

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

Naufa Shalsabila^{1*}, Nisa Nur Lathifah², Raisha Nurafifah³

¹⁻³ Program Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding email: nisanurlathif077@gmail.com

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan pandemi global dengan dampak besar terhadap kesehatan masyarakat. Lansia (≥ 60 tahun) merupakan kelompok yang paling rentan mengalami COVID-19 berat dan memiliki angka kematian yang tinggi akibat penurunan fungsi sistem imun (imunosenesens). Artikel ini menggunakan metode narrative review dengan menelaah dan menganalisis berbagai literatur ilmiah mengenai imunopatogenesis COVID-19, imunosenesens, serta pengaruh komorbiditas dan nutrisi pada lansia. Hasil kajian menunjukkan bahwa lansia secara konsisten mengalami tingkat keparahan klinis dan mortalitas yang lebih tinggi, terutama pada individu dengan komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru kronis. Imunosenesens dan inflamming menyebabkan melemahnya respons imun bawaan dan adaptif, menurunkan produksi interferon, mengganggu fungsi sel B dan sel T, serta meningkatkan risiko terjadinya badai sitokin yang berujung pada kerusakan paru. Kondisi tersebut memperburuk kemampuan tubuh dalam mengenali dan mengeliminasi SARS-CoV-2. Dengan demikian, usia lanjut, penurunan fungsi imun, dan komorbiditas merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap tingginya keparahan dan mortalitas COVID-19 pada populasi lansia.

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, Lansia, Imunosenesens, *Inflamming*, Badai Sitokin, Komorbiditas.

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is a global pandemic with a substantial impact on public health. Older adults (≥ 60 years) are the most vulnerable population, experiencing higher disease severity and mortality due to age-related immune decline (immunosenescence). This article employed a narrative review by examining and synthesizing scientific literature on the immunopathogenesis of COVID-19, immunosenescence, and the influence of comorbidities and nutrition in older adults. The findings indicate that elderly individuals consistently experience more severe clinical outcomes and higher mortality, particularly those with comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and chronic pulmonary disease. Immunosenescence and inflamming impair both innate and adaptive immune responses by reducing interferon production, disrupting B-cell and T-cell function, and increasing the risk of cytokine storm, leading to severe lung injury. These conditions diminish the body's ability to recognize and eliminate SARS-CoV-2 effectively. Therefore, advanced age, immune dysfunction, and comorbidities are the primary factors contributing to the increased severity and mortality of COVID-19 among older adults.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Older Adults, Immunosenescence, *Inflamming*, Cytokine Storm, Comorbidities.

PENDAHULUAN

Wabah *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) telah menjadi pandemi global yang berdampak signifikan pada kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Meskipun infeksi ini dapat menyerang seluruh kelompok usia, populasi lansia (usia di atas 60 tahun) diidentifikasi sebagai kelompok yang paling rentan terhadap tingkat keparahan infeksi dan risiko kematian (*case fatality rate*) yang tinggi. Kerentanan yang tinggi pada kelompok lansia terutama disebabkan oleh proses penuaan sistem kekebalan tubuh yang dikenal sebagai imunosenesens. Imunosenesens memengaruhi respons imun bawaan (*innate immunity*) maupun respons imun adaptif (*adaptive immunity*). Penurunan fungsi fisiologis seperti berkurangnya aktivitas silia dan fungsi mukosa saluran pernapasan, disfungsi sel *Antigen Presenting Cells* (APC) seperti makrofag dan sel dendritik, hingga penurunan proliferasi sel T serta produksi antibodi oleh sel B, menyebabkan tubuh lansia tidak mampu mengeliminasi virus SARS-CoV-2 secara efektif. Kondisi ini diperburuk oleh keberadaan penyakit penyerta (komorbid) seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular, serta masalah malnutrisi yang sering dialami oleh lansia.

Artikel tinjauan pustaka karya Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, dan Siswanto (2020) yang berjudul "Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)" memberikan pemahaman mendalam mengenai mekanisme imunopatogenesis COVID-19 serta bagaimana fenomena imunosenesens berkontribusi terhadap kerentanan populasi lanjut usia. Review ini bertujuan untuk mengulas secara kritis isi artikel tersebut guna memahami perubahan respons imun pada lansia, sehingga dapat memberikan gambaran klinis yang lebih jelas dalam upaya pencegahan, perawatan, serta pengelolaan pasien lansia yang terinfeksi COVID-19.

LANDASAN TEORI

Sistem imun adalah mekanisme pertahanan biologis tubuh yang dirancang untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman, seperti mikroorganisme patogen, sel abnormal, dan zat asing. Sistem ini berfungsi sebagai pelindung utama yang memungkinkan tubuh untuk mempertahankan keseimbangan internal (homeostasis) di tengah paparan terhadap lingkungan yang penuh dengan potensi bahaya.

Kemampuan sistem imun untuk membedakan antara komponen tubuh sendiri (*self*) dan komponen asing (*non-self*) menjadi dasar dalam menjaga kesehatan tubuh. Sistem ini bertindak sebagai garis pertahanan tubuh, baik melalui mekanisme pertahanan bawaan (*innate immunity*) maupun adaptif (*adaptive immunity*), yang masing-masing memiliki peran dan karakteristik unik dalam menjaga homeostasis tubuh. Respons imun melibatkan berbagai sel, sel utama yang berperan dalam reaksi imun meliputi limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag), serta sel asesori seperti basofil, sel mast, dan trombosit (Syahrana *et al*, 2025).

Sistem Imun Non-Spesifik (*Innate Immunity*)

Sistem imun non-spesifik adalah garis pertahanan pertama bagi tubuh yang memberikan respons cepat dan generik terhadap berbagai macam ancaman. Sistem ini aktif ketika patogen masuk ke dalam tubuh, sistem imun non-spesifik segera diaktifkan. Misalnya, makrofag dan

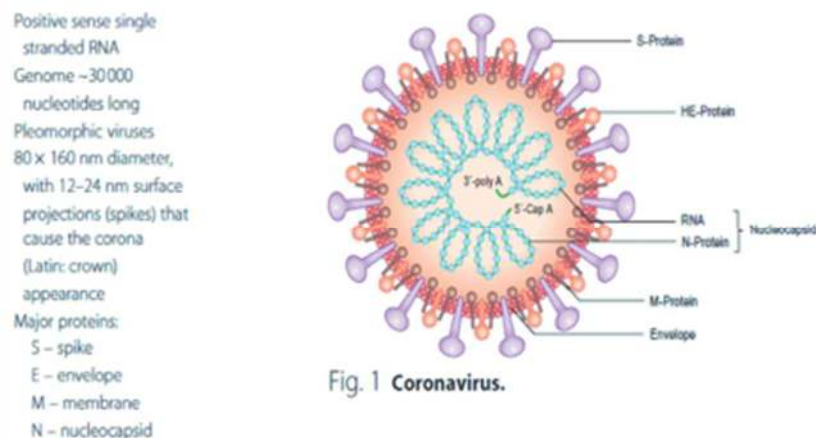
neutrofil akan mengenali pola molekuler spesifik patogen melalui *pattern recognition receptors* (PRRs), seperti *toll-like receptors* (TLRs), yang mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Setelah mendeteksi patogen, sel-sel ini melepaskan sitokin pro-inflamasi yang merekrut sel imun lain ke lokasi infeksi, menciptakan respons inflamasi untuk melawan patogen. *Innate immunity* memiliki kekurangan dan kelebihan, kelebihan utamanya adalah kecepatan dalam merespons infeksi tanpa memerlukan waktu untuk mengenali antigen secara spesifik. Namun, karena sifatnya yang tidak spesifik, sistem ini kurang efektif dalam melawan patogen yang sudah berkembang untuk menghindari deteksi oleh *innate immunity* sehingga perannya sering dilengkapi oleh sistem imun adaptif untuk memberikan perlindungan yang lebih spesifik dan dapat bertahan dalam jangka Panjang (Saraswati, 2021).

Sistem Imun Spesifik (*Adaptive Immunity*)

Sistem imun spesifik atau *adaptive immunity* adalah cabang imunitas yang memberikan perlindungan spesifik dan bertahan lama terhadap infeksi. Tidak seperti sistem imun bawaan yang merespons secara generik, *adaptive immunity* dirancang untuk mengenali dan mengingat antigen tertentu. Sistem ini memiliki dua 5 karakteristik utama, yaitu *specificity* (kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik) dan *memory* (kemampuan untuk merespons lebih cepat dan kuat terhadap paparan ulang antigen yang sama). Komponen utamanya adalah sel limfosit (limfosit B dan limfosit T), *antibody*, dan *Antigen-Presenting Cells* (APCs). Sistem imun spesifik diaktifkan ketika antigen dikenali oleh limfosit melalui reseptor spesifik. Setelah diaktifkan, limfosit akan mengalami proliferasi (perbanyakkan sel) dan diferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori. Terbagi menjadi dua pertama respons humoral, melibatkan limfosit B yang memproduksi antibodi untuk melawan patogen ekstraseluler, seperti bakteri dan virus yang berada di luar sel. Kedua respons seluler, melibatkan limfosit T sitotoksik yang menyerang langsung sel yang terinfeksi atau abnormal. Salah satu aspek penting *adaptive immunity* adalah pembentukan sel memori setelah respons imun pertama kali. Sel memori ini memungkinkan tubuh merespons infeksi yang sama dengan lebih cepat dan efektif di masa depan. Inilah dasar dari efektivitas vaksinasi dalam mencegah penyakit infeksi. Kelebihan utama *adaptive immunity* adalah kemampuannya memberikan perlindungan spesifik dan jangka panjang. Namun, respons awalnya memerlukan waktu lebih lama dibandingkan sistem imun bawaan karena melibatkan proses pengenalan antigen dan aktivasi limfosit (Aprianto *et al.*, 2024).

IMUNOPATOGENESIS COVID-19

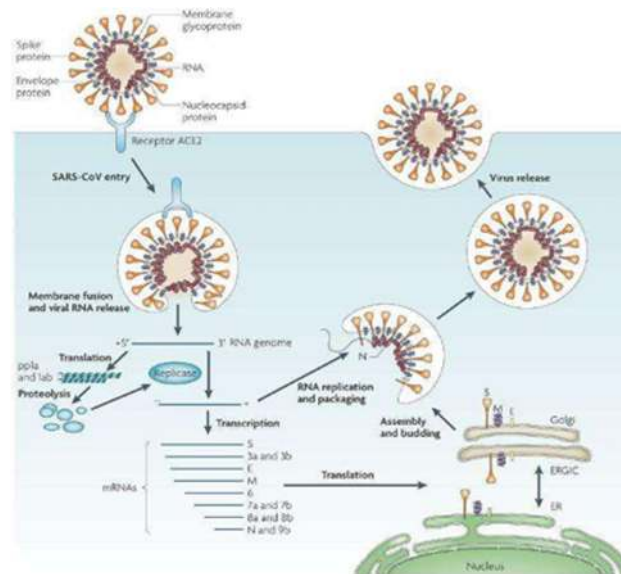
Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu alpha coronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gamma coronavirus. Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200nm. Semua virus ordo Nidovirales memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang.¹² Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike protein* merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang) (Burhan *et al.*, 2020).



Gambar 1. Stuktur Coronavirus

Coronavirus terutama menginfeksi dewasa atau anak usia lebih tua, dengan gejala klinis ringan seperti *common cold* dan faringitis sampai berat seperti SARS atau MERS serta beberapa strain menyebabkan diare pada dewasa. Infeksi Coronavirus biasanya sering terjadi pada musim dingin dan semi. Hal tersebut terkait dengan faktor iklim dan pergerakan atau perpindahan populasi yang cenderung banyak perjalanan atau perpindahan. Selain itu, terkait dengan karakteristik Coronavirus yang lebih menyukai suhu dingin dan kelembaban tidak terlalu tinggi. Semua orang secara umum rentan terinfeksi. Pneumonia Coronavirus jenis baru dapat terjadi pada pasien *immunocompromis* dan populasi normal, bergantung paparan jumlah virus. Jika kita terpapar virus dalam jumlah besar dalam satu waktu, dapat menimbulkan penyakit walaupun sistem imun tubuh berfungsi normal. Orang-orang dengan sistem imun lemah seperti orang tua, wanita hamil, dan kondisi lainnya, penyakit dapat secara progresif lebih cepat dan lebih parah. Infeksi Coronavirus menimbulkan sistem kekebalan tubuh yang lemah terhadap virus ini lagi sehingga dapat terjadi re-infeksi (Burhan *et al*, 2020).

Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel host. Berikut siklus dari Coronavirus setelah menemukan sel host sesuai tropismenya. Pertama, penempelan dan masuk virus ke sel host diperantarai oleh Protein S yang ada dipermukaan virus. Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya. Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (angiotensin converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk sel host selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus. Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari.



Gambar 2. Siklus hidup Coronavirus (SARS)

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal. Berikut sindrom klinis yang dapat muncul jika terinfeksi. *Pneumonia Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Sindrom gejala klinis yang muncul beragam, dari mulai tidak berkomplikasi (ringan) sampai syok septik (berat).^{26,27} Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak. Tapi perlu dicatat bahwa demam dapat tidak didapatkan pada beberapa keadaan, terutama pada usia geriatri atau pada mereka dengan imunokompromis. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare dan batuk darah. Pada beberapa kondisi dapat terjadi tanda dan gejala infeksi saluran napas akut berat (*Severe Acute Respiratory Infection-SARI*). Definisi SARI yaitu infeksi saluran napas akut dengan riwayat demam (suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk dengan onset dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus (Aditia, 2021).

METODE

Metode penelitian yang digunakan dalam artikel jurnal tersebut adalah ulasan naratif (*narrative review*). Penulis menyusun artikel ini dengan cara menelaah, mengagregasi, dan menganalisis berbagai literatur ilmiah serta hasil-hasil penelitian sebelumnya terkait mekanisme imunopatogenesis COVID-19, konsep immunosenescence (penurunan fungsi sistem

imun akibat penuaan), serta pengaruh kondisi komorbid dan nutrisi terhadap kerentanan populasi lanjut usia (*elderly*). Melalui pendekatan studi pustaka ini, penulis menyintesis informasi untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai respons imun pada usia lanjut guna mendukung upaya pencegahan, perawatan, dan rehabilitasi klinis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Imunosenesens dan Immunopatogenesis COVID-19 pada Populasi Lanjut Usia

Wabah *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) telah menjadi tantangan kesehatan global. Virus RNA dari kelompok betacoronavirus ini menginvasi sel inang dengan berikatan pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE 2). Meskipun infeksi ini dapat menyerang semua strata usia, populasi lanjut usia (lansia di atas 60 tahun) terbukti secara konsisten mengalami tingkat keparahan klinis dan mortalitas yang jauh lebih tinggi. Data epidemiologi menunjukkan bahwa mayoritas kasus kematian terjadi pada kelompok lansia, terutama mereka yang disertai penyakit penyerta (komorbiditas) seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru kronis. Kerentanan yang sangat tinggi ini tidak hanya disebabkan oleh prevalensi komorbiditas yang tinggi, melainkan dipicu oleh proses penuaan biologis dari sistem kekebalan tubuh yang dikenal sebagai imunosenesens (Wasityastuti *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020).

Proses infeksi SARS-CoV-2 dimulai ketika protein *spike* virus berikatan dengan reseptor ACE 2 yang terekspresi tinggi pada sel epitel alveolar tipe II di paru-paru. Pada pasien lansia, respon pertahanan tubuh berkembang menjadi kaskade destruktif yang tidak terkontrol. Sistem imun bawaan (*innate immunity*) sebagai lini pertama pertahanan diwakili oleh makrofag alveolar, sel dendritik, dan neutrofil yang mengenali molekul spesifik virus melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), seperti *Toll-like Receptors* (TLR3 dan TLR7). Pada lansia, fungsi makrofag alveolar dalam melakukan fagositosis dan mempresentasikan antigen (*Antigen Presenting Cells*) mengalami penurunan signifikan. Selain itu, terjadi hambatan pada pensinyalan interferon (IFN) tipe I yang mengakibatkan kegagalan tubuh dalam menekan replikasi awal virus, memicu akselerasi replikasi virus, dan pelepasan sitokin proinflamasi secara tak terkendali. Disfungsi ini berujung pada kondisi *hyperinflammation* atau sindrom badai sitokin (*cytokine storm*), di mana peningkatan dramatis sitokin seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , dan IP-10 memicu perekrutan berlebihan sel imun ke jaringan paru. Kondisi ini menyebabkan hiperpermeabilitas vaskular, edema pulmoner, pembentukan membran hialin, dan deskuamasi sel alveolar, yang secara klinis manifest sebagai *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) serta kegagalan multiorgan (Wasityastuti *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020; Bastard *et al.*, 2020).

Imunosenesens memengaruhi seluruh lini diferensiasi sel imun yang berasal dari sel punca hematopoietik (*Hematopoietic Stem Cells*) di sumsum tulang. Seiring bertambahnya usia, HSC mengalami akumulasi kerusakan DNA dan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang memicu bias diferensiasi ke jalur progenitor mieloid dibandingkan progenitor limfoid, sehingga menurunkan kuantitas dan kualitas limfosit T dan B. Pada saluran pernapasan, terjadi penurunan fungsi pembersihan mukosilier serta penurunan kadar Immunoglobulin A (IgA) sekretori yang mengurangi perlindungan mukosa paru. Pada imunitas adaptif, involusi kelenjar timus mengakibatkan penurunan drastis pelepasan sel T (CD4⁺ dan

CD8+), yang menyempitkan keanekaragaman reseptor sel T (TCR) dan membatasi kemampuan lansia mengenali antigen baru seperti SARS-CoV-2. Respon sel B juga mengalami defisit akibat penurunan ekspresi *activation-induced cytidine deaminase* (AID) yang memicu kegagalan *class-switch recombination* (CSR), sehingga antibodi penetralisasi (IgG dan IgM) yang dihasilkan memiliki afinitas lebih rendah dan durasi perlindungan lebih singkat (Wasityastuti *et al.*, 2020; Akbar & Gilroy, 2020).

Imunosenesens ini berkaitan erat dengan fenomena *inflammaging*, yaitu kondisi inflamasi sistemik derajat rendah (*low-grade chronic inflammation*) yang persisten pada lansia. *Inflammaging* didorong oleh akumulasi sel-sel senesen yang mengalami *Senescence-Associated Secretory Phenotype* (SASP) dan secara kontinu mensekresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α [3]. Kondisi inflamasi dasar ini bertindak sebagai "bahan bakar" yang mempercepat timbulnya badai sitokin saat terinfeksi SARS-CoV-2, sehingga ambang batas terjadinya ARDS pada lansia menjadi jauh lebih rendah. Selain itu, ditemukan pula peran autoantibodi terhadap IFN tipe I pada pasien lansia dengan COVID-19 derajat berat, yang penetralisasi respon antivirus primer tubuh. Kerentanan ini semakin diperburuk oleh kondisi malnutrisi (*aging nutrimunity*) dan penurunan rasio CD4+/CD8+. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai interaksi imunosenesens dan *inflammaging* sangat krusial dalam merancang strategi pencegahan, vaksinasi khusus lansia dengan adjuvan mutakhir, serta terapi imunomodulasi dini untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup populasi rentan ini (Franceschi *et al.*, 2018; Bastard *et al.*, 2020; Akbar & Gilroy, 2020; Tay *et al.*, 2020).

SIMPULAN

Tingginya mortalitas COVID-19 pada lansia bersumber dari penurunan fungsi sistem imun akibat penuaan (*imunosenesens* dan *inflammaging*). Lemahnya pertahanan awal dan respons interferon memicu peradangan hebat (*cytokine storm*) yang merusak paru-paru. Di saat yang bersamaan, mengecilnya kelenjar timus dan disfungsi sel B membuat tubuh kesulitan mengenali virus serta gagal menghasilkan antibodi yang kuat. Kondisi ini kian diperburuk oleh peradangan kronis yang sudah ada sebelumnya. Oleh sebab itu, penanganan lansia memerlukan strategi khusus, seperti vaksin ber-*adjuvant* tinggi, terapi imunomodulasi dini, dan perbaikan gizi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditia, A. (2021). COVID-19: Epidemiologi, virologi, penularan, gejala klinis, diagnosa, tatalaksana, faktor risiko dan pencegahan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(4), 653–660.
- Akbar, A. N., & Gilroy, D. W. (2020). Aging, immunity, and COVID-19: How the immune system adapts with age and why it matters. *Science*, 369(6501), 256–257.
- Apriyanto, Rasak, A., & Setiawan, L. O. R. (2024). Review article: The role of cluster of differentiation-8 (CD8) in the immune system. *SINERGI: Jurnal Riset Ilmiah*, 1(2), 70–79.
- Bastard, P., Rosen, L. B., Zhang, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H. H., Zhang, Y., Dorgham, K., Philippot, Q., Rosain, J., Béziat, V., Manry, J., Shaw, E., Haljasmägi, L., Peterson, P., Lorenzo, L., Bizien, L., Trouillet-Assant, S., Dobbs, K., de Jesus, A. A., ...

- Casanova, J. L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515), Article eabd4585.
- Burhan, E., Isbaniah, F., Susanto, A. D., Aditama, T. Y., Soedarsono, Sartono, T. R., Sugiri, Y. J., Tantular, R., Sinaga, B. Y. M., Handayani, R. R. D., & Agustin, H. (2020). *Pneumonia COVID-19: Diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI).
- Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576–590.
- Saraswati, H. (2021). *Modul 2: Respon imun non spesifik (respon imun innate)*. Universitas Esa Unggul.
- Syahrana, N. A. (2025). Sistem imun. Dalam L. O. Alifariki (Ed.), *Imunologi farmasi* (hlm. 1–9). PT Media Pustaka Indo.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., Macary, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374.
- Wasityastuti, W., Dhamarjati, A., & Siswanto. (2020). Imunosenesens dan kerentanan populasi usia lanjut terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(3), 182–191.