

VITAMIN E

Kezia Yunandra Kurniawan
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Kristen Satya Wacana
Jl. R.A. Kartini No. 11A, Salatiga
472018030@student.uksw.edu

Vitamin E atau yang disebut sebagai tokokromanol merupakan molekul yang memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik, serta terdiri atas bagian kepala dengan dua cincin (cincin heterolistik dan cincin fenolik) yang bersifat polar dan ekor. Tokokromanol terbagi menjadi dua bentuk yang berbeda yaitu tokoferol dan tokotrienol, namun perbedaan kedua bentuk tersebut adalah tokokromanol. Tokoferol berstruktur cincin kromanol dengan ekor rantai jenuh yang berasal dari *phytyl-diphosphate* dan bercabang poliprenil, sedangkan tokotrienol berstruktur cincin kromanol dengan ekor tiga ikatan ganda tak jenuh. Selain itu, perbedaan bentuk tokoferol dan tokotrienol pada isomernya yaitu α -, β -, γ -, dan δ - sesuai dengan jumlah dan posisi grup metil pada cincin kromanol. Isomer α -tokoferol dan α -tokotrienol adalah CH₃ untuk R1 dan R2 nya. Isomer β -tokoferol dan β -tokotrienol adalah CH₃ untuk R1 dan H untuk R2. Isomer γ -tokoferol dan γ -tokotrienol adalah H untuk R1 dan CH₃ untuk R2. Isomer δ -tokoferol dan δ -tokotrienol adalah H untuk R1 dan H untuk R2.

Tokokromanol dapat ditemukan pada tumbuhan. Kadar α -tokoferol lebih tinggi dibandingkan dengan kadar total tokokromanol jaringan fotosintetik yaitu <50 μ /gfw, sebaliknya pada biji-bijian kadar tokokromanol total lebih banyak 10-20 kali dibandingkan dengan kadar α -tokoferol. Kandungan α -tokoferol dipandang penting daripada tokokromanol yang lain karena memiliki aktivitas vitamin E tertinggi dibandingkan dengan yang lain. Kandungan α -tokoferol dapat ditemukan di minyak sawit, bixal, dan minyak embrio biji-bijian. 100 gram minyak kelapa sawit mengandung 14.6 mg α -tokotrienol, 3.2 mg β -tokotrienol, 29.7 mg γ -tokotrienol, 8.0 mg δ -tokotrienol, dan 15.0 mg α -tokoferol. 100 gram minyak bekatul mengandung 23.6 mg α -tokotrienol, 34.9 mg γ -tokotrienol, dan 32.4 mg α -tokoferol. 100 gram minyak bibit gandum mengandung 2.6 mg α -tokotrienol, 18.1 mg β -tokotrienol, dan 133.0 mg α -tokoferol. 100 gram minyak kelapa mengandung 0.5 mg α -tokotrienol, 0.1 mg β -tokotrienol, dan 0.5 mg α -tokoferol. 100 gram minyak kedelai mengandung 0.2 mg α -tokotrienol, 0.1 mg β -tokotrienol, dan 7.5 mg α -tokoferol. 100 gram minyak zaitun mengandung 11.9 mg α -tokoferol.

Terdapat penelitian mengenai konsentrasi α -tokoferol plasma dari berbagai laporan akan anak-anak yang secara potensial memiliki status vitamin E rendah, didapatkannya hasil bahwa konsentrasi α -tokoferol plasma di dalam tubuh terbagi menjadi 3 kategori yaitu kategori kurang (<9 μ mol/L), batas bawah (9 – 12 μ mol/L), dan cukup (>12 μ mol/L). Penelitian lainnya yang meneliti mengenai hubungan hipotetik antara asupan α -tokoferol lewat diet, konsentrasi α -tokoferol plasma, dan eksresi urine metabolit Vitamin E [α -carboxy-ethyl-hydroxychromanol (α -CEHC)], mengansumsikan bahwa meningkatnya asupan α -tokoferol yang mencapai dataran penuh akan meningkatkan ekskresi α -CEHC secara eksponensial. Maka dari itu, individu harus memenuhi kebutuhan vitamin E di dalam tubuh sesuai kebutuhannya, tidak lebih dan tidak kurang

dari yang dibutuhkan. Pemenuhan asupan tersebut berfungsi untuk mengesensialkan fungsi reproduksi, sebagai antioksidan, menjaga integritas membrane sel, dan tokotrienol terlibat dalam penghambatan sintesis kolesterol.

Setiap kelompok usia dan jenis kelamin memiliki perbedaan asupan kebutuhan vitamin E dalam sehari. AKG vitamin E dalam sehari untuk masyarakat US adalah 10 mg setara dengan alfa-tokoferol, untuk masyarakat UK adalah 9.3 mg sehari yang setara dengan alfa-tokoferol dalam sehari dan untuk perempuan adalah 6.7 mg dalam sehari. Indonesia juga mengeluarkan AKG vitamin E untuk masyarakat Indonesia yang tercantum pada Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2019, mengenai angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk masyarakat Indonesia. Asupan vitamin E yang direkomendasikan untuk bayi / anak-anak pada kelompok usia 0 - 5 bulan adalah 4 mcg/hari, kelompok usia 6 – 11 bulan adalah 5 mcg/hari, kelompok usia 1 – 3 tahun adalah 6 mcg/hari, kelompok usia 4 – 6 tahun adalah 7 mcg/hari, dan kelompok usia 7 – 9 tahun adalah 8 mcg/hari. Asupan vitamin E yang direkomendasikan untuk laki-laki pada kelompok usia 10 – 12 tahun adalah 11 mcg/hari dan kelompok usia 13 – >80 tahun adalah 15 mcg/hari. Asupan vitamin E yang direkomendasikan untuk perempuan pada kelompok usia 10 – 64 tahun adalah 15 mcg/hari dan kelompok usia 65 - >80 tahun adalah 20 mcg/hari. Asupan vitamin E yang direkomendasikan pada ibu hamil adalah sesuai rekomendasi asupan vitamin E pada umur ibu hamil tersebut. Asupan vitamin E pada ibu menyusui 6 bulan pertama dan kedua adalah rekomendasi asupan vitamin E dalam sehari sesuai umur ibu ditambah 4 mcg vitamin E¹. Apabila asupan vitamin E lebih mencapai 1 gram/hari akan berubah sifat menjadi racun di dalam tubuh.

Fungsi lain vitamin E sebagai menjadi antioksidan di dalam tubuh, vitamin E berfungsi juga sebagai pro-oksidan, peran spesifik γ -tocopherol, dan sebagai antisterilitas. Vitamin E sebagai antisterilitas dilakukan penelitiannya oleh Watson EM dalam jurnalnya yang berjudul “*Clinical Experiences With Wheat Germ Oil (Vitamin E)*”. Watson melakukan penelitian dengan melakukan perbandingan pada 4 kelompok perempuan yang diberi minyak embrio gandum. Kelompok pertama merupakan wanita hamil yang sebelumnya mengalami keguguran spontan dua atau lebih sebelum memperoleh pemberian minyak embrio gandum, dengan jumlah 28 wanita atau 28 kasus. Kelompok kedua merupakan wanita hamil yang mengalami sekali keguguran sebelum memperoleh pemberian minyak embrio gandum, dengan jumlah 9 wanita atau 9 kasus. Kelompok ketiga merupakan kasus aborsi, dengan jumlah 15 wanita atau 15 kasus. Kelompok keempat merupakan wanita yang melakukan kunjungan medik karena gagal mengalami kehamilan, dengan jumlah 13 wanita atau 13 kasus. Hasil penelitian tersebut adalah 21 kasus sukses dan 7 kasus gagal pada kelompok pertama, 8 kasus sukses dan 1 kasus gagal pada kelompok kedua, 11 kasus sukses dan 4 kasus gagal pada kelompok ketiga, dan 13 kasus gagal pada kelompok keempat (tidak ada yang sukses atau berhasil). Hasil tersebut menunjukkan bahwa vitamin E dapat mengurangi efek kemandulan, kecuali pada mereka pada kelompok keempat yang mempunyai kasus kemandulan dari awal. Terdapat kemungkinan pada kelompok keempat bahwa adanya ketidakfungsian pada sistem metabolisme reproduksi sehingga pemberian vitamin E tidak membawa pengaruh. Vitamin E juga diuji aktivitasnya melalui uji resorption-gestation dengan pengamatan fetus kelinci normal,

lengkap dengan jaringan plasenta yang tersisa dan masih melekat pada endometrium akibat proses resorpsi. Pengikatan tokokromanol oleh α -tokoferol dan aktivitas vitamin E dalam uji *resorption-gestation* dinyatakan sebagai persentasi α -tokoferol.

Vitamin E sebagai antioksidan vital larut lemak yang dapat melawan radikal bebas di dalam tubuh. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak bermuatan yang memiliki elektron valensi tunggal. Radikal bebas bersifat reaktif dengan waktu hidup yang singkat. Jenis-jenis radikal bebas antara lain anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), radikal peroksil (HOO^{\cdot}), lipid alkoxyl dan radikal peroksil yang berasal dari asam lemak tak jenuh, serta radikal hidroksil (HO^{\cdot}). Radikal peroksil adalah radikal penting yang terlibat dalam peroksidasi lipid dan merupakan indikator yang paling nampak dari beroperasinya radikal bebas pada sistem hayati. Oksigen merupakan sumber radikal bebas yang bersifat meracuni menurut Rebecca Gershman dan Danielo L. Gilbert. Mereka mengatakan bahwa O_2 menyebabkan banyaknya kerusakan hayati akibat pembentukan radikal-radikal oksigen. Teori superoksida Fridovich mengatakan bahwa pembentukan radikal superoksida terjadi secara *in vivo* yang memainkan peranan utama dalam efek meracuni oksigen.

Molekul organik terutama lipid yang bereaksi dengan oksigen membentuk sejumlah radikal turunan oksigen seperti radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$), dimana oksigen bertindak sebagai pro-oksidan dalam reaksi tersebut. Radikal turunan oksigen yang terbentuk menyerang DNA dan makromolekul penyusun membran mitokondria, yang menyebabkan terjadinya kebocoran pada membran. Kerusakan yang terjadi pada DNA mitokondria 16 kali lebih tinggi, dibandingkan dengan DNA inti sel. Sebelum 2.7 milyar tahun lalu bumi belum memiliki oksigen. Oksigen hadir ketika organisme fotosintetik mulai bermunculan. Pada tahun 2.5 – 2.2 yang lalu merupakan titik awal terjadinya transformasi jejaring biokimia sistem hayati. Oksigen mulai memasuki ribuan reaksi metabolik anaerobik dan mengambil alih banyak reaksi, yang membuat oksigen menjadi benih awal dari serangkaian reaksi dalam sistem metabolik aerobik. Penelitian yang dilakukan oleh Jason Raymond dan Daniel Segre mengenai studi bioinformatika jejaring biokimia yang melibatkan oksigen pada 70 genom, 6838 reaksi biokimia, dan 5057 senyawa, ditemukannya bahwa oksigen merupakan molekul yang banyak digunakan dan mengalahkan molekul universal seperti ATP dan NAD^+ .

Adanya 3 tahapan oksidasi makromolekul oleh radikal yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi. Tahap inisiasi merupakan terbentuknya radikal lipid pada atom C bagian tengah (R^{\cdot}) melalui proses abstraksi atom H molekul PUFA yang dilakukan oleh radikal oksidasi yang dihasilkan dari tempat lain seperti dekomposisi hidroksiperooksida ($ROOH$). Tahap propagasi atau perbanyakan radikal merupakan terbentuknya radikal C yang terbentuk pada tahapan pertama yang bereaksi cepat dengan oksigen, yang membentuk radikal peroksil (ROO^{\cdot}). Radikal peroksil merupakan pembawa rantai lemak yang dapat menyerang molekul PUFA yang lain. Tahap terminasi merupakan tahap terus berlangsungnya reaksi perbanyakan radikal bebas PUFA, reaksi tersebut berlangsung melalui reaksi berantai sampai peroksil pembawa rantai lemak bertemu. Pertemuan radikal bebas PUFA dengan peroksil pembawa rantai lemak akan mengakibatkan proses reaksi dengan radikal peroksil yang lain, sehingga membentuk produk tidak yang tidak aktif. Pembentukan radikal peroksil dan propagasi rantai radikal diakibatkan oleh oksidasi lemak tidak

jenuh, dan peranan α - tokoferol membungkam radikal bebas. Pembentukan radikal terutama radikal lipid, terbentuk pada atom C bagian tengah R asam linoleat (18:2) melalui proses abstraksi atom H dan membentuk radikal pentadienal. Reaksi ini merupakan reaksi ireversibel. Antioksidan preventif dapat menggagalkan fase inisiasi oleh aksi antioksidan preventif seperti katalase dan *glutathione peroxidase*, ceruloplasmin. Setelah itu perbanyakkan radikal dengan terbentuknya radikal C pada tahapan pertama, yang kemudian bereaksi cepat dengan oksigen dan membentuk radikal peroksil (ROO°). Radikal pembawa rantai lemak ini dapat menyerang molekul PUFA. Terminasi oleh tokoferol merupakan reaksi perbanyakkan radikals bebas PUFA yang terus berlangsung, reaksi tersebut berlangsung melalui reaksi berantai. Penghambatan reaksi berantai tersebut dapat dilakukan oleh antioksidan pemecah rantai.

Pembungkaman radikal PUFA dilakukan oleh α - tokoferol. α - tokoferol bertindak mematahkan reaksi berantai pembentukan radikal dengan memotong cepat siklus propagasi radikal. α - tokoferol juga dapat mengintersepsi radikal peroksil lebih cepat daripada yang dilakukan oleh PUFA. Reaksi pertama α - tokoferol mendonasi atom hidrogen fenolik ke spesies radikal, dan mengkoversionya menjadi produk hidroperoksida. Radikal tokoferoksil yang terbentuk stabil untuk tidak melanjutkan rantai, namun dihilangkan dari siklus dengan reaksi radikal peroksil yang lain untuk membentuk produk nonaktif. Aktivitas vitamin E dapat didaur kembali oleh vitamin C, hal tersebut dikarenakan oleh efek sinergistik vitamin E dan vitamin C sebagai antioksidan. α - tokoferol merupakan antioksidan yang dapat mematahkan reaksi berantai radikal yang efisien. α - tokoferol bereaksi 200 kali lebih cepat dengan radikal peroksil daripada antioksidan komersial (*butylated hydroxytoluene* / BHT).

Vitamin E berperan juga sebagai pro-oksidan. Fungsi prooksidasi α - tokoferol telah dibuktikan dengan melakukan penelitian pada LDL yang diisolasi dari orang-orang dan pada seorang pasien yang memiliki gangguan gen α -TTP. Reaksi pro-oksidan vitamin E secara in vivo masih harus dibuktikan, namun dalam kehadiran co-antioksidan vitamin E dipastikan tidak dapat berfungsi sebagai pro-oksidan. γ - tokoferol punya peran yang berbeda dari α - tokoferol. γ - tokoferol memiliki kapabilitas sebagai nukleofil kuat untuk memerangkap mutagen elektrofilik di tempat lipofilik. Peroksinitril merupakan spesies penitrasi dan oksidan mutagenik kuat, dibentuk oleh reaksi NO dan O_2^- selama aktivasi fagositosis. Inflamasi kronis yang diimbas oleh fagosit merupakan penyebab utama penyakit kanker dan penyakit degeneratif. Postulat reaksi-reaksi antara Nox dengan α - tokoferol dan γ - tokoferol selama reaksi peroksidasi lipid yang terimbas peroksinitril. Mekanisme reaksi memperhitungkan bahwa α T mempunyai prinsip teroksidasi menjadi α TQ, sedangkan γ T diitrasi menjadi 5-NO₂- γ T atau dioksidasi menjadi orto-kuinnnya. Oksidasi satu-elektron dari tokoferol atau lipid tak jenuh dari peroksinitrit menghasilkan $\cdot\text{NO}_2$, yang kemudian akan bereaksi dengan bentuk resonansi radikal tokoferoksil. Walaupun α T menghambat reaksi nitrosasi, α T membentuk ester nitrit yang reaktif dengan $\cdot\text{NO}_2$. Terbentuknya ester nitrit yang reaktif dengan $\cdot\text{NO}_2$, dapat meningkatkan target nukleofilik nitrosat.

Penyerapan vitamin E di dalam tubuh merupakan langkah awal dalam proses pengangkutan vitamin di dalam tubuh. Penyerapan vitamin E membutuhkan pembentukan micelle dan bantuan dari enzim-enzim pankreas. Mekanisme penyerapan vitamin E di usus melibatkan mekanisme-

mekanisme seluler, biokimia, dan molekuler yang berhubungan dengan homeostasis lipoprotein dan lipid keseluruhan. Transportasi vitamin E di dalam tubuh berlangsung cepat, terjenuhkan, dan bergantung suhu. Penyerapan vitamin E terjadi melalui sekresi kilomikron ke sistem limfa, penyerapan vitamin E bergantung pada ketersediaan asam oleat untuk sintesis trigliserida dan *assembly chylomicron*, proses dimana dapat terhambat oleh inhibitor MTP. Gejala-gejala defisiensi vitamin E dapat hilang setelah diberi vitamin E dosis tinggi pada pasien yang defisien kilomikron. Penyerapan vitamin E diduga terjadi melalui sekresi langsung dari sel epitel ke portal venous circulation pada proses efflux HDL. Mekanisme transport vitamin E bergantung pada HDL yang terjadi di sel-sel Caco. Lintas utama transport vitamin E di dalam tubuh terjadi ketika α -tokoferol dan γ -tokoferol diserap oleh usus halus yang kemudian dibawa oleh kilomikron ke kapiler darah. α -tokoferol dan γ -tokoferol kemudian dibawa ke hati oleh sisa-sisa kilomikron. γ -tokoferol di hati dikatabolisme dan di ekskresi melalui cairan empedu atau urin, sedangkan α -tokoferol dibawa oleh α -TTP dan diangkut VLDL sebagai transportasi di kapiler darah. α -tokoferol kemudian dibawa oleh LDL untuk menuju ke jaringan ekstrahepatik.

Ekspresi dan aktivitas α -tokoferol transfer protein ditemukan pada berbagai jaringan manusia. Mutasi gen ATTP di dalam tubuh menyebabkan penurunan kadar vitamin E di dalam tubuh. Gejala defisiensi vitamin E akibat mutasi ATTP ditandai dengan adanya kemunduran saraf, gejala ini mirip dengan penyakit *Friedreich ataxia*. *Friedreich ataxia* merupakan penyakit genetik autosomal resesif yang mengakibatkan kerusakan sistem saraf. Sumsum tulang belakang menjadi semakin tipis dan sel saraf kehilangan sebagian selubung mielinnya. *Friedreich ataxia* juga didefinisikan sebagai ketidakseimbangan dan inkoordinasi *limb* sewaktu melakukan suatu kegiatan. Gejala *Friedreich ataxia* awalnya terlihat pada masalah keseimbangan dan koordinasi tungkai, bicara cadel, kesulitan menelan, dan mata dapat bergerak tak menentu dari sisi ke sisi atau naik turun. Gejala lainnya adalah tangan gemetar, hilangnya kekuatan pada tungkai, kandung kemih dan usus bermasalah, hilangnya memori, terjadi kecemasan dan depresi.

Daftar Pustaka:

1. PMK RI nomor 28 tahun 2019.

Pertanyaan

1. Bagaimana bisa vitamin E berfungsi sebagai antisterilitas? Bagaimana prosesnya dan proses metabolisme nya dalam fungsi reproduksi?
2. Bagaimana cara tubuh menanggulangi apabila terjadinya mutasi gen yang membuat tubuh tidak dapat menangkal atau menetralkan fungsi O_2 ?
3. Bagaimana sistem lintas utama vitamin E di dalam tubuh berjalan?
4. Bagaimana bisa mutasi gen-gen ATTP mempengaruhi kadar vitamin E di dalam tubuh?
5. Bagaimana cara membedakan individu yang mengalami defisiensi vitamin E biasa dengan individu yang mengalami mutasi gen ATTP?

Ragam Cara Tokotrienol Terlibat Sebagai Antikanker

Tokotrienol dapat terlibat dan berperan sebagai antimutagen atau mencegah terjadinya penyakit degenerasi genetik dalam munculnya atau berkembangnya kanker. γ -tokotrienol dilaporkan dapat menghambat proliferasi sel dan mempercepat apoptosis sel kanker prostat. Hal tersebut terjadi akibat efek anti-poliferasi γ -tokotrienol bertindak melalui pensinyalan NF- κ B, dengan cara γ -tokotrienol menekan aktivitas sinyal prosurvival kanker NF-BB melalui fosforilasi dan akumulasi I κ B α . γ -tokotrienol menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan *pro-caspase* yang dikaitkan dengan regulasi *down* Id1, Id3 (Id inhibitor diferensiasi), EGF-R, ID1 dan ID3. Aktivasi tersebut yang berperan dalam pertumbuhan sel sementara EGF-R, yang terlibat dalam perkembangan dan pengembangan sel kanker.

Dampak γ -tokotrienols pada sel kanker payudara, γ -tokotrienols menginduksi kematian sel apoptosis dengan aktivasi *pro-caspase* yang mengakumulasi sel dalam tahap G1 dan fragmentasi DNA. Kematian sel apoptosis disebabkan akibat penekanan aktivitas gen Id1 dan NF- κ B. γ -tokotrienols memodulasi regulator hulu dari Id1 dan NF- κ B, serta menekan aktivasi gen keluarga reseptor tirosin kinase. Reseptor tirosin kinase merupakan reseptor faktor pertumbuhan epidermal gen pemicu kanker. Pada tahap pertumbuhan kanker, pengobatan kombinasi isomer γ -tokotrienols dan δ -tokotrienol efektif untuk menghambat proliferasi sel kanker serviks HeLa melalui peningkatan ekspresi sitokin-6. Peningkatan ekspresi sitokin-6 juga menurunkan ekspresi cyclin dari D3, p16, dan CDK6 pada jalur pensinyalan siklus sel. Cyclin D3 dan p16 merupakan aktivitas penekan gen CDK6 (pengatur positif siklus sel).

Tokotrienol dapat menghambat pertumbuhan sel ganas melalui induksi apoptosis sel epitel inbreast dan neoplastic SA melalui aktivasi *caspase-8 caspase 3*, lintasan kematian apoptosis yang dimediasi oleh reseptor. Tokotrienol mempunyai dua lintasan kematian reseptor disaat menginduksi apoptosis yaitu lintasan stress mitokondria dan lintasan retikulum endoplasma yang melibatkan komponen PARP atau JNK. Tokotrienol dapat berperan sebagai antiangiogenik yang terlibat dalam penghambatan tumor angiogenesis oleh penghambatan ekspresi VEGF. Penghambatan yang dilakukan oleh tokotrienol terjadi pada tingkat mRNA dan protein oleh isomer γ -tokotrienol. Tokotrienol menghambat sekresi faktor angiogenik dari sel kanker. Tokotrienol dapat menghambat migrasi sel kanker yang keluar dari jaringan awal dan invasi SGC-7901 galur sel adenokarsinoma lambung, yang bertindak mengurangi aktivitas transkripsi matriks metalloproteinase MMP-2 dan MMP-9 dan meningkatkan ekspresi inhibitor jaringan metalloproteinase TIMP-1 dan TIMP-2. Selain itu, tokotrienol juga berinteraksi dengan senyawa-senyawa lain seperti obat anti kanker, senyawa bioaktif, dan senyawa lainnya yang dapat berperan sebagai anti kanker.