

Peranan Penuaan dan Senescence Selular dalam Patogenesis PPOK

Ferry Dwi kurniawan, Sita Laksmi Andarini, Faisal Yunus

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI – SMF Paru RS Persahabatan, Jakarta

Role of Aging and Cellular Senescence in Pathogenesis of PPOK

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) prevalence in the elderly is increasing. During aging, lung structure and function deteriorate and increase pathogenetic susceptibility to COPD. Aging is a progressive decline of homeostasis that occurs after the reproductive phase of life is complete and leading to an increasing risk of disease or death. Failure of organs to repair DNA damage by oxidative stress and telomere shortening as a result of repeated cell division contribute to aging. Cellular senescence is a state of irreversible growth arrest induced either by telomere shortening (replicative senescence) or by telomere-independent signals (stress-induced premature senescence). Cellular damage caused by aging and cigarette smoking induces apoptosis and it increases cell cycle turnover as a compensatory. In addition, aging and smoking cause cellular senescence and cause cellular proliferation to stop. This apoptosis-proliferation imbalance leads to blocked tissue regeneration, alveolar cells declining and emphysematous lesions progression finally. This literature review will discuss aging and cellular senescence role in COPD pathogenesis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; aging; cellular senescence; telomere; apoptosis; proliferation

Abstrak

Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada orang tua semakin meningkat. Struktur dan fungsi paru selama proses penuaan menjadi terganggu dan menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap PPOK. Penuaan merupakan penurunan keadaan homeostasis secara progresif setelah fase reproduktif kehidupan tercapai sehingga menimbulkan peningkatan risiko penyakit atau kematian. Kegagalan organ dalam memperbaiki kerusakan DNA yang disebabkan stres oksidatif dan pemendekan telomer akibat pembelahan sel yang berulang menyebabkan penuaan. Senescence selular merupakan berhentinya pembelahan sel ireversibel yang disebabkan oleh pemendekan telomer (senescence replikatif) atau sinyal yang tidak tergantung telomer (senescence prematur). Kerusakan sel yang disebabkan penuaan dan merokok mencetuskan apoptosis dan meningkatkan penggantian siklus sel sebagai mekanisme kompensasi. Penuaan dan merokok juga menyebabkan senescence selular dan berhentinya proliferasi sel. Ketidakimbangan apoptosis-proliferasi memicu terhambatnya regenerasi jaringan, berkurangnya sel alveolar, dan bertambahnya lesi emfisematosa. Tinjauan pustaka ini akan membahas peranan penuaan dan senescence selular dalam patogenesis PPOK.

Kata kunci: penyakit paru obstruktif kronik; penuaan; senescence selular; telomer; apoptosis; proliferasi

PENDAHULUAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia. Penyakit Paru Obstruktif Kronik menempati urutan kelima penyakit terbanyak di seluruh dunia pada tahun 2002 dan akan menempati urutan ketiga terbanyak pada tahun 2020.¹ Prevalens PPOK pada laki-laki sekitar 8,5-22,2% dan pada perempuan sekitar 5,1-16,7% secara global, sedangkan prevalens PPOK pada orang dewasa dengan usia di

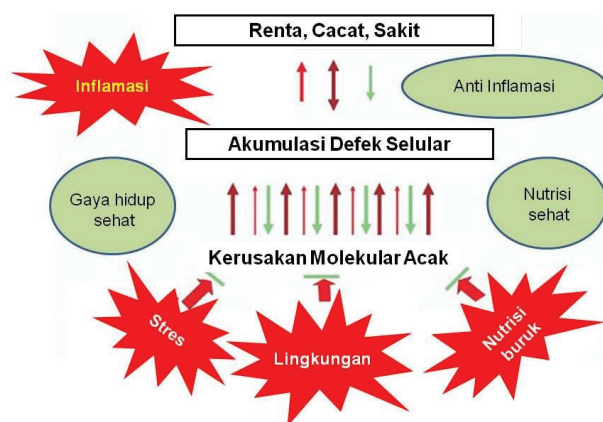
atas 40 tahun sekitar 9-10%.² Tingkat morbiditas dan mortalitas juga meningkat dengan jumlah kematian 30.000 jiwa per tahun di Inggris. Sedangkan di Amerika Utara, PPOK merupakan penyebab kematian ke-4.³ Tingkat morbiditas dan mortalitas serta biaya kesehatan diperkirakan meningkat dalam dua dekade ke depan seiring dengan peningkatan jumlah populasi usia tua.¹

Prevalens PPOK dipengaruhi oleh faktor penuaan. Secara teori, manusia sehat dengan usia di atas 105 tahun akan menderita PPOK atau emfisema

senilis.⁴ Emfisema secara patologis ditandai dengan kerusakan struktur alveolar yang ireversibel dan disertai pembesaran alveolar. Kerusakan struktur alveolar disebabkan oleh apoptosis sel alveolar.⁵⁻⁷ Hipotesis patogenesis PPOK yang telah ada yaitu ketidakimbangan protease-antiprotease dan ketidakimbangan oksidan-antioksidan belum dapat menjelaskan beberapa pertanyaan seperti (1) Bagaimana sel alveolar yang mengalami apoptosis menyebabkan emfisema? (2) Mengapa PPOK memburuk secara progresif seiring dengan proses penuaan? (3) Mengapa PPOK tetap memburuk walaupun pasien telah berhenti merokok? (4) Bagaimanakah hubungan antara usia pasien, proses penuaan dan emfisema? Beberapa penelitian terbaru menunjukkan keterlibatan mekanisme epigenetik dan mekanisme *senescence* selular yang berperan dalam proses penuaan.⁸ Pemahaman lebih dalam mengenai mekanisme ini dapat membantu kita untuk menentukan kelompok risiko dan menentukan landasan penatalaksanaan baru yang lebih potensial.⁴

KONSEP PENUAAN

Penuaan merupakan penurunan keadaan homeostasis secara progresif setelah fase reproduktif kehidupan tercapai sehingga menimbulkan peningkatan risiko penyakit atau kematian. Penuaan secara biologis dikaitkan dengan usia kronologis namun penuaan secara dini dapat terjadi di awal kehidupan sebagai kegagalan dalam merawat serta memperbaiki sel dan organ karena kerusakan *Deoxyribose Nucleic Acid* (DNA). Penuaan dapat terjadi secara tidak terprogram karena kegagalan organ untuk memperbaiki kerusakan DNA akibat stres oksidatif atau terprogram karena pemendekan telomer setiap kali sel membelah. Konsep penuaan yang diajukan Kirkwood melibatkan peran genetik, lingkungan, dan faktor peluang intrinsik dalam proses penuaan.⁹



Gambar 1. Konsep penuaan.

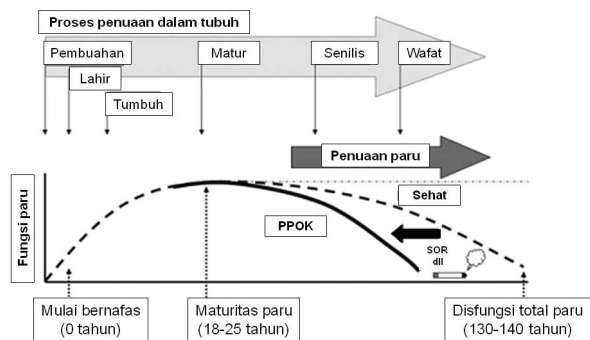
Dikutip dari (9)

Proses penuaan merupakan akumulasi defek selular akibat kerusakan molekular yang disebabkan secara acak oleh stres, paparan lingkungan dan nutrisi yang buruk. Mekanisme genetik dalam merawat serta memperbaiki sel dan organ mempengaruhi tingkat penuaan dan masa hidup organisme. Gaya hidup sehat dan nutrisi sehat dapat mengurangi akumulasi defek selular yang terjadi. Selanjutnya akumulasi defek selular menimbulkan proses inflamasi.⁹ Proses inflamasi yang terjadi ini merupakan respons terhadap defek yang tidak dapat diperbaiki dan bukan sebagai respons lini pertama terhadap stres lingkungan.¹⁰ Inflamasi yang terjadi selanjutnya memperberat defek selular yang sudah berlangsung sedangkan di sisi lain anti inflamasi dapat berperan menekan proses inflamasi tersebut. Akumulasi defek selular pada akhirnya mengakibatkan organisme menjadi renta, cacat dan sakit. Konsep penuaan tersebut ditampilkan pada gambar 1. Perlindungan terhadap kerusakan dilambangkan dengan warna hijau sedangkan kerusakan dilambangkan dengan warna merah. Panah hitam menunjukkan kerusakan yang terjadi akibat reaksi intrinsik biokimiawi.⁹

PPOK MERUPAKAN PENUAAN PARU DINI

Hubungan fungsi paru dengan usia ditampilkan dengan kurva fungsi paru-usia pada gambar 2. Fungsi paru mulai meningkat sejak lahir hingga mencapai puncaknya sekitar usia 18-25 tahun

kemudian fungsi paru terus menurun seiring dengan bertambahnya usia. Fungsi paru pada pasien PPOK lebih cepat menurun dibandingkan orang normal dengan usia yang sama. Penurunan fungsi paru tersebut berupa nilai VEP_1 yang turun sebesar 50-100 ml/tahun pada pasien PPOK sedangkan nilai VEP_1 sebesar 20 ml/tahun pada orang normal dengan usia yang sama. Sehingga pada pasien PPOK, kurva fungsi paru usia tersebut bergeser ke kiri. Selama proses penuaan, fungsi paru memburuk secara progresif dan inflamasi paru meningkat disertai struktur parenkim paru yang berubah. Paparan lingkungan seperti asap rokok yang menimbulkan spesies oksigen reaktif (SOR) dapat mempercepat penurunan fungsi paru. Kegagalan menjaga organ akibat kerusakan DNA, stres oksidatif dan pemendekan telomer menyebabkan proses penuaan menjadi lebih cepat.¹¹⁻¹⁴



Gambar 2. Hipotesis perjalanan PPOK karena proses penuaan yang lebih dini.

Dikutip dari (13)

Perubahan fisiologis pada paru yang menua ditandai dengan rekoil elastik paru yang menurun, dinding dada yang lebih kaku dan kekuatan otot pernapasan yang melemah. Perubahan ini menyebabkan penurunan nilai KVP/VEP_1 dengan volume residu yang meningkat.¹⁵ Perubahan fisiologis pada paru yang menua sama seperti pada PPOK. Terdapat juga penurunan sensitivitas pusat respirasi pada paru yang menua terhadap keadaan hipoksia atau hiperkapnia sehingga respons ventilasi berkurang ketika terjadi eksaserbasi obstruksi jalan napas. Persamaan lainnya antara paru yang menua dan paru pada pasien PPOK yakni peningkatan akumulasi neutrofil, peningkatan aktivasi NF- κ B

dan peningkatan IL-6, IL-8, IL-1 β dan TNF- α .^{12,15} Sensitivitas terhadap glukokortikoid juga menurun selama proses penuaan dan lebih menurun lagi pada PPOK. Perbandingan antara paru yang menua dengan paru pada pasien PPOK ditampilkan pada Tabel 1.¹¹⁻¹⁵

Tabel 1. Perbandingan antara paru yang menua dengan paru pada pasien PPOK

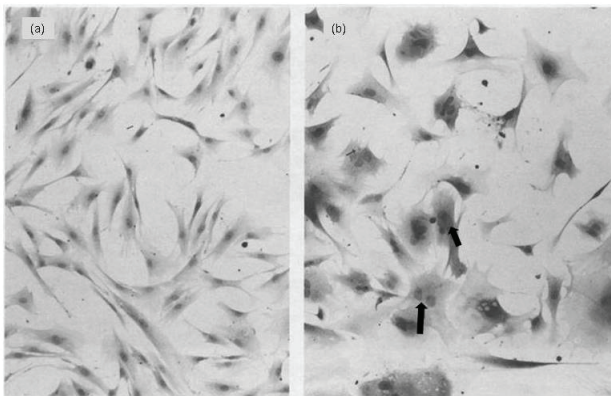
Variabel	Paru yang menua	Paru pada pasien PPOK
Rekoil elastik	↓	↓
Rigiditas dinding dada	↑	↑
Kekuatan otot pernapasan	↓	↓
Ruang alveolar	↑	↑↑, disertai dengan kerusakan dinding alveolar
Fungsi paru	↓	↓↓
Akumulasi netrofil	↑	↑↑
IL-6	↑	↑
IL-8, TNF- α , IL-1 β	↑	↑↑
Aktivasi NF- κ B	↑	↑↑
Spesies oksigen reaktif	↑	↑↑
Sensitivitas pusat respirasi terhadap hipoksia/hiperkapnia	↓	↓
Sensitivitas terhadap glukokortikoid	↓	↓↓↓

Dikutip dari (11-15)

SENESCENCE SELULAR

Sel terus menerus mengalami stres dan kerusakan dari sumber eksogen dan endogen. Respons yang terjadi bisa berupa sel memperbaiki secara penuh, sel berhenti membelah atau sel mengalami apoptosis. Pada keadaan normal, sel akan terus menerus membelah hingga tercapai batas untuk berhenti membelah. Pada tahun 1965, Hayflick mengemukakan bahwa sel fibroblas manusia normal dapat membelah hingga 50-70 kali pada kondisi kultur jaringan dan kemudian akan berhenti membelah. Hilangnya kemampuan replikasi secara keseluruhan dan ireversibel yang terjadi pada sel somatik didefinisikan sebagai *senescence* selular.¹⁶ Sel yang mengalami *senescence* mempunyai bentuk sel yang ireguler, volume sel yang lebih besar, jumlah lisosom yang lebih banyak, mitokondria yang abnormal serta abrasi inti sel yang multipel. Gambar 3 menampilkan sel fibroblas muda yang aktif membelah (a) dan sel fibroblas yang mengalami *senescence* (b) pada kondisi kultur. Sediaan difiksasi menggunakan dapar Formalin 10% dan diwarnai menggunakan

pewarnaan *Hematoxylin Eosin* ketika sel fibroblas muda mencapai pembelahan ke-35 dan sel fibroblas yang mengalami *senescence* mencapai pembelahan ke-68. Tanda panah besar menunjukkan inti sel ganda dan tanda panah kecil menunjukkan inti sel berukuran kecil.¹⁷

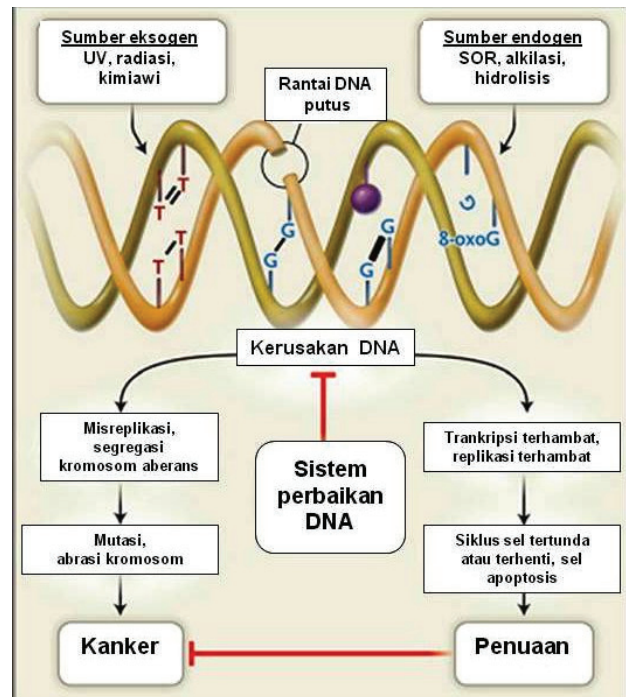


Gambar 3. Gambaran sel fibroblas muda yang aktif membelah (a) dan sel fibroblas yang mengalami *senescence* (b).
Dikutip dari (17)

Terdapat 2 hipotesis yang menjelaskan mengapa sel mengalami *senescence*. Hipotesis pertama yakni *senescence* selular merupakan mekanisme untuk menekan pertumbuhan tumor. Hipotesis ini berdasarkan fakta sel kanker terus menerus membelah tanpa batas pada kondisi kultur. Dalam konteks ini, respons *senescence* yang terjadi menguntungkan organisme karena melindungi organisme terhadap kanker. Sedangkan hipotesis kedua, *senescence* selular sebagai rekapitulasi proses penuaan. Hipotesis ini berdasarkan fakta proses perbaikan dan perawatan sel dan organ berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Dalam konteks ini, *senescence* selular dianggap merugikan karena mengganggu fungsi dan regenerasi jaringan.¹⁸⁻²⁰

Mekanisme molekuler yang berkaitan dengan *senescence* selular yaitu akumulasi kerusakan DNA, gangguan perbaikan DNA, modifikasi epigenetik DNA, peningkatan produksi radikal bebas dan peningkatan kerusakan protein serta pemendekan telomer. *Senescence* selular tidak hanya terjadi setelah batas pembelahan terlampaui (*senescence* replikatif) namun dapat ditimbulkan

juga oleh stres eksternal seperti stres oksidatif (*senescence* prematur).^{16,21} Gambar 4 menampilkan sumber penyebab kerusakan DNA dan akibat yang ditimbulkannya. Kerusakan DNA dapat ditimbulkan dari sumber eksogen seperti sinar ultraviolet (UV) dan sumber endogen seperti hasil metabolisme berupa SOR, hidrolisis dan alkilasi. Kerusakan DNA yang terjadi menimbulkan dua akibat. Bila terjadi misreplikasi atau segregasi kromosom aberans maka akan menimbulkan perubahan permanen berupa mutasi atau kromosom aberans yang meningkatkan risiko kanker. Bila terjadi gangguan transkripsi atau replikasi maka akan menimbulkan siklus sel tertunda atau berhenti serta apoptosis sel yang akan berperan dalam proses penuaan.²²



Gambar 4. Sumber penyebab kerusakan DNA dan akibat yang ditimbulkan.
Dikutip dari (22)

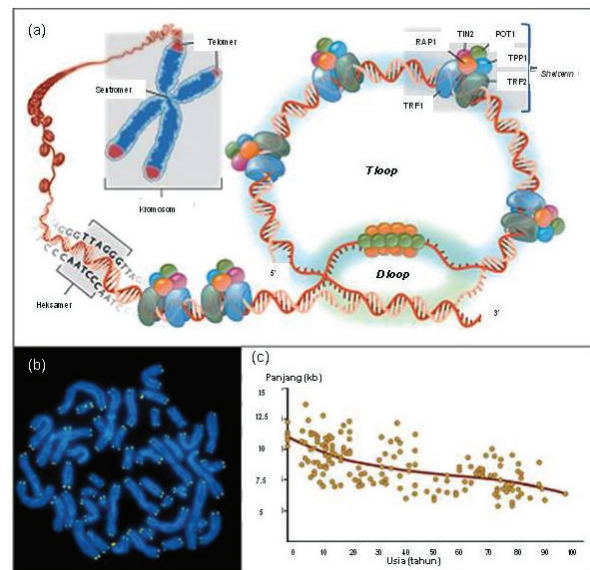
PEMENDEKAN TELOMER

Telomer merupakan bagian ujung kromosom dengan panjang sekitar 5-10 kb (kilo *basepair*) berupa urutan TTAGGG yang berulang pada *leading strand*. Telomer berfungsi melindungi DNA dari degradasi dan rekombinasi sehingga dapat menunjang stabilitas kromosom. Di hampir semua

sel somatik, telomer akan memendek setiap kali siklus sel berjalan karena DNA polimerase sulit mencetak urutan DNA di bagian ini. Ketika panjang telomer menjadi memendek hingga batas proliferasi terlampaui maka *senescence* selular pun terjadi. Pemendekan telomer merupakan riwayat replikasi serta gambaran akumulasi stres oksidatif dan inflamasi kronik pada sel progenitor. Sehingga panjang telomer merupakan penanda usia biologis setidaknya di tingkat selular. Semakin pendek telomer menunjukkan semakin bertambah usia biologis. Sel lekosit perifer sering digunakan untuk mengukur panjang telomer pada manusia.²³ Panjang telomer sel lekosit menggambarkan panjang telomer di sel-sel tubuh lainnya. Panjang telomer sel lekosit memendek sekitar 20-60 bp setiap tahun seiring dengan bertambahnya usia. Pemendekan telomer sel lekosit juga dihubungkan dengan tingkat ketahanan hidup yang lebih rendah.²⁴

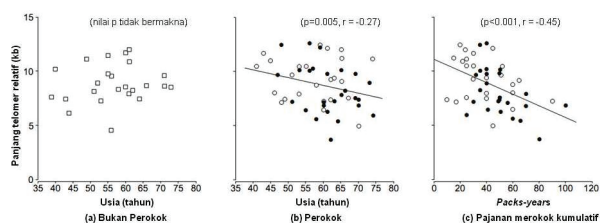
Telomer berada di ujung kromosom terdiri dari urutan heksamer TTAGGG pada *leading strand* dan CCCTAA pada *lagging strand*. Protein-protein yang melindungi telomer dinamakan *Shelterin* terdiri dari protein TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 dan RAP1. Ujung rantai 3'dari *leading strand* menggantung bebas sebagai rantai tunggal yang melipat dan kemudian menduduki kembali susunan rantai ganda telomer membentuk lingkaran yang dinamakan *T loop*. Struktur telomer tersebut ditampilkan dalam Gambar 5 (a). Pada (b), telomer berada di ujung kromosom terlihat secara langsung di bawah mikroskop menggunakan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) saat metafase. Panjang telomer sel lekosit berkurang seiring dengan bertambahnya usia ditampilkan pada (c). Saat lahir panjang telomer sekitar 11 kb dan saat usia 90 tahun berkurang menjadi sekitar 6 kb.²⁵

Sel alveolar mengalami *senescence* dengan berbagai mekanisme. Mekanisme pertama, sel alveolar berulang kali membelah akibat meningkatnya sel alveolar yang mengalami apoptosis serta regenerasi pada paru emfisema menyebabkan *senescence* replikatif.



Gambar 5. Struktur telomer (a) dan gambaran telomer saat metafase (b) serta hubungan antara panjang telomer dengan usia (c).
Dikutip dari (25)

Hal ini dibuktikan dengan ditemukan pemendekan telomer pada sel alveolar dan sel endotel pada pasien emfisema. Mekanisme kedua, sel alveolar mengalami *senescence* prematur yang tidak tergantung dengan pemendekan telomer. Hal ini dibuktikan dari penelitian Tsuji dkk²⁶ yang menunjukkan pajanan asap rokok menyebabkan sel alveolar mengalami *senescence* prematur akibat peningkatan stres oksidatif. Penelitian lain yang dilakukan Morla dkk²⁷ dengan mengukur panjang telomer sel lekosit perokok dengan fungsi paru normal, perokok dengan PPOK dan subjek yang tidak pernah merokok. Hubungan antara panjang telomer relatif dengan usia serta hubungan panjang telomer relatif dengan banyaknya pajanan merokok ditampilkan dalam gambar 6. Pada (a) tidak terdapat hubungan bermakna antara panjang telomer dengan usia pada subjek yang tidak pernah merokok. Sedangkan pada (b) terdapat hubungan bermakna antara panjang telomer dengan usia pada perokok baik yang memiliki fungsi paru normal ataupun dengan PPOK. Hubungan panjang telomer dengan banyaknya pajanan merokok ditunjukkan pada (c). Hasil penelitian ini menunjukkan asap rokok dapat menimbulkan *senescence*.²⁷



Gambar 6. Hubungan antara panjang telomer relatif dengan usia pada bukan perokok (a) dan perokok (b) serta banyaknya pajanan merokok. □ : subyek tidak pernah merokok; ○ : perokok dengan fungsi paru normal; ● : perokok dengan PPOK.

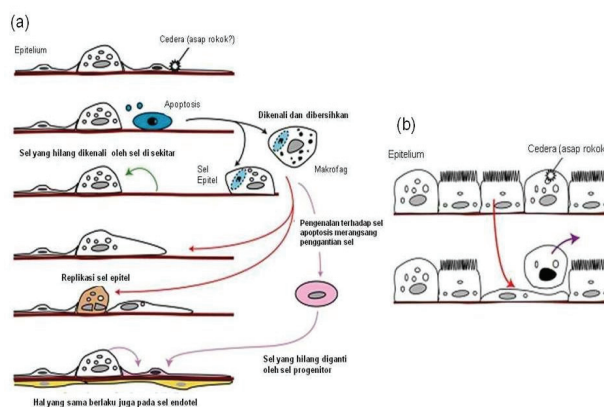
Dikutip dari (27)

MEKANISME PENGENALAN, PEMBERSIHAN DAN PENGANTIAN SEL APOPTOSIS

Berbagai bentuk kerusakan yang membahayakan sel dapat memicu terjadinya apoptosis. Sel yang mengalami apoptosis lalu dibersihkan melalui proses fagositosis. Pembersihan sel yang mengalami apoptosis tidak hanya dilakukan oleh makrofag namun juga oleh sel fibroblas, sel endotel, sel epitel, otot polos dan sel stroma. Proses tersebut berjalan sangat cepat bahkan dengan respons jaringan yang minimal karena peranan respons anti imunogenik dan anti inflamasi seperti *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI). Pengenalan sel apoptosis memicu faktor pertumbuhan sel sehingga sel apoptosis tersebut segera diganti. Proses pengenalan, pembersihan dan penggantian sel apoptosis pada PPOK mengalami gangguan. Hal ini terjadi karena asap rokok mencetuskan *senescence* pada sel fibroblas. Akibat dari kegagalan proses tersebut menimbulkan peningkatan inflamasi, gangguan perbaikan dan penggantian sel, bahkan pembentukan fibrosis. Di sisi lain, sel fibroblas pasien PPOK mengalami penurunan tingkat proliferasi. Kegagalan proses tersebut pada akhirnya berperan menimbulkan emfisema.^{28,29}

Proses pengenalan, pembersihan dan penggantian sel apoptosis secara normal ditampilkan dalam gambar 7 (a). Asap rokok dapat menimbulkan cedera pada sel. Selanjutnya sel tersebut mengalami apoptosis. Sel yang mengalami apoptosis dikenali oleh makrofag ataupun oleh sel

di sekitar dan selanjutnya terjadi proses fagositosis. Kemudian terjadi proses penggantian sel baik secara lokal oleh sel di sekitar ataupun oleh sel progenitor. Sel di sekitar melakukan replikasi sehingga sel yang mengalami apoptosis dapat tergantikan. Sedangkan proses pengenalan, pembersihan dan penggantian sel apoptosis yang mengalami gangguan pada PPOK ditampilkan pada gambar 7 (b). Sel yang mengalami cedera karena asap rokok tidak dapat diperbaiki oleh sel epitel bersilia di sekitar. Untuk menjaga integritas struktur, sel epitel bersilia di sekitar berusaha menempati tempat sel yang mengalami apoptosis tersebut namun kondisi ini mengubah struktur sel epitel bersilia tersebut menjadi sel skuamosa.³⁰



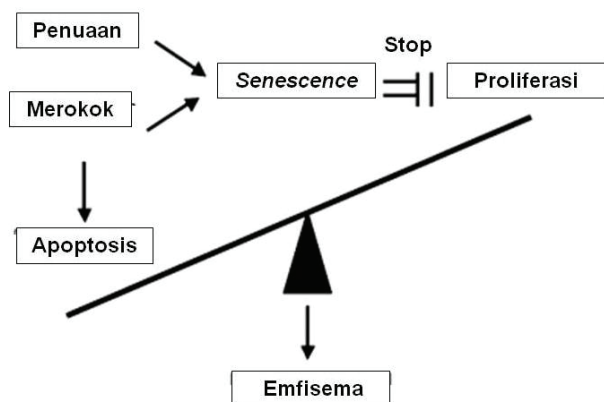
Gambar 7. Proses pengenalan, pembersihan dan penggantian sel apoptosis secara normal (a) dan pada PPOK (b).

Dikutip dari (30)

KETIDAKIMBANGAN APOPTOSIS-PROLIFERASI DAN PERAN *SENESCENCE* DALAM PATOGENESIS PPOK

Asap rokok menyebabkan cedera sel sehingga terjadi apoptosis. Selain itu, asap rokok dan penuaan menyebabkan *senescence* selular dan menyebabkan proliferasi selular berhenti.²⁹ *Senescence* juga menyebabkan proses perbaikan jaringan berhenti dan di saat yang sama menyebabkan inflamasi kronik. Sel limfosit di paru yang mengalami *senescence* berperan dalam inflamasi kronik serta dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Ketika regenerasi jaringan terhambat, di saat yang sama jumlah sel alveolar semakin berkurang dan pembentukan lesi

emfisematososa pun semakin bertambah. Selanjutnya, inflamasi yang terjadi menyebabkan sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi memproduksi protease sehingga ketidakimbangan protease-antiprotease memperberat emfisema. Gambar 8 menampilkan ketidakimbangan apoptosis-proliferasi yang ditimbulkan *senescence* selular pada pasien PPOK.⁸

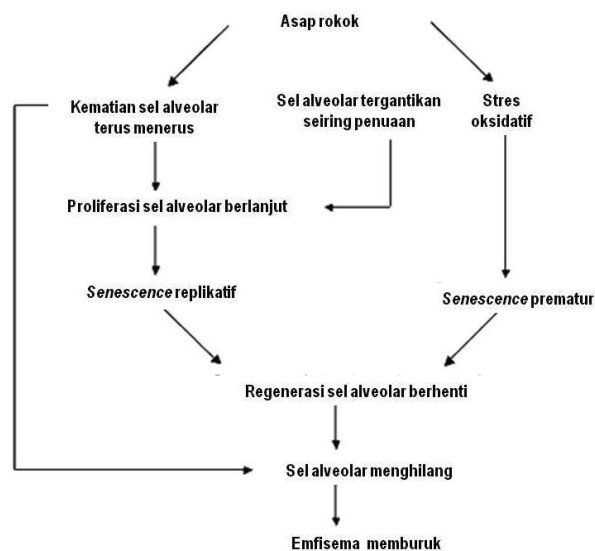


Gambar 8. Ketidakimbangan apoptosis-proliferasi yang ditimbulkan *senescence* selular pada pasien PPOK.

Dikutip dari (8)

Hipotesis peranan *senescence* dalam patogenesis emfisema ditampilkan dalam gambar 9. Asap rokok tidak hanya menyebabkan kematian sel alveolar secara terus menerus namun juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang memicu terjadinya *senescence* prematur. Di sisi lain usaha untuk tetap menjaga integritas struktur alveolar dilakukan dengan cara berproliferasi untuk menggantikan sel alveolar yang mengalami apoptosis. Namun kemampuan sel alveolar untuk berproliferasi terbatas karena pembelahan sel yang berulang menyebabkan *senescence* replikatif. Ketika sel alveolar telah sampai tahap *senescence* maka regenerasi alveolar pun berhenti dan sementara itu terjadi kerusakan sel alveolar secara terus menerus. Kerusakan sel alveolar secara terus menerus menyebabkan struktur alveolar menghilang serta luas permukaan paru menjadi berkurang dan pada akhirnya emfisema semakin memburuk. Hipotesis ini dapat menjelaskan mengapa emfisema dapat memburuk setelah pasien sudah lama berhenti

merokok. Hipotesis ini juga menjelaskan mengapa pada manusia lanjut usia dijumpai banyak menderita emfisema senilis karena berkaitan dengan proses penggantian sel-sel alveolar yang rusak seiring dengan proses penuaan.²⁶



Gambar 9. Hipotesis *senescence* dalam patogenesis emfisema.

Dikutip dari (26)

IMPLIKASI PENATALAKSANAAN PPOK

Pemahaman lebih dalam mengenai mekanisme penuaan secara molekuler menimbulkan pengembangan penatalaksanaan yang baru. Agen antioksidan dapat digunakan sebagai anti penuaan. Antioksidan yang sudah ada seperti *N-acetyl cysteine* belum mampu mengurangi stress oksidatif yang terjadi di paru. Penelitian agen baru seperti analog glutathione dan analog dismutase superoksida sedang dikembangkan. *Sulforaphane* dapat meningkatkan aktivitas antioksidan dengan mengaktifasi *Nrf2* (*nuclear factor-E2-related factor-2*). Molekul anti penuaan yang lebih poten seperti *Sirtuins* mampu menekan inflamasi dan stres oksidatif serta membantu perbaikan DNA.^{13,31}

Strategi penatalaksanaan yang menjanjikan di masa depan ialah penggunaan sel punca untuk regenerasi jaringan paru. Regenerasi jaringan dapat dilakukan dengan memberikan faktor pertumbuhan/

diferensiasi seperti *all-trans-retinoic acid* (ATRA) dan *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2). Aktivasi sel progenitor endogen dapat dilakukan dengan memberikan *hepatocyte growth factor* (HGF), *adrenomedullin* (AM), *granulocyte-colony-stimulating factor* (G-CSF). Sedangkan regenerasi jaringan paru juga dapat dilakukan dengan memberikan dari sumber eksogen seperti sel punca mesenkim dan *endothelial progenitor cells* (EPC). Walaupun terapi tersebut menjanjikan namun diperlukan penelitian lebih mendalam untuk dapat diterapkan secara klinik.³²⁻³³

KESIMPULAN

1. Penuaan merupakan interaksi antara peran genetik, lingkungan, dan faktor peluang intrinsik yang mengakibatkan akumulasi defek selular dan pada akhirnya menyebabkan organisme menjadi renta, cacat atau sakit.
2. Proses penuaan paru pada pasien PPOK lebih cepat dibandingkan orang normal.
3. *Senescence* selular dapat ditimbulkan karena batas pembelahan sel dilampaui (*senescence* replikatif) dan juga karena diinduksi stres (*senescence* prematur).
4. Pemendekan telomer menandakan bertambahnya usia biologis di tingkat selular.
5. Proses pengenalan, pembersihan, dan penggantian sel yang mengalami apoptosis pada pasien PPOK mengalami gangguan.
6. Ketidakimbangan apoptosis-proliferasi yang dipicu *senescence* menjelaskan peranan *senescence* dalam patogenesis PPOK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansen AL, Held LS, et al. COPD: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397–412.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International

- variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741–50.
3. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765–73.
 4. Tudor RM. Aging and cigarette smoke: fueling the fire. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:490-1.
 5. MacNee W. Pathogenesis of COPD. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:258-66.
 6. Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:475-7.
 7. Tudor RM, Petrache I, Elias JA, Voelkel NF, Henson PM. Apoptosis and emphysema: the missing link. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28:551-4.
 8. Aoshiba K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of COPD. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:596–601.
 9. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005;120:437–47.
 10. Tudor RM, Yoshida T, Arap W, Pasqualini R, Petrache I. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:503–11.
 11. Janssens JP, Pache J, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*. 1999;13:197-205.
 12. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):253–60.
 13. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009;135:173-80.
 14. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of COPD. *Biochem Soc Trans*. 2009;37:819–23.
 15. Fukuchi Y. The aging lung and COPD: similarity and difference. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:570-2.
 16. Campisi J, Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev*.

Mol Cell Biol. 2007;8:729–40.

17. Norwood TH, Pendergrass WR. The cultured diploid fibroblast as a model for the study of cellular aging. *Crit Rev Oral Biol M.* 1992;3(4):353-70.
18. Mathon NF, Lloyd AC. Cell senescence and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1:203-13.
19. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:51-7.
20. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell.* 2005;120:513–22.
21. Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, Franco S, Gostissa M, Alt FW. DNA repair, genome stability and aging. *Cell.* 2005;120:497-512.
22. Hoeijmakers JHJ. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009;36(15):1475-85.
23. Gilley D, Tanaka H, Herbert B-S. Telomere dysfunction in aging and cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1000–13.
24. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:566-71.
25. Calado RT, Young NS. Telomere Diseases. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2353-65.
26. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:886-93.
27. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, Macnee W, Agusti AGN. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:525-8.
28. Togo S, Holz O, Liu X, Sugiura H, Kamio K, Wang X, et al. Lung fibroblast repair functions in patients with COPD are altered by multiple mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:248-60.
29. Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz A, Yarovinsky TO, Cagley JR, Hunninghake GW. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35:681-8.
30. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in COPD. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:713-7.
31. Randell SH. Airway epithelial stem cells and the pathophysiology of COPD. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:718-25.
32. Hackett TL, Knight DA, Sin DD. Potential role of stem cells in management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:81–8.
33. Ohnishi S, Nagaya N. Tissue regeneration as next-generation therapy for COPD – potential applications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(4):509–14.

