5. Lloberas J, Celada A. Effect of aging on macrophage function. *Exp Gerontol*. 2002;37(12):1325–31.
6. Medina KL. Overview of the immune system. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:61–76.
7. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2009;22(11):1041–50.
8. Dace DS, Apte RS. Effect of senescence on macrophage polarization and angiogenesis. *Rejuvenation Res*. 2008;11(1):177–85.
9. Sebastián C, Espia M, Serra M, Celada A, Lloberas J. MacrophAging: a cellular and molecular review. *Immunobiology*. 2005;210(2–4):121–6.
10. Herrero C, Marqués L, Lloberas J, Celada A. IFN-gamma-dependent transcription of MHC class II IA is impaired in macrophages from aged mice. *J Clin Invest*. 2001;107(4):485–93.
11. Sun L-Q, Lee DW, Zhang Q, Xiao W, Raabe EH, Meeker A, et al. Growth retardation and premature aging phenotypes in mice with disruption of the SNF2-like gene, PASG. *Genes Dev*. 2004;18(9):1035–46.
12. Blasco MA. Immunosenescence phenotypes in the telomerase knockout mouse. *Springer Semin Immunopathol*. 2002;24(1):75–85.
13. Weng N. Interplay between telomere length and telomerase in human leukocyte differentiation and aging. *J Leukoc Biol*. 2001;70(6):861–7.
14. Boehmer ED, Goral J, Faunce DE, Kovacs EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):342–9.
15. Chelvarajan RL, Collins SM, Van Willigen JM, Bondada S. The unresponsiveness of aged mice to polysaccharide antigens is a result of a defect



- in macrophage function. *J Leukoc Biol.* 2005;77(4):503–12.
16. Seidler S, Zimmermann HW, Bartneck M, Trautwein C, Tacke F. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunol.* 2010;11:30.
17. Herrero C, Sebastián C, Marqués L, Comalada M, Xaus J, Valledor AF, et al. Immunosenescence of macrophages: reduced MHC class II gene expression. *Exp Gerontol.* 2002;37(2–3):389–94.
18. Mahbub S, Deburghgraeve CR, Kovacs EJ. Advanced age impairs macrophage polarization. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* 2012;32(1):18–26.
19. Ogawa T, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes of human bone marrow: a histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mech Ageing Dev.* 2000;117(1–3):57–68.
20. De La Fuente M. Changes in the macrophage function with aging. *Comp Biochem Physiol A.* 1985;81(4):935–8.
21. Aprahamian T, Takemura Y, Goukassian D, Walsh K. Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(3):448–55.
22. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5):1027–35.
23. Ruckh JM, Zhao J-W, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Rao TN, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of regeneration in the aging central nervous system. *Cell Stem Cell.* 2012;10(1):96–103.