

PERAN VITAMIN D PADA PROSES PENUAAN KULIT DAN SISTEM SARAF

Cynthia wahyu asrizal¹, Fitra fitra^{2,3*}

¹Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

³Bagian Bedah fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala

*penulis korespondensi= fitra@usk.ac.id

Abstract

Vitamin D, which is actually a hormone, plays a role in various organs of the body. Vitamin D comes from food intake and from the skin when exposed to UVB rays. This vitamin D is then converted into the active form 1,25(OH)₂D₃ or calcitriol. Calcitriol has a vitamin D receptor (VDR) which is spread across various organs including the skin and nerves. Therefore, vitamin D plays a role in the physiological processes in these organs. Age, lifestyle and external exposure can affect the aging process. Deficiency or insufficiency of vitamin D can disrupt the physiological processes of organs and cause various pathological conditions including the aging process of the skin and nerves. This article reviews the role of vitamin D in the physiological processes in the skin and nerves and its role in the aging process of the skin and nerves.

Keywords: vitamin D, calcitriol, skin, nerves, aging.

Abstrak

Vitamin D yang sejatinya merupakan hormon mempunyai peran diberbagai organ tubuh. Vitamin D berasal dari asupan makanan dan dari kulit saat terpapar sinar UVB. Vitamin D ini kemudian diubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃ atau kalsitriol. Kalsitriol mempunyai vitamin D receptor (VDR) yang tersebar diberbagai organ termasuk pada kulit dan saraf. Oleh sebab itu vitamin D mempunyai peranan dalam proses fisiologis pada organ tersebut. Usia, gaya hidup dan paparan eksternal dapat berpengaruh pada proses penuaan. Defisiensi atau insufisiensi dari vitamin D dapat mengganggu proses fisiologi organ dan menimbulkan berbagai kondisi patologi termasuk proses penuaan pada kulit dan saraf. Pada artikel ini mengulas tentang peran vitamin D pada proses fisiologis di kulit dan di saraf sertanya perannya dalam proses penuaan kulit dan saraf.

Kata Kunci: vitamin D, kalsitriol, kulit, saraf, penuaan.

Pendahuluan

Vitamin D diproduksi dikulit saat kulit terpapar sinar matahari (UVB) namun dapat juga didapat dari asupan makanan (Chauchan, 2024; Bickle, 2000). Vitamin D berfungsi untuk mempertahankan kadar kalsium darah dalam batas normal yang nantinya berperan pada berbagai fungsi tubuh. Berdasarkan *The Endocrine Society, the National and International Osteoporosis Foundation, and the American Geriatric Society* kadar normal vitamin D adalah antara 40 to 60 ng/ml dengan rekomendasi asupan

harian vitamin D 400-1000 *International Units* (IU) perhari untuk bayi kurang dari 1 tahun, 600-1000 IU untuk usia 1-18 tahun dan 1500 hingga 2000 IU untuk orang dewasa (Chauchan, 2024).

Kalsitriol adalah bentuk aktif dari vitamin D yang berasal dari prekursor inaktif kolekalsiferol. Kolekalsiferol didapatkan dari asupan makanan dan dari paparan sinar matahari di kulit. Dari paparan sinar UVB berupa 7-dehydrocholesterol yang kemudian diubah menjadi kolekalsiferol (Antoine, 2019). Vitamin D dan metabolitnya dibawa di dalam darah oleh *vitamin D binding protein* (DBP) and albumin (Bickle, 2000). Kolekalsiferol inaktif ini mengalami hidroksilasi menjadi 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) Sebagian besar di hati tetapi bisa juga di kulit yang mengandung keratinosit dan fibroblast. Kadar 25(OH)D₃ adalah yang diukur dari darah sebagai kadar vitamin D yang mampu bertahan 2-3 minggu. (Janjetovic, 2024). Kemudian 25(OH)D₃ diubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃ atau kalsitriol terutama di ginjal (Antoine, 2019) namun juga bisa di kulit (Janjetovic, 2024). Kadar 1,25(OH)₂D₃ bertahan sekitar 15 jam dan diatur regulasinya oleh hormon paratiroid, kadar kalsium dan fosfor serta kadar vitamin D itu sendiri (Janjetovic, 2024).

Sebagian besar aksi dari Kalsitriol atau 1,25(OH)₂D di organ dimediasi oleh vitamin D receptor (VDR). Kalsitriol akan berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) pada nukelus di dalam sel. Reseptor vitamin D ada pada berbagai organ tubuh seperti usus halus, kolon, limfosit T dan limfosit B, sel mononuklear, ginjal, otak dan kulit yang akan mengaktifkan dan mensupresi gen tertentu. (Bickle, 2000; Maurya,2017). Pada usus halus vitamin D aktif berperan meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfor. Sedangkan pada ginjal juga dapat meningkatkan reabsorpsi kalsium (Maurya,2017). Reseptor vitamin D tersebar pada banyak tempat di dalam tubuh manusia dan berperan dalam proses fisiologis organ tersebut termasuk pada kulit dan sistem saraf.

Namun, Kurangnya paparan sinar matahari, kurangnya asupan vitamin D dari makanan dan gangguan absorpsi akan menyebabkan defisiensi vitamin D yang dapat menimbulkan berbagai gangguan (Aoun, 2019). Gangguan dapat terjadi pada berbagai organ yang memerlukan vitamin D aktif dalam mekanisme selnya, namun pada artikel ini hanya akan dibahas pada proses aging pada kulit dan saraf berkaitan dengan vitamin D.

Vitamin D dan penuaan kulit

Usia, gaya hidup, sinar UV adalah paparan eksternal yang mempengaruhi proses penuaan pada kulit. (Danamayostu,2023). Kurangnya vitamin D juga berpengaruh pada proses penuaan kulit. Faktor tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara mekanisme inflamasi dan antiinflamasi, meningkatkan stress oksidatif karena tingginya produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Tanda penuaan pada kulit dapat berupa garis halus, kerutan, kulit kering, hiperpigmentasi dan hilangnya elastisitas (Bocheva, 2021).

Metabolit aktif vitamin D₃ berperan sebagai anti aging dan fotoprotektif pada kulit. Proses ini dapat terjadi melalui imunomodulasi dan aksi anti inflamatori, regulasi dari proliferasi keratinosit, dan diferensiasi pembentukan sawar epidermal yang penting untuk homeostasis kulit (Bocheva, 2021). Mekanisme respon oksidatif dapat menghambat kerusakan DNA dan menginduksi perbaikan DNA sehingga dapat memperlambat proses penuaan kulit dan karsinogenesis, serta dapat memperbaiki proses regenerasi kulit (Janjetovic, 2024; Bocheva, 2021). Adanya reseptor VDR di kulit memungkinkan proses ini terjadi. Reseptor VDR diaktivasi oleh 1,25(OH)₂D₃ dan memicu respon cepat sinyal berbagai mekanisme di dalam sel (Bocheva, 2021).

Vitamin D₃ dan analognya juga berperan dalam imunitas bawaan dan imunitas didapat termasuk pada kulit sehingga berpengaruh terhadap kejadian penyakit kulit akibat infeksi atau gangguan sistem imun (Chun, 2014). Reseptor VDR terekspresi diberbagai sel imun termasuk sel Langerhans di kulit. (Chun, 2014, Penna, 2000).

Vitamin D₃ pada keratinosit di kulit dapat menghambat proliferasi keratin yang berlebihan dan menginduksi diferensiasi sel (Maurya, 2017). Vitamin D sebagai antioksidan dapat mencegah fotoaging dengan mentralkan ROS (Janjetovic, 2024). *Reactive oxygen species* dapat memecah kolagen melalui matriks metalloproteinases (MMPs). Matriks metalloproteinases adalah matriks yang menginduksi degradasi kolagen. Kolagen dan elastin dapat mempertahankan integritas, elastisitas dan daya tahan kulit. Sehingga degradasi kolagen dapat berperan dalam dalam proses penuaan kulit . Vitamin D dapat meningkatkan sintesis kolagen di dermal fibroblas melalui penghambatan matriks MMPs dan aktivasi *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* (TIMPs) (Danimayostu, 2023).

Pada melanosit, vitamin D₃ dapat menghambat proliferasi sel, sebagai antioksidan dan menghambat apoptosis (Janjetovic, 2024). Namun, banyaknya melanin yang terdapat pada epidermis sehingga menghambat keefektivan cahaya matahari dalam membentuk vitamin D₃ (kolekalsiferol) di kulit karena dapat menyerap radiasi dari sinar UV. Sementara itu, kalsium dan *calcium sensing Reseptor* (CaSR) bersama 1,25(OH)₂D dan VDR diperlukan untuk membentuk kompleks E-cadherin/catenin selama proses diferensiasi yang memudahkan proses penyembuhan luka (Bikle, 2000).

Vitamin D dan Penuaan saraf

Vitamin D mempunyai peran baik pada sistem saraf perifer maupun sistem saraf pusat. Pada saraf perifer, kalsitriol berperan dalam dalam proses mielinisasi, homogenitas axonal sistem saraf perifer dan diferensiasi sel saraf. Sehingga adanya defisiensi vitamin D dapat membuat gangguan pada sistem saraf perifer (Antoine, 2019). Kalsitriol juga berperan pada sistem saraf pusat yaitu dalam proses perkembangan otak seperti elongasi axonal, sistesis neurotransmitter, dan produksi neurotropin (Cui, 2022). Penambahan 1,25(OH)₂D₃ pada sel kultur neuron embrionik

hipokampus meningkatkan *nerve growth factor* yang akan meningkatkan pertumbuhan neurit (Marini, 2010).

Vitamin D dan faktor neurotropik berperan dalam neuron dopaminergik seperti sel Glial line-derived neurotrophic factor (GDNF) dan brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Berkurang vitamin D dapat menurunkan kadar BDNF di hipokampus (Shirazi, 2015).

Berkurangnya BDNF dapat berperan dalam defisit memori terkait usia (Mansouri,2021; Cynthia,2020). Pada sebuah penelitian yang dilakukan Al Amin pada pasien usia tua dengan kognitif ringan pada rumah sakit Universitas Konkuk Korea selatan tahun 2011-2013 didapatkan hasil MRI berupa pengurangan volume hipokampus dan defisit koneksi dengan hipokampus bagian kanan sebagai pusat gangguan jaringan pada gangguan kognitif (Al-Amin, 2019).

Reseptor vitamin D (VDR) terdapat pada substansia nigra, yang mempunyai pengaruh pada neuromelanin yang berisi *Tyrosine Hydroxylase* (TH) pada neuron substansia nigra. Oleh karena itu, kekurangan vitamin D dapat berpengaruh pada penurunan ekspresi *dopamine-promoting neurotrophic* dan tertundanya proses pematangan dopamin. Dopamin adalah faktor epigenetic terhadap pematang sel saraf . Hal ini bisa menyebabkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan skizofrenia (Cui, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan Terock dilakukan penilaian terhadap hasil MRI otak pada subjek dengan defisiensi vitamin D. Dari hasil tersebut didapatkan secara signifikan percepatan penuaan otak, peningkatan volume otak dan substansia nigra pada subjek dengan defisiensi vitamin D. Namun pada penelitian ini hanya signifikan pada subjek laki-laki. (Terock, 2022)

Vitamin D dapat bersifat neuroprotektif melalui produksi neurotropin, Hal ini dapat mengoptimalkan peran kalsium di otak dalam melawan *reactive oxygen species* (ROS). Mekanisme neuroprotektif vitamin D dalam melawan ROS dan inflamasi ini dapat melindungi sistem saraf dari bebragai penyakit (Cui, 2022).

Stress meningkatkan sintesis dari kortikosteron. Kortikosteron akan meningkatkan produksi sitokin inflamasi melalui reseptor glukokortikoid (GR). Kalsitriol bersifat antagonis terhadap eskpresi GR sehingga dapat berperan sebagai neuroprotektor yang dapat mengambat pembentukan sitokin inflamasi di otak. Kalsitriol juga berperan dalam peningkatan NGF, GDNF, BDNF, neurotropin 3 (NT-3) dan neurotropin 4 (NT-4) (Marini,2010) dan menurunkan kadar *adenokortikotropik hormone* (ACTH) (Koshkina, 2019).

Kalsitriol dapat juga mengurangi stress oksidatif melalui autofagi dengan cara menghilangkan zat yang merusak secara tepat waktu. Pada penelitian dengan pemberian kasitriol pada tikus model trauma kepala dapat mengurangi stress oksidatif. Pemberian kalsitriol dapat mengurangi produksi *malondialdehid* (MDA)

sebagai penanda stress oksidatif dan mengaktifkan autofagi sehingga dapat menghilangkan sel sel yang rusak secara tepat waktu (Filomeni, 2015).

Salah satu gangguan yang sering disebabkan karena tingginya kadar ROS adalah penyakit parkinson. Gangguan motorik pada penyakit Parkinson disebabkan karena adanya kematian neuron dopamin di substansia nigra dan menurunnya pelepasan dopamin di striatum dorsal (Cui, 2022). Pada penelitian Hu pemberian suplemen kalsitriol dapat menurunkan defisit motorik, menurunkan toksisitas neuron dopamin dan produksi ROS (Hu, 2021).

Tingginya kadar ROS juga berperan dalam proses degeneratif seperti pada penyakit Alzheimer (Cui, 2022). Pada penelitian Mehradi pemberian suplemen vitamin D pada tikus Alzheimer dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD sehingga dapat lebih meningkatkan daya tahan dari neuron hipokampus (Mehradi,2020).

Kesimpulan

Vitamin D memiliki peran penting dalam berbagai fungsi tubuh, terutama dalam menjaga kadar kalsium darah yang berperan pada kesehatan tulang dan fungsi tubuh lainnya. Bentuk aktif vitamin D, yaitu kalsitriol, berperan melalui reseptor vitamin D (VDR) yang terdapat di berbagai organ tubuh. Beberapa peran Vitamin D pada kulit meliputi kemampuan Vitamin D memiliki efek anti-penuaan dan fotoprotektif pada kulit melalui mekanisme imunomodulasi, anti-inflamasi, dan perbaikan DNA. Selain itu, Vitamin D berperan dalam meningkatkan sintesis kolagen dan mengurangi kerusakan akibat ROS, yang dapat memperlambat penuaan kulit dan mencegah kanker kulit. Selain itu, kekurangan vitamin D dapat menyebabkan munculnya tanda penuaan kulit lebih cepat, mudah terkena infeksi dan inflamasi.

Vitamin D juga memiliki beberapa peran pada sistem saraf dimana Kalsitriol berperan dalam mielinisasi dan diferensiasi sel saraf di sistem saraf perifer serta perkembangan otak dan produksi neurotransmitter di sistem saraf pusat. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan gangguan kognitif dan penyakit neurodegeneratif seperti Parkinson dan Alzheimer serta Vitamin D memiliki efek neuroprotektif melalui produksi neurotropin dan mekanisme antioksidan yang melindungi neuron dari kerusakan oksidatif dan inflamasi.

Secara keseluruhan, vitamin D memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan kulit dan sistem saraf, serta melindungi tubuh dari berbagai gangguan yang terkait dengan penuaan dan defisiensi vitamin D.

Daftar Pustaka

1. Al-Amin, M., Bradford, D., Sullivan, R. K. P., Kurniawan, N. D., Moon, Y., Han, S. H., Zalesky, A., & Burne, T. H. J. (2019). Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*, 40(2), 394–406. <https://doi.org/10.1002/hbm.24380>
2. Antoine FP, et al., Focus on 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in the Peripheral Nervous System, *Frontiers in Neuroscience*, Vol(13).2019 . <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.00348>. DOI=10.3389/fnins.2019.00348 ISSN=1662-453X
3. Aoun, A., Maalouf, J., Fahed, M., & El Jabbour, F. (2020). When and How to Diagnose and Treat Vitamin D Deficiency in Adults: A Practical and Clinical Update. *Journal of dietary supplements*, 17(3), 336–354. <https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1577935>
4. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. [Updated 2021 Dec 31]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
5. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The Impact of Vitamin D on Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23;22(16):9097. doi: 10.3390/ijms22169097. PMID: 34445803; PMCID: PMC8396468
6. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. [Updated 2023 Apr 9]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912>
7. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front. Physiol*. 2014;5:151. doi: 10.3389/fphys.2014.00151.
8. Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients*. 2022 Oct 17;14(20):4353. doi: 10.3390/nu14204353. PMID: 36297037; PMCID: PMC9610817
9. Cynthia, Wa dan Fitra, F. Pengaruh Latihan Aerobik Terhadap Fungsi Kognitif, Mood dan Proses Aging pada Sistem Saraf Pusat. 2020, vol 3(1). *Jurnal kedokteran Nanggroe Medika*. E-ISSN: 2615-3874 | p-ISSN: 2615-3882
10. Danimayostu, A. A., Martien, R., Lukitaningsih, E., & Danarti, R. (2023). Vitamin D₃ and the Molecular Pathway of Skin Aging. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 34(3), 357–371. <https://doi.org/10.22146/ijp.4929>
11. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22:377–388. doi: 10.1038/cdd.2014.1500
12. Hu J., Wu J., Wan F., Kou L., Yin S., Sun Y., Li Y., Zhou Q., Wang T. Calcitriol Alleviates MPP(+)- and MPTP-Induced Parthanatos Through the VDR/PARP1 Pathway in the Model of Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci*. 2021;13:657095. doi: 10.3389/fnagi.2021.657095

13. Janjetovic Z, Slominski AT. Promising Functions of Novel Vitamin D Derivatives as Cosmetics: A New Fountain of Youth in Skin Aging and Skin Protection. *Cosmetics*. 2024; 11(2):37. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11020037>
14. Koshkina A., Dudnichenko T., Baranenko D., Fedotova J., Drago F. Effects of Vitamin D₃ in Long-Term Ovariectomized Rats Subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress: BDNF, NT-3, and NT-4 Implications. *Nutrients*. 2019;11:1726. doi: 10.3390/nu11081726
15. Mansouri F., Ghanbari H., Marefati N., Arab Z., Salmani H., Beheshti F., Hosseini M. Protective effects of vitamin D on learning and memory deficit induced by scopolamine in male rats: The roles of brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394:1451–1466. doi: 10.1007/s00210-021-02062-w
16. Marini F., Bartoccini E., Cascianelli G., Voccoli V., Baviglia M.G., Magni M.V., Garcia-Gil M., Albi E. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus*. 2010;20:696–705. doi: 10.1002/hipo.20670
17. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017 Nov;54(12):3753-3765.
18. Mehrabadi S., Sadr S.S. Administration of Vitamin D₃ and E supplements reduces neuronal loss and oxidative stress in a model of rats with Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* 2020;42:862–868. doi: 10.1080/01616412.2020.1787624.
19. Penna G., Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* 2000;164:2405–2411. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2405.
20. Shirazi H.A., Rasouli J., Ciric B., Rostami A., Zhang G.X. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp. Mol. Pathol.* 2015;98:240–245. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.02.004
21. Terock Jan, et al. Vitamin D deficit is associated with accelerated brain aging in the general population, *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Volume 327, 2022, 111558, ISSN 0925-4927, <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111558>)