

VITAMIN C

Kezia Yunandra Kurniawan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Kristen Satya Wacana

Jl. R.A. Kartini No. 11A, Salatiga

472018030@student.uksw.edu

Vitamin C disebut juga dengan istilah *ascorbic acid* (anti-skorbut), istilah tersebut berasal dari kata *skjoerberg* atau *skorbjugg* oleh orang Scandinavia, atau dalam bahasa Inggrisnya adalah *scarfy* atau *scroby*. Vitamin C disebut sebagai ascorbic acid dikarenakan dapat mencegah dan menyembuhkan *scurvy*. Gejala *scurvy* terdeteksi pada abad 17 dan 18 pada tentara, dimana pada kala itu tentara tidak mengonsumsi buah dan sayuran. Gejala ini ditandai dengan pembengkakan dan pendarahan guzi, kulit kering dan keriput, timbulnya luka inflamatif berbentuk lingkaran di permukaan kulit, mengalami kesulitan penyembuhan luka, dan depresi. Gejala ini muncul akibat kekurangan vitamin C. Pada tahun 1747, James Lind melakukan eksperimen klinis terkontrol di atas kapal HMS Salisbury. James Lind melakukan penelitian pada 12 laki-laki yang mempunyai gejala *scurvy*. James membagi 12 laki-laki tersebut menjadi 6 pasang, dan diberi lima perlakuan yaitu pemberian satu liter sari buah dalam sehari; 25 tetes elixir vitriol (tiga kali sehari); setengah liter air laut dalam sehari, pasta bawang putih seukuran pala, biji sesawi, lobak kuda, balsam Peru, dan getah mur (tiga kali sehari); dua sendok cuka tiga kali sehari; dua jeruk dan satu lemon sehari. Orang yang telah membaik di akhir minggu akibat buah jeruk, telah pantas atau dapat membantu untuk merawat yang lainnya. Penemuan James ini dianggap sebagai percobaan gizi untuk pertama kali. Setelah itu, jeruk limau dan lemon menjadi standar asupan makanan pada tentara Angkatan Laut Inggris. Aktivitas anti-askorbut fraksi kasar pada jeruk dapat hilang akibat adanya oksidasi, dan terlindungi oleh agen-agen pereduksi.

Pada tahun 1937, Szent-Gyorgyi dan Haworth menerima nobel atas jasa dapat memecahkan struktur kimia dan implikasi kesehatan dari vitamin C. Asam askorbat memiliki bentuk yang beragam, namun terdapat dua bentuk yang paling dominan, serta bentuk teroksidanya. Asam askorbat di dalam larutan hadir dalam bentuk *hydrated semiketal*. AscH_2 atau asam askorbat yang tereduksi, kemudian dapat menjadi $\text{Asc}[-]$ atau radikal askorbat, dan dapat menjadi DHASC atau asam dehidroaskorbat. Asam dehidroaskorbat teroksidasi menjadi 2,3-Diketo-L-gulonic acid. 2,3-Diketo-L-gulonic acid menghasilkan beberapa senyawa yaitu L-Xylose + CO_2 , Oxalic acid + L-Threonic acid, dan L-Xylonic acid + L-Lyxonic acid. Ketiga bentuk tersebut memiliki reaksi yang bolak-balik, atau dapat berubah ke dalam bentuk senyawa awal. Asam askorbat pada larutan basa dapat mengalami pemotongan pada posisi C-1 dan C-2 yang cepat. Vitamin C memiliki rumus formula $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, masa molar 176.13, titik didih pada suhu $190^\circ\text{--}192^\circ\text{C}$. Vitamin C menjadi monoklinik pada bentuk kristalinnya. Vitamin C mempunyai pH yang rendah, yaitu pH 3 pada 5 mg/mL dan pH 2 pada 50 mg/mL. Vitamin C mudah larut dalam air (0.33 g/mL), sukar larut dalam etanol (0.2 g/mL), dan tidak dapat larut pada eter, kloroform, dan benzena.

Mamalia tidak dapat mensintesis vitamin C di dalam tubuh, termasuk manusia. Walaupun begitu, mamalia termasuk manusia mengonsumsi makanan-makanan yang tinggi vitamin C. Contohnya adalah primata *anthropoid* yang mengonsumsi vitamin C yang berlebih dari dosis gizi yang dianjurkan untuk orang

dewasa di USA yaitu sebanyak 1 mg/kg/hari. Gorilla mengonsumsi 20-30 mg/kg/hari, monyet *howler* mengonsumsi 88 mg/kg/hari, monyet *spiders* mengonsumsi 106 mg/kg/hari, dan kalong mengonsumsi 258 mg/kg/hari. Mamalia termasuk manusia tidak dapat mensintesis vitamin C di dalam tubuh, karena diakibatkan adanya gen yang termutasi pada tahapan akhir jalur biosintesis vitamin C yang mengode enzim *gulonolactone oxidase* (GULO) *L-gulonolactone oxidase*. GULO merupakan enzim yang penting dalam mengkonversi *L-gulonolactone* menjadi asam askorbat. Walaupun mamalia tidak dapat mensintesis vitamin C di dalam tubuh, mamalia tetap mendapatkan asupan vitamin C dari makanan. Namun apabila terjadi penurunan asupan vitamin C ke dalam tubuh, akan mengakibatkan terjadinya defisiensi vitamin C yang kemudian menimbulkan gejala *scurvy* dan kematian. Sehingga untuk mencegah hal tersebut, mamalia kemudian mengonsumsi tumbuh-tumbuhan yang kaya akan vitamin C. Tumbuh-tumbuhan merupakan organisme fotosintetik, yang harus diproteksi dari foto-oksidasi atau oksidasi lain. Perlindungan tersebut berasal dari sistem antioksidasi yang kuat dan berlapis, yang ada pada setiap tumbuhan. Salah satu antioksidan yang berperan penting dalam fotosintetik adalah asam askorbat. Konsentrasi asam askorbat pada stroma di kloroplas sangat tinggi, yaitu sebanyak 20-300mM.

Setiap jenis kategori makanan dari buah-buahan, sayur-sayuran, jus buah, produk hewani, rempah-rempah, dan bumbu mengandung vitamin C. Buah-buahan yang tinggi akan vitamin C adalah stroberi (1 *cup*, irisan = 95 mg), pepaya (1 *cup*, potongan dadu = 85 mg), lemon (40-50 mg/100 gr), kiwi (80-90 mg/100 gr), *blackcurrant* (150-200 mg/100 gr), dan *rose hips* (250-800 mg/100 gr). Sayur-sayuran yang tinggi akan vitamin C adalah paprika hijau/merah (½ *cup* mentah = 65 mg), Brokoli matang (½ *cup* = 60 mg), Brokoli mentah (80-90 mg/100 gr), kubis Brussel (100-120 mg/100 gr), dan kale (70-100 mg/100 gr). Jus buah yang tinggi akan vitamin C adalah jus jeruk (½ *cup* = 50 mg), jus apel (½ *cup* = 50 mg), dan jus anggur (½ *cup* = 120 mg). Produk hewani yang tinggi akan vitamin C adalah hati ayam (15-20 mg/ 100 gr) dan daging ham (20-25 mg/100 gr). Rempah-rempah dan bumbu yang tinggi akan vitamin C adalah ketumbar (90 mg/100 gr), lada (150-200 mg/100 gr), dan daun peterseli (200-300 mg/ 100 gr).

Vitamin C yang masuk ke dalam tubuh dicerna dan diserap oleh lumen intestinal dan diangkut oleh darah. Vitamin C kemudian dikeluarkan dari tubuh di renal glomeruli, dan diserap kembali melalui sistem tubuler. Kadar vitamin C pada masing-masing jaringan, bergantung pada regulasi ketat homeostasis tubuh. Protein-protein yang terlibat dalam homeostasis vitamin C dikategorikan umum ke dalam transporter-transporter, yang mengangkut vitamin C melewati membran sel dan protein-protein yang memodulasi cekaman oksidatif (berinteraksi dengan askorbat karena sifat antioksidannya). Asam askorbat yang didapatkan dari makanan yang dikonsumsi, mudah untuk diserap oleh sistem transport aktif di usus. Usus akan menyerap 80-90% apabila kita mengonsumsi asam askorbat sebanyak 100mg/hari. Asupan 140 mg/hari asam askorbat akan menyebabkan kejenuhan vitamin C pada tubuh, namun asupan asam askorbat yang sangat tinggi seperti 500 mg/hari, akan menyebabkan efisiensi serapan menurun dengan cepat. Asam askorbat mudah terserap, namun asam askorbat yang berlebih tidak dapat disimpan dalam tubuh. Tubuh manusia rata-rata memiliki asam askorbat sebanyak 1.2-2.0 gr. Dosis vitamin C yang berlebih di dalam tubuh akan mengakibatkan peningkatan ekskresi pada urin, dan penurunan ketersediaan pada oral yang mengakibatkan keseimbangan *steady-state* yang terpelihara. Vitamin C dalam bentuk ion di saluran gastro-intestinal akan mengalami peningkatan afinitas yang tinggi ketika diserap, dibandingkan pada bentuk teroksidasinya.

Kadar vitamin C mempengaruhi intraseluler pada sel darah yang bersirkulasi. Netrofil, monosit, trombosit, dan limfosit diisolasi pada waktu fase *steady-state* untuk tiap dosis pemberian asam askorbat. Distribusi vitamin C dari plasma ke jaringan tubuh diatur secara berbeda satu dengan yang lainnya. Otak mengakumulasi vitamin C dalam jumlah yang besar, dibandingkan dengan organ lainnya. Otak memiliki

kadar vitamin yang tinggi dan dapat mempertahankan konsentrasi superior relatif selama periode defisiensi. Ekskresi vitamin C selama 24 jam ditentukan setelah mengonsumsi dosis tunggal, baik melalui oral dan intravena. Semakin banyak dosis yang dikonsumsi, semakin banyak juga yang diekskresikan melalui urin. Namun asupan yang dilakukan melalui intravena, lebih tinggi ekskresi vitamin C nya di urin dibandingkan melalui oral. Vitamin C memiliki waktu paruh 10-20 hari dalam tubuh orang dewasa (*turn-over* 1 mg/kg berat tubuh, kadar tubuh 22 mg/kg, dan konsentrasi plasma darah 50-70 $\mu\text{mol/L}$). Sehingga perlunya asam askorbat ditambahkan pada tubuh secara regular dalam asupan makanan atau tablet, untuk memelihara kadar asam askorbat dalam tubuh. Transport askorbat dilakukan oleh *sodium dependent vitamin C transporter* SVCT2. Namun SVCT2 tidak terdapat pada sel darah merah, karena pada sel darah merah memiliki transport asam askorbat yang lain. *Dehydroascorbic acid* merupakan hasil dari oksidasi askorbat, diangkut oleh *facilitated glucose transporters* (GLUTs). Setelah itu direduksi ke askorbat di sel darah merah. Defisiensi vitamin C dapat memperparah deposisi collagen dan menginduksi pembentukan suatu plak yang secara morfologis berpotensi longsor.

Vitamin C berperan sebagai antioksidan pada manusia dan tumbuhan. Pada tumbuhan asam askorbat terlibat dalam konversi hidrogen peroksida menjadi H_2O ; sebagai perangkap superoksida, radikal hidroksil, dan oksigen singlet; meregenerasi radikal alfa tokoferil yang dihasilkan' pendonor elektron ke fotosistem II; dan bertindak sebagai kofaktor enzim *violaxanthin de-epoxidase* (VDE). Pada manusia, asam askorbat ataupun radikal askorbil memiliki potensi reduksi yang rendah dan dapat bereaksi dengan hampir semua oksidan dan radikal. Radikal askorbil memiliki reaktivitas rendah karena resonansi dari elektron yang tidak berpasangan, dan selalu dalam keadaan sedia untuk mengalami dismutase ke askorbat atau DHA. Askorbat dapat degenerasi dari radikal askorbil atau DHA melalui jalur *enzyme-dependent* ataupun *enzyme-independent*. Radikal askorbil kemudian direduksi oleh *NDH-dependent semidehydroascorbate reductase* dan *NADPH-dependent selenoenzyme thioredoxin reductase*. DHA dapat direduksi kembali ke askorbat tanpa bantuan enzim, dilakukan oleh GSH dan asam lipoat ataupun *thioredoxin reductase* dan enzim *GSH dependent enzyme glutaredoxin*. Asam askorbat berinteraksi dengan vitamin E, yang berperan sama sebagai antioksidan. Vitamin C juga sebagai antikanker pada sel kanker yang onkogen KRAS dan BRAF termutasi.

Vitamin C juga berperan sebagai kofaktor. Vitamin C merupakan kofaktor dari keluarga biosintesis dan gen *regulator monooxygenase* dan *dioxygenase enzymes*. Enzim ini terlibat dalam sintesis kolagen, karnitin, katekolamin, dan hormon. Misalnya vasopressin yang berada di antara norepinefrin dan hormone peptida. Enzim ini juga merupakan faktor transkripsi hidroksilat, misalnya faktor yang diinduksi oleh hipoksia 1 alfa dan DNA serta histon yang dimetilasi. Hal tersebut memainkan peran dalam transkripsi gen dan regulasi epigenetik. Vitamin C juga merupakan kofaktor penting pada protein yang memiliki *domain prolyl hydroxylase* (PHD), yang merupakan anggota keluarga besar *2-oxoglutarate* atau *iron-dependent dioxygenase*. Vitamin C dibutuhkan dalam proses sintesis katekolamin, yang berperan sebagai enzim askorbat. Katekolamin merupakan hormon yang dibuat oleh kelenjar adrenal, yang berlokasi di ginjal. Asam askorbat juga penting dalam sintesis karnitin. *L-Carnitine* merupakan senyawa yang dihasilkan dari asam amino lisin dan metionin. Karnitin berperan penting dalam produksi energi yang bertindak mengangkut asam lemak panjang ke mitokondria, untuk dikatabolisme dan menghasilkan energi.

Vitamin C juga berperan penting dalam kekebalan tubuh, dalam fagositosis. Vitamin C mengaktifkan migrasi netrofil dalam merespon migrasi *chemoattractants* atau *chemotaxis*. Kemudian vitamin C meningkatkan penelanan atau fagositosis. Setelah itu, menstimulir pembentukan ROS atau *Reactive Oxygen Species* dan membunuh mikroba. Vitamin C juga mendukung kematian sel apoptotik yang bergantung *caspase*, mengaktifkan pengambilan dan pembersihan oleh makrofaga dan menghambat

nekrosis, termasuk NETosis. Hal tersebut yang kemudian mendukung resolusi respons inflamasi, dan mengurangi kerusakan jaringan.

Kolagen merupakan protein yang banyak berada di dalam tubuh. Kurang lebih 90% protein tulang terdiri atas kolagen tipe-1. Kolagen juga merupakan jaringan penghubung satu sama lain. Vitamin C mempunyai peranan penting dalam biosintesis kolagen, proliferasi sel, diferensiasi *bone marrow stromal cells* ke dalam lintasan osteogenesis, dan sintesis matriks ekstraseluler. Vitamin C juga memodulasi ekspresi faktor-faktor transkripsi seperti *osteorix* yang berperan dalam diferensiasi osteoblas. Apabila terjadi defisiensi vitamin C, maka akan menyebabkan penyakit tulang seperti *spontaneous fracturing*, *impaired bone growth*, dan *impaired bone healing*. Asam askorbat terlibat dalam maturasi kolagen, yang bertindak sebagai kofaktor reaksi enzimatik hidroksilasi. Asam askorbat dikatalis oleh Fe^{2+} / α KG-dependent dioxygenases *prolyl 4-hydroxylase*, *prolyl 3-hydroxylase*, dan *lysyl hydroxylase*. Asam askorbat juga berperan penting untuk menjaga zat besi dalam bentuk aktif, dengan mereduksi kembali menjadi Fe^{2+} , untuk kepentingan pematangan kolagen.

Vitamin C terlibat dalam diferensiasi osteoblas. Osteoblas merupakan jenis sel mesenkim untuk pembentukan dan perkembangan tulang. Vitamin C bertindak menstimulasi perubahan internal sel dan diferensiasi menjadi osteoblas, serta pembentukan fraksi organik tulang. Asam askorbat meningkatkan aktivitas *alkaline phosphatase*, ekspresi gen BMP-2, dan BMP-4 yang terlibat dalam diferensiasi sel-sel C3T3-E1 menjadi sel osteoblastik. Akumulasi kolagen bergantung pada kehadiran asam askorbat. *Osteorix* merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam diferensiasi sel pembentuk tulang. Vitamin C merupakan regulator penting ekspresi gen *osteorix* selama diferensiasi osteoblas, karena asam amino diperlukan untuk meningkatkan ekspresi *osteorix* selama diferensiasi osteoblas. Asam amino meregulasi ekspresi *osteorix* di osteoblas dengan mengaktifkan *prolyl hydroxylase* dan lintasan *ubiquitination-mediated proteosomal degradation*. Asam askorbat juga berinteraksi dengan EB1 atau *the end-binding protein*. EB1 merupakan protein yang berikatan dengan mikrotubulus yang berperan menstabilkan MTs. Asam askorbat menyebabkan protein EB1 meningkat pada osteoblas, dan memediasi diferensiasi osteoblas terimbas sel-sel adesi.

Kesimpulan dari makalah ini adalah vitamin C merupakan senyawa yang dianggap dapat mencegah atau mengobati gejala *scurvy*. Vitamin C merupakan vitamin yang dapat larut dalam air. Manusia tidak dapat mensintesis vitamin C di dalam tubuh, karena adanya mutasi pada gen yang mempengaruhi biosintesis vitamin C yang mengode GULO. Manusia mengonsumsi makanan, terutama tumbuh-tumbuhan yang kaya akan vitamin C. Vitamin C yang berlebih di dalam tubuh tidak dapat disimpan, sehingga akan diekskresikan ke urin. Vitamin C berperan penting sebagai antioksidan, kekebalan tubuh, dan tulang. Vitamin C juga menjadi kofaktor dari berbagai biosintesis di dalam tubuh. Sehingga tubuh sangat memerlukan vitamin C untuk membantu biosintesis dan metabolisme di dalam tubuh, juga agar tidak mengalami penurunan kesehatan manusia.