

Tua dan proses menua

Wasilah Rochmah¹ dan Soedjono Aswin²

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam ²Bagian Anatomi, Embriologi & Antropologi
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRACT

Wasilah Rochmah & Soedjono Aswin - *Aged and Aging*

Since the last two decades the history has witnessed that aging and gerontology have been the focus of extensive discourse and concern. Aging has arrived as an issue and object of study, and academic community recognized aging as a legitimate area of study. As the number of elderly has increased exponentially, the professional and paraprofessional occupations dealing with that problems of the elderly has also increased. Chronologically, a person is considered to be old if he/she experiences a long life. Old is not only viewed by its chronological aspect, but also by its physical and psychological aspects as well. Aging results in body structural and functional changes, and it generates impairment, disability, and sometimes conform to a disease. The mechanisms and factors underlying aging process are still controversial. In attempts to explain aging process some numbers of theories have been proposed. It is, therefore, the emerging issues concerning old and aging process are: how the aging process takes place and which theories are still plausible? Aging process is a life-long process, characterized by body failures in maintaining homeostatic conditions to physiological stresses. There are a variety of theories of aging that are proposed in which some of them are still plausible.

Keywords: elderly - aging process - body structural & functional changes - impairment & disability - theories of aging

ABSTRAK

Wasilah Rochmah & Soedjono Aswin - *Tua dan proses menua*

Berdasarkan pengamatan dalam 20 tahun terakhir ini, menua dan ilmu yang berhubungan dengan orang tua makin menjadi pusat perhatian. Menua sekarang menjadi salah satu topik dan obyek dalam dunia akademik maupun dalam melakukan penelitian. Jumlah penduduk usia lanjut saat ini naik secara eksponensial sehingga perhatian kalangan profesional untuk mengatasi masalah-masalah yang berkaitan dengan usia lanjut juga meningkat. Secara kronologis, seseorang dikatakan tua apabila lama hidupnya panjang. Tua bukan hanya dilihat secara kronologis, tetapi juga dilihat dari penampilan fisik dan psikis. Proses menua menyebabkan terjadinya perubahan struktur badan dan perubahan fungsional sehingga menyebabkan adanya gangguan, ketidakmampuan, dan sering menjadi penyakit. Proses menua merupakan proses sepanjang hidup, ditandai dengan oleh kegagalan tubuh dalam mempertahankan homeostatis tubuh terhadap tekanan fisiologis. Mekanisme dan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap proses menua masih diperdebatkan. Untuk menerangkan proses menua ada beberapa teori yang diajukan. Dengan demikian timbul masalah yang berkaitan dengan tua dan proses menua: Bagaimana proses menua berlangsung dan teori-teori mana yang masih dapat diterima?

(*B.I.Ked. Vol. 33, No. 4: 221-227, 2001*)

PENGANTAR

Dalam 20 tahun terakhir ini menua (*aging*) dan ilmu yang berhubungan dengan orang tua (*gerontology*) makin luas menjadi pusat perhatian dalam

pertemuan-pertemuan baik di antara ilmuwan maupun awam. Hal tersebut disebabkan karena saat ini dunia kita dihuni oleh demikian banyak penduduk dengan usia lanjut dari berbagai negara. Kita sekarang ini dapat dikatakan hidup dalam "Dunia Kelabu" (*'Graying World'*). Belum pernah terjadi dalam sejarah manusia dunia kita ini dihuni oleh demikian banyak manusia yang mencapai umur lanjut. Lama hidup makin panjang dan laju kelahiran

1 Wasilah Rochmah Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

2 Soedjono Aswin Department of Anatomy, Embryology, and Anthropology Faculty of Medicine Gadjah Mada University, Yogyakarta Indonesia

makin menurun. Hal tersebut merupakan akibat membaiknya kondisi kehidupan sosial ekonomi, kemajuan kedokteran modern dan pengaruh pola hidup¹.

Para peneliti dan para ahli memperhitungkan bahwa 20 tahun mendatang jumlah usia lanjut masih akan makin bertambah². Oleh karena itu berbagai kalangan profesi memanfaatkan peningkatan jumlah usia lanjut tersebut baik dalam bidang penelitian, pendidikan, pelayanan maupun bidang perdagangan³. Walaupun tua mudah dibedakan dari yang masih muda, namun karakteristik tua terbentuk dari berbagai faktor, yaitu umur, fisik, biologik, psikologik dan sosial. Menjadi tua atau menua masih merupakan misteri, walaupun menua merupakan proses yang dialami oleh apa dan siapa saja yang berada di alam semesta ini. Seseorang dapat dikatakan tua karena jumlah umur yang telah dilaluinya atau karena penampilan fisiknya atau oleh perilaku yang menyertainya. Proses menua menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan anatomis dan fisiologis sehingga usia lanjut mengalami gangguan (*impairment*), ketidakmampuan (*disability*), meningkat menjadi tidak dapat menjalankan fungsi (*disfunction*), dan timbulnya rintangan (*handicap*). Apabila perubahan-perubahan tersebut berjalan terus bersama pertambahan umur, akibatnya dapat mengarah pada suatu penyakit (*disease*). Menua adalah suatu proses yang sangat kurang dipahami, sehingga kita belum yakin penjelasannya. Mekanisme dan faktor-faktor yang mendasari proses menua masih bersifat kontroversial. Banyak teori telah diajukan yang mencoba menerangkan proses menua tersebut. Dengan demikian timbul masalah yang berkaitan dengan tua dan proses menua: Bagaimana proses menua berlangsung dan teori-teori yang mana masih dapat diterima? Makalah ini mencoba memaparkan tentang tua (*old=aged*), proses menua, perubahan-perubahan yang terjadi karena proses menua, dan beberapa teori menua (*aging theory*) yang dianggap masuk akal (*plausible*), yang mendapat dukungan luas, baik secara teoretis maupun oleh data eksperimental untuk menerangkan proses menua.

PEMBAHASAN

Tua adalah suatu keadaan yang dapat dipandang dari tiga sisi, yaitu sisi kronologis, fisis,

dan psikologis. Sesuatu dianggap atau dipandang tua apabila dinyatakan telah berumur lama. WHO⁴ memberi definisi bahwa seseorang disebut tua atau usia lanjut apabila orang tersebut berdasar kronologis telah berumur 65 tahun atau lebih. Seseorang yang belum berumur 65 tahun, tetapi secara fisis sudah tampak setua usia 65 tahun karena suatu stres emosional misalnya, maka orang tersebut masuk dalam definisi tua psikologis; lain halnya apabila seseorang tampak tua karena menderita suatu penyakit kronik, maka orang tersebut termasuk tua fisik. Cox³ mengatakan bahwa tua kronologis yang disertai perubahan-perubahan biokimiawi disebut menua primer dan yang lainnya (tua karena faktor fisik, psikis atau adanya penyakit-penyakit) disebut menua sekunder.

Menjadi tua atau menua adalah suatu keadaan yang terjadi karena suatu proses, yang disebut proses menua. Proses menua adalah proses sepanjang hidup, tidak dimulai dari suatu waktu yang pasti seperti misalnya sejak umur 55 tahun atau umur 60 tahun atau sejak umur 65 tahun sebagai batas umur usia lanjut menurut WHO, tetapi dimulai sejak permulaan kehidupan. Proses menua merupakan suatu proses perkembangan yang dimulai dari sejak kehidupan janin, berkembang ke kehidupan bayi, balita, anak-anak, remaja, dewasa muda, dewasa tua dan akhirnya proses menua ini akan sampai pada segmen akhir kehidupan⁵. Segmen akhir kehidupan menurut Kramer dan Schrier⁶ dibagi menjadi tiga subkelas yaitu kelas *young old*, umur antara 65-74 tahun, kelas *aged (old)* umur antara 75-84 tahun, dan yang terakhir *oldest old* atau *extreme aged* ialah semua yang berumur lebih dari 84 tahun.

Proses menua yang berlangsung sebelum umur 30 tahun, akan berjalan bersama dengan proses tumbuh kembang, dan akan mengakibatkan perubahan anatomi, fisiologi, dan biokimiawi menuju suatu titik kehidupan maksimal sebagai seorang manusia pada puncak kehidupan produktif. Selama proses menua akan terjadi perubahan-perubahan yang meliputi jumlah, konfigurasi, komposisi sel, serta perubahan perbandingan komposisi tubuh^{7,8}. Perubahan-perubahan yang terjadi mengakibatkan meningkatnya persentase jumlah sel lemak, menurunnya jumlah sel solid, masa tulang, dan air dalam tubuh⁸. Proses menua pada segmen akhir kehidupan adalah suatu proses yang mengubah

seorang dewasa sehat menjadi seorang yang rapuh (*frail*), disertai penurunan kapasitas fisiologis hampir seluruh sistem tubuh, dan peningkatan secara eksponensial kerentanan orang tersebut terhadap penyakit, dan kematian⁹.

Menua, karakteristik ditandai oleh kegagalan tubuh dalam mempertahankan homeostasis tubuh terhadap suatu stres walaupun stres tersebut masih dalam batas-batas fisiologis. Kegagalan dalam mempertahankan homeostasis tersebut selalu menurunkan ketahanan tubuh untuk hidup dan mengakibatkan meningkatnya kemudahan kerusakan pada diri orang tersebut. Tiga fakta yang penting dalam biologi menua adalah sifatnya yang universal, artinya semua orang akan mengalami; makin memburuk yang dimulai dari fungsi sel, kemudian organ, dan akhirnya organismenya; tetapi tidak menyebabkan berhentinya (pemogokan) suatu fungsi¹⁰.

Brocklehurst & Allen¹⁰ selanjutnya mengatakan bahwa manusia dapat dipandang sebagai suatu mesin dengan kehebatan susunan dan ketahanannya; namun suatu mesin yang tanpa henti-hentinya menunaikan tugas yang dibebankannya, cepat atau lambat akhirnya akan mengalami penyusutan dan akhirnya cacat. Tingkat kecacatan atau kerusakan yang terjadi pada suatu mesin tergantung pada kompleksitas komposisi mesin tersebut. Derajat paling rendah adalah suatu kerusakan yang tak dapat dielakkan karena umur suatu bahan dasar dari salah satu komponen, sedang tingkat tertinggi adalah kerusakan dari beberapa komponen mesin yang mengampu satu fungsi.

Demikian pula yang terjadi pada proses menua, ada tiga tingkatan sampai terjadinya kecacatan atau kerusakan. Kerusakan yang pertama pada tingkat sel, kedua tingkat jaringan, dan akhirnya tingkat organ. Vrederic Verzar¹¹ mengatakan tua bukanlah suatu penyakit. Hal tersebut sebenarnya telah diketahui sejak lima belas abad yang lalu bahwa tua itu bukan penyakit oleh karena itu tidak ada obatnya¹².

Proses menua yang terjadi setelah seseorang berusia 30 tahun mengakibatkan terjadinya perubahan komposisi tubuh. Pada saat umur di bawah 30 tahun, tubuh terdiri atas 61% H₂O, 19% sel solid, 14% lemak, 6% tulang dan mineral. Pada usia lebih dari 65 tahun, komposisi tersebut berubah menjadi H₂O 53%, sel solid 12%, lemak 30%,

sedangkan tulang dan mineral 5%². Perubahan fisik karena perubahan komposisi tubuh yang menyertai pertambahan umur umumnya bersifat fisiologis, seperti turunnya tinggi badan, berat badan, kekuatan otot, daya lihat, daya dengar, kemampuan berbagai rasa (*senses*), toleransi tubuh terhadap glukosa, dan berbagai fungsi otak. Pada sistem kardiovaskular, kekuatan otot jantung menurun, sedangkan tahanan perifer meningkat karena arteriosklerosis. Perubahan-perubahan yang berjalan lanjut dan makin progresif akan menimbulkan gangguan (*impairment*), kemudian menjadi ketidakmampuan (*disability*) yang berlanjut menjadi disfungsi dan akhirnya akan timbul rintangan (*handicap*). Seringkali proses tersebut mengarah pada suatu penyakit (*disease*). Beberapa masalah medis yang sering dijumpai pada usia lanjut sehubungan dengan perubahan komposisi tubuh adalah: terbatasnya gerakan (*immobility*), kurang stabil (*instability*), gangguan kecerdasan (*intellectual impairment*), sulit tidur (*insomnia*), merasa terpencil (*isolation/depression*), kelemahan syahwat/disfungsi ereksi (*impotence*), sulit menahan kencing (*incontinence*), gangguan pendengaran dan penglihatan (*impairment of vision & hearing*), sulit makan (*inanition*), kolon yang mudah teriritasi (*irritable colon*), menurunnya daya tahan (*immune deficiency*), mudah kena penyakit infeksi (*infection*), mudah terganggu oleh efek obat (*iatrogenic*), merasa miskin (*impunity*)¹³.

Sampai abad ke-21 ini menjadi tua atau menua masih merupakan misteri, mekanisme proses menua masih sangat kurang dipahami. Oleh karena itu kita belum yakin bagaimana penjelasannya. Selama ini diperkirakan lebih dari 200 teori atau hipotesis tentang menua yang telah diajukan¹⁴. Dari teori-teori tersebut, berikut ini disajikan beberapa di antaranya yang mendapat dukungan luas.

1. Teori Radikal Bebas Harmon¹⁵

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang bebas (tidak mempunyai pasangan)¹⁶. Elektron bebas ini sangat reaktif mengikat atom atau molekul lain. Hal ini dapat menimbulkan perubahan-perubahan di dalam tubuh. Teori radikal bebas ini mengatakan bahwa produk samping metabolisme oksidatif yang sangat

reaktif dapat bereaksi dengan unsur-unsur sel utama, termasuk protein, DNA, dan lipid untuk menghasilkan molekul-molekul disfungsi yang mengganggu fungsi sel. Beberapa bukti menunjukkan bahwa molekul yang terganggu tersebut berakumulasi menurut perjalanan umur tetapi relatif sedikit bukti bahwa akumulasi molekul tersebut menyebabkan penurunan fungsi dan gangguan yang dapat menerangkan perbedaan laju menua antar spesies. Meskipun demikian, berbagai bukti menunjukkan bahwa pembatasan kalori (CR: *calorie restriction*) pada rodentia menyebabkan kecenderungan berkurangnya kepekaan terhadap efek merusak oksidan (termasuk radikal bebas)¹⁷. Selain itu, lalat transgenik atau keturunan selektif yang menunjukkan kadar perlindungan antioksidan sangat tinggi, ternyata hidup lebih lama dibandingkan kontrol^{18,19}. Dengan demikian, masih mungkin bahwa gangguan produksi oksidan dan pengendalian kerusakan karena oksidan dapat dipertimbangkan perannya dalam timbulnya perbedaan laju menua antar spesies.

2. Teori Glikosilasi Monnier²⁰

Teori glikosilasi mengatakan bahwa glikosilasi non-enzimatik dapat menghasilkan perubahan bentuk protein, dan mungkin juga makromolekul lainnya, yang berakumulasi dan menyebabkan disfungsi pada binatang tua. Berbagai bentuk glikosilasi kolagen manusia berakumulasi menurut umur di dalam tendo dan kulit^{20,21}, meskipun protein berumur panjang lainnya hanya berubah sedikit menurut umur²². Teori glikosilasi ini didukung oleh temuan bahwa tikus CR mempunyai kadar glukosa darah rendah, dan dengan demikian akumulasi produk-produk glikosilasi juga lebih lambat sehingga umurnya menjadi lebih panjang²³.

3. Teori Laju Reparasi DNA Hart dan Setlow²⁴

Penelitian Hart dan Setlow²⁴ menunjukkan adanya perbedaan pola reparasi kerusakan fibroblast antarspesies, setelah diberi penyinaran ultraviolet pada kultur fibroblast. Fibroblast dari spesies dengan lama hidup maksimum (*maximum lifespan*) yang panjang menunjukkan reparasi DNA lebih cepat, dan menunjukkan korelasi yang tinggi pada berbagai

ordo mammalia²⁴. Hubungan yang sama, meskipun dengan kemiringan (*slope*) yang berbeda, juga dijumpai pada primates²⁵.

4. Teori Pemendekan Telomer Hastie dkk²⁶

Kromosom mammalia mempunyai bangunan khusus disebut telomer di ujung tiap lengan kromosom, terdiri atas DNA nonkoding yang memungkinkan replikasi RNA-*primed* ujung 5' kromosom, dan diduga dapat mencegah terjadinya aberasi kromosom tertentu. Pada manusia panjang telomer sel-sel darah memendek secara proporsional dengan umur²⁶. Sel-sel kelenjar dan jaringan fetus ditemukan mempunyai telomer yang lebih panjang dibanding jaringan somatik orang dewasa, sedangkan sel-sel tumor colon ditemukan mempunyai telomer yang lebih pendek daripada mukosa colon normal. Pengamatan-pengamatan ini menunjukkan bahwa ada pemendekan telomer terkait umur, setidak-tidaknya pada jaringan proliferasif, yang dapat memberi kontribusi onkogenesis dengan menghasilkan kromosom-kromosom yang tidak terlindung oleh telomer.

Menarik juga untuk dicermati laporan yang menunjukkan pemendekan telomer sebagai fungsi tahap lintasan kultur fibroblast diploid²⁷. Walaupun demikian, kajian-kajian pada mencit sejauh ini menunjukkan gambaran yang membingungkan karena ditemukan bahwa pada mencit tidak terlihat adanya hubungan nyata antara panjang telomer, umur, dan lama hidup antar spesies.

Menurut Hayflick²⁸ temuan-temuan bahwa sel-sel normal manusia dan binatang mempunyai kapasitas replikasi terbatas harus diinterpretasi sebagai ekspresi penentuan menua pada tingkat sel. Temuan ini mempunyai implikasi adanya mekanisme penghitungan di dalam sel, dan ini ternyata dikendalikan oleh pemendekan telomer pada setiap putaran replikasi DNA. Oleh karena itu Hayflick²⁸ menyarankan penggunaan istilah replikometer, karena replikasi dihitung sehingga istilah jam (*clock*) atau kronometer kurang tepat. Sel abnormal yang immortal, seperti sel-sel kanker, dapat mengekspresikan *reverse transcriptase* yang disebut telomerase yang mempertahankan panjang telomer konstan sehingga menjadikan sel-sel tersebut immortal.

Telomer terdiri atas urutan DNA yang berulang-ulang dan terletak di ujung kromosom linear. Pada tahun 70-an ditemukan bahwa DNA polimerase dapat mencegah replikasi penuh ujung linier DNA²⁹. Di sini terjadi apa yang disebut '*end replication problem*', yaitu ketidakmampuan DNA polimerase untuk secara sempurna mereplikasi ujung 3' DNA dupleks linear. Kemudian diketahui bahwa sel spesies binatang tinggi mempunyai telomer yang mempunyai urutan TTAGGG yang sangat stabil (*highly conserved*)³⁰.

Pemendekan telomer yang terjadi pada beberapa kelas sel-sel somatik normal yang membelah mungkin sebagai replikometer yang menentukan berapa kali satu sel normal dapat membelah. Sekali jumlah kritis atau ambang pengulangan (TTAGGG) telomer dicapai, maka sel tersebut tidak akan membelah lagi.

Greider dan Blackburn^{cit.31} menemukan enzim ribonukleoprotein transferase terminal yang disebut telomerase. Telomer disintesis *de novo* oleh telomerase, yaitu enzim yang memperpanjang ujung 3' telomer, dan dengan demikian memperpanjang telomer. Telomerase tidak ditemukan pada sel-sel normal yang dikultur, tetapi ternyata ia diproduksi oleh sel-sel abnormal yang dikultur yang bersifat immortal dan tidak menjadi tua. Jadi, telomer sel-sel immortal tidak memendek selama lintasan serial *in vitro*²⁷. Di samping itu, tingkat aktivitas telomerase pada populasi sel-sel normal ternyata jauh lebih rendah dibanding pada populasi sel-sel kanker^{cit.31}.

5. Teori Mutasi DNA Mitokondria (mtDNA)

Telah lama diduga bahwa metabolisme energi dan nutrisi berperan penting dalam proses menua³². Dugaan kontribusi jaringan tepi didasarkan atas kajian DNA mitokondria (mtDNA) yang diisolasi dari berbagai jaringan manusia dan rodentia. Kajian-kajian tersebut memperagakan peningkatan laju mutasi terkait dengan peningkatan umur. Keterlibatan disfungsi mitokondria dalam menua diduga berdasarkan data tentang produksi radikal bebas di dalam mitokondria burung versus rodentia: laju produksi radikal bebas di dalam mitokondria burung yang berumur panjang lebih rendah dibanding rodentia yang berumur pendek. Pendekatan baru interaksi nutrisi serta penggunaan energi dan menua

menunjukkan bahwa pengaturan keseimbangan energi dan karakteristik bahan bakar (*fuel*) yang dipakai berperan bermakna dalam proses menua.

Perubahan mitokondria diduga mempengaruhi proses menua pada manusia. Kerusakan pada mitokondria dapat mengurangi pasokan energi sampai 80%. Keterlibatan langsung organella sel dalam penurunan metabolisme energi terkait umur ditunjukkan oleh kajian-kajian mutasi yang terjadi dalam mtDNA^{cit.31}. Terjadi mutasi random mtDNA di berbagai jaringan di sepanjang hidupnya, dan mutasi ini berakumulasi di jaringan-jaringan menurut umur, laju mutasi bersifat spesifik jaringan dan spesifik spesies, dan beberapa penyakit terkait tua berkorelasi dengan adanya mutasi mtDNA.

Peneliti-peneliti tersebut mengajukan hipotesis bahwa mutasi yang berakumulasi tersebut menyebabkan gangguan fungsi normal mitokondria sehingga terjadi mosaik energi di dalam sel-sel dengan kapasitas bioenergetik berbeda-beda; dengan hilangnya kapasitas transduksi energi ini pada gilirannya merupakan dasar proses menua dan penyakit terkait usia. Barja dkk.^{cit.31} lebih lanjut memperagakan kemungkinan keterlibatan bioenergetika mitokondria dalam proses menua. Mereka mengisolasi mitokondria jaringan otak, paru dan hati tikus (mempunyai umur maksimum 4 tahun) dan burung merpati (mempunyai umur maksimum 35 tahun). Di samping menunjukkan laju konsumsi oksigen seluruh tubuh dalam keadaan istirahat dan laju respirasi mitokondria, ternyata laju produksi radikal bebas mitokondria 2-4 kali lebih rendah pada jaringan burung merpati dibanding jaringan tikus.

Hasil-hasil kajian tersebut konsisten dengan teori radikal bebas proses menua, berdasarkan kenyataan terjadinya degenerasi jaringan akibat tertimbunnya kerusakan oleh radikal bebas. Hasil-hasil tersebut juga menunjukkan bahwa karakteristik pemakaian bahan bakar, bukan intensitas pemakaian bahan bakar, yang menunjukkan laju menua.

Keterkaitan beberapa teori di atas dapat dirangkum sebagai berikut. *The Rate of Living theory*³³ menua berfungsi sebagai fokus yang diperlukan untuk penelitian menua; teori ini merupakan dasar teori-teori menua radikal bebas dan teori glikosilasi yang lebih baru. Transduksi energi nutrisi menjadi energi yang diperlukan untuk mengelola homeostasis sel ternyata melibatkan

bahan yang sangat reaktif (radikal bebas) dan potensial merusak proses tersebut. Kajian-kajian tersebut menunjukkan bahwa hilangnya kemampuan untuk mengatur keseimbangan energi, akumulasi mutasi mtDNA, laju pembentukan radikal bebas pada berbagai kompleks rantai respirasi mitokondria, dan akhirnya karakteristik pemakaian bahan bakar, semua berperan lebih bermakna dalam proses menua dibanding intensitas metabolisme itu sendiri.

Dalam 20 tahun terakhir ini telah dieliminasi 4 teori, yang sebelumnya pernah populer, karena tidak didukung oleh bukti-bukti eksperimental. Teori-teori tersebut adalah 1) Teori 'Error catastrophe' Orgel³⁴, 2) Teori 'Rate of Living' Pearl³⁵, 3) Teori glukokortikoid Sapolsky *et al.*³⁶, dan 4) Teori somatik Szilard³¹.

SIMPULAN

Dari pembahasan yang cukup luas dan dalam di atas dapat ditarik beberapa simpulan mengenai *issue* tua dan mengapa kita menjadi tua sebagai berikut.

1. Tua bukan suatu penyakit, tetapi merupakan hasil suatu proses yang berjalan sepanjang hidup, yang akan dialami oleh semua organisme.
2. Proses menua mengakibatkan perubahan-perubahan fisik yang dapat menimbulkan rintangan dan dapat mengarah pada suatu penyakit.
3. Sampai saat ini, proses dan mekanisme yang melatarbelakangi mengapa organisme hidup menjadi tua masih tetap merupakan misteri.
4. Dari ratusan teori atau hipotesis yang pernah diajukan, sebagian gugur karena tidak didukung oleh data eksperimental, sebagian lainnya masih dapat bertahan karena masih dapat menerangkan segmen-segmen kecil menua. Teori-teori yang disebut terakhir ini antara lain: teori radikal bebas, teori glikosilasi, teori laju reparasi DNA, teori pemendekan telomer dan teori mutasi mtDNA. Teori-teori ini makin kuat kedudukannya terlebih setelah diajukannya hipotesis keseimbangan energi, yang mengatakan bahwa proses menua berkaitan dengan menurunnya kemampuan mengatur keseimbangan energi.

5. Kombinasi teori-teori keseimbangan energi, akumulasi mutasi mtDNA dan laju pembentukan radikal bebas tampaknya merupakan kandidat teori gabungan yang menjanjikan untuk dapat menerangkan sebagian segmen misteri menua.

KEPUSTAKAAN

1. Lehr U. The longevity revolution: Impact on the society, family and the individual. *Geronto-Geriatrics*, 1998; 1(1): 7-24.
2. Merriman A. *Handbook of International Geriatric Medicine*. PG Publishing Singapore Hongkong New Delhi Boston Auckland, 1989: 1-15.
3. Cox HG. *Later Life. The Reality of aging*. 2nd ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs New Jersey, 1988: 1-21.
4. WHO Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 727. 1985.
5. Troll LE. *Continuations: Adult development and aging*. Brooks Publishing Company Monterey, California, 1982.
6. Kramer AM & Schrier RW. Demographic, social, and economic issues. In: Schrier, RW (Ed.) *Geriatric medicine*. W. B. Saunders Company. Philadelphia London Toronto. 1990: 1-10.
7. Katz P; Dube D. and Calkins E. Aging and disease. In: Calkin E, Davis PJ, and Ford AB (Eds.) *The practice of geriatrics*, WB Saunders Company Philadelphia London Toronto, 1986:1-2.
8. Merriman A. *Handbook of International Geriatric Medicine*. PG Publishing Singapore Hongkong New Delhi Boston Auckland. 1989: 117-23.
9. Miller RA. The biology of aging and longevity. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger Jr. WH, Halter JB (eds.) *Principle of geriatric medicine and gerontology*, 3rd ed. McGraw-Hill Inc. New York, 1994: 3-18.
10. Brocklehurst JC & Allen SC. Theory on the nature of aging. In: *Geriatric medicine for student*, 3rd ed. Churchill Livingstone London New York 1987: 3-12.
11. Soekaton U. Kesulitan diagnostik pada manula. *Simposium Masalah Manusia Lanjut Usia*. Bandung 9-11 Desember 1985: 18-24.
12. Al-Hadits
13. Kane RL, Ouslander JG & Abras IB. *Essentials of clinical geriatrics*, 2nd ed. McGraw-Hill New York Hamburg Paris Tokyo, 1989: 3-17.
14. Jiang, SB. The entirety theory of aging. 1997 World Congress of Gerontology. Adelaide, Australia, 1997.
15. Harmon D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956; 11: 298.
16. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause or consequence. *Lancet*, 1994; 344: 721-4.

17. Yu BP, Lee DW, Marler CG, Choi JH. Mechanism of food restriction: Protection of cellular homeostasis. *Proc Soc Axp Biol Med*, 1990;193:13.
18. Arking R, Buck S, Berrios A. Elevated paraquat resistance can be used as a bioassay for longevity in a genetically based long-lived strain of drosophila. *Dev Genet*, 1991; 12: 362.
19. Reveillaud I, Niedzwiecki A, Bensch KG, Fleming JE. Expression of bovine superoxide dismutase in *Drosophila melanogaster* augments resistance of oxidative stress. *Mol Cell Biol*, 1991; 11: 632.
20. Sell DR, Monnier VM. End-stage renal disease and diabetes catalyze the formation of a pentose-derived cross-link from aging human collagen. *J Clin Invest*, 1990; 85: 380.
21. Schneider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1980; 66: 1179.
22. Patrick JS, Thorpe SR, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation of protein does not increase with age in normal human lenses. *J Gerontol*, 1990; 45: B18.
23. Masor EJ, McCarter RJM, Katz MS, McMahan CA. Dietary restriction alters characteristic of glucose fuel use. *J Gerontol Biol Sci*, 1992; 47: 25-30.
24. Hart RW, Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision repair and lifespan in a number of mammalian species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974; 71: 2169.
25. Hart RW, Daniel FB. Genetic stability in vitro and in vivo. *Adv Pathol Biol*, 1980; 7: 123.
26. Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature*, 1990; 346: 866.
27. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 1990; 345: 458.
28. Hayflick L. Biology of aging: A review. *Austr J Ageing*, 1998 (Suppl); 17 (1): 29-32.
29. Watson JD. New biology, *Nature*, 1972; 239: 197-201.
30. Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD. *Proc Natl Acad Sci*, 1988; 85: 6622-6.
31. Szilard L. On the nature of the aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1956; 11: 298.
32. Carter RJM. Energy metabolism, nutrition and ageing. *Congress of Gerontology. Austr J Ageing (Suppl)*, 1997; 17 (1): 56-9.
33. Norwood TH, Smith JR, Stein GH. Aging at the cellular level: The human fibroblast like cell model. In: Schneider EL, Row JS, editors, *Handbook of the biology of aging*. San Diego: NY Plenum Pub Corp, 1990; 39-55.
34. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1963; 49: 17.
35. Pearl R. *The rate of living*. New York: Alferd Knopf, 1928; 183-5.
36. Sapolsky R, Krey L, McEwan B. The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*, 1986; 7: 284.