

TESIS

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT GANGGUAN KOGNITIF PADA LANJUT USIA
DI POS PEMBINAAN TERPADU MAKASSAR**

***CORRELATION OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH THE
DEGREE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY
AT INTEGRATED COACHING POST MAKASSAR***

Disusun dan diajukan oleh

**R. DWI HENDRADIANKO
C015171001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT GANGGUAN KOGNITIF PADA LANJUT USIA
DI POS PEMBINAAN TERPADU MAKASSAR**

***CORRELATION OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH THE
DEGREE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY
AT INTEGRATED COACHING POST MAKASSAR***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

R. DWI HENDRADIANKO

C015171001

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN DERAJAT GANGGUAN KOGNITIF PADA LANJUT USIA DI POS PEMBINAAN TERPADU MAKASSAR

CORRELATION OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH THE DEGREE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY AT INTEGRATED COACHING POST MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh :

R.DWI HENDRADIANKO

Nomor Pokok : C015171001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 23 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger
NIP. 197408172002121002

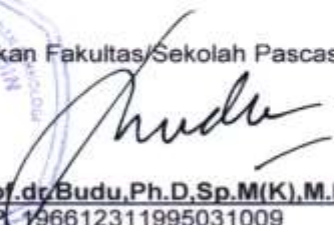
Pembimbing Pendamping


dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger
NIP. 196504121987031002

Ketua Program Studi


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : R. Dwi Hendradianko

No.Stambuk : C015171001

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Derajat Gangguan Kognitif pada Lanjut Usia di Pos Pembinaan Terpadu Makassar” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,

A 10,000 Rupiah revenue stamp (Meterai Tempel) with a signature over it. The stamp is yellow and green, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METERAI TEMPEL', and '45CBCAJX577698076'.

R. Dwi Hendradianko

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi

nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, KP, SpP (K) dan Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua dan mantan ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Agus Sudarso, Sp.PD, KGer** selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini.
8. **dr. Wasis Udaya, Sp.PD, KGer** selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM; dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, K-IC dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**
12. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Kondosapata Mamasa atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yuyu, dan Pak Aca**, pegawai TK-PPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman **Angkatan Juli 2017**. Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian untuk saya selama menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

16. Kepada istri saya, **drg. Nur Cecilia Herdianti, Sp.Pros** yang telah setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, kedua orang tua dan kedua mertua saya yang selalu mendoakan dan mendukung saya, kedua anak saya **Brianna Aisya Nur Dianko** dan **Zevanya Ayura Nur Dianko**, serta seluruh keluarga besar yang telah dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

R. Dwi Hendradianko

ABSTRAK

R. Dwi Hendradianko: Hubungan Kadar Vitamin D Serum Dengan Derajat Gangguan Kognitif Pada Lanjut Usia Di Pos Pembinaan Terpadu Makassar (dibimbing oleh Agus Sudarso dan Wasis Udaya)

Latar belakang: Populasi lanjut usia di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahun. Proses penuaan yang dialami oleh lanjut usia cenderung menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Fungsi kognitif dipengaruhi oleh berbagai macam faktor. Salah satu zat gizi mikro yang terkait dengan fungsi kognitif yaitu vitamin D. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat gangguan kognitif pada lanjut usia di Pos pembinaan terpadu.

Metode: Penelitian *cross-sectional* ini dilakukan di Posbindu Makassar dengan melibatkan 107 subjek dari bulan Maret-Juni 2021. Analisa data menggunakan SPSS versi 25. Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan penilaian MoCA. Uji statistik menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*, dan *Kruskal-Wallis test* (signifikan bila nilai $p < 0,05$).

Hasil: Kadar vitamin D serum paling banyak pada kondisi insufisiensi (52,3%) dan status fungsi kognitif paling banyak pada gangguan kognitif ringan (56,1%). Kadar vitamin D serum ditemukan signifikan paling rendah pada gangguan kognitif sedang dan paling tinggi pada yang normal, baik pada laki-laki maupun pada perempuan ($p=0,000$); pada kelompok usia 60-69 tahun maupun ≥ 70 tahun ($p=0,000$); dan pada jumlah komorbid 0-1 ($p=0,000$), 2-3 ($p=0,000$), dan >3 ($p=0,003$). Berdasarkan analisis terdapat hubungan signifikan antara kadar vitamin D serum dengan derajat gangguan kognitif ($p < 0,001$).

Kesimpulan: Pada lansia ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D serum dengan derajat kognitif di Pos pembinaan terpadu.

Kata Kunci: Vitamin D, Gangguan kognitif, Lansia, MoCA

ABSTRACT

R. Dwi Hendradianko: Correlation of Serum Vitamin D Levels and The Degree of Cognitive Impairment in Elderly at Integrated Coaching Post Makassar (Supervised by Agus Sudarso and Wasis Udaya)

Background: The population of elderly in Indonesia is increasing every year. The aging process experienced by the elderly can cause a decline in cognitive function. Cognitive function is influenced by various factors. One of the micronutrients associated with cognitive function is vitamin D. This study aims to determine the correlation between serum vitamin D levels and the degree of cognitive impairment in the elderly at Posbindu.

Methods: This cross-sectional study was conducted at Posbindu Makassar involved 107 subjects from March-June 2021. Cognitive impairment was determined by the MoCA instrument. Data were analyzed using SPSS version 25. Statistical tests using the Kolmogorov-Smirnov, and Kruskal-Wallis test (significant if p value <0.05).

Results: The most common serum vitamin D level in elderly was insufficiency (52.3%), and the most common cognitive function status was mild cognitive impairment (56.1%). Serum vitamin D levels were significantly lower in moderate cognitive impairment and highest in normal, both in men and women (p=0.000); in the age group 60-69 years and 70 years (p=0.000); and in the number of comorbidities 0-1 (p=0.000), 2-3 (p=0.000), and >3 (p=0.003). The analysis showed a significant correlation between serum vitamin D levels and the degree of cognitive impairment (p<0.001).

Conclusion: There was a significant correlation between serum vitamin D levels and the degree of elderly cognitive impairment at Posbindu.

Keywords: Vitamin D, Cognitive Impairment, Elderly, MoCA

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Bidang Penelitian	3
1.4.2 Bidang Pendidikan	4
1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Proses Penuaan.....	5
2.2 Perubahan Kognitif Akibat Aging Pada Lansia.....	5
2.3 Fungsi Kognitif	6
2.3.1 Definisi.....	6
2.3.2 Uraian Fungsional Fungsi Kognitif.....	7
2.3.3 Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Kognitif.....	10
2.3.4 Penilaian Status Kognitif.....	12
2.4 Vitamin D.....	14
2.4.1 Definisi.....	14
2.4.2 Metabolisme Vitamin D.....	14
2.4.3 Fungsi Vitamin D.....	17
2.4.4 Pengukuran Vitamin D.....	17
2.5 Hubungan Vitamin D dengan Gangguan Fungsi Kognitif Pada Lansia	19

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	23
3.1. Kerangka Teori.....	23
3.2. Kerangka Konsep	24
3.3. Variabel Penelitian	24
3.4. Hipotesis Penelitian.....	24
BAB IV METODE PENELITIAN	25
4.1. Desain Penelitian.....	25
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	25
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	25
4.4. Jumlah Sampel Penelitian	26
4.5. Metode Pengumpulan Sampel.....	27
4.6. Prosedur Kerja.....	27
4.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	28
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	28
4.9. Pengolahan dan Analisis Data.....	30
4.10. Alur Penelitian	30
BAB V HASIL PENELITIAN.....	30
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	30
5.2. Hubungan Kadar Vitamin D dengan Status Fungsi Kognitif.....	32
5.3. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Jenis Kelamin.....	33
5.4. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Usia.....	34
5.5. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Jumlah Komorbid.....	35
BAB VI PEMBAHASAN.....	37
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	37
6.2. Hubungan Kadar Vitamin D dengan Status Fungsi Kognitif.....	39
6.3. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Jenis Kelamin.....	43
6.4. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Usia ..	44
6.5. Gambaran Kadar Vitamin D pada status Fungsi kognitif Menurut Jumlah Komorbid	45

BAB VII PENUTUP	46
7.1. Ringkasan.....	46
7.2. Kesimpulan	46
7.2. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	51

DAFTAR SINGKATAN

Lansia	Lanjut usia
Risikesdas	Riset kesehatan dasar
Posbindu	Pos Pembinaan Terpadu
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
25(OH)D	25-hidroksi-vitamin D
DNA	<i>Deoxynucleocid Acid</i>
UV	Ultraviolet
7 DHC	<i>7-dehydrocholesterol</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
1,25(OH)2D	1,25-hidroksi-vitamin D
BMI	body mass index
MMSE	Mini Mental Status Examination
MoCa-Ina	Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia
ROS	<i>reactive oxygen spec</i>
Ca ²⁺	<i>calcium</i>
IL6	<i>Interleukin 6</i>
TNF α	tumor necrosis factor α
NO	<i>Nitrit oxide</i>
SSP	Susunan Saraf Pusat
NK	Natural Killer
OH ⁻	radikal hidroksil
O ²⁻	superoksida
SD	Sekolah Dasar
SLTP	Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama
SLTA	Sekolah Lanjutan Tingkat Atas
PT	Perguruan Tinggi

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur kimia dan produksi vitamin D ₃	14
Gambar 2.2 Skema proses sintesis vitamin D	16
Gambar 2.3 fungsi vitamin D dalam control stress oksidatif	20
Gambar 5.1 Hubungan Kadar vitamin D Serum dengan status Fungsi kognitif	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perubahan Pada Sistem Saraf yang Berhubungan Dengan Usia.....	6
Tabel 2.2 Kadar Vitamin D yang Disarankan.....	19
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	30
Tabel 5.2 Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Status Fungsi Kognitif	32
Tabel 5.3 Gambaran Kadar Vitamin D Serum pada Status Fungsi Kognitif menurut Jenis Kelamin.....	34
Tabel 5.4 Gambaran Kadar Vitamin D Serum pada Status Fungsi Kognitif menurut Usia.....	35
Tabel 5.5 Gambaran Kadar Vitamin D Serum pada Status Fungsi Kognitif menurut Jumlah Komorbid.....	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Populasi penduduk lanjut usia (lansia) di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahunnya. Menurut Badan Pusat Statistik (2019), persentase lansia di Indonesia meningkat sekitar dua kali lipat dalam waktu lima dekade (1971-2019), yakni menjadi 9,6% (25 juta orang).¹ Dengan adanya peningkatan jumlah lansia akibat peningkatan angka harapan hidup tersebut, maka akan terdapat populasi lansia dalam jumlah yang besar dengan resiko tinggi untuk mengalami gangguan kognitif.²

Proses penuaan yang dialami oleh lansia juga cenderung menyebabkan penurunan dari fungsi kognitif. Fungsi kognitif diketahui mengacu pada berbagai proses mental, seperti : konsentrasi, atensi, belajar dan mengingat, fungsi bahasa, serta perencanaan tindakan dan penetapan tujuan.³ Fungsi kognitif juga merupakan dimensi penting dari kualitas hidup lansia dan berkaitan dengan kehidupan sehari-hari untuk membantu keseluruhan kesejahteraan selama hidupnya. Kemunduran fungsi kognitif dapat berupa, antara lain yaitu: menjadi mudah melupakan sesuatu, gangguan kognitif ringan (*Mild Cognitive Impairment* atau MCI) hingga demensia, yang merupakan bentuk klinis yang paling berat.⁴

Fungsi kognitif seseorang dipengaruhi oleh berbagai macam faktor atau multifaktorial. Asupan zat gizi merupakan salah satu faktor yang sangat penting dalam menurunkan berbagai risiko terkait dengan proses penuaan dan penurunan

fungsi kognitif, serta meningkatkan kesehatan lansia. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa asupan zat gizi mikro yang cukup akan membantu memelihara kemampuan fungsi kognitif pada lansia. Lansia dengan asupan zat gizi atau nutrisi yang tidak adekuat memiliki skor lebih rendah dari rata-rata pada tes fungsi kognitifnya.⁵

Salah satu zat gizi mikro yang terkait dengan fungsi kognitif yaitu vitamin D. Vitamin D berperan dalam pembentukan dan fungsi dari sel-sel saraf, serta sebagai *neuroprotection*. Serum 25-hidroksi-vitamin D / 25(OH)D merupakan *marker* yang stabil untuk melihat status vitamin D dan sering dikaitkan dengan fungsi kognitif seseorang.^{6,7}

Saat ini telah terdapat beberapa penelitian terkait vitamin D dan fungsi kognitif. Penelitian yang dilakukan Llewellyn dkk, di Amerika menemukan bahwa subyek lansia dengan kadar serum 25-hidroksi-vitamin D yang rendah memiliki resiko mengalami penurunan kognitif yang lebih tinggi.⁸ Penelitian oleh McGrath dkk, di Amerika menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi antara defisiensi vitamin D dengan gangguan kognitif.⁹ Meskipun vitamin D berdampak pada kualitas hidup lansia terutama fungsi kognitif, namun penilaian Vitamin D masih belum menjadi pemeriksaan rutin di Indonesia sehingga data mengenai kadar vitamin D serum pada lansia khususnya di Makassar masih sangat terbatas. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk meneliti kadar vitamin D serum dalam berbagai tingkat fungsi kognitif pada lansia di posbindu.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat gangguan kognitif pada lansia di posbindu?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat gangguan kognitif pada lansia di posbindu

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar vitamin D serum pada derajat fungsi kognitif menurut jenis kelamin
2. Mengetahui kadar vitamin D serum pada derajat fungsi kognitif menurut usia
3. Mengetahui kadar vitamin D serum pada derajat fungsi kognitif menurut jumlah komorbid

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Penelitian

Mengetahui dinamika serum 25-hidroksi-vitamin D sebagai salah satu factor yang dapat mempengaruhi kejadian gangguan fungsi kognitif lanjut usia agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Bidang Pendidikan

Sebagai sarana pendidikan dalam proses melakukan penelitian, melatih cara berpikir analitik sistematis, serta meningkatkan wawasan pengetahuan tentang salah satu faktor yang mempengaruhi keluaran fungsi kognitif pada lansia yaitu serum 25-hidroksi-vitamin D.

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan masukan dalam memberikan pelayanan kesehatan dengan mengetahui kadar serum 25-hidroksi-vitamin D yang dapat mempengaruhi keluaran fungsi kognitif pada lanjut usia yaitu mencegah terjadinya kecacatan yang lebih berat dengan memberikan tatalaksana yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Proses Penuaan

Proses penuaan adalah suatu proses yang mengubah seorang dewasa sehat menjadi *frail* dengan berkurangnya sebagian besar cadangan sistem fisiologis dan meningkatnya kerentanan terhadap berbagai penyakit dan kematian. Penuaan merupakan proses alamiah yang terjadi terus menerus dan dimulai sejak manusia dilahirkan.¹⁰

Proses penuaan berkaitan dengan resiko terjadinya defisiensi vitamin D, karena kemampuan tubuh untuk mensintesis vitamin D dari sinar matahari menurun, aktivasi vitamin D di ginjal yang menurun, dan aktivitas di luar ruangan yang rendah.¹¹

2.2 Perubahan Kognitif Akibat *Aging* Pada Lansia

Penurunan fungsi kognitif terkait penuaan ditunjukkan dalam penurunan kecepatan, memori jangka pendek, memori kerja dan memori jangka panjang. Perubahan ini juga dihubungkan dengan perubahan pada struktur dan fungsi otak. Perubahan post mortem pada otak lanjut usia, meliputi volume dan berat otak yang berkurang, pembesaran ventrikel dan pelebaran sulkus, hilangnya sel-sel saraf di neokorteks, hipokampus dan serebelum, morfologi otak yang mengecil, menurunnya densitas sinaps, kerusakan mitokondria dan penurunan kemampuan perbaikan DNA. Terjadinya hiperintensitas substansia alba, yang bukan hanya di

lobus frontalis, tapi juga dapat menyebar hingga daerah posterior, akibat perfusi serebral yang berkurang.¹¹

Tabel 2.1. Perubahan Pada Sistem Saraf yang Berhubungan Dengan Usia ¹²

Perubahan	Efek
1. Kehilangan neuron Penurunan berat otak (sekitar 20% pada usia 85)	Atrofi otak saat dilakukan <i>scan</i> otak (meskipun ini tidak berkorelasi baik dengan fungsi kognitif)
2. Beberapa neuron menjadi demyelinasi dan memperlambat kecepatan konduksi saraf dan waktu yang dibutuhkan untuk pulih sebelum mengirimkan impuls berikutnya	Berkurang atau hilangnya refleks yang memiliki saluran saraf yang panjang dan kehilangan sensori minor
3. Sistem neurotransmitter berubah, seperti : reseptor kolinergik menurun	Peningkatan kerentanan terhadap beberapa obat neuromodulasi
4. Peningkatan frekuensi perubahan gambaran putih pada periventrikular yang terlihat pada <i>cerebral imaging</i>	Mungkin bukan temuan normal. Signifikansi tidak jelas — dianggap mewakili penyakit pembuluh darah kecil, tetapi korelasi post-mortem yang buruk

2.3 Fungsi Kognitif

2.3.1 Definisi

Fungsi kognitif berasal dari istilah kognisi yang mengacu pada proses mental yang mendasari bagaimana seseorang mengartikan, mengingat, berbicara, berpikir, membuat keputusan dan memecahkan masalah.¹³

2.3.2 Uraian Fungsional Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif terdiri dari :¹⁴

a. Atensi

Atensi adalah kemampuan untuk bereaksi atau memperhatikan satu stimulus dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan aktivitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi merupakan kemampuan untuk mempertahankan atensi dalam periode yang lebih lama. Gangguan atensi dan konsentrasi akan mempengaruhi fungsi kognitif lain seperti memori, bahasa dan fungsi eksekutif.

b. Bahasa

Bahasa merupakan perangkat dasar komunikasi dan modalitas dasar yang membangun kemampuan fungsi kognitif. Jika terdapat gangguan bahasa, pemeriksaan kognitif seperti memori verbal dan fungsi eksekutif akan mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan. Fungsi bahasa meliputi 3 parameter, yaitu :

-Kelancaran

Kelancaran mengacu pada kemampuan untuk menghasilkan kalimat dengan panjang, ritme dan melodi yang normal. Metode yang dapat membantu menilai kelancaran pasien adalah dengan meminta pasien menulis atau berbicara secara spontan.

-Pemahaman

Pemahaman mengacu pada kemampuan untuk memahami suatu perkataan atau perintah, dibuktikan dengan kemampuan seseorang untuk melakukan perintah tersebut.

-Penamaan

Merujuk pada kemampuan seseorang untuk menamai suatu objek beserta bagian-bagiannya.

Gangguan bahasa sering terlihat pada lesi otak fokal maupun difus, sehingga merupakan gejala patognomonik disfungsi otak. Penting bagi klinisi untuk mengenal gangguan bahasa karena hubungan yang spesifik antara sindrom afasia dengan lesi neuroanatomi.

c. Memori

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan dan penyandian informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat. Semua hal yang berpengaruh dalam ketiga proses tersebut akan mempengaruhi fungsi memori. Fungsi memori dibagi dalam tiga tingkatan bergantung pada lamanya rentang waktu antara stimulus dengan *recall*, yaitu :

- Memori segera (*immediate memory*), rentang waktu antara stimulus dengan recall hanya beberapa detik. Disini hanya dibutuhkan pemusatan perhatian untuk mengingat (*attention*)
- Memori baru (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu beberapa menit, jam, bulan bahkan tahun.

- Memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seusia hidup.

Gangguan memori merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan pasien. Hampir semua pasien demensia menunjukkan masalah memori pada awal perjalanan penyakitnya. Tidak semua gangguan memori merupakan gangguan organik. Pasien depresi dan ansietas sering mengalami kesulitan memori. Istilah amnesia psikogenik jika amnesia hanya pada satu periode tertentu, dan pada pemeriksaan tidak dijumpai defek pada memori baru.

d. Visuospasial

Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar (contoh : lingkaran, kubus) dan menyusun balok-balok. Semua lobus berperan dalam kemampuan konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan. Menggambar jam sering digunakan untuk skrining kemampuan visuospasial dan fungsi eksekutif dimana berkaitan dengan gangguan di lobus frontal dan parietal.

e. Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dari otak dapat didefinisikan sebagai suatu proses kompleks seseorang dalam memecahkan masalah / persoalan baru. Proses ini meliputi kesadaran akan keberadaan suatu masalah, mengevaluasinya, menganalisa serta memecahkan / mencari jalan keluar suatu persoalan.

2.3.3 Faktor Risiko Terjadinya Gangguan Kognitif

Beberapa penyakit atau kelainan pada otak maupun sistemik dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif antara lain: ¹⁵

1. Usia

Dengan meningkatnya usia, dapat terjadi perubahan fungsi kognitif yang sesuai dengan perubahan neurokimiaawi dan morfologi (proses degeneratif).

2. Pendidikan

Banyak studi menunjukkan bahwa berpendidikan beresiko lebih rendah menderita gangguan kognitif. Tingkat fungsi intelektual premorbid mempengaruhi kemungkinan perbaikan fungsi kognitif dan respon terhadap rehabilitasi.

3. Genetik

Termasuk faktor genetik adalah faktor bawaan, jenis kelamin, dan ras. Penyakit genetik yang berhubungan dengan gangguan kognitif diantaranya Huntington, Alzheimer, Pick, dan sindrom Down.

4. Cedera kepala

Cedera kepala dapat mengakibatkan perubahan kognitif. Gangguan kognitif yang dapat timbul pada cedera kepala antara lain amnesia anterograd dan retrograd, fungsi memori, gangguan kemampuan konstruksi, fungsi bahasa, persepsi, kemampuan motorik dan psikiatrik.

5. Obat-obat toksik

Beberapa zat toksik dapat mengakibatkan gangguan fungsi kognitif antara lain: karbon monoksida, logam berat, alkohol, obat-obatan (seperti kokain, mariyuana, halusinogen, amfetamin).

6. Stres

Selain reaksi emosional, pasien seringkali menunjukkan gangguan kognitif yang cukup berat jika berhadapan dengan stressor. Berdasarkan penelitian didapatkan volume hipokampus lebih kecil pada pasien dengan kondisi stres.

Faktor yang mempengaruhi gangguan kognitif, yang telah diidentifikasi sejauh ini antara lain termasuk usia, masa pendidikan, jenis kelamin, faktor *healthy life* seperti kebiasaan minum alkohol dan merokok, depresi, faktor sosial seperti aktivitas sosial dan pekerjaan, riwayat penyakit, status gizi dan body mass index (BMI). Akan tetapi, beberapa faktor seperti usia, pendidikan, dan depresi dilaporkan konsisten menjadi faktor resiko gangguan kognitif. Penurunan fungsi kognitif merupakan proses berkelanjutan dari fungsi kognitif normal hingga menjadi *mild cognitive impairment* (MCI) dan demensia. Identifikasi dan pengelolaan faktor-faktor seperti karakteristik demografis, penyakit komorbid dan kebiasaan hidup sehat mungkin berpengaruh terhadap pencegahan gangguan kognitif.¹⁶

2.3.4 Penilaian Status Kognitif

Dalam melakukan penilaian gangguan kognitif terdapat beberapa Instrumen antara lain:

1. Mini Mental Status Examination (MMSE) ¹⁷

Pemeriksaan MMSE meliputi penilaian atensi, bahasa, memori dan visuospasial. Keuntungan MMSE adalah waktu yang dibutuhkan cepat (5-10 menit) dan mudah dikerjakan serta dapat digunakan untuk monitor perubahan dan perkembangan fungsi kognitif. Dalam pemeriksaan MMSE terdapat komponen orientasi, registrasi, atensi, kalkulasi, *recall* / mengingat kembali, bahasa dan visuokonstruksi. Sedangkan penilaiannya terdiri dari beberapa hal: penilaian orientasi (misalnya tahun berapa sekarang?), memori segera dan tertunda dari 3 kata (misalnya: apel, meja, dan mata uang), penamaan (misal pensil, televisi), pengulangan ungkapan, kemampuan mengikuti perintah sederhana, menulis, fungsi visuospasial, dan atensi. Skor MMSE normal 24-30, bila didapatkan skor 18-23 diagnosis gangguan fungsi kognitif ringan, skor kurang dari 18 didiagnosis gangguan fungsi kognitif berat. Namun pada subjek berpendidikan bila skor MMSE ≤ 27 dapat dicurigai gangguan fungsi kognitif.

2. Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia (MoCA-Ina)

Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia terdiri dari 30 poin yang akan diujikan dengan menilai beberapa domain kognitif, yaitu :¹⁸

- a. Fungsi eksekutif : dinilai dengan *trail-making B* (1 poin), *phonemic fluency test* (1 poin), dan *two item verbal abstraction* (1 poin).

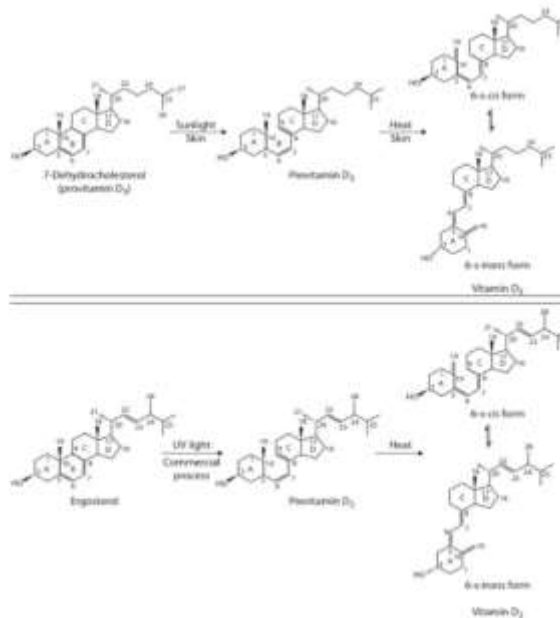
- b. Visuospasial : dinilai dengan *clock drawing test* (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin)
- c. Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
- d. *Delayed recall*: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
- e. Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *forward digit span* and *backward digit span* (masing-masing 1 poin)
- f. Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
- g. Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

Total poin adalah 30, dengan poin >25 normal, poin 18-25 adalah gangguan fungsi kognitif ringan, poin 10-17 adalah gangguan fungsi kognitif sedang, dan poin kurang dari 10 adalah gangguan fungsi kognitif berat. Untuk subjek yang menjalani pendidikan selama ≤ 12 tahun (tamat SD-tamat SMA) ditambahkan 1 poin bila total poin <30. Sesuai penelitian yang dilakukan oleh Nasreddin, dkk, tes MoCA-Ina dengan *cut of point* 26 mendapatkan hasil sensitivitas yang baik dimana MoCA-Ina 90% lebih tinggi dibandingkan MMSE yang hanya 18%, sedangkan spesifitas test MoCA-Ina adalah sebesar 87% untuk mendeteksi *Mild Cognitive Impairment (MCI)*. Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia sangat tinggi sensitivitas dan spesivitasnya untuk mengukur MCI dan hanya membutuhkan waktu yang singkat, yaitu sekitar 10 menit.¹⁵

2.4 Vitamin D

2.4.1 Definisi

Vitamin D merupakan kelompok senyawa yang larut dalam lemak dan pertama kali dikenal karena memiliki fungsi *anti-rachitic*. Bentuk utama vitamin D yang berkaitan dengan kesehatan manusia adalah vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D2 berasal dari tanaman, sedangkan vitamin D3 dibuat dari prekursor *7-dehydrocholesterol* pada kulit manusia ketika terkena radiasi ultraviolet (UV) di bawah sinar matahari.¹⁹



Gambar 2.1 Struktur kimia dan produksi vitamin D₃ dan vitamin D₂ dari prekursornya¹⁹

2.4.2 Metabolisme Vitamin D

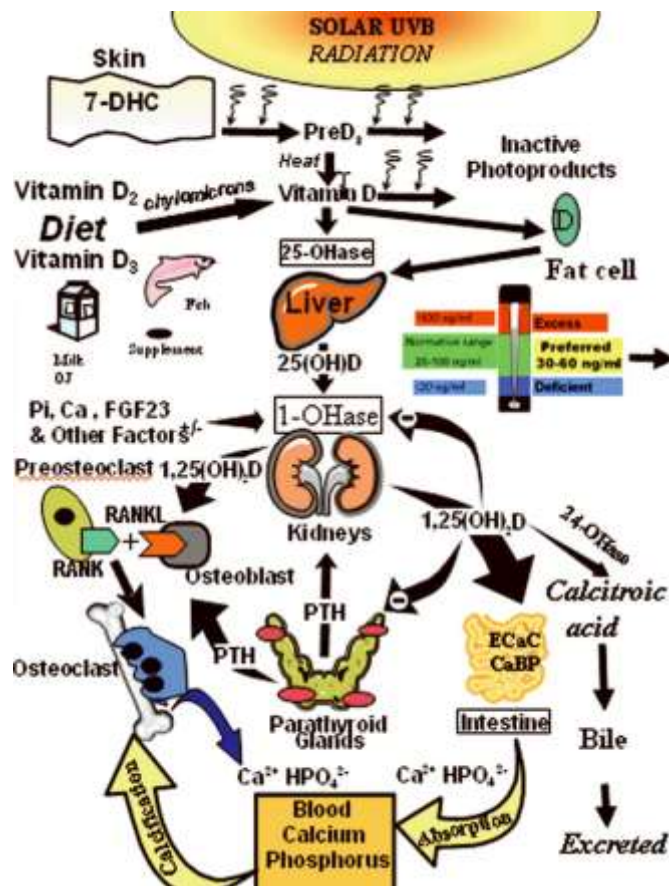
Vitamin D dapat diperoleh dari makanan, suplemen, dan melalui proses sintesis endogen di kulit dari *7-dehidrokolesterol* setelah kulit terpapar sinar

matahari yang berupa ultraviolet B (UVB). Vitamin D dari makanan maupun suplemen merupakan hal yang penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Pada makanan maupun suplemen, vitamin D dapat berada dalam bentuk kolekalsiferol (vitamin D3) atau ergokalsiferol (vitamin D2).²⁰

Vitamin D3 disintesis di kulit dari *7-dehydrocholesterol* (7 DHC) melalui paparan radiasi ultraviolet B. Paparan sinar matahari terhadap kulit menyebabkan terjadinya konversi fotolitik dari *7-dehydrocholesterol* menjadi pre-vitamin D (*pre cholecalciferol*). Kemudian, pre-vitamin D dikonversi menjadi vitamin D3 (*cholecalciferol*) melalui isomerisasi termal. Vitamin D3 memasuki sirkulasi kemudian berikatan dengan protein dan dibawa ke hati.²¹

Di dalam hati, vitamin D mengalami hidroksilasi membentuk 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi. 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] di sirkulasi inilah yang digunakan untuk menentukan status vitamin D. Bentuk vitamin D ini [25(OH)D] secara biologis inaktif dan harus diubah menjadi bentuk aktif berupa 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] di ginjal oleh enzim 1 α -hidroksilase (gen: CYP27B1).²⁴ Katabolisme vitamin D dan metabolitnya terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen: CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi 1,25(OH)2D3 melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam calcitriolic (kalsitriol).²¹

Tahap bioaktivasi vitamin D, yaitu dari 25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D terjadi pada kondisi fisiologis, terutama terjadi di ginjal. Selain di ginjal, produksi 1,25(OH)2D juga terjadi di berbagai sel atau jaringan. Produksi 1,25(OH)2D ekstrarenal ini memiliki fungsi autokrin/parakrin dengan fungsi yang spesifik. Setelah dari ginjal, 1,25(OH)2D menuju ke usus dan berinteraksi dengan VDR untuk meningkatkan penyerapan kalsium pada usus, serta menuju ke tulang untuk meningkatkan proses remodeling tulang.^{21,22}



Gambar 2.2 Skema proses sintesis dan metabolisme vitamin D untuk mengatur metabolisme kalsium, fosfor dan tulang²²

2.4.3 Fungsi Vitamin D

Vitamin D berperan penting pada banyak organ termasuk otot, endokrin, tulang, dan sistem kekebalan tubuh. Vitamin D tidak hanya mengatur remodeling tulang dan homeostasis kalsium tetapi juga meningkatkan aktivitas muskuloskeletal. Selain itu, vitamin D juga mengatur tekanan darah dan kesehatan jantung.²³

Vitamin D Receptor (VDR) adalah suatu reseptor hormon steroid yang mengikat 1,25(OH)₂D dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. *Vitamin D Receptor* (VDR) juga tersebar luas di berbagai jaringan dan sel dalam tubuh. VDR yang teraktivasi berikatan dengan elemen pada urutan DNA tertentu, sehingga dapat menghasilkan ekspresi dari gen spesifik, yang terlibat dalam metabolisme mineral atau jalur metabolisme lainnya. VDR yang teraktivasi juga merangsang transkripsi gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Peran potensial vitamin D dalam merangsang pertahanan *host* terhadap antigen asing dan patogen terkait dengan transkripsi oleh VDR dalam mengatur sistem imun.²³

2.4.4 Pengukuran Vitamin D

Status klinis vitamin D dinilai dengan pengukuran kadar serum 25(OH)D, yang merupakan bentuk vitamin D dalam sirkulasi dengan waktu paruh antara 10 hari sampai 3 minggu. Konsentrasi serum 25(OH)D adalah indikator status vitamin D, karena memberikan gambaran yang baik dari efek kumulatif paparan sinar matahari dan asupan makanan, oleh karena itu konsentrasi 25(OH)D digunakan sebagai kriteria diagnostik defisiensi vitamin D.²⁴

Kadar 25(OH)D dikatakan merupakan indikator terbaik status vitamin D karena mencerminkan produksi vitamin D3 kulit dan vitamin D (D2 dan D3) dari makanan. Selain itu waktu paruh di sirkulasi yang panjang yaitu hingga 3-4 minggu. Walaupun metabolit aktif adalah 1,25(OH)2D, kadar 1,25(OH)2D tidak direkomendasikan untuk menentukan status vitamin D karena waktu paruh di sirkulasi pendek yaitu 4-6 jam dan kadarnya dalam serum sangat rendah, 1000 kali lebih rendah dibandingkan dengan kadar 25(OH)D. Selain itu, saat terjadi defisiensi vitamin D, sekresi hormon paratiroid akan meningkat sebagai respon kompensatori yang akan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi 1,25(OH)2D sehingga pada saat terjadi defisiensi vitamin D didapatkan kadar 25(OH)D menurun, sedangkan 1,25(OH)2D dipertahankan pada kadar normal bahkan meningkat.²⁵

Pengukuran kadar 25(OH)D dan penentuan nilai rentangnya berbeda-beda. Berbagai organisasi memiliki penentuan nilai rentang yang beragam, akan tetapi tidak terdapat konsensus antar organisasi ini. Untuk saat ini, nilai rentang yang ditetapkan oleh *Endocrine society* merupakan nilai rentang yang paling banyak digunakan di dunia kedokteran, sehingga sebagian besar menyetujui definisi defisiensi vitamin D adalah apabila kadar 25(OH)D \leq 20 ng/ml.²⁶

Tabel 2.2 Kadar Vitamin D yang Disarankan ²⁷

<i>Level</i>	<i>Vitamin D Councils</i>	<i>Endocrine Society</i>	<i>Food and Nutrition Board</i>	<i>The Institute of Medicine</i>
<i>Defisiensi</i>	0-30 ng/ml	0-20 ng/ml	0-11 ng/ml	≤11 ng/ml
<i>Insufisiensi</i>	31-39 ng/ml	21-29 ng/ml	12-20 ng/ml	12-20 ng/ml
<i>Sufisiensi</i>	40-80 ng/ml	30-100 ng/ml	>20 ng/ml	>20 ng/ml
<i>Toksik</i>	>150 ng/ml	>100 ng/ml		

Perbedaan penentuan nilai rentang ini masih menjadi masalah karena beberapa penelitian menemukan adanya perbedaan kadar pada berbagai populasi. Perbedaan kadar serum 25(OH)D antar populasi yang terkait paparan sinar matahari UVB dipengaruhi oleh antara lain : *latitude, time of day*, musim, pigmentasi kulit, indeks massa tubuh, kadar *body fat*. Faktor non UVB termasuk diet, suplementasi vitamin D dan penggunaan obat-obatan farmasi tertentu, seperti glukokortikoid.²⁸

2.5 Hubungan Vitamin D dengan Gangguan Fungsi Kognitif Pada Lansia

Proses penuaan yang terjadi di otak (*brain aging*) biasanya ditandai dengan penurunan daya ingat dan fungsi kognitif. Fungsi kognitif yang terganggu selama proses penuaan dalam otak, seperti *reasoning, attention, memory*, dan lain-

lainnya menurun secara bertahap seiring dengan bertambahnya usia. Perubahan seluler dan molekuler yang mendasari proses penuaan pada otak, yaitu antara lain: kerusakan oksidatif, gangguan mitokondria, perubahan metabolisme *glucose-energy* dan neuroinflamasi.^{29,30}



Gambar 2.3 Fungsi Vitamin D Dalam Kontrol Stres Oksidatif³¹

Pada umumnya, otak berada dalam keseimbangan redoks. Perubahan energi atau keseimbangan nutrisi, serta perubahan persinyalan kalsium (*calcium signaling*) atau status redoks mengakibatkan terjadinya peningkatan *misfolded protein*. Salah satu konsekuensi paling umum dari proses penuaan adalah berkurangnya *Ca²⁺ binding protein*. Di luar peran pentingnya dalam produksi metabolisme energi sel, mitokondria juga terlibat dalam homeostasis *Ca²⁺* seluler dan regulasi *nuclear transcription gene*. *Calcium signaling* memainkan peran mendasar dalam fungsi saraf, regulasi, dan mekanisme adaptif struktural. Secara khusus, *Ca²⁺* berkontribusi pada aktivitas sinaptik. Selama proses penuaan, kemampuan sel saraf untuk mempertahankan tingkat energi dengan tepat terganggu, sehingga berdampak pada homeostasis *Ca²⁺*. Persinyalan *Ca²⁺* yang berubah terlibat dalam terjadinya gangguan kognisi.³²

Respon inflamasi di otak terutama dimediasi oleh mikroglia. Selama respon inflamasi, mikroglia mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti interleukin 6 (IL6) dan *tumor necrosis factor α* (TNF α). Peningkatan sitokin pro-inflamasi menyebabkan neuroinflamasi di sistem saraf pusat dan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi kognitif. Selain mikroglia, astrosit juga berperan penting dalam kelangsungan hidup sel neuron. Proses penuaan mengganggu fungsi spesifik astrosit, termasuk transport glutamat. Jumlah glutamat yang berlebihan menyebabkan kematian sel neuron dan gangguan kognitif. Selain itu, astrosit menghasilkan NO dalam jumlah yang besar yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada neuron^{33,34,35}

Saat ini telah diketahui dengan baik bahwa salah satu fungsi dasar astrosit adalah menyerap sebagian besar glutamat yang dilepaskan secara sinaptik, yang mengoptimalkan fungsi saraf dan mencegah eksitotoksisitas glutamat. Di SSP, *clearance* glutamat dimediasi oleh transporter glutamat. Glutamat ekstraseluler merangsang pelepasan Ca²⁺ dari penyimpanan intraseluler dalam astrosit, yang memicu pelepasan glutamat dari astrosit ke neuron yang berdekatan melalui mekanisme eksositosis. Oleh karena itu, dengan mengontrol keseimbangan antara penyerapan dan pelepasan glutamat, astrosit memiliki kemampuan untuk mempertahankan homeostasis glutamat, mendukung fungsi saraf normal, dan melindungi terhadap eksitotoksisitas glutamate.³⁴

Ketika tubuh kekurangan vitamin D terjadi peningkatan aktivitas proses penuaan, yang tidak hanya dapat mempercepat laju penuaan, tetapi juga menciptakan kondisi yang memicu timbulnya penyakit terkait usia. Vitamin D

merupakan salah satu pengontrol utama peradangan sistemik, stres oksidatif dan fungsi pernapasan mitokondria, serta proses penuaan. Aksi molekuler dan seluler membentuk 1,25(OH)₂D memperlambat stres oksidatif, kerusakan sel dan jaringan, serta proses penuaan. Sehingga, kekurangan vitamin D dapat merusak fungsi mitokondria, meningkatkan stres oksidatif dan peradangan sistemik. Kekurangan vitamin D juga meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), menghasilkan peningkatan Ca²⁺ intraseluler dan mempercepat kerusakan sel, apoptosis, dan penuaan.³⁵