

## Jenis Kelamin dan Pengaruhnya terhadap Pemendekan Telomer

M Samsul Mustofa

Department of Biology, Faculty of Medicine, University of YARSI Jakarta

Korespondensi Email : [samsmustofa@yahoo.com](mailto:samsmustofa@yahoo.com)

### Abstrak

Berbagai studi tentang telomer mengindikasikan pemendekan telomer terkait dengan penuaan, dan usia laki-laki lebih pendek dibanding perempuan. Kajian pustaka ini bertujuan mengkaji hubungan jenis kelamin, hormon estrogen dan tingkat stres oksidatif terhadap pemendekan telomer. Telomer adalah struktur DNA *non-coding* untai tunggal tersusun oleh urutan pasangan basa TTAGGG yang berulang. Fungsi telomer adalah menjaga stabilitas dan integritas kromosom agar tidak terjadi penggabungan dengan kromosom lain atau terdegradasi oleh enzim nuklease. DNA telomer disintesis, dan dipelihara oleh telomerase dengan menyalin urutan *RNA template*. Telomerase terdiri dari *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT), *Telomerase RNA Component* (TERC), dan *dyskerin*. Setiap terjadi pembelahan sel, telomer menjadi pendek dan memicu penuaan. Panjang telomer pada bayi normal laki-laki dan perempuan tidak berbeda bermakna. Pada usia tertentu, panjang telomer pada laki-laki lebih cepat memendek yang dipengaruhi faktor mutasi *dyskerin*, hormon estrogen dan peningkatan stres oksidatif. Hormon estrogen berperan sebagai antioksidan, yang berpengaruh terhadap aktivitas telomerase dan pemendekan telomer pada perempuan.

Kata kunci: telomer, estrogen, stres oksidatif, *Dyskerin*

### Abstract

*Various studies on telomeres indicated that the shortening of telomeres was associated with aging, and men's age is shorter than women. This literature study aimed to examine the relationship of sex, estrogen hormone and oxidative stress levels to telomere shortening. Telomeres are the structure of single stranded non-coding DNA composed by repetitive sequence of TTAGGG base pairs. The telomere function is to maintain the stability and integrity of the chromosome in order to avoid merging with other chromosomes or degradation by nuclease. Telomere is synthesized and maintained by telomerase by copying the template RNA sequence. Telomerase is consisted of Telomerase Reverse Transcriptase (TERT), Telomerase RNA Component (TERC), and dyskerin. Everytime cell division occurs, the telomere become short and trigger aging. The telomere length in normal boys and girls is not significantly different. At a certain age, the telomere length in males diminishes faster that is influenced by the mutation factor of dyskerin, estrogen hormone and increased oxidative stress. The estrogen acts as an antioxidant, which affects telomerase activity and the telomere shortening in women.*

Keywords : telomeres , estrogens , oxidative stress , dyskerin

## Pendahuluan

Proses penuaan tergantung pada beberapa faktor, termasuk kerusakan DNA akibat stres oksidatif, faktor lingkungan, usia kronologis, dan faktor risiko, seperti kecelakaan. Dengan mengabaikan kematian traumatis akibat kekerasan dan faktor gaya hidup, laki-laki memiliki usia lebih pendek dibanding perempuan (Eskes dan Haanen, 2007). Hipotesis Hayflick, mengatakan setiap sel memiliki kapasitas pembelahan yang terbatas. Struktur DNA yang diduga berperan penting dalam proses penuaan adalah telomer. Pemendekan telomer telah dikaitkan dengan penuaan namun tidak sepenuhnya jelas apakah proses tersebut mengarah ke penuaan atau merupakan salah satu dari tanda-tanda penuaan. Penelitian lain mengungkapkan ada korelasi positif antara telomer dan usia panjang serta morbiditas pada manusia (Barrett dan Richardson, 2011). Untuk itu perlu ada kajian tentang hubungan jenis kelamin, hormon estrogen dan tingkat stres oksidatif terhadap pemendekan telomer

## Telomer

Telomer adalah struktur DNA *non-coding* yang terdapat di ujung kromosom. Telomere merupakan untai tunggal kaya G, dengan urutan nukleotida (5'-TTAGGG-3')<sub>n</sub>, dikenal sebagai *telomeric sequence* yang mempunyai ukuran panjang antara 5 sampai 15 kilobase (kb). Pada manusia, setiap ujung kromosom mempunyai 1.000 sampai 2.000 *telomeric sequence*. Keseluruhan panjang dari *telomeric sequence* dikenal sebagai *Terminal Restriction Fragment* (TRF) (Borek, 2002; Hiyama dan Hiyama, 2007).

Telomer berfungsi menjaga stabilitas dan integritas kromosom agar tidak terjadi penggabungan dan peleburan dengan

kromosom lain, atau terjadi degradasi oleh nuklease. Telomer berperan penting dalam menentukan banyaknya pembelahan sel yang dapat dilakukan secara normal (Wong dkk., 2008).

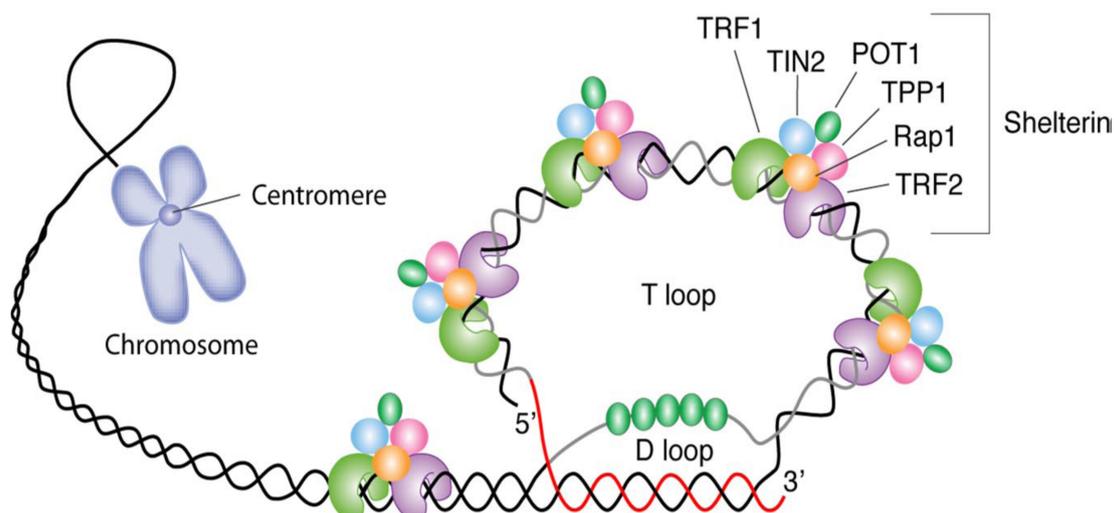
Ujung-G pada tahap *non-mitotic* dari siklus sel, terlindungi oleh *telomere shelterin complex*. Telomer mengikat bagian internal dengan membentuk dua lingkaran (*loop*), *D-loop* dan *t-loop*. *telomere shelterin complex* dirancang untuk melindungi ujung kromosom dan dibentuk oleh protein yang berbeda dengan telomer, seperti *telomeric repeat binding factor 1* (TRF1) dan 2 (TRF2) yang mengikat pada untai ganda DNA telomer. Protein lain yaitu *protein protection of telomeres 1* (Pot1), mengikat langsung ke untai tunggal DNA, dan mengikat ujung 3' *overhang* untuk pembentukan *D-loop*. Protein lain yang terlibat dalam kompleks *shelterin* yang direkrut oleh TRF1 dan TRF2 yaitu *repressor activator protein 1* (Rap1), *TPP1*, dan *TRF1-interacting nuclear factor 2* (TIN2) (Gambar 1). *Shelterin* melindungi untai ganda DNA telomer agar tidak terjadi kerusakan. Adanya kerusakan protein *shelterin* dapat diidentifikasi sebagai untai ganda DNA yang pecah dan selanjutnya memicu kerusakan DNA.

Pemendekan telomer mengakibatkan destabilisasi kromosom dan tidak mempunyai *telomere shelterin complex*, akibatnya *t-loop* tidak dapat dibentuk dan ujung kromosom akan membuka. Hal ini menjadikan untai ganda DNA rusak, dan menyebabkan keadaan selular sangat tidak stabil dan dapat mengakibatkan aktivasi p53 dan menyebabkan penuaan atau apoptosis (Oeseburg dkk., 2010)

Setiap terjadi pembelahan sel telomer memendek antara 30-200 bp dan memicu terjadinya penuaan. Hal ini di dukung penelitian bahwa pada telomer sel somatik dari individu

yang sudah tua memiliki telomer lebih pendek daripada individu yang lebih muda (Cao dkk., 2011). Laju pemendekan telomer berhubungan dengan tingkat stres oksidatif. Semakin tinggi

stres oksidatif pemendekan telomer meningkat secara signifikan dibandingkan dengan normal (Cui dkk., 2012).



Gambar 1. Untai tunggal (ss) *overhang* melipat ke daerah untai ganda dari telomer membentuk telomer pelindung T-loop dan menginvasi untai ganda telomer membentuk D-loop. Telomer dilindungi oleh 6 protein (TRF1, TRF2, TPP1, POT1, TIN2, dan Rap1), secara kolektif dikenal sebagai *shelterin*, yang secara fisik merupakan perisai DNA. TRF1, TRF2, dan TPP1 khusus mengenali dan untuk mengikat ulangan untai ganda TTAGGG; POT1 mengikat untai tunggal telomer, *overhang*, TIN2 dan Rap1 menyelesaikan kompleks *shelterin* (Calado dkk., 2008).

## Telomerase

Telomerase merupakan enzim *reverse transcriptase* yang berfungsi memperpanjang telomer dengan menambahkan urutan nukleotida TTAGGG *telomeric sequence* di ujung kromosom, (Ishikawa, 2000) dan bekerja sebagai suatu *immortalizing enzim*. Telomerase terdiri dari dua subunit yang penting yaitu *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT), suatu subunit katalitik protein, dan *Telomerase RNA Component* (TERC atau TR), (Artandi, 2006) yang digunakan sebagai *template reverse transcriptase* untuk memperpanjang telomer. Mekanisme penambahan telomer dilakukan oleh telomerase dengan cara memecahkan *end-replication problem*, dengan demikian replikasi

secara penuh di ujung kromosom bisa terlaksana (Gambar. 2) (Artandi, 2006). Protein telomerase seperti TEP1, POT1, dan TPP1 berperan penting dalam mempertahankan integritas telomer pada sel normal (Indran dkk., 2010).

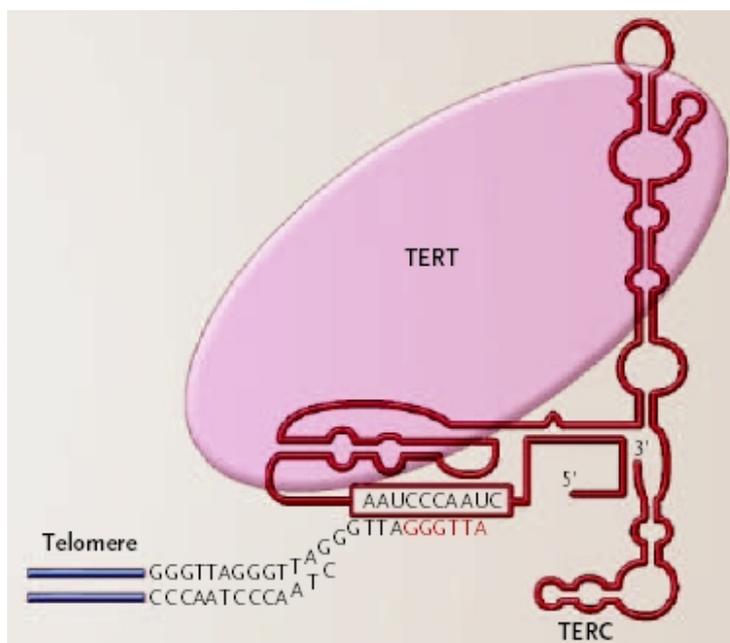
Telomerase berperan dalam mempertahankan telomer dan berhubungan dengan keutuhan atau keabadian (*immortality*) sel kanker, *germ-line cells*, dan *embryonic stem cells*. Aktivitas telomerase dimulai sejak terjadinya konsepsi, tetapi ketika embrio menjadi dewasa aktivitas telomerase menurun dan hal ini terjadi pada semua sel kecuali pada *germ cell* dan *stem cell* (Hiyama dan Hiyama, 2007). Telomerase pada sel somatik hanya ditemukan pada populasi *stem cell* sebagai contoh, pada

kulit, sistem hematopoietik, dan *gut epithelia*. Sel manusia jika dikultur secara *in vitro* dan dideteksi level TERTnya maka protein ini tidak mencukupi untuk memelihara telomer, telomer semakin memendek setiap pembelahan sel, terjadi *cellular senescence* sehingga *sub group* telomer kehilangan kemampuan untuk melindungi ujung kromosom. Sebaliknya apabila ekspresi TERT berlimpah akan memberi kemampuan sel normal untuk berkembang secara tak terbatas menjadi sel kanker (Artandi, 2006). Cui dkk. (2012) menyampaikan, bahwa peningkatan ROS intraseluler menyebabkan hilangnya aktivitas TERT. Selain itu Kuhlow dkk. (2010) menyampaikan bahwa defisiensi telomerase seperti yang ditemukan di TERC pada hewan percobaan menyebabkan penurunan jumlah sel

karena kapasitas regenerasi pankreas terganggu, sehingga toleransi glukosa terganggu menyebabkan sekresi insulin secara *in vivo* berkurang.

### Pemendekan Telomer

Teori *telomere shortening* (pemendekan telomer) menyatakan bahwa pemendekan telomer terjadi setiap pembelahan mitosis (jika telomerase tidak cukup atau tidak ada), yang mengakibatkan terjadinya penuaan. Terjadinya pemendekan DNA telomer yang terus menerus menyebabkan perubahan protein di sekitar telomer, dan hal ini akan menimbulkan perubahan ekspresi gen dari keseluruhan kromosom (Aho dkk., 2005).



Gambar 2. Struktur dan fungsi telomer. Telomerase terdiri dari dua subunit yaitu, *telomerase reverse transcriptase* (TERT) dan *Telomerase RNA Component* (TERC atau TR). Telomerase berfungsi menambahkan *telomeric sequence* di ujung kromosom dengan penulisan urutan secara terbalik pada daerah *template* TERC (di dalam kotak) dari RNA menjadi enam nukleotida DNA (urutan ditunjukkan warna merah). Telomerase dapat melanjutkan perpanjangan telomer melalui suatu mekanisme seperti roda bergigi searah, dengan berulang-kali penguraian (*dissociating*) dari sintesis telomer yang baru, penyetalan kembali, dan menambahkan enam nucleotides yang lain pada waktu yang sama (Artandi, 2006).

Proses sintesis DNA dan pembelahan sel akan selalu menyebabkan terjadi pemendekan telomer yang disebabkan *DNA polymerase* tidak dapat mengkopi satu untai dari untai ganda DNA kromosom sampai selesai. Kejadian ini disebut sebagai *end replication problem* (Hiyama dan Hiyama, 2007). Akibatnya, terjadi *gap* untai tunggal yang dibuat pada setiap akhir dari siklus replikasi. Selanjutnya *exonuclease* memotong untai tunggal *overhang* dan mengakibatkan hilangnya kira-kira 100 bp *telomeric sequence* pada setiap siklus sel (Wong dkk., 2008).

Terjadinya pemendekan telomer yang terus menerus mengakibatkan fungsi telomer sebagai penutup dan pelindung kromosom menghilang. Keadaan ini memungkinkan ujung kromosom saling bersatu dan menghasilkan kromosom disentrik, yang menyebabkan ketidakstabilan pada genom. Sebagai konsekuensi hilangnya integritas genomik akan mengawali hilangnya pengaturan pada tingkat genom selanjutnya mempengaruhi kontrol pertumbuhan dan menghasilkan *tumorigenesis* (Calado dan Young, 2008; Ishikawa, 2000). Fenomena ini tidak dapat diperbaiki selanjutnya sel somatik akan memasuki apoptosis. Semakin banyak sel mati atau masuk *cellular senescence* fungsi organpun semakin menurun (Ishikawa, 2000).

Tingkat pemendekan telomer sangat tergantung pada induksi oksidatif dan keseimbangan oksidan selular (Sampson dkk., 2006). DNA Telomer sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif pada urutan GGG. Susunan urutan 5' guanin GG dan GGG lebih mudah teroksidasi daripada guanin tunggal dalam DNA dan 5' guanin GGG lebih mudah teroksidasi daripada 5' guanin GG (Borek, 2002; Kajimoto dan Kaneto, 2004; Livingstone dan Davis, 2007). Urutan GGG telomer (5'-TTAGGG-3') juga lebih

mudah terjadi kerusakan oksidatif (David dkk., 2011; Grach, 2013).

Studi lain menemukan bahwa radiasi ultraviolet dikombinasikan dengan riboflavin menginduksi pembentukan *8-oxo-7, 8-dihidro-2'-deoxyguanosine* (*8-oxodG*) dalam fragmen DNA dengan urutan telomer yang lebih mengarah ke penampilan kerusakan di daerah guanin urutan GGG (Grach, 2013). Guanin memiliki potensi oksidasi terendah di antara basa DNA, artinya basa asam nukleat tersebut paling mudah teroksidasi oleh  $\bullet\text{OH}$  dan singlet oksigen. Sebagai contoh, interaksi guanin dengan  $\bullet\text{OH}$  pada C8 melalui transfer elektron, membentuk *8-oxoG*. Fenomena ini dikaitkan dengan migrasi kation radikal ke guanin yang memiliki potensi redoks terendah, dengan cara melalui penghentian penangkapan dan pembentukan produk. *8-oxoG* mempunyai potensi redoks paling rendah, selanjutnya teroksidasi menjadi *spiroiminodihydantoin* dan *guanidinohydantoin*. Reduksi ini menghasilkan *2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine* (*FapyG*). Paparan oksidatif pada DNA menghasilkan *8-oxoG* dan produk modifikasi paling melimpah.

Diperkirakan tingkat basa *8-oxoG*, 1-2 per  $10^6$  residu guanin dalam DNA inti dan sekitar 1-3 per  $10^5$  dalam DNA mitokondria. Perkiraan ini menunjukkan bahwa dapat dibentuk hingga 100.000 *8-oxoG* lesi dalam DNA per sel setiap hari (Radak dan Boldogh, 2010).

Jalan utama untuk menghapus lesi oksidatif tersebut adalah melalui perbaikan yaitu dengan jalur *base excision repair* (BER). Secara singkat, *8-oxoguanine DNA Glycosylase* (OGG1) merupakan *glycosylase* utama yang dapat memotong *8-oxodG* dan *me-Fapy* dengan efisien, mulai masuk jalur BER dengan menghapus basa guanin yang rusak, diikuti oleh sayatan, perbaikan sintesis, dan ligasi di jalur

BER untuk menyelesaikan proses perbaikan (David, dkk., 2011). Jika lesi basa tidak diperbaiki, basa ini dapat menimbulkan masalah karena 8-oxodG mengganggu TRF1 dan TRF2 dalam mengikat pada ulangan DNA telomerik, misalnya, TRF2 yang terlibat dalam pembentukan t-loop. (David, dkk., 2011). Penurunan perbaikan 8-oxoG bisa disebabkan oleh kombinasi peristiwa, seperti ketidakseimbangan antara 8-oxoG dan OGG1 karena terkait usia untuk mengimpor atau menargetkan OGG1 masuk ke dalam kompartemen inti dan mitokondria (Radak dan Boldogh, 2010).

### Telomer pada laki-laki lebih pendek

Caruso dkk. (2013) menyampaikan bahwa harapan hidup individu yang lahir antara tahun 2005 dan 2010 di negara Barat adalah 80,4 untuk perempuan dan 73,4 untuk laki-laki. Hal ini sesuai dengan pendapat sebelumnya yang disampaikan oleh Moller (2009), Barrett dan Richardson (2011) perempuan mempunyai umur lebih panjang dibanding laki-laki pada kelompok umur tertentu di hampir setiap populasi dan dibuktikan ada hubungan dengan pemendekan telomer pada laki-laki lebih cepat dari pada perempuan.

Ketidakesetaraan seksual terhadap umur terlihat pada panjang telomer saat bayi dilahirkan. Panjang telomer antara bayi jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak ada perbedaan, tetapi adanya perkembangan bayi dan adanya pengaruh lingkungan, jenis kelamin laki-laki cenderung memiliki telomer yang lebih pendek daripada perempuan, hal ini menunjukkan bahwa telomer pria memendek lebih cepat (Barrett dan Richardson, 2011).

Okuda (2002) telah mengukur panjang telomer dengan cara mengukur panjang rata-rata dari fragmen restriksi terminal (TRF) dari tiga

sumber yaitu sel darah putih, arteri umbilikalis, dan kulit bayi yang diperoleh dari bayi normal laki-laki dan perempuan. Diperoleh data panjang TRF sel darah putih (laki-laki =  $10,95 \pm 0,088$  kb, perempuan =  $11,07 \pm 0,077$  kb,  $t = 1,00$ ,  $p = 0,3$ ) dan sel arteri umbilikalis (laki-laki =  $10,99 \pm 0,078$  kb; perempuan =  $11,02 \pm 0,077$  kb,  $t = 0,29$ ,  $p = 0,8$ ). Hal ini menunjukkan bahwa panjang telomer pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak terjadi perbedaan yang signifikan selama masih dalam lingkungan *intra-uterin*. Selain itu Okuda (2002) juga menyebutkan tidak ada perbedaan signifikan secara statistik panjang TRF antara tiga kelompok etnis. Perbedaan panjang TRF antara laki-laki dan perempuan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya genetik, hormonal dan lingkungan.

### Pengaruh Genetik Dyskeratosis congenita

*Dyskeratosis congenita* (DC) adalah kelainan bawaan langka yang ditandai dengan leukoplakia mukosa, kuku distrofi, dan pigmentasi kulit abnormal. Sebagian besar kasus terjadi pada anak-anak, di samping anomali fisik juga menderita sindrom kegagalan sumsum tulang dan kadang-kadang juga menunjukkan gejala penuaan dini, seperti kelainan gigi, *esophagostenosis*, *alopecia*, dan gangguan paru. Keganasan hematopoietik (misalnya MDS, *Hodgkin* dan leukemia *myelogenous* akut) dan/atau tumor dari saluran pencernaan, nasofaring dan kulit juga telah diamati pada beberapa pasien DC (Ly, 2011). Dalam keluarga DC, kegagalan sumsum tulang mempengaruhi mayoritas pasien pada usia 20 tahun, dan merupakan penyebab utama kematian pada 70% dari kasus yang ditemukan. Penyakit DC diwariskan sesuai dengan hukum Mendel. Pewarisan X-linked dari penyakit DC adalah

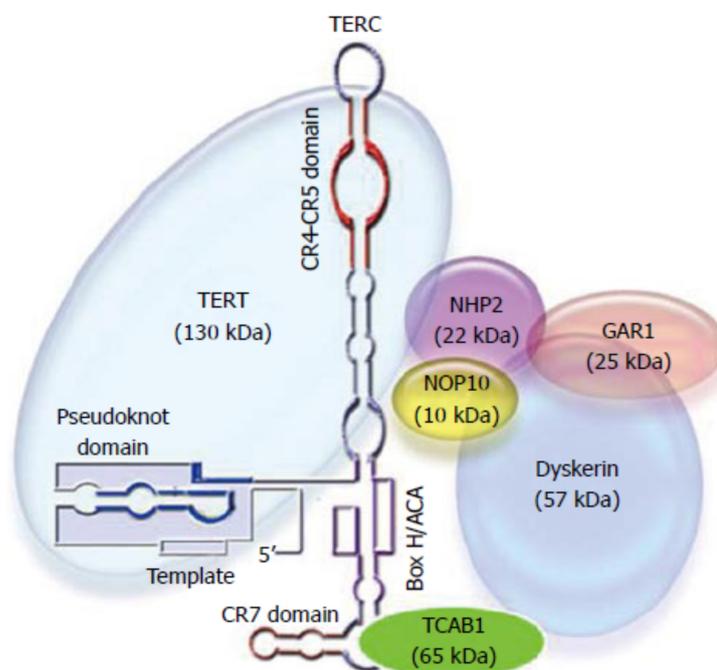
paling umum yaitu setengah dari semua kasus. Mutasi DKC1, yaitu mutasi gen pada kromosom DKC1 Xq28 yang mengkode protein *dyskerin*, mendasari warisan di 50% keluarga X-linked (Parry, 2011).

*Dyskerin* merupakan protein nukleolar yang diperkirakan berfungsi dalam pengolahan RNA ribosom dan biogenesis dari kompleks enzim telomerase (Ly, 2011). Sebagian besar pasien DC terjadi mutasi pada salah satu dari tiga komponen utama kompleks *holoenzyme telomerase*, *dyskerin (DKC)*, *protein hTERT*, dan *hTERC RNA* dan memiliki telomer lebih pendek. Penyakit DC dibedakan menjadi tiga pola warisan: X-linked resesif, autosomal dominan, dan autosomal resesif.

Telomerase manusia terdiri dari protein khusus *reverse transcriptase (hTERT)* dan *RNA template (hTERC)* serta protein *dyskerin*, NOP10, NHP2, GAR1, dan TCAB1 (Ly, 2011).

(Gambar 3). *Dyskerin* adalah sebuah *pseudouridine sintase* yang merupakan komponen kotak H/ACA *ribonucleoprotein* partikel (RNPs) berfungsi dalam *pseudouridylation* dari residu tertentu dalam rRNA dan snRNA. *Dyskerin* berperan dalam pemeliharaan telomer dan penyakit *dyskeratosis congenita*, bertindak sebagai bagian kompleks telomerase yang aktif mencegah telomer menjadi terlalu pendek dan menyebabkan kerusakan DNA yang memicu penuaan sel atau kematian sel.

*Dyskerin* berpartisipasi dalam pemeliharaan integritas telomer. Adanya mutasi *dyskerin* dapat merusak proliferasi sel melalui peningkatan respon kerusakan DNA dan aktivasi p53 sebelum telomer menjadi pendek kritis. Mekanisme yang tepat dimana *dyskerin* mempertahankan integritas telomer tidak jelas (Gu dkk., 2008).



Gambar 3. Komponen utama enzim telomerase terdiri: hTERT, hTERC, *dyskerin*, NOP10, NHP2, GAR1, dan TCAB1. Wilayah fungsional dari hTERC RNA (*template*, *pseudoknot*, CR4-CR5, Box H/ACA, dan CR7). Mutasi di hTERT, hTERC, TCAB1, NOP10 atau *dyskerin* telah terbukti berhubungan dengan penyakit kekurangan sumsum tulang pada manusia yang dikenal sebagai *dyskeratosis congenita* (Ly, 2011).

*Dyskerin* merupakan salah satu dari empat protein yang membentuk suatu kompleks RNA yang mengandung kotak *H/ACA*. *Non-coding* RNA meliputi komponen RNA telomerase, *HTR* (juga disebut sebagai *TERC*), dan *H/ACA RNA nukleolus* (*snoRNAs*). Adanya mutasi *missense* di *DKC1* menyebabkan cacat pada biogenesis dan stabilitas *HTR*. Pasien dengan mutasi *DKC1* dapat memiliki 20 % dari levels *HTR* normal (Parry, 2011).

### Pengaruh Hormonal dan stres oksidatif

Panjang TRF pada bayi laki-laki dan perempuan yang baru dilahirkan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Setelah usia penyesuaian, TRF lebih panjang pada jenis kelamin perempuan dibanding laki-laki. Perbedaan ini berhubungan dengan pengaruh jenis kelamin dan lingkungan ekstra-uterin menyebabkan kecepatan pemendekan telomer yang berbeda. Guan (2007) menyampaikan bahwa kecepatan pemendekan telomer lebih cepat pada perempuan dibanding laki-laki pada usia di atas 50 tahun. Perbedaan pemendekan telomer antara laki-laki dan perempuan diamati pada tingkat pemendekan telomer setelah usia 50 tahun. Pada usia dini, pemendekan telomer lebih cepat pada laki-laki daripada perempuan, tapi setelah usia 50 tahun, kecenderungan terbalik fragmen telomer pada perempuan berkurang lebih cepat. Hal ini menunjukkan penuaan selular perempuan dipercepat pada periode *pasca-menopause*. Pemendekan telomer lebih lambat pada perempuan sebelum 50 tahun merupakan efek dari hormon estrogen, dan pengurangan estrogen dalam periode *pasca-menopause* kemudian akan mengakibatkan pemendekan telomere lebih cepat dari laki-laki.

Pengaruh estrogen terhadap pemendekan telomer di lingkungan ekstra-uterin dapat disampaikan dengan dua cara. Pertama, estrogen dapat merangsang telomerase, mengingat elemen respon estrogen terdapat pada subunit katalitik dari enzim. Kedua, estrogen mengurangi stres oksidatif dan spesies oksigen reaktif (ROS) yang mempercepat laju pemendekan telomer Okuda (2002). Oksidasi oleh ROS dapat menginduksi pemendekan telomer dan penuaan selular. Estrogen menjadi antioksidan yang kuat untuk mengurangi produksi ROS dan menjadi regulator gen antioksidan (Barrett dan Richardson, 2011).

Estrogen langsung mengaktifkan promotor telomerase dan secara tidak langsung juga mempengaruhi perbaikan DNA melalui jalur *p53* dan aktivasi telomerase melalui *phosphoinositol-3-kinase/Akt* dan jalur oksida nitrat. Adanya mekanisme ini menyebabkan perempuan memiliki aktivitas telomerase yang lebih besar dalam beberapa spesies (misalnya tikus). Adanya aktivitas telomerase yang lebih besar pemendekan telomer dihambat sehingga mengakibatkan usia perempuan lebih panjang. Hal ini juga dibuktikan bahwa pengobatan hormon estrogen pengganti pada wanita *pasca-menopause* memiliki telomer leukosit lebih panjang daripada wanita yang tidak diobati (Lindk., 2010).

Perempuan menghasilkan sedikit spesies oksigen reaktif dan metabolisme mereka lebih baik daripada laki-laki karena estrogen (Nawrot, 2004). Menurut Eskes (2007) stres oksidatif terutama spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan oleh mitokondria pada perempuan lebih rendah daripada laki-laki. Mitokondria pada perempuan menghasilkan hidrogen peroksida secara signifikan lebih rendah dari laki-laki dan memiliki tingkat

penurunan superoksida dismutase, mangan glutathion dan glutathion peroksidase yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Produksi ROS dikontrol oleh sistem pertahanan yang mencakup superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase. Ke-seimbangan antara produksi ROS dan anti-oksidan pertahanan menentukan tingkat kerusakan oksidatif selama hidup. Kerusakan oksidatif pada DNA mitokondria empat kali lipat lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh pengaruh estrogen, yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, dismutase superoksida dan glutathion peroksidase.

Keseimbangan antara produksi radikal bebas dan anti-oksidan pertahanan menentukan tingkat *oxidative damage* selama hidup. Estrogen meningkatkan ekspresi enzim antioksidan sehingga perempuan lebih terlindungi terhadap kerusakan oksidatif dan pemendekan telomer lebih lambat, menyebabkan disfungsi endotel, terjadi lebih lambat pada wanita dibandingkan dengan laki-laki (Eskes 2007).

### Simpulan

Proses penuaan berhubungan dengan pemendekan telomer. Mutasi protein DKC1 menyebabkan laki-laki mempunyai telomer lebih pendek. Tingkat pemendekan telomer sangat tergantung pada induksi oksidatif dan keseimbangan oksidan selular. Perempuan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) lebih sedikit dan hormon estrogen lebih banyak dibanding laki-laki. Hormon estrogen berfungsi sebagai antioksidan dapat mencegah kerusakan DNA telomer dan memperlambat pemendekan telomere.

### Daftar Pustaka

- Aho AD, Wagner W and Mahlknecht U. 2005. Stem cells and ageing. The potential of stem cells to overcome age-related deteriorations of the body in regenerative medicine. *EMBO reports* VOL 6, S35 – 38
- Artandi SE. 2006. Telomeres, Telomerase, and Human Disease. *N Engl J Med* 355;12 [www.nejm.org](http://www.nejm.org) september 21, 1195 – 1197
- Barrett ELB and Richardson DS. 2011. Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell* (2011) 10, pp913–921
- Borek C. 2002. Telomere Control & Cellular Aging LE Magazine. Available at <http://www.lef.org/>
- Calado RT., dan Young NS. (2008). Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood*. 2008;111:4446-4455.
- Cao, K., Blair, CD., Faddah, DA., Kieckhaefer, JE., Olive, M. Erdos, MR. Nabel, EG. dan Collins, FS. 2011. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest*. 121(7):2833–2844.
- Caruso C, Accardi G, Virruso C and Candore G. 2013. Sex, gender and immunosenescence: a key to understand the different lifespan between men and women? *Immunity & Ageing* 2013, 10:20
- Cui H, Kong K, dan Zhang H. 2012. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *J Signal Transduct*. Volume 2, Article ID 646354, 1-13
- David B R, Ghosh A, Lu J, Bohr VA, and Liu Y. 2011. Factors that influence telomeric oxidative base damage and repair by DNA glycosylase OGG1 DNA Repair (Amst). 2011 January 2; 10(1): 34–44. doi:10.1016/j.dnarep.2010.09.008

- Eskes T, Haanen C. 2007. Why do women live longer than men?. *Reproductive Biology* 133 (2007) 126–133
- Grach A. 2013. Telomere Shortening Mechanisms in The Mechanisms of DNA Replication. Chapter 18. Published by InTech. Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia Copyright © 2013 InTech
- Gu BW, Bessler M, dan Mason PJ. 2008. A pathogenic dyskerin mutation impairs proliferation and activates a DNA damage response independent of telomere length in mice. *PNAS* \_ July 22, 2008 \_ vol. 105 \_ no. 29 \_ 10173–10178
- Guan JZ, Maeda T, Sugano M, Oyama J, Higuchi Y, Makino N. 2007. Change in the telomere length distribution with age in the Japanese population *Mol Cell Biochem* (2007) 304:353–360
- Hiyama E and Hiyama K. 2007. Telomere and telomerase in stem cells. *Brit J Cancer* (2007) 96, 1020 – 1024.
- Indran IR., Hande MP., dan Pervaiz S. 2010. hTERT Overexpression Alleviates Intracellular ROS Production, Improves Mitochondrial Function, and Inhibits ROS-Mediated Apoptosis in Cancer Cells. *Cancer Res*; 71(1); 266–76.
- Ishikawa F. 2000. Aging clock: the watchmaker's masterpiece. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 57, 698–704
- Kajimoto Y dan Kaneto H. (2004). Role of oxidative stress in pancreatic -cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1011, 168–176.
- Kuhlow D., Florian F., von Figura G., Weimer S., Schulz N., Petzke KJ., Zarse K., Pfeiffer AFH., Rudolph KL., Ristow M. 2010. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging*, October 2010, Vol 2 No 10. www.impactaging.com
- Lin Y dan Sun Z. 2010. Current views on type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2010; 204(1): 1-11.
- Livingstone C, Davis J. 2007. Targeting therapeutics against glutathione depletion in diabetes and its complications. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7:258–65
- Ly H. 2011. Telomere dynamics in induced pluripotent stem cells: Potentials for human disease modeling. *World J Stem Cells* 2011 October 26; 3(10): 89-95
- Möller P, Mayer S, Mattfeldt T, Müller K, Wiegand P, and Brüderlein S. 2009. Sex related differences in length and erosion dynamics of human telomeres favor females. *AGING*, August 2009, Vol. 1 No 8
- Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A. 2004. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 2004; 363: 507–10
- Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. 2010. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* (2010) 459:259–26
- Okuda K, Bardeguet A, Gardner JP, Rodriguez P, Ganesh V, Kimura MY, Skurnick J, Awad G, and Aviv A. 2002. Telomere Length in the Newborn (*Pediatr Res* 52: 377–381, 2002)
- Parry EM, Alder JK, Lee SS, Phillips III JA, Loyd JE, Duggal P, Armanios M. 2011. Decreased dyskerin levels as a mechanism of telomere shortening in X-linked dyskeratosis congenita *J Med Genet* 2011;48:327e333. doi:10.1136/jmg.2010.085100
- Radak Z and Boldogh I. 2010. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine: Links to gene expression, aging, and defense against oxidative

- stress. *Free Radical Biology & Medicine* 49 (2010) 587–596
- Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. 2006. Monocyte Telomere Shortening and Oxidative DNA Damage in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29:283–289
- Wong LSM, de Boer RA, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, van der Harst P. 2008. Telomere biology in heart failure. *Eur J Heart Failure* 10 (2008) 1049–1056.