

Peranan Vitamin D terhadap Telomer

Sri Nani Jelmila^{1*}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

*Email : snjelmila@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Penuaan merupakan proses alami yang terjadi pada tubuh. Penuaan ditandai dengan penurunan berbagai fungsi fisiologis berbagai organ. Penuaan pada tingkat sel dapat diukur dengan biomarker yang dikenal dengan telomer. Telomer merupakan struktur nukleoprotein yang terletak pada ujung kromosom. Penelitian menunjukkan bahwa panjang telomer berkorelasi dengan kecenderungan usia yang lebih lama. Setiap tahun telomer manusia akan mengalami pemendekan yang dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya mikronutrien seperti vitamin D. Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang memiliki peranan terhadap berbagai fungsi biologis tubuh. Salah satu peranan vitamin D adalah sebagai anti inflamasi dan anti proliferasi yang dapat mempengaruhi telomer.

Katakunci — Penuaan, Temoler, Vitamin D

Abstract

Aging is a natural process that occurs in the body. Aging is characterized by a decrease in various physiological functions of various organs. Aging at the cellular level can be measured by biomarkers known as telomeres. Telomeres are nucleoprotein structures located at the ends of chromosomes. Research shows that telomere length correlates with a tendency to live longer. Every year human telomeres experience shortening which is influenced by various factors, one of which is micronutrients such as vitamin D. Vitamin D is a fat-soluble vitamin that has a role in various biological functions of the body. One of the roles of vitamin D is as anti-inflammatory and anti-proliferative which can affect telomeres.

Keywords— *Aging, Telomeres, Vitamin D*

I. PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses fisiologis tubuh yang ditandai dengan penurunan fungsi berbagai organ tubuh. Proses penuaan akan mengakibatkan kemunduran sel-sel sehingga berakibat terjadinya kemunduran fisik, kelemahan organ dan peningkatan penyakit degeneratif¹. Proses penuaan pada tingkat sel dapat diukur dengan biomarker penuaan yang dikenal dengan telomer. Penelitian menunjukkan bahwa telomer yang lebih panjang berkorelasi dengan kecenderungan untuk usia yang lebih panjang²

Telomer merupakan struktur nukleoprotein yang terdiri dari urutan heksametik TTAGGG terletak pada ujung kromosom yang berperan dalam menjaga stabilitas genom dan mencegah fusi dan degradasi kromosom selama proses pembelahan sel. Telomer mengalami pemendekan sekitar 24,8-27,7 pasangan basa per tahun^{3,4}. Proses ini sejalan dengan bertambahnya usia⁵. Pemendekan telomer secara progresif menyebabkan terjadinya penuaan, apoptosis atau transformasi onkogenetik dari sel somatik².

Panjang telomer dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain indeks massa tubuh, terapi hormon, asupan antioksidan, penyakit kronis dan jenis kelamin. Perempuan memiliki telomer yang lebih panjang dibandingkan laki-laki. Perbedaan panjang telomer berdasarkan jenis kelamin ini diduga dipengaruhi oleh kadar estrogen⁶.

Mikronutrien seperti vitamin dan mineral memegang peranan penting dalam metabolisme sel dan berpengaruh terhadap telomer dan penuaan sel. Salah satu mikronutrien yang berperan dalam menjaga stabilitas genom adalah vitamin D. Penelitian menunjukkan bahwa vitamin D memegang peranan dalam menjaga stabilitas genom dan telomer¹.

II. TINJAUAN PUSTAKA

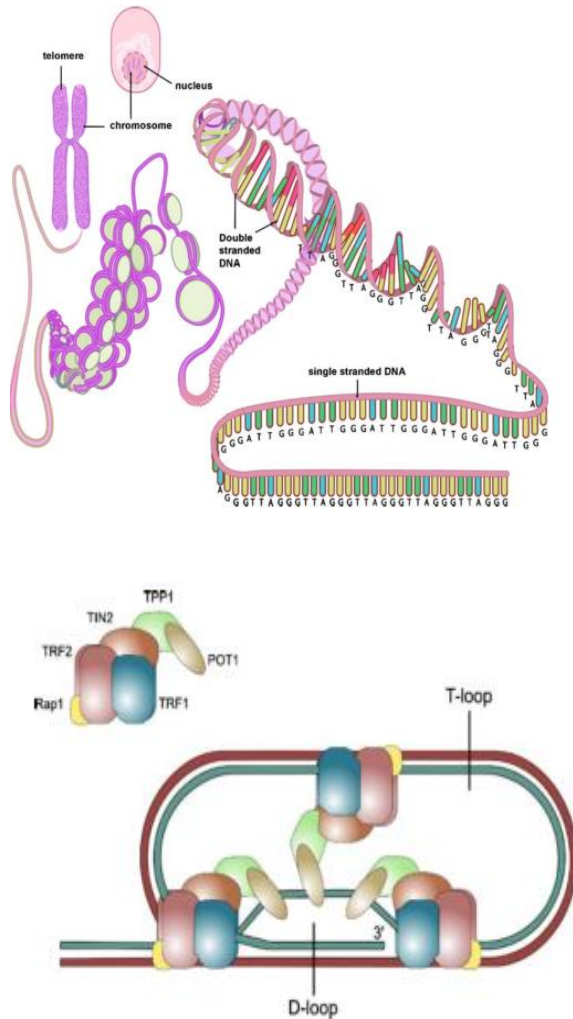
A. TELOMER

Telomer berasal dari bahasa Yunani yaitu *telo* yang berarti akhir dan *meros* yang berarti bagian. Telomer merupakan struktur nukleoprotein pada ujung kromosom yang terdiri dari urutan basa dengan motif tertentu yang memiliki peranan dalam menjaga stabilitas kromosom. Telomer merupakan biomarker penuaan yang berhubungan dengan pencapaian usia tertentu dengan melihat proses penuaan yang terjadi pada tingkat seluler^{2,7}. Panjang telomer dihubungkan dengan jam biologis untuk menentukan lama hidup sel dan organisme. Manusia memiliki telomer yang terdiri dari 6 pasangan basa hexanukleotida 5'-TTAGGG-3' yang mengalami pengulangan ratusan bahkan ribuan kali^{2,8}. Panjang telomer bervariasi pada beberapa spesies mamalia. Panjang telomer manusia berkisar antara 4-15 kbp⁹

Telomer mempunyai dua fungsi penting. Di satu sisi, telomer berfungsi dalam menjaga ujung kromosom agar terhindar dari rekombinasi dan degradasi yang tidak diinginkan. Di sisi lain, telomer berperan penting selama replikasi DNA dengan cara mencegah hilangnya pengkodean DNA. Disfungsi telomer mengaktifkan respon kerusakan DNA dan menyebabkan sel mengalami pemendekan¹⁰

Pemeliharaan telomer bergantung kepada kompleks protein telomer yang dikenal dengan telosom atau *shelterin* yang membentuk dua loop internal yaitu D-loop dan T-loop. Kompleks *Shelterin* dirancang untuk melindungi ujung kromosom dari erosi dan fusi serta dibentuk oleh protein yang berbeda seperti *telomeric repeat binding protein 1* dan 2 (TRF1 dan TRF 2) yang dapat berikatan dengan DNA untai ganda. Protein lain yang berhubungan dengan telomer yaitu protein protection of telomere 1 (POT1) yang dapat berikatan dengan DNA

untai tunggal dan penting untuk membentuk D-loop. Protein lain yang termasuk ke dalam kompleks *shelterin* adalah *repressor activator protein 1* (Rap1), TPP1 dan TRF1-*interacting nuclear factor 2* (TIN2)¹¹. Struktur telomer dapat dilihat pada gambar 1.



GAMBAR 1. STRUKTUR TELOMER 4

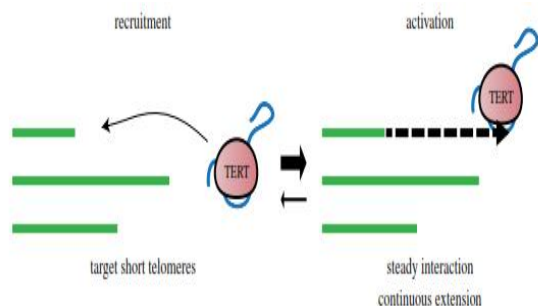
1. TELOMERASE

Telomerase merupakan enzim yang berperan dalam setiap replikasi sel dengan cara memelihara keutuhan dan mempertahankan panjang telomer kepada sel turunannya¹². Telomerase terdiri dari kompleks ribonukleoprotein yang tersusun atas *ribonucleic acid* (RNA) dan kompleks protein yang berperan dalam proses elongasi telomer di dalam sel eukariot⁴. Enzim ini mensintesis urutan ulangan pada telomer

untuk menggantikan susunan yang hilang pada saat replikasi DNA. Enzim telomerase mempunyai bentuk yang berbeda antara satu spesies dengan spesies lainnya. Masing-masing enzim ini mempunyai RNA *specific template* untuk membentuk subunit telomer yang baru¹³

Ekspresi telomerase meningkat pada masa embrio, kemudian mengalami penekanan pada sebagian besar sel somatik selama beberapa minggu setelah lahir. Sel-sel yang sangat proliferasif seperti sel induk, sel progenitor, limfosit, keratinosit kulit, dan sel kanker memiliki banyak enzim telomerase. Komponen utama dari kompleks telomerase aktif adalah *telomerase reverse transcriptase* (TERT), komponen RNA telomerase (TERC) dan disklerin yang merupakan protein yang berikatan dengan TERT dan TERC sehingga meningkatkan stabilitas kompleks telomerase⁴. Disfungsi telomerase dapat menyebabkan cacat pada berbagai sel/jaringan proliferasif sehingga menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif¹⁴

Pada saat sel bereplikasi, terjadi pembelahan *double helix* DNA menjadi *single stranded* DNA. Masing-masing *single stranded* merupakan *template* yang akan membentuk *copy* DNA bagi kromosom turunannya dengan bantuan enzim DNA polimerase. Pada keadaan ini terdapat celah/*gap* pada ujung kromosom yang tidak diisi oleh nukleotida sehingga terjadi pemendekan pada ujung kromosom turunannya. Celah/*gap* ini dapat diatasi dengan membuat rantai DNA tambahan yang terdiri dari urutan nukleotida berulang (subunit telomer). Proses ini dilakukan oleh enzim telomerase sebelum proses replikasi berlangsung, sehingga telomer memiliki panjang yang sama dengan kromosom inangnya¹². Mekanisme kerja telomerase dapat dilihat pada gambar 2.



GAMBAR 2. MEKANISME KERJA TELOMERASE ¹⁵

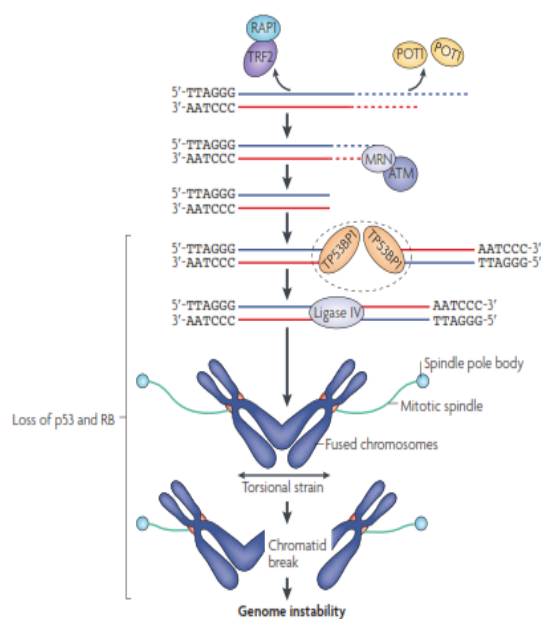
2. PROSES PEMENDAKAN TELOMER

Pemendekan telomer merupakan proses fisiologis yang terjadi pada setiap pembelahan sel somatik yang terjadi bervariasi pada setiap individu tergantung usia dan sejalan dengan proses penuaan. Beberapa penelitian menghubungkan antara percepatan pemendekan telomer dengan penuaan dini. Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat hubungan positif antara kondisi patologis yang berbeda secara klinis dimodulasi oleh adanya stres oksidatif, peradangan, gaya hidup dan pemendekan telomer¹⁶

Pada keadaan normal sel akan terus menerus membelah sampai mencapai batas untuk kemampuan membelah. Proses ini bertujuan untuk menjaga agar jaringan berada dalam kondisi sehat. Pada setiap pembelahan sel, telomer akan mengalami pemendekan sekitar 50-200 bp. Hal ini merupakan konsekuensi polaritas untaian DNA dan mekanisme replikasi DNA. Kehilangan sejumlah basa pada telomer akan mengakibatkan timbulnya rangsangan telomer kepada sel untuk menghentikan pembelahan sel. Pemendekan telomer diatasi dengan cara mengaktifkan enzim telomerase untuk menambah sekuens telomer yang hilang selama proses pemendekan. Proses pemendekan ini akan terus berlanjut sampai telomer mencapai batas kritis sehingga siklus sel berhenti dan terjadi apoptosis¹⁴.

Penuaan sel dihubungkan dengan pemendekan telomer pada setiap kali

pembelahan sel yang merupakan komponen pada jam mitosis (*mitotic clock*). Mekanisme jam mitosis pada telomer disebabkan oleh ketidakmampuan DNA polimerase untuk menyelesaikan replikasi pada ujung kromosom linier yang mengakibatkan kromosom kehilangan sebagian dari ulangan basa telomer yang akhirnya mengakibatkan pemendekan telomer secara bertahap pada setiap pembelahan sel yang mengakibatkan ketidakstabilan kromosom¹⁷. Proses pemendekan telomer dapat dilihat pada gambar 3.



GAMBAR 3. PROSES PEMENDAKAN TELOMER ¹⁸

3. Faktor yang Mempengaruhi Panjang Telomer

Telomer dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain:

a. Radikal bebas

Radikal bebas (oksidatif stres) mengakibatkan erosi telomer selama replikasi sel dan mengakibatkan sintesa sitokin pro inflamasi. Selain itu, oksidatif stres mengakibatkan kerusakan DNA. Salah satu bentuk kerusakan DNA oleh stres oksidatif adalah perubahan basa DNA menjadi spesies seperti 8-oxoguanine (8-oxoG), timin glikol, dan 5-hidroksi-metilurasil. Ketika lesi 8-oxoG tidak

diperbaiki dengan baik, kondisi ini akan menginduksi pemutusan untai tunggal atau ganda dan mutasi GC-TA yang dapat mengakibatkan ketidakstabilan genom. Selama proses oksidatif stres, terjadi peningkatan akumulasi 8-oxoG dalam telomer oleh guanin yang tinggi residu dalam sekuens DNA telomerik. Adanya 8-oxoG menghambat aktivitas telomerase dan menurunkan pengikatan protein telomerik ke urutan telomer sehingga mengakibatkan gangguan pada panjang telomer, pemeliharaan dan fungsinya. Kehilangan ujung kromosom akan mengakibatkan terjadinya proses apoptosis, penuaan, karsinogenesis dan ketidakstabilan genom¹⁹

b. Jenis kelamin

Perempuan memiliki telomer lebih panjang daripada laki-laki. Telomer perempuan lebih panjang diduga berhubungan dengan hormon estrogen pada perempuan yang bersifat antioksidan²⁰. Estrogen menginduksi aktivitas telomerase dan memiliki efek antioksidan sehingga dapat mempengaruhi telomer²¹

c. Pola makan

Pola makan berhubungan erat dengan panjang telomer. Diet dapat memodulasi aktivitas telomerase dalam sel mononuklear perifer. Diet mediterania terutama yang mengandung sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, buah-buahan, ikan, asam lemak tak jenuh tunggal dan produk susu memiliki efek perlindungan terhadap panjang telomer^{22,23}. Pola makan kaya akan zat antoksidan dapat mengurangi stres oksidatif sehingga berperan penting dalam memperlambat laju pemendekan telomer^{24,25}.

d. Multivitamin dan Mineral

Beberapa penelitian membuktikan bahwa asupan mikronutrien seperti vitamin C, E, dan asam folat berhubungan dengan panjang telomer pada dewasa muda dan orang tua^{26,27}. Selain itu, kalsium dan vitamin D juga berhubungan dengan panjang telomer. Hubungan antara vitamin D dengan panjang

telomer diduga karena efek vitamin D sebagai anti inflamasi dan anti proliferasi sel²⁸.

e. Obesitas

Hubungan antara obesitas dengan panjang telomer diduga karena adanya peningkatan oksidatif stres dan proses inflamasi yang menyertai obesitas. Pada obesitas, terjadi peningkatan produksi adipokin dan stres oksidatif yang cenderung berhubungan dengan CO. Obesitas meningkatkan keadaan pro inflamasi yang dikaitkan dengan hiperplasia dan hipertrofi adiposit yang dapat dihubungkan dengan hipoksia jaringan adiposa. Proses ini kemungkinan menginduksi peningkatan produksi adipokin yang mengarah ke keadaan pro inflamasi lokal yang nantinya akan berkembang ke kondisi inflamasi sistemik²⁹.

f. Merokok

Penelitian membuktikan bahwa perokok memiliki telomer yang lebih pendek dibandingkan bukan perokok. Merokok sebanyak 1 bungkus rokok per tahun setara dengan kehilangan telomer sepanjang 5 bp^{30,31}. Mekanisme merokok dapat mengakibatkan pemendekan telomer diduga berhubungan dengan stres oksidatif dan inflamasi yang diakibatkan oleh rokok³².

g. Aktifitas fisik

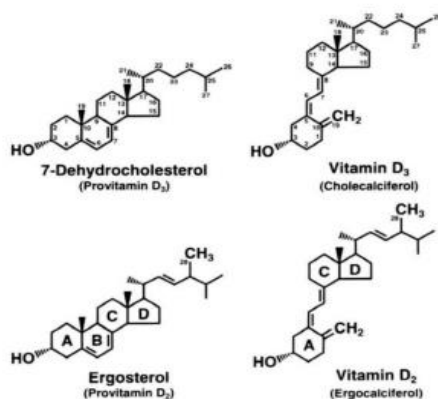
Aktifitas fisik berpengaruh terhadap panjang telomer. Latihan fisik dalam jangka pendek memodulasi protein pengatur telomer. Sedangkan latihan jangka panjang diduga berpengaruh terhadap panjang telomer. Aktifitas fisik secara teratur mengakibatkan respon fisiologis meningkatkan antioksidan tubuh. Selain itu, aktifitas fisik mendorong pengeluaran energi dan membantu menjaga keseimbangan energi sehingga dapat mengurangi obesitas, stress oksidatif dan inflamasi³³.

B. VITAMIN D

1. DEFINISI DAN STUKTUR VITAMIN D

Vitamin D adalah salah satu vitamin larut lemak yang mempunyai peranan penting dalam fungsi biologis tubuh. Vitamin D dikenal memiliki peranan dalam metabolisme kalsium dan tulang. Vitamin ini dibentuk di kulit kemudian mengalami 2 reaksi hidroksilasi. Reaksi hidroksilasi pertama terjadi di hati untuk membentuk 25-hydroxyvitamin D (25OH) D, dan kemudian di ginjal membentuk 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)D)³⁴.

Vitamin D merupakan nama dari dua molekul yang terdiri dari ergokalsiferol (vitamin D2) dan kolekalsiferol (vitamin D3) seperti terlihat pada gambar 4. Perkusor vitamin D terdapat dalam fraksi sterol pada jaringan di bawah kulit dalam bentuk 7-dehydrokolesterol dan ergosterol. Radiasi sinar matahari akan mengubah kedua bentuk ini menjadi provitamin D (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Kedua provitamin ini membutuhkan konversi menjadi bentuk aktif dengan penambahan gugus hidroksil³⁵



GAMBAR 4. STRUKTUR VITAMIN D DAN PERKUSORNYA³⁴

2. SUMBER VITAMIN D

Vitamin D berasal dari endogen melalui sintesis di kulit maupun dari diet (Shils dan Shike 2011). Paparan sinar matahari merupakan sumber utama vitamin D. Sebagian besar vitamin D yang beredar di

dalam darah disintesis di kulit dengan bantuan radiasi sinar ultraviolet (UV) B. Sinar matahari yang menembus kulit akan mengkonversi 7-dehydrokolesterol menjadi previtamin D₃ setelah paparan sinar matahari selama 30 menit. Penuaan mengurangi kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D₃ karena berkurangnya konsentrasi dari perkursor 7-dehydrokolesterol³⁴.

Vitamin D dapat juga berasal dari makanan. Sumber vitamin D₃ dari makanan bisa diperoleh dari makanan hewani seperti lemak ikan, telur, minyak ikan dan makanan yang difortifikasi dengan vitamin D seperti susu dan suplemen. Vitamin D₂ berasal dari tumbuhan terutama jamur. Vitamin D₂ dan Vitamin D₃ nantinya akan mengalami proses hidroksilasi beberapa tahap di hati dan di ginjal sampai akhirnya terbentuk vitamin D dalam bentuk aktif yang memiliki fungsi fisiologis dalam tubuh^{34,36,37}

3. KEBUTUHAN HARIAN VITAMIN D

Kebutuhan harian vitamin D bergantung kepada berbagai kondisi seperti usia, hamil dan menyusui. Satuan Internasional yang digunakan untuk mengukur kecukupan asupan vitamin D adalah mikrogram (mcg). Angka kecukupan harian vitamin D orang Indonesia dapat dilihat pada tabel 1.

TABEL 1. ANGKA KECUKUPAN VITAMIN D YANG DIANJURKAN PER ORANG PER HARI³⁸

Kelompok Umur	Kecukupan Vitamin D harian per orang (mcg)
0-11 bulan	10
1-18 tahun	15
19-64 tahun	15
65-80 tahun	20

4. METABOLISME VITAMIN D

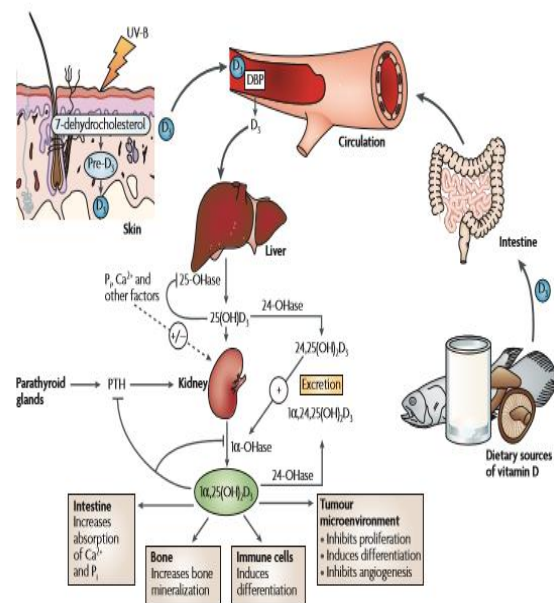
Sintesis vitamin D diawali oleh reaksi non enzimatis 7-dehidrokolesterol (suatu zat perantara dalam sintesis kolesterol yang menumpuk di kulit). Vitamin D₃ dihasilkan dari 7-DHC (7-dehydrokolesterol) yang terdapat di seluruh lapisan kulit manusia.

Rata-rata sekitar 65% dari 7-dehydrocholesterol terdapat di lapisan epidermis kulit dan sekitar 35% terdapat di dermis. Konsentrasi tertinggi dari 7-dehydrocholesterol ditemukan pada stratum basale dan stratum spinosum kulit³⁹.

Vitamin D3 yang dihasilkan dari 7-DHC terjadi melalui dua tahapan. Tahap pertama merupakan proses pembentukan previtamin D3 melalui pemutusan rantai cincin B dengan radiasi sinar ultraviolet B dari matahari pada panjang gelombang 290-320 nm. Tahap kedua merupakan proses isomerisasi previtamin D3 pada lapisan basal epidermis pada suhu tertentu membentuk vitamin D3 (*cholecalciferol*) Vitamin D3 yang terbentuk juga bisa berasal dari makanan alami, makanan yang difortifikasi dan suplemen yang diabsorpsi dari saluran cerna. Vitamin D3 yang terbentuk akan berikatan dengan *vitamin D-binding protein* (DBP) di dalam pembuluh darah dan akan dibawa ke hati. Vitamin D3 akan mengalami transformasi melalui dua kali hidroksilasi yaitu hidroksilasi pertama di hati kemudian di ginjal. Di hati vitamin D3 akan dihidroksilasi oleh enzim yang dihasilkan oleh citokrom P450 (CYP2R1, CYP2D11 dan CYP2D25) yaitu enzim *25-hydroxylases* (25-Oase) yang dapat mengubah Vitamin D3 menjadi *25-hydroxycholecalciferol* ($25(\text{OH})\text{D}_3$). $25(\text{OH})\text{D}_3$ *25-hydroxycholecalciferol* yang terbentuk akan dibawa oleh *vitamin D binding protein* menuju ginjal. Di ginjal kompleks ($25(\text{OH})\text{D}_3$) dengan *vitamin D binding protein* akan difiltrasi melalui glomerulus dan direabsorpsi di dalam tubulus proximal oleh reseptor endositik megalin (LDL reseptor superfamily). Selanjutnya di tubulus proksimal $25(\text{OH})\text{D}_3$ akan mengalami hidroksilasi lagi pada posisi 1α oleh kelompok enzim sitokrom P450 yaitu CYP27B1 menghasilkan enzim *1 α -hydroxylase* (1α -Oase) yang mengubah ($25(\text{OH})\text{D}_3$) *25-hydroxycholecalciferol* menjadi bentuk aktif $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (*calcitriol*) yang memiliki efek berbeda pada

jaringan target. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yang terbentuk, pertama berikatan dengan protein pengikat vitamin D dibawa ke berbagai target organ, lalu bentuk bebas diambil oleh sel serta dibawa ke protein reseptor inti khusus^{34,37}

Sintesis $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dari ($25(\text{OH})_2\text{D}_3$) distimulasi oleh hormon paratiroid, dan ditekan oleh kalsium (Ca^{2+}), Phospor dan $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ itu sendiri. Konsentrasi $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yang tinggi di dalam darah akan memberikan umpan balik negatif sehingga akan menginduksi katabolisme sehingga dapat mencegah terjadinya toksisitas.^{34,37,39} Proses metabolisme vitamin D secara lengkap dapat dilihat pada gambar 5.



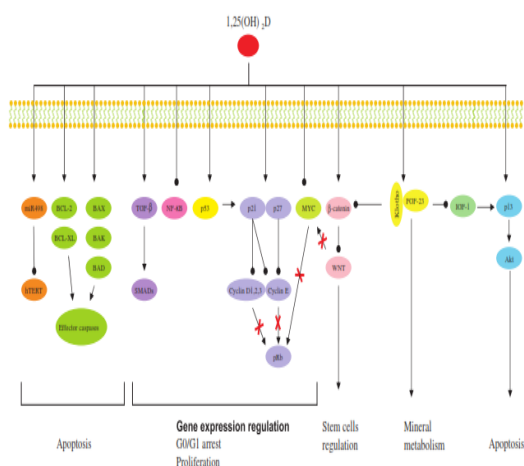
GAMBAR 5. METABOLISME VITAMIN D³⁴

C. PERANAN VITAMIN D TERHADAP TELOMER

Vitamin D berperan dalam mencegah pemecakan telomer melalui mekanisme anti proliferasi dan anti inflamasi.

1. PERANAN VITAMIN D SEBAGAI ANTI PROLIFERASI SEL

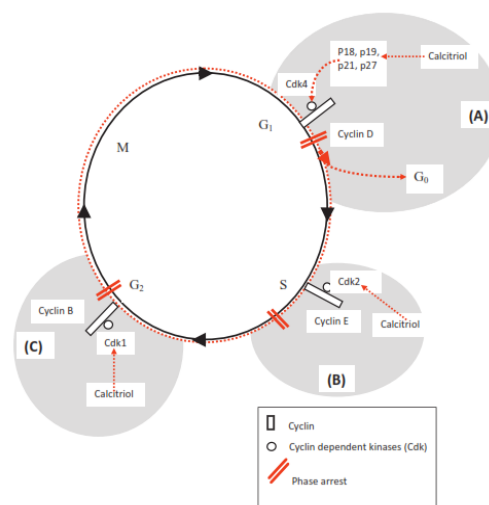
Pada sel normal, vitamin D memainkan peranan penting dalam mengatur proliferasi dengan cara pengaturan apoptosis. Vitamin D mengatur apoptosis sel sesuai dengan kebutuhan tubuh pada tahap fisiologis. Bentuk aktif vitamin D mengatur beberapa gen yang terlibat dalam siklus sel seperti p21 dan p27. Vitamin D menonaktifkan kompleks siklus kinase-dependent dalam fase G1 sehingga mengakibatkan sel tetap berada di fase G1. Vitamin D juga menurunkan degradasi p27 yang akan menghambat proliferasi dan migrasi sel serta memodulasi apoptosis.^{1,40}. Mekanisme kerja vitamin D terhadap sel dapat dilihat pada gambar 6.



GAMBAR 6. PERANAN VITAMIN D TERHADAP PENUAAN SEL¹

Siklus sel merupakan proses penting dalam kehidupan. Siklus sel bertujuan untuk menghasilkan pembelahan sel yang terdiri dari dua proses utama yaitu proses replikasi DNA dan pembelahan kromosom. Replikasi DNA terjadi pada fase S (sintesis) yang kemudian diikuti oleh mitosis pada fase M. Fase G merupakan fase antara M dan S dimana sel anak yang terbentuk akan mengalami pertumbuhan sitoplasma. Fase G2 merupakan periode antara fase S dan M dimana sel dipersiapkan untuk mitosis. Siklus sel ini diatur oleh siklin yang diaktivasi oleh *cyclin dependent kinase* (Cdk). Siklin D diaktivasi oleh Cdk4 yang mengatur fase G1. Siklin E diaktivasi oleh Cdk2 yang mengatur fase S dan siklin B

diaktivasi oleh Cdk1 yang mengatur fase M. *Cdk-inhibitor* p18,19,21 dan 27 mengatur siklus ini dengan mengaktivasi Cdk4. Pemberian calcitriol {1,25(OH)D} yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D dapat menghambat proliferasi melalui 3 cara yaitu (A) menginduksi ekspresi dari p21 dan p27 yang akan memblokir aktivasi dari Cdk4 sehingga terjadi penghentian fase G1. (B) mengurangi aktivitas Cdk2 sehingga mengakibatkan terhentinya fase S dan (C) menghambat pembelahan sel yang telah lolos dari *check point* G1 dan menurunkan pengaturan Cdk1 yang merupakan faktor pemicu mitosis sehingga fase G2 terhenti (gambar 7) (Nair et al, 2012). Defisiensi vitamin D mengakibatkan terjadinya gangguan pada siklus sel yang mengakibatkan sel lolos dari *check point* sehingga sel terus berproliferasi dan mengakibatkan terjadinya erosi dan pemendekan telomer⁴¹.



GAMBAR 7. PERAN VITAMIN D PADA SIKLUS SEL²⁸

2. PERANAN VITAMIN D SEBAGAI ANTI INFLAMASI

Efek anti inflamasi vitamin D terjadi melalui penekanan sitokin pro inflamasi sistemik seperti tumor nekrosis faktor (TNF- α), interleukin 2 (IL-2), IL-6 dan IL-8. Defisiensi vitamin D mengakibatkan meningkatnya proses inflamasi di sel

sehingga meningkatkan *reactive oxygen spesies* yang akan mengakibatkan peningkatan stress oksidatif. Selain itu, defisiensi vitamin D dapat menurunkan kemampuan sel untuk menetralkan peroksida lipid sehingga mengakibatkan terjadinya akumulasi radikal bebas yang akan menyebabkan kerusakan pada DNA. Kerusakan DNA akan mengakibatkan terjadinya erosi telomer sehingga telomer menjadi pendek^{1,42}.

Penelitian Mazidi *et al* 2017 menemukan hubungan antara panjang telomer dengan kadar 25(OH)D pada orang dewasa di Amerika Serikat. Penelitian dilakukan pada dewasa laki-laki dan perempuan usia 18-80 tahun dengan subjek tanpa riwayat penyakit diabetes, penyakit jantung dan stroke. Hubungan antara vitamin D dengan telomer terjadi melalui aktivasi vitamin D dalam menurunkan mediator inflamasi sistemik. Bentuk aktif dari vitamin D akan memberikan efek anti inflamasi dan anti proliferasi yang akan berpengaruh terhadap pengurangan laju erosi telomer. Proses inflamasi dan stres oksidatif merupakan faktor penentu utama dalam penuaan sel⁴³

III. KESIMPULAN

Vitamin D merupakan prohormon yang berperan dalam berbagai fungsi biologis tubuh. Vitamin D berperan dalam mencegah pemendekan telomer melalui aktivitas anti inflamasi dan anti proliferasi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Pusceddu I, Farrell CJL, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and Vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(11):1661-1678. doi:10.1515/cclm-2014-1184
- [2]. Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(1):28-34. doi:10.1097/MCO.0b013e32834121b1
- [3]. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005;366(9486):662-664. doi:10.1016/S0140-6736(05)66630-5
- [4]. Oeseburg H, De Boer RA, Van Gilst WH, Van Der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2010;459(2):259-268. doi:10.1007/s00424-009-0728-1
- [5]. Zalli A, Carvalho LA, Lin J, et al. Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(12):4519-4524. doi:10.1073/pnas.1322145111
- [6]. Gardner M, Bann D, Wiley L, et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2014;51:15-27. doi:10.1016/j.exger.2013.12.004
- [7]. Bojesen SE. Telomeres and human health. *J Intern Med.* 2013;274(5):399-413.
- [8]. Houben MJM, Moonen HJJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med.* 2008;44(3):235-246. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.001
- [9]. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J.* 2013;280(14):3180-3193. doi:10.1111/febs.12326
- [10]. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2018. doi:10.1515/cclm-2017-0870
- [11]. Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010;459(2):259-268. doi:10.1007/s00424-009-0728-1
- [12]. Ratnawati H. Enzim Telomerase dan Karsinogenesis. *Maranatha Christ Univ.* 2002;2(1).
- [13]. Purwaningsih E. Pemendekan Telomer Dan Apoptosis. *Yars Med J.* 2017;22(2):132-141.
- [14]. Lu W, Zhang Y, Liu D, Songyang Z, Wan M. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res.* 2013;319(2):133-141. doi:10.1016/j.yexcr.2012.09.005
- [15]. Armstrong CA, Tomita K. Fundamental mechanisms of telomerase action in yeasts and mammals: Understanding telomeres and telomerase in cancer cells. *Open Biol.* 2017;7(3). doi:10.1098/rsob.160338
- [16]. Gocha ARS, Harris J, Groden J. Alternative mechanisms of telomere lengthening: Permissive mutations, DNA repair proteins and tumorigenic progression. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 2013;743-744:142-150. doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.11.006
- [17]. Opresko PL, Von Kobbe C, Laine JP, Harrigan J, Hickson ID, Bohr VA. Telomere-binding protein TRF2 binds to and stimulates the Werner and Bloom syndrome helicases. *J Biol Chem.* 2002;277(43):41110-41119.

- doi:10.1074/jbc.M205396200
- [18]. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: Protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(3):171-181. doi:10.1038/nrm2848
- [19]. Coluzzi E, Colamartino M, Cozzi R, et al. Oxidative stress induces persistent telomeric DNA damage responsible for nuclear morphology change in mammalian cells. *PLoS One.* 2014;9(10). doi:10.1371/journal.pone.0110963
- [20]. Dalgård C, Benetos A, Verhulst S, et al. Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects. *Int J Epidemiol.* 2015;44(5):1688-1695. doi:10.1093/ije/dyv165
- [21]. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res.* 1999;59(23):5917-5921.
- [22]. Milte CM, Russell AP, Ball K, Crawford D, Salmon J, McNaughton SA. Diet quality and telomere length in older Australian men and women. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):363-372. doi:10.1007/s00394-016-1326-6
- [23]. Zhou P, Hu J, Xi P, et al. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region. *PLoS One.* 2017;12(7):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0180366
- [24]. Gu Y, Honig LS, Schupf N, et al. Mediterranean diet and leukocyte telomere length in a multi-ethnic elderly population. *Age (Omaha).* 2015;37(2). doi:10.1007/s11357-015-9758-0
- [25]. Lee JY, Jun NR, Yoon D, Shin C, Baik I. Association between dietary patterns in the remote past and telomere length. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(9):1048-1052. doi:10.1038/ejcn.2015.58
- [26]. Lee JY, Shin C, Baik I. Longitudinal associations between micronutrient consumption and leukocyte telomere length. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(2):236-243. doi:10.1111/jhn.12403
- [27]. Lee J-Y, Jun N-R, Yoon D, Shin C, Baik I. Association between dietary patterns in the remote past and telomere length. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(9):1048-1052. doi:10.1038/ejcn.2015.58
- [28]. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 2012;733(1-2):50-57. doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.02.005
- [29]. Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Obesity.* 2015;23(11):2165-2174. doi:10.1002/oby.21183
- [30]. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005;366(9486):662-664. doi:10.1016/S0140-6736(05)66630-5
- [31]. Laine MK, Eriksson JG, Kujala UM, et al. Effect of Intensive Exercise in Early Adult Life on Telomere Length in Later Life in Men. 2015;(January):239-245.
- [32]. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res.* 2017;158(June):480-489. doi:10.1016/j.envres.2017.06.038
- [33]. Latifovic L, Peacock SD, Massey TE, King WD. The Influence of Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Physical Activity on Leukocyte Telomere Length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2):374-380. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
- [34]. Holick MF. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* Springer Science & Business Media; 2010.
- [35]. Almatsier S. Penuntun Diet Instalasi Gizi Perjan RS Dr. Cipto Mangunkusumo dan Asos Dietisien Indones Gramedia, Jakarta. 2010.
- [36]. Anggraini, D., Yaswir, R., Lillah, L., & Husni, H. (2018). Correlation of Advanced Glycation End Products with Urinary Albumin Creatinin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY,* 23(2), 107-110.
- [37]. Shils ME, Shike M. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Eleventh. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- [38]. Daniel D. Bilke. Vitamin D Metabolism, Mechanisme of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-329. doi:10.1016/j.chembiol.2013
- [39]. Kemenkes. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia. 2019. doi:10.1007/978-3-211-89836-9_1195
- [40]. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biokimia Harper Edisi 29.*; 2012.
- [41]. Chatterjee M. Vitamin D and genomic stability. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2001;475(1):69-87. doi:10.1016/S0027-5107(01)00080-X
- [42]. Anggraini, D., Maani, H., & Rofinda, Z. D. (2018). Coagulation activity and D-dimer in sepsis patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory,* 24(2), 151-154.
- [43]. Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis--a review. *MedGenMed.* 2004;6(3):19.
- [44]. Anggraini, D., Hasni, D., & Amelia, R. (2022). Pathogenesis of Sepsis. *Scientific Journal,* 1(4), 332-339.
- [45]. Hoffecker BM, Raffield LM, Kamen DL,

Nowling TK. Systemic Lupus Erythematosus and Vitamin D Deficiency Are Associated with Shorter Telomere Length among African Americans: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1-8.
doi:10.1371/journal.pone.0063725

- [46]. Mazidi M, Michos ED, Banach M. The association of telomere length and serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):61-65.
doi:10.5114/aoms.2017.64714