

# Pengantar Longevity Medicine untuk Dokter 2020-2021

Catatan Kuliah

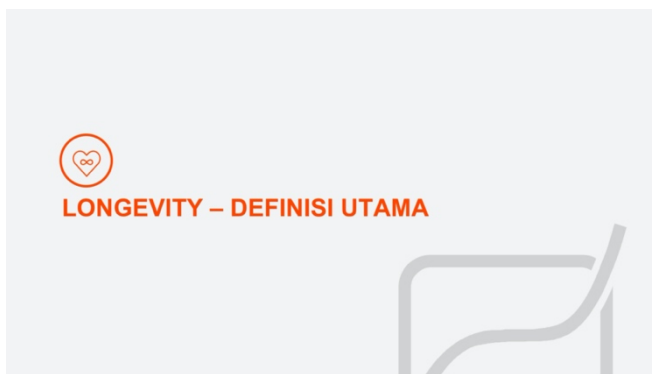
Founder:

Prof Alex Zhavoronkov, PhD

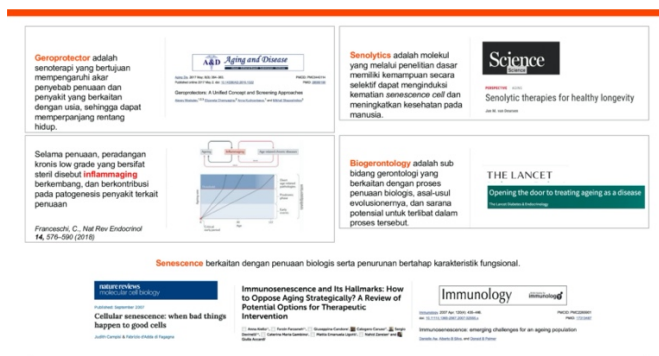
[alex@deelongevity.com](mailto:alex@deelongevity.com)

Prof Evelynne Bischof, MD

Prof Alexey Moskalev, Ph.D



Kemajuan dalam Longevity Medicine semakin cepat. Sama seperti spesialisasi lainnya, LM memiliki kosakata khusus yang sangat penting untuk berkomunikasi secara efektif dengan sesama rekan kerja. Kosakata ini sangat penting untuk tetap diperbarui dan mengikuti revolusi dalam penelitian aging. Mengetahui istilah seperti "aging clocks", senolitik, NAD+ booster, rapalog, cellular reprogramming, gene therapy diperlukan untuk menavigasi literatur dan memahami teknologi anti penuaan modern. Oleh karena itu, sebelum kita mendalami Longevity Medicine, beberapa definisi kunci perlu diperkenalkan.



**Aging** adalah penurunan eksponensial dalam kemampuan homeostatis, yang pada akhirnya mengarah pada peningkatan risiko penyakit dan kematian terkait usia. Homeostasis adalah kemampuan organisme untuk mempertahankan kondisi internal yang konstan (keasaman darah, saturasi oksigen, dll.) Di bawah tekanan gangguan eksternal.

**Biogerontologi** adalah sub-bidang gerontologi yang berfokus pada proses penuaan biologis, asal-usul evolusinya, dan intervensi anti-aging.

**Geroprotektor** adalah zat yang dapat mengurangi tingkat penuaan dan meningkatkan healthy lifespan. Dengan kata lain, geroprotektor adalah obat yang menargetkan akar penyebab penuaan dan penyakit terkait usia.

**Aging biomarker** adalah parameter terukur yang dapat direproduksi, secara kualitatif dan kuantitatif yang mencerminkan tingkat penuaan manusia.

**Senescence** berkaitan dengan penuaan biologis dan mengacu pada penurunan fungsi dasar secara bertahap. Istilah ini paling umum digunakan dalam konteks tingkat organisasi seluler. Dalam sel senescence dikaitkan dengan penghentian siklus sel, ekspresi tumour-suppressor dan peningkatan terjadinya perubahan fenotipik ( misalnya organel, kromatin, dan sekresinya ).

**Inflammaging** adalah peradangan kronis, aseptik, low-grade yang berkembang selama penuaan dan secara timbal balik berkontribusi pada patogenesis penyakit yang berkaitan dengan usia.

**Senolitik** adalah kelas molekul kecil yang sedang diteliti secara aktif karena kemampuannya untuk secara selektif menginduksi kematian sel senescence.

### **Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:**

Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Sep;8(9):729-40. doi: 10.1038/nrm2233. PMID: 17667954

Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007 Apr; 120(4):435-46. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02555. x. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17313487; PMCID: PMC2265901.

Opening the door to treating ageing as a disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):587. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30214-6

van Deursen J. M. (2014). The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 509(7501), 439–446. <https://doi.org/10.1038/nature13193>

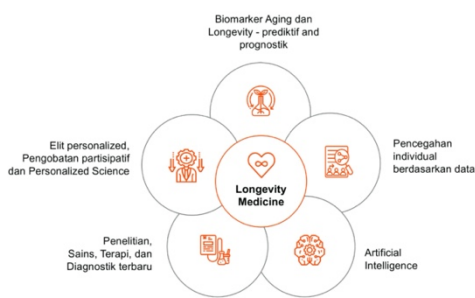
López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153:1194–1217

### **Bukan bahan open-source\***

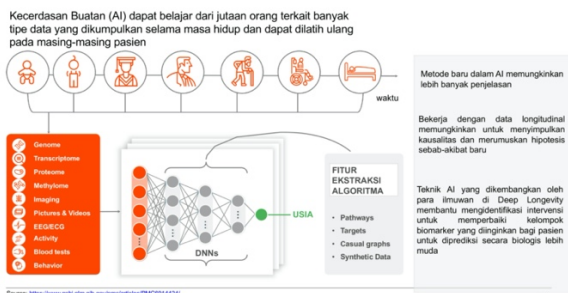
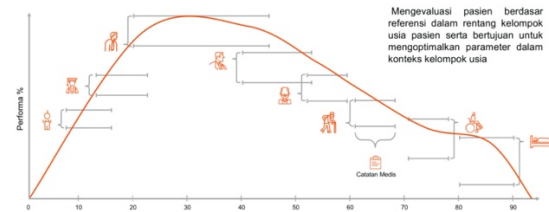
Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 14, 576–590 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>\*

Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Sep;8(9):729-40. doi: 10.1038/nrm2233. PMID: 17667954.\*

# Apa itu longevity medicine?



## Kedokteran Preventif Tradisional

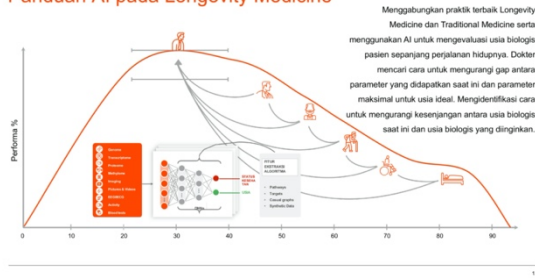


Modern medicine tidak berfokus pada pencegahan atau pemulihan penuaan, yang merupakan penyebab utama berbagai penyakit kronis yang secara kolektif disebut “age-related diseases”. Kelompok ini terdiri dari patologi kardiovaskular, onkologi, metabolik, neurodegeneratif, beberapa lebih berbahaya daripada yang lain. Pendekatan simptomatik yang umum digunakan dalam pengobatan penyakit yang berkaitan dengan usia hanya mungkin dilakukan jika penyakit telah muncul dengan sendirinya. Dengan demikian, periode uzur, yang ditandai dengan penurunan kualitas hidup yang tajam, berlangsung lama. Dengan menargetkan penyebab penyakit ini – penuaan – future medicine dapat secara signifikan menunda timbulnya penyakit, mencegah kronisasi dan kekambuhan. Secara keseluruhan, terapi yang berfokus pada penuaan berharap dapat memperpanjang periode sehat dalam hidup.

Traditional medicine, bahkan pada tingkat presisi yang tinggi, mengevaluasi pasien sesuai dengan parameter biologis yang khas untuk kelompok usia mereka dan bertujuan untuk menyesuaikan pasien dengan rentang referensi kelompok usia mereka. Rentang referensi ini mewakili rata-rata populasi tanpa melihat perbedaan individu. Sebaliknya, longevity medicine (pencegahan) yang dipandu oleh AI dan memungkinkan pendekatan yang dipersonalisasi. Berbeda dengan pendekatan berbasis statistik konvensional, ini tidak berfokus pada kesenjangan antara kondisi pasien saat ini dan kondisi "normal" untuk kelompok usia, tetapi pada kesenjangan antara pasien dan kebugaran fisik maksimal mereka sendiri. Tidak hanya itu, pendekatan berbasis AI mengidentifikasi cara untuk menjembatani kesenjangan ini.

Peran AI dalam kedokteran kontemporer tidak bisa diremehkan. Metode baru dalam AI menambahkan penjelasan ekstra pada standar uji klinis. Bekerja dengan data longitudinal memungkinkan untuk menyimpulkan kausalitas dan merumuskan hipotesis sebab-akibat baru. Teknik AI membantu mengidentifikasi intervensi untuk mencapai rangkaian biomarker yang diinginkan agar pasien menjadi lebih muda secara biologis.

## Panduan AI pada Longevity Medicine



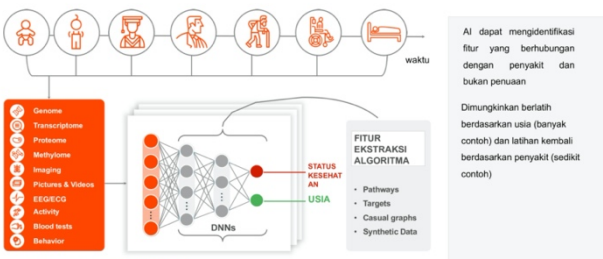
Sistem AI yang dilatih dengan prosedur yang tepat dapat relevan dengan penyakit, yang berarti mereka mungkin dapat mengetahui proses penuaan yang sehat dari penyakit tertentu dan menunjukkan fitur molekuler yang terkait dengannya.

### Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:

Zhavoronkov, A., Li, R., Ma, C., & Mamoshina, P. (2019). Deep biomarkers of aging and longevity: from research to applications. *Aging (Albany NY)*, 11(22), 10771.

## Epidemiologi penuaan

Artificial Intelligence dapat belajar pada orang yang sehat dan orang yang menderita penyakit

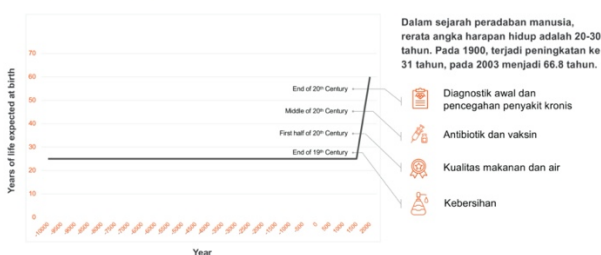


## EPIDEMIOLOGI AGING

Memperlambat proses penuaan adalah jalan menuju umur panjang yang sehat dan aktif



### Harapan Hidup Global



Hal ini adalah pencapaian terbesar peradaban modern. Namun, penuaan berkontribusi pada hampir semua penyakit tidak menular kronis yang saat ini memengaruhi puluhan juta orang di AS saja. Meningkatnya prevalensi lansia, yaitu individu yang kurang produktif dan/atau sakit kronis, memberikan beban berat pada ekonomi di seluruh dunia.

Studi terhadap centenarian yang diketahui memiliki tingkat penuaan lebih lambat menunjukkan bahwa rata-rata penyakit kronis menyerang mereka 20 tahun kemudian. Ini membuktikan bahwa longevity medicine memiliki potensi yang signifikan untuk memperpanjang usia yang sehat sambil berfokus pada memperlambat penuaan.

## Penuaan Populasi Sebagai Tren Global



Aging adalah Proses Multifaktor dan Kompleks yang Menyebabkan Hilangnya Fungsi serta merupakan Faktor Risiko Utama keadaan Patologis Manusia



### Lawan konsekuensi, bukan penyebabnya?

Jika kita hanya mengobati gejala penyakit terkait penuaan, kita akan terus mati seperti yang lainnya

Potensi peningkatan angka harapan hidup dalam tahun jika penyebab utama kematian dihilangkan (data mentah diperoleh dari USPHS, 1973; Tsai et al., 1978)

Penyebab kematian	Harapan Hidup yang diperoleh pada saat lahir dan usia 65 tahun saat berbagai penyebab kematian dihilangkan	
	Saat lahir	Saat usia 65 tahun
Cardiovascular disease	10.9	10.0
Heart disease	5.9	4.9
Stroke	1.3	1.2
Cancer	2.3	1.2
Accidents (not motor vehicle)	0.6	0.1
Motor vehicle accidents	0.6	0.1
Influenza and pneumonia	0.5	0.2
Infectious disease	0.2	0.1
Diabetes	0.2	0.2

Cutler, Mattson, Ageing Research Reviews, 2006

Perhitungan menunjukkan keterbatasan model perawatan kesehatan saat ini, yang berfokus pada Sebagian pencegahan, tetapi sebagian besarnya pada penanganan penyakit kronis dan gejalanya. Penting, bahkan eliminasi total penyebab kematian tunggal (kanker, serangan jantung, stroke) akan meningkatkan umur manusia hanya beberapa tahun, karena hal tersebut akan digantikan oleh masalah lain. Solusi nyata untuk masalah umur panjang yang sehat tidak mungkin dilakukan sambil memburu manifestasi penuaan tertentu kita perlu 'menghantam' akar masalahnya.

### Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:

H. Beltrán-Sánchez, E. M. Crimmins & C. E. Finch (2012) Early cohort mortality predicts the rate of aging in the cohort: a historical analysis, *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 3(5), 380-386. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000281>.

### Sumber web:

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/ageing/articles/livinglongerhowourpopulationischangingandwhyitmatters/2018-08-13>

[https://go.frost.com/NA\\_PR\\_MFernandez\\_MDB7\\_AntiAging\\_Jun18](https://go.frost.com/NA_PR_MFernandez_MDB7_AntiAging_Jun18)

<https://www.rand.org/well-being/social-and-behavioral-policy/centers/aging/rsi/demography.html>

### Bukan bahan open-source\*

Ferrucci, L., Giallauria, F., & Guralnik, J. M. (2008). Epidemiology of aging. *Radiologic clinics of North America*, 46(4), 643-v. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.07.005>

M.J. Divo, C.H. Martinez, D.M. Mannino, (2014) Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *European Respiratory Journal*, 44 (4) 1055-1068; DOI: 10.1183/09031936.00059814

Anderson, L. A., Goodman, R. A., Holtzman, D., Posner, S. F., & Northridge, M. E. (2012). Aging in the United States: opportunities and challenges for public health. *American journal of public health*, 102(3), 393-395. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300617>

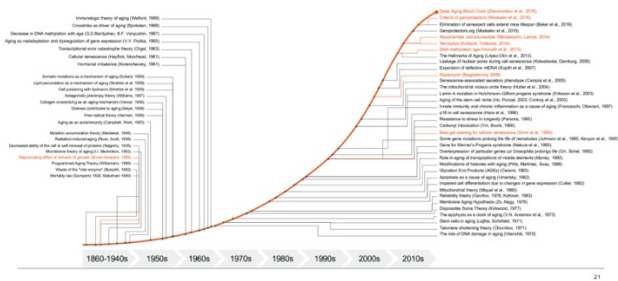
Cutler, R. G., & Mattson, M. P. (2006). Introduction: The adversities of aging. *Ageing research reviews*, 5(3), 221-238.\*

Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008 Feb 7;451(7179):716-9. doi: 10.1038/nature06516. Epub 2008 Jan 20. PMID: 18204438.\*

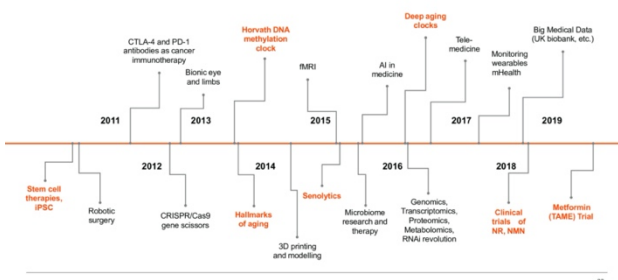
# Dari biogerontologi ke klinik: geroscience dan longevity medicine



## Sejarah Biomedis dan Biogerontologi



## Terobosan Medis 2010-2020



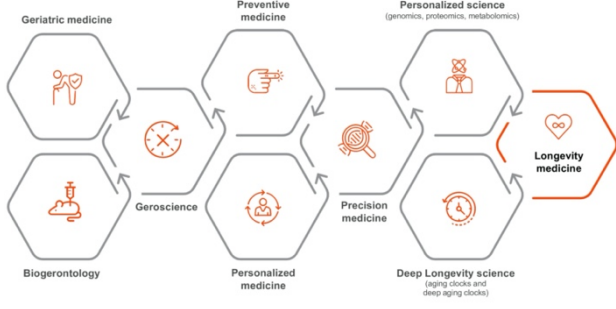
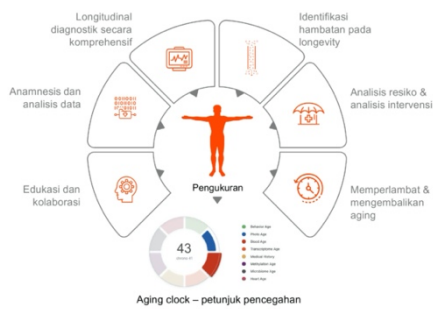
Seperti disebutkan sebelumnya, untuk menunda penyakit usia lanjut, perlu dikembangkan intervensi terhadap penyebab utamanya - penuaan. Ahli biogerontologi telah mempelajari mekanisme penuaan selama lebih dari 100 tahun. Terlepas dari kenyataan bahwa kesuksesan utamanya dicapai di laboratorium pada hewan model, dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak hasil yang menggembirakan telah diperoleh dengan potensi besar untuk manusia.

Pencapaian penelitian mendasar tentang penuaan dan longevity sedang dipercepat. Selama 10 tahun terakhir mereka telah terintegrasi dengan kemajuan teknologi medis untuk mendiagnosis dan mengobati penyakit yang berkaitan dengan penuaan. Aspek biomedis dari penelitian penuaan dapat dibagi menjadi tiga bidang studi yang saling terkait namun berbeda. Sangat penting untuk memahami klasifikasi ini sebelum kita melangkah lebih jauh:

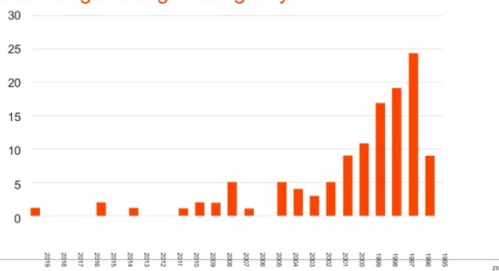
**Geriatric atau kedokteran geriatri** —diagnostik dan terapi pada lansia, termasuk perawatan paliatif. Menurut David Sinclair, ini melibatkan pengobatan penyakit yang berkaitan dengan usia dengan penundaan hingga 30 tahun.

**Biogerontologi** — terutama berfokus pada aplikasi eksperimental yang dapat memperlambat atau membalikkan penuaan ( geroprotektor , aging clock, terapi gen dan terapi sel, serta organ buatan). Ahli biogerontologi menganggap penuaan sebagai fenomena independen dan bukan istilah umum untuk berbagai penyakit. Sebagian besar studi biogerontologi dilakukan di dalam laboratorium dan hewan model.

**Geroscience** — domain ilmiah yang mengeksplorasi mekanisme genetik, molekuler, dan seluler yang menjadikan penuaan sebagai pendorong utama penyakit dan kondisi kronis. Berkat pendekatan ini, beberapa studi klinis geroprotectors (metformin, NMN, senolytics , rapalogs ) pada lansia telah diluncurkan.



Jumlah Perusahaan Bioteknologi Yang Fokus Pada Pengembangan Longevity



Precision Medicine berbasis AI dan Data Mining

11 + 40 + 3.2 + 1 + 7 = 150GB

11: 11 GENOMES  
40: 40 BLOOD SAMPLES  
3.2: 3.2 BLOOD SAMPLES  
1: 1 SAMPLE  
7: 7 SAMPLES  
OF DATA COLLECTED TO DATE

The power of data. The wisdom of expertise. All focused on your personal health journey.

Contoh representatif dari data yang dikumpulkan dan dianalisis di klinik

CANCER DETECTION		METABOLIC DISEASE	
CARDIAC DISEASE		NEURODEGENERATIVE DISEASE	
Penilaian Kesehatan Dasar			
	Whole Body MRI		Whole genome sequencing
	Coronary Calcium Scoring*		Body Composition
	Core Labs		Medical History
	Cardiac MRI (Optional)		
Follow Up Tahunan			
	Whole Body MRI		Updated Genomics Report
	Body Composition		Core Labs
	Whole Body MRI		

Pencapaian dalam geroscience diharapkan dapat mengubah pengobatan preventif dan personalized medicine dari sebuah konsep menjadi solusi layak. Dari sudut pandang geroscientific, kesehatan setiap pasien dianggap sebagai masalah ilmiah yang kompleks, yang perlu diselesaikan melalui teknologi -omics dan intervensi yang ditargetkan.

Longevity Medicine adalah tujuan akhir dari ilmu gerosains. Longevity medicine harus dianggap sebagai personalized precision theragnostic, di mana sejumlah besar aging clock dipantau dan ditargetkan, intervensi sistematis ditawarkan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kronis.

Sangat menyenangkan untuk dicatat bahwa jumlah perusahaan dan start-up yang bertujuan untuk menerapkan prinsip-prinsip ilmu gerosains ke dalam praktik medis terus bertambah setiap hari. Baru-baru ini, beberapa klinik telah muncul yang berfokus pada penggunaan big data dan kecerdasan buatan (AI) untuk analisis mereka guna memungkinkan menjaga kesehatan pasien yang dipersonalisasi.

Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:

Sumber web:


<https://www.nia.nih.gov/research/dab/geroscience-intersection-basic-aging-biology-chronic-disease-and-health>

Sierra F. The Emergence of Geroscience as an Interdisciplinary Approach to the Enhancement of Health Span and Life Span. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(4):a025163. Published 2016 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a025163

Kaerberlein M. Translational geroscience: A new paradigm for 21st century medicine [Internet]. Transl. Med. Aging 2017;1:1-4.

Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F. Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell. 2014 Nov 6;159(4):709-13. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039. PMID: 25417146; PMCID: PMC4852871.

# Apa itu penuaan?




**APA ITU AGING?**  
 Penurunan eksponensial kemampuan homeostatis, yang mengarah pada peningkatan risiko penyakit dan kematian terkait usia

---

**Penyakit tanpa definisi yang jelas**

- Kerusakan dan agregasi ekstraseluler
- Kerusakan dan agregasi intraseluler
- Kerusakan DNA
- Berkurangnya kemampuan regenerasi
- Berkurangnya proliferasi sel
- Berkurangnya fungsi imun
- Fibrosis
- Kerusakan bertingkat dan agregasi
- Berkurangnya kekuatan tulang dan degradasi mekanis

**Aging – Transisi patologis**



**Penyakit dengan definisi yang jelas**

- Cancer
- Atherosclerosis
- Myocardial infarction
- Alzheimer's
- Dementia
- Parkinson's
- Arthritis
- Sarcopenia
- AMD
- Diabetes
- Glaucoma

---

**Berkurangnya fungsi dan homeostatis**

<b>Intervensi:</b> Diet Exercise Lifestyle Vitamin Suplemen	<b>Pendukung:</b> Vendor suplemen Wellness center Vendor Kosmetik Lifestyle manager
--	---

**Penyakit terkait usia**


<b>Intervensi:</b> Obat-obatan/farmasi Pembedahan Radioterapi Alat Kesehatan Fisioterapi	<b>Pendukung:</b> Perusahaan farmasi Rumah sakit Perusahaan alat kesehatan
---	---

Penuaan atau aging itu sendiri dapat digambarkan sebagai akumulasi kerusakan ekstra dan intraseluler dalam bentuk agregat molekuler, disfungsi mitokondria, peradangan kronis, fibrosis, dan penurunan regenerasi. Aging juga dapat didefinisikan sebagai fase praklinis atau presimptomatik penyakit terkait usia, seperti: infark miokard, stroke, sarkopenia, diabetes melitus tipe 2, katarak, kanker, arthritis, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson... Penuaan juga menjadi penyebab gangguan homeostatis, yang menyebabkan peningkatan dalam morbiditas, mortalitas dan risiko kelemahan umum.

## Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:

Rose, M. R., Flatt, T., Graves, J. L., Greer, L. F., Martinez, D. E., Matos, M., Mueller, L. D., Shmookler Reis, R. J., & Shahrestani, P. (2012). What is Aging?. *Frontiers in genetics*, 3, 134. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00134>

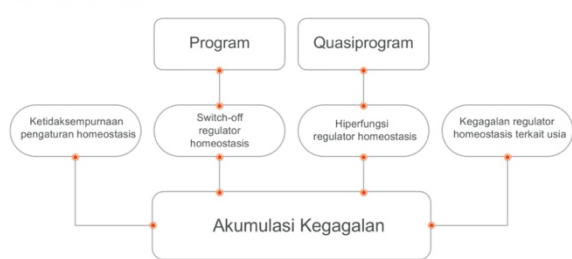
# Mekanisme penuaan



**MEKANISME AGING**

---

**Konsep Aging**



```

            graph TD
            A[Program] --> B[Switch-off regulator homeostatis]
            C[Quasiprogram] --> D[Hiperfungsi regulator homeostatis]
            B --> E[Akumulasi Kegagalan]
            D --> E
            F[Ketidaksempurnaan pengaturan homeostatis] --> E
            G[Kegagalan regulator homeostatis terkait usia] --> E
            
```

Menurut konsep modern, penuaan adalah akumulasi 'error' pada berbagai tingkat organisasi sistem kehidupan: molekuler, seluler, jaringan, organ spesifik, dan sistemik. Namun, pandangan tentang penyebab akumulasi ini bisa berbeda-beda. Beberapa penulis (*Gladyshev, Golubev*) percaya bahwa alasan utama akumulasi 'error' adalah ketidakmampuan sistem reparatif sel untuk menghilangkan jenis kerusakan tertentu. Pendukung penuaan terprogram (*Skulachev, Mittendorf*) mendalilkan keberadaan mekanisme deterministik evolusioner yang diinduksi pada tahap ontogenesis tertentu untuk menghilangkan individu guna membebaskan ruang dan sumber daya untuk generasi berikutnya. Perlu dicatat bahwa gen, hormon, atau struktur tubuh apa pun yang telah ditetapkan secara evolusioner untuk memulai penuaan belum teridentifikasi pada manusia. Menurut sudut pandang lain, penuaan adalah program semu yang merupakan efek samping dari hiperaktivasi mekanisme kompensasi sebagai respons terhadap akumulasi 'error' dan 'damage' secara bertahap.



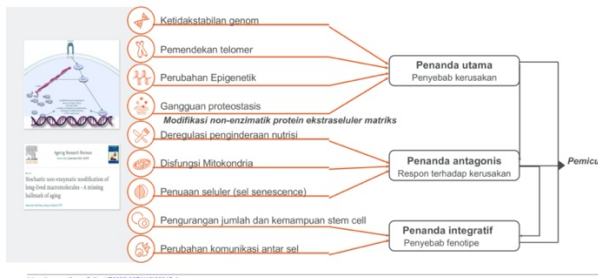


### Mekanisme Molekuler Aging

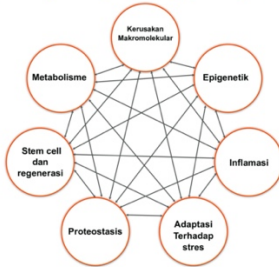


Frank S. Haughey J. Biogerontology 2018

### Penanda Aging- 10!



### Pilar Aging: Menghubungkan Aging Dengan Penyakit Kronis



[https://www.cell.com/elsevier/S0092-8674\(14\)0360-X](https://www.cell.com/elsevier/S0092-8674(14)0360-X)

Kerusakan dan kekacauan sistem			
<b>Ketidastabilan genom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telomere shortening</li> <li>• Transpositions of mobile elements</li> <li>• Mutations and chromosomal aberrations</li> </ul>	<b>Penyimpangan epigenetik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA methylation</li> <li>• Hypermethylation and undermethylation</li> <li>• Change in chromatin and epigenetics</li> <li>• Change in pattern of histone marks</li> </ul>	<b>Disfungsi mitokondria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxidative stress</li> <li>• Oxidized lipids, reduced expression of mitochondrial proteins</li> <li>• Release of mitochondrial proinflammatory signals</li> <li>• Damage to the respiratory chain</li> <li>• Oxidative damage to enzymes</li> </ul>	<b>Gangguan proteostasis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggregation of oxidized proteins</li> <li>• Oxidative stress</li> <li>• Stress of endoplasmic reticulum</li> <li>• Inhibition of proteasome</li> <li>• Inhibition of autophagy</li> <li>• Change in chaperone expression</li> <li>• Damage to extracellular matrix</li> </ul>
Respon terhadap kerusakan (pleiotropi antagonis)			
<b>Perubahan regulasi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuro-endocrine axis</li> <li>• Degradation of intercellular signaling</li> <li>• Thymus involution and suppression of adaptive immunity</li> <li>• Degradation of gene expression</li> </ul>	<b>Terganggunya regenerasi jaringan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellular senescence</li> <li>• Mitochondria and microRNAs</li> <li>• Degradation of apoptosis</li> <li>• Change the stem cell niche</li> <li>• Aberrant stem cell differentiation</li> <li>• Stem cell depletion</li> </ul>	<b>Inflamasi sistemik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activation of innate immunity (cGAS / STING / IFN, TLR / NF-<math>\kappa</math>B)</li> <li>• Activation of myeloid cells</li> <li>• Pro-inflammatory cytokines</li> <li>• Secretory phenotype of senescent cells and adipocytes</li> <li>• Imbalance of microbes and endogenous viruses</li> <li>• Activation of PRRs by geriatric end products</li> </ul>	
Perubahan sistem			
<b>Kegagalan "internal clock" tubuh</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involution of the epiphysis</li> <li>• Degradation of the expression of circadian genes</li> <li>• Sleep disturbance</li> </ul>	<b>Stres kronis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excess stress hormones</li> <li>• Oxidative stress</li> <li>• Reducing stress tolerance</li> </ul>	<b>Peningkatan permeabilitas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermal, intestinal, pulmonary, renal</li> <li>• Vascular endothelium, blood-brain, retina</li> </ul>	<b>Penyakit metabolik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutrient Sensing</li> <li>• Water-salt balance</li> <li>• Energy exchange</li> <li>• Shift from fat metabolism to glucose metabolism</li> </ul>
Manifestasi akhir aging/penuaan			
Penyakit penyerta penuaan	Frailty		Kematian

[https://www.cell.com/elsevier/S0092-8674\(14\)0360-X](https://www.cell.com/elsevier/S0092-8674(14)0360-X)

Akhirnya, sudut pandang yang lebih diterima secara umum adalah akumulasi kesalahan eksponensial yang digambarkan oleh kegagalan bertahap dari sistem perbaikan dan pemeliharaan.

Tingkat akumulasi kesalahan metabolik bervariasi antar individu. Angka ini sebagian (10-25%) ditentukan oleh kecenderungan hereditas. Beberapa contoh komponen penuaan hereditas adalah: mutasi pada sindrom progeria Werner dan Hutchinson-Gilford, gen terkait kanker, diabetes, aterosklerosis, dan demensia. Namun, pada tingkat yang jauh lebih besar, kesalahan metabolisme dikaitkan dengan pengaruh faktor-faktor di lingkungan internal dan eksternal: toxin, radiasi pengion, merokok, alkohol, aktivitas fisik yang berat, reactive oxygen and nitrogen species (RONS), aktivasi jalur pensinyalan terkait penuaan oleh metabolit tertentu (metionin, BCAA, oxysterols, AGEs). Perlu dicatat bahwa epigenetik juga terlibat dalam kasus ini, karena semua faktor ini memengaruhi aktivitas gen. Dalam tubuh muda yang sehat, kesalahan metabolisme dapat dibersihkan, diperbaiki, dihilangkan, atau diganti. Namun, kerusakan secara bertahap dan terakumulasi dengan sepanjang usia dalam sistem pemulihan ini yang menyebabkan gangguan pemeliharaan homeostasis dan kemampuan adaptif.

Hallmarks of aging sangat banyak dan mencantumkan semuanya membutuhkan semacam klasifikasi. Semua komponen penuaan, seperti disregulasi ekspresi gen atau mutasi DNA, dapat dibagi menjadi kerusakan primer, respons terhadap kerusakan, dan fenomena sistemik:

- **Kerusakan primer** : ketidakstabilan genom, hilangnya proteostasis, perubahan epigenetik, respiratory damage, modifikasi non-enzimatik dan fragmentasi ekstraseluler matriks;
- **Respons yang kurang terhadap kerusakan** : deregulasi penginderaan nutrisi, disfungsi mitokondria, penuaan seluler;
- **Sistemik** : pengurangan kumpulan stem cell dan gangguan komunikasi antar sel.

Masing-masing kategori ini dapat diperluas menjadi subjek yang lebih spesifik. Misalnya, kerusakan primer yang bermanifestasi sebagai:

- **Ketidastabilan genom** : pemendekan telomer, transposisi elemen genetik, mutasi dan kelainan kromosom;

Bisakah kita melacak penanda aging pada tingkatan individu?  
Belum ada biomarker universal dari aging selain usia kronologis



- **Perubahan epigenetik** : remodeling kromatin, perubahan metilasi dan epimutasi DNA, modifikasi histon dan perubahan proporsi varian histon, perubahan pola noncoding-RNA;

- **Hilangnya proteostasis** : kumpulan karbonilasi, ikatan silang protein intra dan ekstraseluler, stres retikulum endoplasma, penghambatan proteasom dan autophagy, perubahan ekspresi chaperone, fragmentasi matriks ekstraseluler;

- **Respiratory damage** : ekspansi klonal mtDNA, akumulasi guanosis teroksidasi dalam mtDNA, penurunan ekspresi gen mitokondria, pelepasan formyl peptide inflamasi dan DNA sirkular teroksidasi dari mitokondria, kerusakan rantai respirasi dan enzim mitokondria, penurunan aktivitas protease LON.

Meskipun proses yang merusak ini berbahaya, respons hipertrofi terhadapnya tidak kalah berbahayanya. Seiring bertambahnya usia, sistem stress respons cenderung menjadi lebih keliru dan menyebabkan:

- **Disregulasi fungsi fisiologis**: pergeseran neuro-endokrin, deregulasi pensinyalan antar sel, involusi timus dan supresi imunitas adaptif dengan hiperfungsi simultan imunitas bawaan (inflamasi), deregulasi epigenetik ekspresi gen;

- **pemburukan regenerasi jaringan**: permanent cell cycle arrest, efek sitotoksik dan penghambatan pada proliferasi matriks ekstraseluler, deregulasi apoptosis, perubahan stem cell niche (menyebabkan dominasi diferensiasi atas pembaharuan stem cell), ablasi sel dan pengurangan jumlahnya.

- **Inflamasi sistemik** : aktivasi jalur pensinyalan cGAS / STING / IFN, AGEs / RAGEs dan TLR / NF-kB, sel myeloid proinflamasi, pelepasan sitokin pro-inflamasi oleh sel ini dan sel senescence, ketidakseimbangan mikroflora usus.

Secara bersamaan, kerusakan primer dan respons stres yang hiperreaktif menghasilkan perubahan sistemik, termasuk:

- Deregulasi internal clock;
- Stres kronis;
- Peningkatan permeabilitas barrier jaringan;
- Sindrom metabolik.

Memahami mekanisme ini memungkinkan pengembangan biomarker penuaan yang dapat digunakan untuk memantau perubahan yang dipengaruhi usia pada tingkat molekuler.

Melacak penuaan pada manusia dapat dicapai dengan aging clock, yang pada gilirannya membantu dalam menciptakan hipotesis baru dan dapat digunakan untuk memverifikasi efikasi terapi anti-aging.

**Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:**

Fedintsev, A., & Moskalev, A. (2020). Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules-a missing hallmark of aging. *Ageing Research Reviews*, 101097.

Frenk, S., & Houseley, J. (2018). Gene expression hallmarks of cellular ageing. *Biogerontology*, 19(6), 547-566.

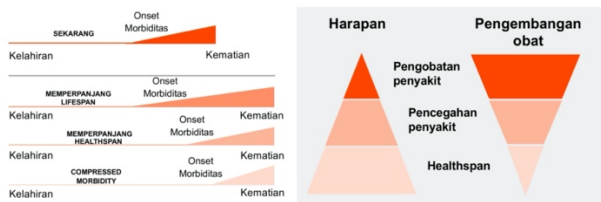
## Terapi dan intervensi pada longevity medicine



Pengobatan konvensional sebagian besar berfokus pada memperpanjang usia, termasuk periode morbiditas dan kelemahan. Gaya hidup sehat, diagnosis dini, dan pencegahan aktif, selain itu, membantu menggeser periode morbiditas kronis ke usia yang lebih tua.

Pendekatan ini berfokus pada memperluas bagian hidup yang sehat dan produktif terlebih dahulu. Terapi dalam longevity medicine bertujuan untuk melawan penuaan secara langsung dan menekan periode kelemahan/frailty.

**Strategi Anti-Aging**



- "Compressed morbidity" - suatu kondisi di mana terjadi penurunan periode penyakit kronis
- Dengan memanipulasi pathway yang mendasari dan mendorong penuaan, para peneliti berharap dapat memperpanjang rentang kesehatan, periode kehidupan yang bebas penyakit dan sangat fungsional (purple).

Karena sebagian besar pendekatan preventifnya, longevity medicine memberi penekanan ekstra pada pengelolaan lingkungan individu, pemeriksaan kesehatan, membentuk perilaku sehat dan kesehatan psikologis. Mari kita lihat apa yang dicapai oleh intervensi longevity yang paling umum .

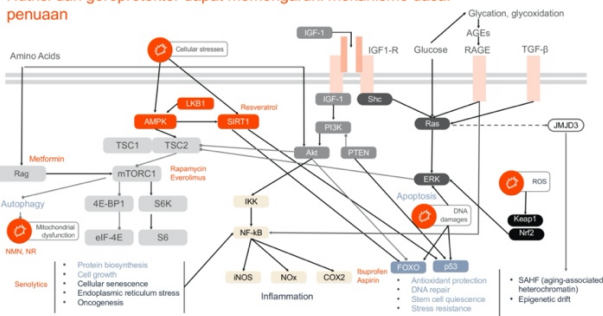


Intervensi longevity yang paling menonjol adalah pembatasan kalori (caloric restriction) — pengurangan asupan kalori ke tingkat yang tidak mengganggu kesehatan secara keseluruhan. Karena pola ini tidak praktis untuk sebagian besar pasien, alternatif yang lebih nyaman muncul: diet dengan meniru puasa, puasa intermiten, diet keto, dan diet 16:8.

# GEROPROTEKTOR

Zat atau intervensi yang dapat mengurangi laju penuaan dan meningkatkan longevity.

## Nutrisi dan geroprotektor dapat memengaruhi mekanisme dasar penuaan



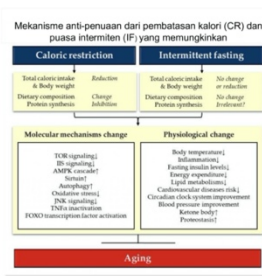
## Intervensi Nutrisi Longevity

Pembatasan kalori (CR), pengurangan asupan kalori pada tingkat yang tidak membahayakan kesehatan secara keseluruhan, telah dianggap sebagai salah satu intervensi diet yang paling menjanjikan untuk memperpanjang umur manusia.  
Tapi, tidak praktis!

Karena itu: Saat ini, intervensi terkait puasa seperti puasa intermiten (IF) dan pemberian makan terbatas waktu (TRF) telah muncul sebagai alternatif CR.

Atau: Rencana nutrisi individual yang berbasis bukti (evidence-based):

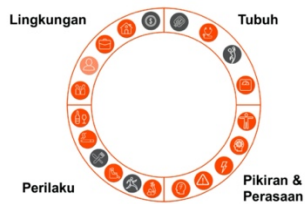
Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies



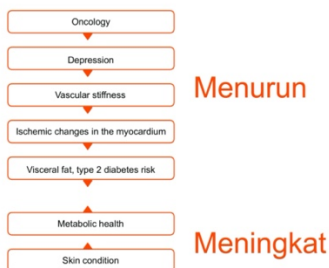
## Profil Gaya Hidup Sehat Pribadi

Visualisasi "lingkaran profil" yang dihasilkan dari diagnosis 360° yang ekstensif. Lingkaran profil dibangun dari empat kuadran: lingkungan, tubuh, perilaku serta pemikiran dan perasaan. Kuadran selanjutnya dibagi dalam subdomain, termasuk metabolisme glukosa, komposisi tubuh (tubuh), penggunaan obat (perilaku) dan kesepian (lingkungan).

Warna mewakili model lampu lalu lintas, warna hijau mewakili skor sehat untuk sub-domain, jingga untuk status di antara, dan merah untuk skor tidak sehat



## Latihan Fisik



Selain pengoptimalan pola makan, olahraga teratur sering diresepkan. Dalam studi epidemiologi dan meta-analisis, latihan berkala (pelatihan aerobik dan ketahanan) telah terbukti secara signifikan mengurangi risiko kanker, depresi, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, sarcopenia, dan osteoporosis. Olahraga mengurangi tingkat peradangan, lemak visceral, kekakuan arteri, dan meningkatkan aliran balik vena, mikrosirkulasi, dan suplai darah ke miokardium dan otak. Olahraga teratur meningkatkan kesehatan metabolisme, kondisi organ dalam dan kulit.

Istirahat sama pentingnya dengan stres fisik yang sehat. Selama tidur nyenyak, regenerasi otak intensif terjadi, yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi kognitif yang utuh dan mengurangi risiko degenerasi saraf. Durasi tidur nyenyak berkurang seiring bertambahnya usia dan diperlukan perhatian ekstra untuk menormalkannya.

Rekomendasi penting untuk menjaga kualitas tidur meliputi:

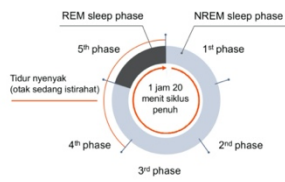
- Suhu yang nyaman (<22°C);
- Aktivitas fisik di pagi hari;
- Menghindari asupan kopi dan teh di paruh kedua hari itu;
- Eliminasi polusi cahaya dan kebisingan;
- Tempat tidur segar selain penggantian linen secara teratur setiap 2 tahun, bantal dan kasur setiap 10 tahun;
- Menggunakan kasur ortopedi.

Intervensi anti-aging tingkat berikutnya termasuk geroprotektor. Geroprotektor adalah zat atau intervensi yang bertujuan untuk mengurangi tingkat penuaan dan mencegah timbulnya penyakit terkait penuaan. Dengan demikian, ia harus diberikan sebelum penyakit tersebut muncul. Dalam percobaan dengan animal model telah didapatkan ratus senyawa. Pada saat yang sama, geroprotektor untuk manusia yang potensial harus memenuhi beberapa kriteria untuk diadopsi dalam praktik medis:

- Memperpanjang usia pada animal model;
- peningkatan biomarker penuaan pada manusia;
- toksisitas rendah;
- efek samping minimal;
- peningkatan kualitas kehidupan.

## Tidur

Selama tidur nyenyak, otak beregenerasi secara intensif dan mempengaruhi fungsi kognitif serta risiko degenerasi saraf. Cukup tidur membuat kulit, sel darah dan pembuluh darah beregenerasi, kerusakan pada DNA neuron dipulihkan, serta memori akan membaik. Durasi tidur nyenyak berkurang seiring bertambahnya usia.



### Kontrol Kualitas Tidur

- Suhu yang nyaman (tidak lebih tinggi dari 22 ° C)
- Aktivitas fisik di pagi hari
- Jangan minum kopi dan teh sebelum tidur
- Hindari sumber polusi cahaya dan suara
- Tempat tidur bersih (rutin mengganti seprai secara teratur, linen tiap 2 tahun, bantal dan kasur setiap 10 tahun, disarankan untuk menggunakan yang ortopedi)

## Terapi Sel

Di bawah arahan pemenang nobel Shinya Yamanaka, IPS telah diuji secara klinis untuk degenerasi makula, penyakit parkinson, mengis kembali kelompok sel T anti kanker pada pasien kanker, dan miosit yang dimodifikasi oleh CRISPR dan TALEN yang dirancang untuk pasien dengan distrofi Duchenne.

## Terapi Gen di Masa Depan



Geroprotektor menargetkan faktor kunci dalam aging dan longevity. Terapi yang paling menjanjikan berperan melalui:

- Aktivasi gen longevity yang terkontrol (FOXO, AMPK, NRF2, Klotho, dan lainnya);
- Penghambatan mTOR, S6K, TGF- $\beta$ , AT1;
- Pemulihan level NAD+;
- Eliminasi sel senescence;
- Mempertahankan keasaman lisosom;
- supresi peradangan kronis;
- Eliminasi ikatan silang protein;
- Pemanjangan telomer;
- Penghapusan aneuploidi dan ketidakstabilan kromosom;
- Penindasan retrotransposisi ;
- Pemulihan dari heterokromatin

Ada dua database online geroprotectors potensial. Yang pertama adalah [geroprotectors.org](http://geroprotectors.org). Ini termasuk 259 senyawa yang memperpanjang umur setidaknya satu dari 13 model organisme dari ragi ke manusia. DrugAge adalah database lain dan mengandung lebih dari 400 senyawa yang diuji untuk memperpanjang usia. Beberapa senyawa ini disetujui FDA, dan ini memberikan harapan untuk peningkatan jumlah uji klinis untuk kondisi multimorbid yang berhubungan dengan penuaan.

Saat ini, beberapa kelompok senyawa diketahui memiliki efek pada satu atau lebih proses penuaan:

- Rapamycin;
- Senolitik ;
- Metformin;
- Acarbose;
- Spermidin;
- Peningkat NAD+;
- NSAID;
- Lithium;
- Reverse transkriptase inhibitor;
- Systemic circulation factor;
- Glukosamin;
- Gysin;
- 17 $\alpha$ -estradiol .

Karena berbeda geroprotektor mempengaruhi target yang berbeda juga.

Target dan mekanisme penuaan, menggunakannya dengan kombinasi baik sebagai koktail atau siklus kecil berurutan memiliki perspektif yang menjanjikan.

Senyawa lain yang menjanjikan yang menargetkan berbagai mekanisme penuaan dan sedang dipelajari secara aktif untuk kemungkinan efek anti-penuaannya meliputi:

- Antagonis RAGE;
- senyawa anti-amiloid;
- Stimulator pergantian matriks ekstraseluler;
- PPAR $\gamma$ / PGC-1 $\alpha$  aktivator;
- prekursor NAD+;
- Prebiotik, metabiotik dan enterosorben ;
- Agen antifibrotik;
- Faktor neurotropik;
- Anti-sarcopenia ;
- Faktor mencegah gangguan dari usus, endotel, darah-otak, ginjal, dan fungsi barrier kulit

Beberapa geroprotektor yang disebutkan telah berkembang dari tahap penelitian akademis dan sekarang sedang diuji dalam uji klinis: dPUFA , metformin, everolimus, urolithin. Mengadopsi geroprotektor ke dalam pengobatan konvensional, bagaimanapun sulit, karena tidak ada panel biomarker yang diterima secara universal untuk mengukur kemanjurannya. Bidang biohorologi (mengukur tingkat penuaan melalui jam penuaan/aging clock) sebagian besar terdapat di kalangan akademisi dan pendekatan alternatif sedang diperdebatkan secara aktif.

Dan meskipun beberapa terapi anti-penuaan sudah dalam perjalanan, pencarian geroprotektor yang lebih manjur serta kombinasinya tidak pernah berakhir. Penemuan modern di bidang genetika umur panjang telah memungkinkan untuk mengidentifikasi banyak target potensial untuk intervensi baru (AMPK, SIRT1, mTOR, NF-kB, IGF1-R, p53, FOXO, dll.). Banyak dari target ini juga dapat diperkenalkan atau diatur oleh nutrisi.

Sebenarnya, semua geroprotektor yang kita diskusikan hanyalah gerosupresor — mereka mungkin memperlambat, tetapi tidak membalikkan penuaan. Pada gilirannya, terapi sel berpotensi memberikan peremajaan sejati. Teknologi induced pluripotent stem cell (iPSCs) yang dipelopori oleh Shinya Yamanaka telah diuji klinis sejak 2008. Teknologi ini telah diuji untuk mengobati penyakit terkait usia seperti degenerasi makula, Alzheimer, dan kanker. Lusinan uji klinis masih berlangsung.

Terapi gen adalah langkah selanjutnya dalam terapi anti-penuaan. Misalnya, metode pengeditan gen CRISPR dan TALEN dapat digunakan untuk memodifikasi miosit pada pasien distrofi Duchenne. Di masa depan, konsep "genom sehat/helathy genom" dapat muncul dan pengeditan alel yang sesuai permintaan mungkin menjadi kejadian biasa.

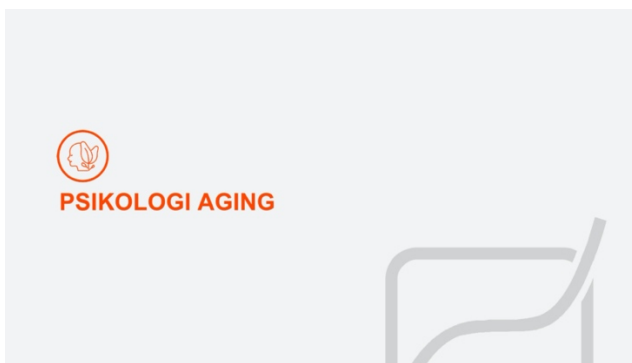
**Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:**

Naghshi, S., Sadeghi, O., Willett, W. C., & Esmailzadeh, A. (2020). Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *bmj*, 370.

Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., ... & Rando, T. A. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.

Web resource: <https://bioinformant.com/ips-cell-clinical-trials/>

# Psikologi Penuaan

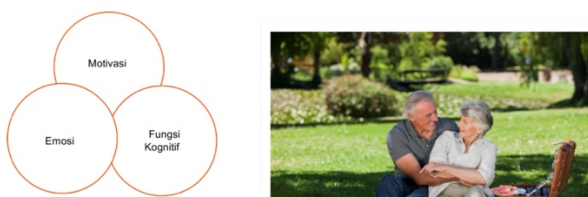


Psikologi penuaan adalah komponen penting dari longevity medicine. Peristiwa kehidupan berimplikasi pada psikologi manusia, perilaku, nilai dan prinsip.

**Teori selektivitas sosioemosional oleh Laura L. Carstensen**

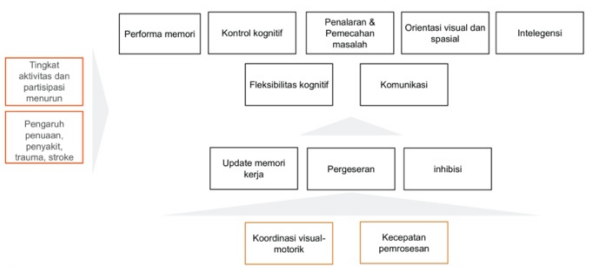
Dengan tidak adanya intervensi medis, umur manusia menjadi singkat. Setelah revolusi industri, manusia harus menyesuaikan diri dengan peningkatan populasi lansia secara bertahap baik sebagai masyarakat maupun pada tingkat individu. Meningkatnya harapan hidup telah menyebabkan variabilitas substansial dalam persepsi usia. Individu dapat menganggap diri mereka sendiri dan orang lain secara substansial lebih muda atau lebih tua dari usia kronologis mereka, ini menghasilkan konsep usia subjektif.

**Teori Selektivitas Sosio-emosional (SST)**



SST, dikembangkan oleh Laura L. Carstensen, menunjukkan bahwa baik perilaku manusia maupun keadaan psikologis dipengaruhi oleh pandangan cakrawala-waktu individu yaitu persepsi, subjektif dari jumlah waktu yang tersisa dalam hidup mereka.

**Penurunan Fungsi Kognitif Terkait Usia**



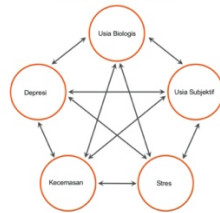
Persepsi usia subjektif mungkin memiliki efek mendalam pada perilaku dan kesejahteraan, dan berhubungan dengan rentang hidup seseorang. Teori selektivitas sosioemosional yang dikembangkan oleh Laura L. Carstensen di Stanford University, berpendapat bahwa "persepsi waktu memainkan peran mendasar dalam pemilihan dan pengejaran tujuan sosial". Persepsi yang bertambah terkait waktu memungkinkan pandangan jangka panjang dan dapat mengarah pada lebih banyak motivasi dan pilihan berbasis pengetahuan.

### Usia Subjektif Sebagai Prediktor Penting Kesehatan Pada Usia Lanjut

Satu pertanyaan telah digunakan untuk memformalkan konsep usia subjektif: "Berapa usia yang anda rasakan?"



Koneksi pikiran-tubuh. Usia biologis dan usia subjektif terkait dengan berbagai penyakit. Mungkin terkait langsung.



Terdapat Subjage (usia subjektif) & Psychoage (usia Psikologis) : Prediktor Well-being, Kondisi mental, dan Mortalitas



Hazard ratio regresi Cox independen dari usia psikologis dan usia subjektif untuk mortalitas.

Prediktor	Subjage	Hazard Ratio	95% CI	N of events (N of deaths)	P-value
Psychological age	Score < 1	1.00		100 (20)	0.001*
	Score > 1	1.80	1.20 - 2.70	100 (20)	0.001*
Subjective age	Score < 1	1.00		100 (20)	0.001**
	Score > 1	1.50	1.00 - 2.20	100 (20)	0.001**

Sebaliknya, ketika persepsi waktu terbatas pada jangka pendek, seseorang dapat memilih lebih banyak pilihan berbasis emosi. Teori ini dan studi terkait telah menyoroti pentingnya psikologi penuaan sebagai bidang penelitian dan meletakkan dasar untuk studi penanda penuaan psikologis dan psikofisiologis.

### Ketentuan:

**Emosi** adalah pola reaksi yang kompleks, yang melibatkan elemen pengalaman, perilaku, dan fisiologis.

**Motivasi** adalah dorongan yang memberi tujuan atau arah pada tingkah laku dan beroperasi pada manusia pada tingkat sadar atau tidak sadar. Motif sering dibagi menjadi (a) motif fisiologis, primer, atau organik, seperti lapar, haus, dan kebutuhan tidur; dan (b) motif pribadi, sosial, atau sekunder, seperti afiliasi, persaingan, dan kepentingan dan tujuan individu.

Perbedaan penting juga harus ditarik antara kekuatan motivasi internal dan faktor eksternal, seperti penghargaan atau hukuman yang dapat mendorong atau mencegah perilaku tertentu.

**Fungsi kognitif** adalah kinerja proses mental persepsi, pembelajaran, ingatan, pemahaman, kesadaran, penalaran, penilaian, intuisi, dan bahasa. [Dalam penuaan normal, berbagai fungsi kognitif mengalami penurunan terkait usia]

(American Psychological Association)

### Usia subyektif

Dalam hal kesehatan psikologis, konstruksi psikologis subjektif seseorang mungkin lebih berharga daripada yang diperkirakan sebelumnya. Berbagai penelitian telah meneliti sejumlah konsep psikologis subyektif untuk memahami penuaan psikologis. Konsep-konsep ini meliputi usia subyektif, identitas usia, diri yang menua, sikap terhadap penuaan diri sendiri, persepsi diri tentang penuaan, dan kepuasan terhadap penuaan.

Secara historis, satu pertanyaan telah digunakan untuk memformalkan konsep usia subyektif: "Berapa usia yang Anda rasakan?" Identitas usia didefinisikan sebagai perbedaan antara usia subjektif dan usia kronologis ("Apakah Anda lebih muda/lebih tua dari usia sebenarnya?").



Pendekatan alternatif untuk menentukan usia subyektif melibatkan peserta apakah mereka merasa secara psikologis dan fisik lebih muda, lebih tua, atau sama dengan usia kronologis mereka. Variasi lebih lanjut dari pendekatan ini termasuk meminta peserta untuk mencocokkan diri mereka dengan kelompok usia tertentu, seperti setengah baya atau lebih tua, atau dengan usia kognitif (yaitu, usia perasaan, usia tampilan, usia normal, dan usia ketertarikan).

Klasifikasi ini membutuhkan implementasi yang lebih besar dalam studi longitudinal. Dalam studi terbaru oleh Veenstra et al. analisis data longitudinal survei nasional menunjukkan bahwa keinginan untuk menjadi lebih muda dari usia kronologis seseorang dapat dikaitkan dengan kepuasan hidup yang lebih rendah dan aktivitas fisik yang lebih rendah di paruh kedua kehidupan seseorang.

Dengan demikian, peningkatan kenikmatan hidup berkorelasi dengan kepuasan usia yang lebih tinggi. Data ini menimbulkan pertanyaan tentang berapa usia ideal seseorang, yang dapat diinterogasi dengan pertanyaan berikut: "Jika Anda dapat memilih usia Anda, Anda ingin menjadi usia berapa?" Ukuran lain, yang dapat diterapkan dalam praktik klinis adalah pertanyaan tentang usia yang dirasakan secara visual. Pendekatan ini mendefinisikan usia peserta dengan persepsi foto digital atau penampilan fisik. The Longitudinal Study of Aging Danish Twins menunjukkan bahwa perkiraan usia yang diperkirakan dari foto dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada sukarelawan.

### **Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam:**

Carstensen LL, Isaacowitz DM, Charles ST. Taking time seriously. A theory of socioemotional selectivity. *Am Psychol.* 1999; 54:165–81. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.54.3.165>

Mitina M, Young S, Zhavoronkov A. Psychological aging, depression, and well-being. *Aging (Albany NY).* 2020; 12:18765-18777. <https://doi.org/10.18632/aging.103880>

Westerhof GJ, Wurm S. Longitudinal research on subjective aging, health, and longevity: Current evidence and new directions for research. *Annual Review of Gerontology and Geriatrics.* 2015; 35:145–65. <https://doi.org/10.1891/0198-8794.35.145>

Diehl M, Wahl HW, Barrett AE, Brothers AF, Miche M, Montepare JM, Westerhof GJ, Wurm S. Awareness of aging: theoretical considerations on an emerging concept. *Dev Rev.* 2014; 34:93–113. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2014.01.001>

Barak B, Stern B. Subjective age correlates: a research note. *Gerontologist.* 1986; 26:571–78. <https://doi.org/10.1093/geront/26.5.571>

Uotinen V, Rantanen T, Suutama T. Perceived age as a predictor of old age mortality: a 13-year prospective study. *Age Ageing.* 2005; 34:368–72. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi091>

Veenstra M, Daatland SO, Aartsen M. The role of subjective age in sustaining wellbeing and health in the second half of life. *Ageing Soc.* 2020; 1–21. <https://doi.org/10.1017/S0144686X2000032X>

## Pengantar biomarker penuaan dan biohorologi

**PENGANTAR BIOMARKER AGING DAN BIOHOROLOGI**

Untuk memahami terapi eksperimental apa pun, kita perlu mengukur keefektifan ("aging clocks")

**BIOMARKER AGING**

Parameter terukur yang berubah secara reproduktif, kualitatif, dan kuantitatif dengan penuaan manusia.

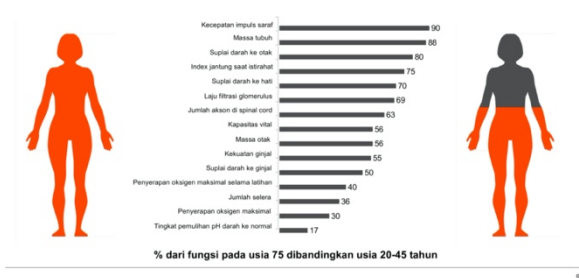
Biohorologi adalah ilmu dalam mengukur berlalunya waktu dalam sistem kehidupan. Usia kronologis adalah jumlah tahun seseorang yang telah hidup, sedangkan usia biologis mengacu pada berapa usia seseorang secara fungsional. Keduanya diukur dengan teknologi yang disebut "aging clock".

Ada berbagai aging clock berdasarkan biomarker penuaan seperti DNAm, ekspresi gen, dan profil metabolik. Jam DNAm adalah yang paling populer sejauh ini, tetapi mereka memiliki sejumlah kekurangan teknis yang sering diabaikan. Metode pembelajaran mendalam sekarang digunakan untuk mengembangkan aging clock menggunakan tipe data yang sebelumnya dianggap terlalu rumit dan untuk memperluas fungsionalitas aging clock di luar prediksi usia.

Untuk menargetkan penuaan, perlu secara reproduktif mengukurnya baik secara kuantitatif maupun secara kualitatif. Biomarker penuaan adalah parameter yang dapat digunakan untuk ini, karena berkorelasi baik dengan penurunan fungsi manusia. Perubahan terkait usia tertentu dalam tubuh dapat berfungsi untuk memantau laju penuaan dan efektivitas intervensi penuaan.

Berdasarkan penanda ini, kita dapat mengevaluasi apakah tingkat penuaan seseorang dipercepat atau sebaliknya. Hal ini memungkinkan para ilmuwan untuk menetapkan keefektifan terapi anti-aging, seperti intervensi diet, farmakologis atau perilaku.

### Penurunan Fungsi Fisiologis Seiring Penuaan



**Biomarker Aging**

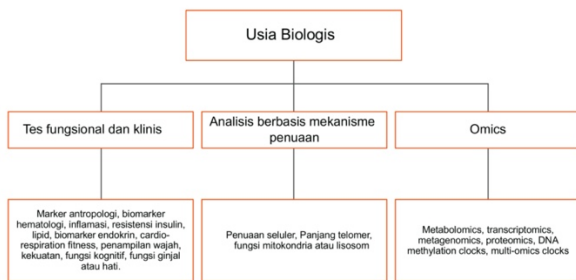
Berdasarkan penanda ini, kita dapat memprediksi penuaan individu yang dipercepat atau tertunda, memantau keefektifan terapi yang ditujukan untuk mencegah atau bahkan membalikkan penuaan, seperti mengubah pola makan, gaya hidup, meningkatkan aktivitas fisik, serta obat-obatan geroprotektif.

**Kriteria Biomarker Aging**

- Harus berkorelasi dengan usia kronologis dalam keadaan sehat
- Memprediksi mortalitas lebih baik dari usia kronologis
- Memprediksi tahap awal penyakit terkait usia tertentu
- Minimal invasif - tidak memerlukan intervensi serius atau prosedur yang menyakitkan

**Kriteria Tambahan**

- Peka Terhadap Tanda Penuaan Dini (Berlawanan dengan Mortalitas dan Frailty)
- Memiliki Fungsi Prediktif Pada Periode Yang Dapat Diramalkan
- Memiliki Variabilitas Analitik Rendah (Kuat Dan Reprodusibilitas Tinggi)



**Kombinasi Biomarker**



Agar memenuhi syarat untuk biomarker penuaan, parameter biologis harus mengikuti kriteria berikut:

- Korelasi tinggi dengan usia kronologis pada individu sehat;
- Dapat digunakan untuk memprediksi kematian lebih baik dari usia kronologis;
- Indikasi risiko timbulnya penyakit terkait usia;
- Prosedur pengumpulan sampel minimal invasif;
- Sensitif terhadap tanda-tanda awal penuaan, bukan kematian dan kelemahan;
- Variabilitas analitik rendah, hasil yang kuat dan dapat direproduksi.

**Literatur yang direkomendasikan untuk studi yang lebih mendalam :**

Putin, E., Mamoshina, P., Aliper, A., Korzinkin, M., Moskalev, A., Kolosov, A., ... & Zhavoronkov, A. (2016). Deep biomarkers of human aging: application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*, 8(5), 1021.

Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Cohen, A. A., Corcoran, D. L., Levine, M. E., Prinz, J. A., ... & Caspi, A. (2018). Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing?. *American Journal of Epidemiology*, 187(6), 1220-1230.

Mamoshina, P., Kochetov, K., Cortese, F., Kovalchuk, A., Aliper, A., Putin, E., ... & Zhavoronkov, A. (2019). Blood biochemistry analysis to detect smoking status and quantify accelerated aging in smokers. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.

Galkin, F., Aliper, A., Putin, E., Kuznetsov, I., Gladyshev, V. N., & Zhavoronkov, A. (2018). Human microbiome aging clocks based on deep learning and tandem of permutation feature importance and accumulated local effects. *BioRxiv*, 507780.