



Disfungsi Telomer Pada Penyakit Autoimun

Telomere Dysfunction in Autoimmune Diseases

Endang Purwaningsih

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, YARSI University

KATA KUNCI *telomere; imun; rematoid artritis; lupus*
KEYWORDS *telomere; immune; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus*

ABSTRAK *Telomer merupakan bagian ujung kromosom yang terdiri atas nukleotida non koding dan berfungsi mencegah terjadinya aberasi kromosom. Pemendekan telomer pada setiap kali siklus replikasi sel berhubungan dengan proses penuaan sel. Proses penuaan akan meningkatkan resiko penyakit autoimun. Faktor genetik dapat memicu hilangnya telomer yang diikuti dengan berkembangnya penyakit autoimun. Beberapa penyakit autoimun seperti rematoid artritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE) atau lupus mengalami disfungsi telomer. Pada penderita SLE telomer sel-sel darahnya mengalami pemendekan bermakna terutama pada usia di bawah 45 tahun, yaitu sebesar 35 – 40 bp pertahun, sedangkan usia di atas 60 tahun, pemendekan telomer kurang bermakna. Tetapi aktifitas telomerase sel-sel darah pada pasien SLE cukup tinggi. Pada penderita rematoid artritis, pemendekan telomer mulai terjadi pada usia 25 – 40 tahun. Pada rematoid artritis HLA -DR+ mengalami pemendekan telomer 26 bp lebih besar pertahun dibandingkan HLA-DR-. Telomer pada penderita rematoid artritis laki-laki lebih pendek daripada penderita perempuan. Reduksi panjang telomer tidak berhubungan dengan lamanya menderita rematoid tetapi dipengaruhi oleh genotip HLA-DRB1. Aktivitas telomerase sel T penderita rematoid rendah sehingga mempercepat apoptosis.*

ABSTRACT *Telomeres are the natural ends of linear chromosomes, consisting of non coding nucleotides and function to prevent chromosome abberation, whereas aging is considered as the effect of telomere shortening due to cell replication. In addition aging will increase the risk of autoimmune diseases. Genetic factor can trigger telomere loss, followed by the development of autoimmune diseases. Dysfunction of telomeres occurs in some of autoimmune diseases such as Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Telomere in blood cells of SLE patient significantly shortened in those under 45 years old, around 35-40 bps per year. However, in patients above 60 years old, no significant different is observed. Regardless the age, telomerase activity in blood cells in SLE patient is quite high. Telomere shortening occurs at the age of 25-40 years in RA patients. In RA patients, telomere in HLA -DR+ is shortened by 26 bp higher than HLA-DR- per year. RA male patients have shorter telomere than the female patients. Reduction of telomere length is not related with the period of rheumatic but affected by HLA-DRB1 genotype. Telomerase activity in T cells of RA patient are in ssufficient and lead to advance apoptosis.*

Penyakit autoimun adalah penyakit dimana sistem kekebalan yang terbentuk salah mengidentifikasi benda asing, dimana sel, jaringan atau organ tubuh manusia justru dianggap sebagai benda asing sehingga dirusak oleh antibodi. Jadi adanya penyakit autoimmun tidak memberikan dampak peningkatan ketahanan tubuh dalam melawan suatu penyakit, tetapi justru terjadi kerusakan tubuh akibat kekebalan yang terbentuk.

Ada dua teori utama yang menerangkan mekanisme terjadinya penyakit autoimun. Pertama, autoimun disebabkan oleh kegagalan pada delesi DNA limfosit normal untuk mengenali antigen tubuh sendiri. Kedua, autoimun disebabkan oleh kegagalan regulasi normal sistem imunitas (yang mengandung beberapa sel imun yang mengenali antigen tubuh sendiri namun mengalami supresi). Terjadinya kombinasi antara faktor lingkungan, faktor genetik dan tubuh sendiri berperan dalam ekspresi penyakit autoimun. Beberapa contoh penyakit autoimun tersebut antara lain adalah *Rheumatoid arthritis* (RA), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Antiphospholipid Syndrome* (APS) (Branch and Poster, 2000; Cunningham *et al.*, 2001).

Telomer merupakan bagian ujung kromosom yang terdiri atas DNA nonkoding dan berfungsi mencegah terjadinya aberasi kromosom tertentu. Panjang pendeknya telomer ada hubungannya dengan umur seseorang (Greider and Blackburn, 1996; Rochmah dan Aswin, 2001). Telomer ini akan memendek setiap kali sel membelah dan pada panjang tertentu, sel akan berhenti membelah, atau yang disebut sel yang menua yang selanjutnya akan mati. Sel-sel germinal (sel sperma dan sel telur), kromosomnya memiliki telomer yang normal panjang untuk persiapan kehidupan jangka panjang. Sedang sel-sel somatik telomernya sudah mengalami pemendekan, dan akan terus memendek selama perkembangan sel (Greider and Blackburn, 1996). Kestabilan telomer di-

pelihara dan dipertahankan oleh enzim telomerase. Pemendekan telomer pada setiap siklus replikasi berhubungan dengan proses menua sel.

Pada beberapa penyakit autoimun seperti *Rheumatoid Arthritis*, *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) diketahui mengalami kekurangan atau disfungsi enzim telomerase sehingga menyebabkan pemendekan telomer (Kaszubowska, 2008; Fujii *et al.*, 2009; Hohensinner *et al.*, 2011). Dalam makalah ini akan disampaikan hal-hal yang berhubungan dengan kejadian disfungsi telomer pada penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis dan penyakit lupus.

PENYAKIT AUTOIMUN

Autoimun adalah respon imun terhadap antigen jaringan sendiri yang disebabkan kegagalan mekanisme normal yang berperan untuk mempertahankan *self-tolerance* sel B, sel T atau keduanya. Potensi autoimun ditemukan pada semua individu oleh karena limfosit dapat mengeskpresikan reseptor spesifik untuk banyak self antigen (Baratawijaya, 2006). Autoimun terjadi karena self-antigen dapat menimbulkan aktivasi, proliferasi serta diferensiasi sel T autoreaktif menjadi sel efektor yang menimbulkan kerusakan jaringan dan berbagai organ. Baik antibodi maupun sel T atau keduanya dapat berperan dalam pathogenesis penyakit autoimun, seperti *Rheumatoid arthritis* (RA) dan *Systemic lupus erythematosus* (SLE).

Rheumatoid arthritis (RA)

Rheumatoid arthritis (RA) adalah gangguan kronis inflamasi sistemik yang dapat mempengaruhi banyak jaringan dan

Correspondence:
Prof. DR. Endang Purwaningsih, MS,PA., Department of Anatomy, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Jalan Letjen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat 10510, Tel. 021-4206674-76, Faksimile: 021-4244574

organ, tetapi terutama menyerang sendi fleksibel (sinovial). Penyakit ini di Indonesia sering juga disebut rematik saja. Penyakit RA mengenai sendi pergelangan tangan, lutut, bahu, metakarpal-phalangeal. Penyakit ini merupakan penyakit progresif, biasanya mempunyai potensi untuk menyebabkan kerusakan sendi dan kecacatan fungsional. Penyakit ini telah lama dikenal dan tersebar luas di seluruh dunia dan lebih sering dijumpai pada wanita daripada pria (Price *et al.*, 2003).

Ditemukan antibodi yang khas disebut rheumatoid faktor yang bereaksi dengan antigen membentuk kompleks imun yang ditemukan pada synovial dan cairan pleura. Ada kecenderungan timbulnya penyakit RA ini dapat diwariskan secara genetik. Ada dugaan infeksi tertentu atau lingkungan dapat memicu pengaktifan sistem kekebalan tubuh pada individu yang rentan. Serangan RA sering terjadi pada umur 25 sampai 35 tahun; prevalensi tertinggi antara umur 35 sampai 55 tahun (Branch and Poster, 2000; Cunningham *et al.*, 2001).

Rheumatoid arthritis bukan merupakan penyakit yang mendapat perhatian seperti penyakit jantung, kanker dan AIDS, tetapi merupakan masalah kesehatan yang terjadi di mana-mana. Fakta statistik adalah sebesar 14,3% dari populasi Amerika Serikat menderita RA. Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi dari RA adalah pada suku Indian dibanding dengan suku non Indian. Lebih dari 36 juta penduduk Amerika menderita 1 dari 100 jenis. Di Indonesia diperkirakan kasus rheumatoid berkisar antara 0,1% sampai dengan 0,3% di kelompok orang dewasa dan 1:100 ribu jiwa dikelompok anak-anak (Price *et al.*, 2003).

Penderita penyakit *Rheumatoid arthritis* mempunyai masalah dalam menjaga aktivitasnya. Kemampuan tersebut meliputi berdiri, berjalan, bekerja, makan, minum dan

lain sebagainya. Kemampuan aktivitas seseorang berhubungan dengan sistem peredaran dan sistem muskuloskeletal. Penyakit ini dapat mengakibatkan ketidakmampuan melakukan aktivitas sehari-hari seutuhnya. Keterlibatan tangan akibat RA sering dijumpai (Widiani *et al.*, 2012). Dilaporkan bahwa 90% penderita RA mengeluhkan masalah pada tangan. Keterlibatan sendi pergelangan tangan hampir selalu dijumpai (Bennet and Belza, 2005 *cit* Widiani *et al.*, 2012).

Systemic lupus erythematosus (SLE)

Systemic lupus erythematosus (SLE) adalah suatu penyakit inflamasi kronik yang idiopatik, dengan manifestasi klinik yang kompleks mengenai kulit, sendi, ginjal, paru-paru, membrana serosa, sistem saraf, hati dan berbagai organ tubuh yang lain. Kelainan ini dapat menyebabkan kematian (Kahlenberg and Kaplan, 2011). Gejala yang paling sering ditemukan adalah kelelahan. Demam, penurunan berat badan, myalgia dan arthralgia juga merupakan gejala yang sering ditemukan (Branch and Potter, 2000).

Prevalensi penyakit ini berkisar 5-100 per 100.000 individu, wanita dewasa mempunyai kemungkinan 5-10 kali lebih besar untuk menderita penyakit ini dibandingkan dengan pria. Populasi tertentu mempunyai prevalensi yang lebih tinggi, misalnya pada wanita Amerika turunan Afrika prevalensinya tiga kali lebih tinggi dibanding dengan wanita turunan Kaukasia.

Predisposisi genetik untuk SLE mencakup beberapa faktor. Kejadian SLE berkisar 5-12% pada keluarga penderita SLE, pada penderita yang kembar monozigot kejadiannya lebih dari 50%. Sejumlah petanda genetik ditemukan lebih sering pada penderita SLE dibanding kelompok kontrol, meliputi HLA-B8, HLA-DR3 dan HLA-DR2. Penderita SLE juga mempunyai frekuensi defisiensi protein komplemen C2 dan C4 yang lebih tinggi

(Cunningham *et al.*, 2001). SLE adalah penyakit radang multisistem yang sebabnya belum diketahui, dengan gambaran klinis dapat akut atau kronik eksaserbasi yang dimediasi oleh adanya autoantibodi dalam tubuh. Neuropeptide *substance P*, sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan IL-6 merupakan mediator yang penting dalam peradangan pada lupus erytematosus. Pada stres akan terjadi peningkatan CRH, yang secara langsung dapat menginduksi sintesis *substance P* serta meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi oleh sel Th1, sehingga stres dapat merupakan faktor risiko atau memperberat keadaan lupus erytematosus (Jacob *et al.*, 2001 cit Whardana, 2012).

Penyakit SLE dapat menyebabkan lesi pada kulit, glomerulus ginjal, dinding pembuluh darah, dan tempat-tempat yang lain. Hal ini ditandai dengan terbentuknya auto-antibodi yang dikenal dengan *antinuclear antibody*, yang bereaksi dengan berbagai bahan kandungan inti termasuk DNA. Antibodi ini tidak sitotoksik, dan mungkin tidak merusak sel normal. Akan tetapi apabila mengalami kehancuran, antigen nukleus akan dilepaskan dan akan membentuk kompleks imun dengan auto antibodi (Underwood, 2002).

Prognosis dan harapan hidup penderita SLE terus membaik dalam dua dekade terakhir. Diagnosis dini, spesifitas auto-antibodi baru, dan perbaikan teknik serologik telah memperbaiki prognosis SLE. Faktor lain yang juga berpengaruh adalah peningkatan pengetahuan tentang SLE, perbaikan pelayanan kesehatan, serta pemakaian obat anti-inflamasi, immunosupresor dan immunomodulator (Cervera and Font, 2005 cit Musai, 2010).

TELOMER DAN IMUNITAS

Telomer adalah bagian ujung kromosom yang berfungsi untuk integritas kromosom dan replikasi seluler. Telomer

menjaga agar antar kromosom tidak saling bergandengan dan untuk menjaga keutuhan genom (materi genetik) selama perkembangan sel (Greider and Blackburn, 1996; Weng, 2012). Telomer ini akan memendek setiap kali sel membelah dan pada panjang tertentu, sel akan berhenti membelah, atau yang disebut sel yang menua yang selanjutnya akan mati (Greider and Blackburn, 1996; Weng, 2012).

Pada sel mamalia, telomer terdiri dari replikasi (pengulangan) heksanukleotida (TTAGGG), bersama-sama dengan protein yang terkait banyak. Dengan tidak adanya mekanisme kompensasi, sel membelah diri mengalami erosi telomer secara bertahap sampai tingkat kritis memperpendek menyebabkan kelainan kromosom dan kematian sel atau penuaan. Untuk sel T dan sel B, kemampuan untuk mengalami pembelahan sel yang luas dan ekspansi klonal sangat penting untuk fungsi kekebalan tubuh yang efektif (Hodes *et al.*, 2002).

Sejumlah kelainan genetik pada manusia dan pada model binatang diketahui dapat menyebabkan pemendekan telomer yang dipercepat, yang pada gilirannya menyebabkan kelainan fenotip. Panjang telomer, paling sering diukur sebagai nilai rata-rata dalam populasi heterogen leukosit darah perifer pada manusia, telah dikaitkan dengan berbagai kondisi kesehatan dan penyakit kekebalan dan non-imun (Weng, 2012).

Kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk merespon secara efektif terhadap antigen sangat bergantung pada sinyal yang mengatur differensiasi dan proliferasi antigen limfosit yang spesifik. Limfosit dapat mengekspresikan telomerase pada tahap-tahap perkembangan dan aktivitas tertentu. Misalnya sumsum tulang dan timosit mengekskresikan telomerase sedang kan limfosit T yang dalam keadaan istirahat tidak mengekspresikan telomerase, dan baru akan mengekspresikan telomerase jika ada rangsangan (Hathcock, 2009).

Pada respon imun adaptif ada dua jenis limfosit, yaitu limfosit T dan limfosit B (sel B dan sel T). Sel T dapat dibagi lagi menjadi T helper (CD4) dan sel T sitotoksik (CD 8). Sel T helper (CD4) bertanggung jawab untuk memfasilitasi kemampuan sel T sitotoksik CD8 untuk membunuh sel-sel target yaitu sel patogen intraseluler. Sedangkan kemampuan sel B untuk memproduksi antibodi yang mengenali dan memfasilitasi penghancur sel patogen yang berikutnya (Weng, 2006).

Selama dekade terakhir, telah banyak dipelajari peran telomere dan telomerase dalam diferensiasi dan fungsi limfosit dalam kondisi normal. Hal ini juga menimbulkan pertanyaan mengenai peran telomer dalam fungsi limfosit selama dalam proses penuaan *in vivo*. Berdasarkan analisis cross-sectional, tingkat pemendekan telomer adalah berkisar 20 sampai 60 bp / tahun pada limfosit orang dewasa normal. Selama 80 tahun hidup, pengurangan telomer sekitar 2-5 kb dalam limfosit ditambah hilangnya 1-2 kb dalam awal kehidupan. Dengan demikian mengurangi panjang telomer pada kisaran 3-5 kb selama diproyeksikan berdasarkan *cross-sectional analysis*, dengan asumsi bahwa rata-rata panjang telomer awal adalah 10 kb. Pertanyaan penting yang diajukan oleh temuan ini adalah apakah panjang telomer yang tersisa cukup untuk mempertahankan fungsi telomer dalam limfosit? Studi lebih lanjut diperlukan, terutama analisis longitudinal panjang telomer dan aktivitas telomerase, untuk lebih memahami peran telomer dalam fungsi limfosit selama proses penuaan *in vivo* (Weng, 2008).

Penemuan cacat genetik dalam gen TERC (*telomerase RNA template*) dan TERT (*telomerase reverse transcriptase*) menunjukkan peran penting dari telomerase dalam proliferasi sel hematopoietik dan pertumbuhan. Analisis individu yang mengalami stres psikologis yang berkepanjangan juga me-

nunjukkan adanya penurunan fungsi limfosit pada individu-individu yang berhubungan dengan pemendekan telomer yang dipercepat (Weng, 2008). Pada sel-sel imun yang mengalami penuaan dapat terjadi gangguan pada sistem imun. Pada kasus ini diketahui, bahwa telomer mengalami pemendekan yang nyata (Miller, 2000).

DISFUNGSI TELOMER PADA PENYAKIT AUTOIMUN

Selama beberapa dekade terakhir ini penelitian mengenai penyakit yang diperantarai sistem imun berkembang dengan pesat, terutama karena penyakit degeneratif yang dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan inflamasi. Kebanyakan kasus dialami oleh individu di atas umur 50 tahun dengan usia sebagai faktor risiko terkuat. Penuaan juga meningkatkan risiko penyakit autoimun klasik seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA). Angka kejadian RA paling banyak terjadi pada wanita post menopause, yang kemudian menimbulkan dugaan bahwa proses penuaan mengubah fungsi sistem imun yang seharusnya bersifat proteksi menjadi bersifat melukai host itu sendiri (Andrew *et al.*, 2009).

Telomer adalah DNA-protein kompleks yang menutupi ujung kromosom dan melindungi kromosom dari kerusakan dan mutasi. Telomer yang mengalami pemendekan dikaitkan dengan peningkatan risiko beberapa penyakit seperti kanker, penyakit jantung, neurodegeneratif, dan penyakit autoimun serta kematian dini. Dalam populasi, sekitar 3,5% orang menderita penyakit autoimun, 94% dari jumlah tersebut berupa penyakit Grave (hipertiroidism), diabetes mellitus tipe 1, *arthritis rheumatoid*, *systemic lupus erythematosus* (SLE). Penyakit ini ditemukan lebih banyak pada wanita (2,7 x disbandingkan pria), diduga karena pengaruh faktor hormon (Baratawijaya, 2006; Musai, 2010).

Abnormalitas panjang telomer telah dideskripsikan pada penyakit autoimun seperti SLE, sistemik sklerosis, RA, insulin-dependent diabetes mellitus, Wegener's granulomatosis, atopik dermatitis, psoriasis. Individu normal dengan haplotipe HLA-DR4 yang merupakan faktor resiko utama RA, mengalami pemendekan telomer secara signifikan selama 20 tahun di awal masa hidupnya. Dengan demikian maka terdapat komponen genetik yang memicu hilangnya telomer yang kemudian memicu timbulnya atau berkembangnya penyakit autoimun. Meningkatnya jumlah telomer yang hilang menyebabkan kerentanan seseorang terhadap penyakit autoimun dan merupakan faktor predisposisi untuk penyakit inflamasi terkait usia (Andrew *et al.*, 2009).

Pada sel-sel imun yang mengalami penuaan, telomernya akan mengalami pemendekan yang drastic pada sel limfosit manusia sehingga dapat menimbulkan gangguan pada sistem imun. Disisi lain gangguan sistem imun dapat menyebabkan pemendekan telomer. Akan tetapi hal yang kontradiksi adalah pada sel limfosit hewan seperti tikus dan mencit, sel-sel imun yang mengalami penuaan, telomer tidak mengalami pemendekan (Miller, 2000). Lebih lanjut dilaporkan bahwa pada sel limfosit T/sel T akan selalu mengalami pemendekan telomer pada setiap kali pembelahan dan penuaan, terutama pada pasien Wegener's granulomatosis. Ekspresi CD28 pada sel T dilaporkan mengalami reduksi (Vogts *et al.*, 2003).

Disfungsi Telomer pada penderita *Systemic Lupus Erythematosus* / SLE

Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada penderita SLE terjadi disfungsi telomer yang meliputi pemendekan panjang telomere dan peningkatan aktivitas enzim telomerase. Dilaporkan bahwa dari 55 penderita Lupus / SLE berumur 20 sampai 72 tahun menunjukkan bahwa aktivitas

telomerase pada sel mononuklear darah tepi (*peripheral blood mononuclear cells*/PBMC) penderita SLE meningkat secara bermakna dibandingkan kelompok orang normal pada semua tingkatan umur. Pada kelompok SLE non aktif tidak tampak adanya peningkatan aktivitas telomerase bermakna dibandingkan kelompok kontrol, sedangkan panjang telomer pada PBMC mengalami pemendekan bermakna pada penderita SLE dibandingkan kelompok orang normal pada usia muda. Sebaliknya pada usia lanjut (60 tahun ke atas) panjang telomer tidak mengalami pemendekan bermakna dibandingkan kelompok orang normal pada usia yang sama (Kurosaka *et al.*, 2003). Hal ini sesuai dengan penelitian Honda *et al* (2001) yang menunjukkan karakteristik panjang telomer sel PBMC pasien SLE. Pada penderita SLE usia muda, telomer mengalami pemendekan walaupun aktivitas telomerase tinggi pada sel PBMC pasien SLE. Peningkatan aktivitas telomerase pada sel PBMC pasien SLE sebelumnya juga sudah dilaporkan (Katayama and Kohriyama, 2001).

Penelitian lainnya di Taiwan pada penderita SLE berumur 16-76 tahun, melaporkan bahwa panjang telomer pada sel-sel darah (*polymorphonuclear*/PMN dan *mononuclear*/MNC) akan berkurang (memendek) dibanding orang normal. Panjang telomer pada penderita SLE dari kedua sel darah tersebut akan berkurang sekitar 35 - 40 bp per tahun. Pemendekan telomer akan lebih cepat pada penderita SLE yang berumur dibawah 45 tahun dibandingkan penderita SLE di atas umur 45 tahun. Tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna antara panjang telomer pasien SLE antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada tingkatan umur yang sama (Wu *et al.*, 2007).

Ekspresi gen-gen yang berperan pada pemeliharaan panjang telomer dan degradasi telomer seperti gen *TRF*, *TIN*, *POT1*, *MRE*, dan *KU80* telah dilaporkan (Zhou *et al.*, 2011).

Gen tersebut ikut berperan dalam patogenesis SLE. Ekspresi gen *TPPI*, *TIN2*, *POT1* dan *KU80* pada sel PBMC penderita SLE menurun atau berkurang secara bermakna dibanding orang normal. Akan tetapi ekspresi gen *TRF2* dan *MRE11* meningkat secara bermakna. Sementara itu ekspresi gen-gen yang lain seperti *TRF1*, *RPAI*, *hRPAI*, dan *Ki67* tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara penderita SLE dengan orang normal. Dilaporkan pula bahwa tidak ada korelasi antara gen-gen tersebut terkait umur, baik pada penderita SLE maupun orang normal Zhou *et al.*, 2011).

Disfungsi Telomer pada penderita Rheumatoid Arthritis (RA)

Penderita RA mengalami pemendekan telomer lebih awal dibandingkan orang normal pada usia sekitar 25 - 40 tahun. Dilaporkan oleh Schonland *et al* (2003) bahwa pada HLA-DR4+ dari limfosit T/ sel T akan mengalami pemendekan telomer secara bermakna, yaitu sebanyak 25 bp per tahun dibandingkan HLA-DR4-. Haplotype HLA-DR berhubungan dengan faktor risiko timbulnya RA. Pada penderita RA HLA-DR+ dilaporkan mengalami pemendekan telomer pada sel granulosit dan limfositnya dibandingkan pada individu normal. Hubungan antara HLA-DR4 haplotype dengan penuaan sel T dapat menjelaskan terjadinya gangguan imunologi pada penderita RA.

Penderita RA memiliki karakteristik adanya peningkatan reaksi inflamasi dan peningkatan stress oksidatif, sehingga pada penderita RA akan mengalami penuaan dini pada sel T dan kehilangan/penurunan ekspresi CD28. Hal ini akan berakibat pada pemendekan telomer sel limfosit T dan sel granulosit. Dalam hal ini timbul pertanyaan, apakah jenis kelamin dan lamanya menderita RA berhubungan erat dengan penurunan panjang telomer pada sel-sel darah putih? Dilaporkan, bahwa penderita RA laki-laki

memiliki telomer yang lebih pendek daripada perempuan. Reduksi panjang telomer tidak berhubungan dengan lamanya menderita RA tetapi dipengaruhi oleh genotip HLA-DRB 1 (Steer *et al.*, 2007).

Pada penderita RA, CD4 sel T gagal meregulasi aktivitas enzim telomerase; selanjutnya aktifitas telomerase yang rendah menyebabkan meningkatnya apoptosis sel T itu sendiri. Peran telomerase dalam mempengaruhi apoptosis sel T tidak bergantung pada panjang telomer. Pada RA, disfungsi CD4 sel T ini menimbulkan respon imun yang tidak adekuat (Fujii *et al.*, 2009; Hohensinner *et al.*, 2011). Dilaporkan oleh Raafat *et al* (2011) bahwa ekspresi gen *Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT)* pada penderita RA yang diberi radiasi (sebagai antiinflamasi) ataupun yang tidak diradiasi, lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Penderita yang tidak diradiasi menunjukkan ekspresi gen hTERT lebih tinggi daripada penderita yang diberi radiasi. Selanjutnya dilaporkan juga, bahwa pada RA yang tidak diradiasi terjadi proses perbaikan telomer yang lebih baik dan menunjukkan peningkatan apoptosis sel T.

Panjang telomer dapat menjadi biomarker yang potensial dalam penyakit RA dan dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit RA. Penderita RA akan mengalami penurunan dalam pengaturan sistem imun dan sistem imun mengalami penuaan dini. Penderita RA berumur 20 - 30 tahun, sel T mengalami pemendekan telomer sebesar 9 bp per tahun; sedangkan pada umur 50 - 60 tahun terjadi pemendekan sebesar 45 bp per tahun. Selanjutnya dilaporkan juga bahwa di Jerman, penderita RA selama kurang dari satu tahun, aktivitas telomerasenya (berupa mRNA TERT) akan mengalami penurunan dibanding kelompok kontrol (Costenbender *et al.*, 2011).

SIMPULAN

Telomer merupakan bagian ujung kromosom yang terdiri atas DNA nonkoding yang menutupi ujung kromosom dan melindungi kromosom dari kerusakan dan mutasi. Telomer dapat mengalami pemendekan yang dikaitkan dengan peningkatan risiko beberapa penyakit seperti penyakit neurodegeneratif dan penyakit autoimun. Pada penyakit autoimun seperti *Rheumatoid Arthritis* dan Lupus (*Systemic Lupus Erythematosus*) telomere dapat mengalami pemendekan bermakna dibandingkan individu normal. Besarnya derajat pemendekan telomer ini tergantung usia. Aktivitas enzim telomerase pada penyakit autoimun seperti RA dan Lupus menunjukkan hal yang sangat berbeda.

KEPUSTAKAAN

- Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM 2010. Telomeres and Immunological Diseases of Aging. *Gerontology* 56 : 390-403
- Baratawidjaya, Karnen Garna 2006. *Imunologi Dasar*. Universitas Indonesia Press.
- Branch D, Porter T 2000. Autoimmune disease. In: James D, Steer P, Weiner C, Gonik B, editors. High risk pregnancy management option. 2 nd ed. New York: W.B Saunders; p. 853-84.
- Costenbender KH, Prescott J, Zee RY, and De Vivo I 2011. Immunosenescence and Rheumatoid : Does Telomere Shortening Predict Impending disease? *Autoimmune Rev* 10 (9): 569 - 573.
- Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hankins Gea 2001. Connective tissue disorders. In: Williams Obstetrics. 21 st ed. New York: McGraw Hill. p. 1383-99.
- Fujii H, Shao L, Colmegna I, Goronzy JJ, and Weyand 2009. Telomerase insufficiency in Rheumatoid arthritis. *PNAS* 106 (11): 4360 - 4365
- Greider CW and Blackburn EH 1996. Telomeres, Telomerase and Cancer. *Scientific American*, p: 92. <http://www.genethik.de/telomerase.htm> Diakses pada tanggal 5 /10/2010
- Hathcock KS 2009. Telomere Biology and Immune System. <http://www.discoverymedicine.com/Karen-S-Hathcocok/2009/07/25>. Diakses pada tanggal 4 Desember 2012.
- Hodes RJ, Hatchcock KS, Weng NP 2002. Telomere in T and B Cells. *Nature Rev Immunology* 2 : 699 - 706
- Hohensinner PJ, Goronzy JJ, and Weyand CM 2011. Telomere Dysfunction, Autoimmunity and Aging. *Aging and Disease* 2 (6): 524 - 537
- Honda M, Mengesha E, Albano S et al 2001. Telomere shortening and decreased replicative potential, contrasted by continued proliferation of telomerase positive CD8+CD28 (lo) T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 99 : 211 - 221.2001
- Kahlenberg JM and Kaplan MJ 2011. The interplay of Inflammation and CardiovascularDisease in Systemic Lupus Erythematosus . *Arthritis Res and Therapy* 13 : 203 -213.
- Kaszubowska L 2008. Telomere Shortening and Ageing of The Immune System. *J of Physiol Pharmacol* 59: Suppl 9: 169 - 186.
- Katayama Y and Kohriyama K 2001. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells of Systemic connective tissue diseases. *J Rheumatoid* 28 : 288- 289
- Kurosaka D, Yasuda J, Yoshida K, Yokoyama T, Ozama Y, Obayashi Y, Kingetsu I, Saito S, and Yamada A 2003. Telomerase Activity and Telomere length of Peripheral Blood Mononuclear Cells in SLE patients. *Lupus* 12 : 591 - 599
- Miller RA 2000. Telomere Diminution as cause of Immune Failure in Old Age.: an unfashionable demurral. *BST* 28 (2); 241 - 245
- Musai M 2010. Terapi Lupus Erythematosus Sistemik dengan Penghambatan Konstimulasi Sel T. *MKI* 60 (10): 474 - 479.
- Price A, Sylvia, Wilson M, Lorraine 2003. *Patofisiologi*, Edisi 6, Jakarta. Penerbit buku kedokteran ECG, p 1385-1389.
- Raafat BM, Aziz SW, Latif NA, and Hanafi AM 2011. Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Gene Expression in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients after Usage of Low Level Laser Therapy (LLLT). *Austr Journal of Applied Sci* 5 (10): 1 - 8.
- Rohmah W and Aswin S 2001. Tua dan Proses menua. *Berkala ilmu Kedokteran* 33 (4): 221-227
- Steer SE, Williams MK, Kato B *et al* 2007. Reduce Telomere Length in Rheumatoid Arthritis is Independent of Disease activity and duration. *Ann Rheum Dis* 66: 476 - 480. Doi: 10.1136/ard.2006.059188
- Schonland SO, Lopez C, Widmann T, Zimmer J, Bry E, Goronzy JJ, and Weyand CM 2003. Premature telomeric loss in Rheumatoid Arthritis is genetically determined and involves both myeloid and lymphoid cell lineages. *PNAS* 100 (23): 13471 - 13476

- Underwood JCE 2002. Patologi. Umum dan sistematik. Second Ed. Terjemahan Sarjadi. Penerbit EGC, Jakarta.
- Vogts S, Iking-Konect T, Hug F, Andrassy K, Hansch GM 2003. Evidence for Replicative Senescence of T Cells derived from patients with Wegner's Granulomatosis. *Kidney Int* 63 (6): 2144 - 2151
- Wardana M 2012. Psikoneuroimunologi di bidang Dermatologi.
<http://madewardhana.com/artikel/psikoneuroimunologi-di-bidang-dermatologi.html>. Diakses pada tanggal 18/12-2012
- Weng NP 2006. Aging of Immune System: How Much Can the Adaptive Immune System Adapt? *Immunity* 24 (5): 495-499
- Weng NP 2008. Telomere and Adaptive Immunity. *Mech Ageing Dev*, doi:10.1016/j.mad.2007.11.005
- Weng NP 2012. Telomeres and Immune Competency. *Current Opinion on Immunology* 24 (Issue 4) : 470 - 475
- Widiani W, Nuhonni SA, Murdana IN, Sumariyono, Bardosono 2011. Efek Program Latihan Tangan di Rumah terhadap Deksteritas Bimanual Penderita Arthritis Reumatoid. *J Indon Med assoc* 61 (11) : 435 - 441.
- Wu CH, Hsieh SC, Li KJ, Lu MC, and Yu CL 2007. Premature Telomere Shortening in polymorphonuclear neutrophils from patients with systemic lupus erythematosus is related to the lupus disease activity. *Lupus* 16 : 265 - 272
- Zhou JG, Qing YF, Yang QB, Xie WG, and Zhao MC 2011. Changes in the expression of Telomere maintenance genes might play a role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 20 : 820 - 828.