

## PENGARUH ASUPAN VITAMIN D TERHADAP TEKANAN DARAH SISTOLIK TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN.

Dessy Hermawan<sup>1</sup>, Sri Kadarsih<sup>2</sup>, Sunarti<sup>3</sup>, Indwiani Astuti<sup>4</sup>, Zainal Arifin Nang Agus<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Hipertensi masih merupakan penyakit yang mengancam kehidupan manusia. Angka kejadian hipertensi di Indonesia masih tinggi dan cenderung meningkat. Penelitian tentang hipertensi melaporkan bahwa ada korelasi antara jarak dari katulistiwa dengan tekanan darah, semakin jauh tinggalnya dari katulistiwa maka akan cenderung terjadi peningkatan tekanan darah, hal ini karena tubuh kekurangan kadar vitamin D akibat kekurangan paparan sinar matahari. Tujuan penelitian ini untuk mempelajari pengaruh penghilangan dan pemberian asupan vitamin D terhadap tekanan darah.

Rancangan penelitian ini adalah eksperimen laboratorik dengan *pre-post test group design*. Subyek penelitian ini adalah 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan usia 2 bulan. Subyek dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yang masing-masing mendapat perlakuan berupa: diletakkan dalam kandang gelap dan diberi pakan tanpa vitamin D selama 1 – 13 hari. Kemudian subyek diletakkan dalam kandang terang dan diberi asupan vitamin D 0,25 µg/Kg BB selama 1 - 5 hari. Data berupa tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah perlakuan dikumpulkan dan dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan.

Penghilangan asupan vitamin D dengan meletakkan di dalam kandang gelap dan memberi pakan bebas vitamin D menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik secara bermakna. Peningkatan tekanan darah sistolik akan sangat bermakna ( $p < 0,01$ ) setelah 7 hari penghilangan asupan vitamin D. Sedangkan pemberian kembali asupan vitamin D 0,25 µg/Kg BB menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah sejak hari pertama pemberian. Namun demikian penurunan tekanan darah sistolik akan sangat bermakna ( $p < 0,001$ ) setelah hari keempat pemberian asupan vitamin D.

Kesimpulan penelitian ini adalah penghilangan dan pemberian asupan vitamin D sangat berpengaruh terhadap tekanan darah sistolik hewan coba.

Kata Kunci : Hipertensi, Vitamin D, Tekanan Darah Sistolik

### PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit yang menyerang 25-30 % penduduk di dunia dan merupakan penyakit yang paling sering ditemui oleh tenaga kesehatan di Amerika Serikat (Fields dkk, 2000). Sedangkan prevalensi penyakit hipertensi di Indonesia cenderung meningkat. Pada tahun 2007 dilaporkan prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 17-22 % dan pada tahun 2009 meningkat menjadi 32,2 % (Rahajeng dan Tuminah, 2009). Hipertensi merupakan penyakit yang sangat berbahaya, jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat dapat menimbulkan komplikasi berupa penyakit jantung

koroner, penyakit kardivaskuler, gagal jantung, gagal ginjal, kelahiran premature hingga kematian. Bahkan sampai saat ini penyebab tersering hipertensi (90%) belum diketahui dengan pasti (Smeltzer & Bare, 2002).

Kondisi ini membuat hipertensi merupakan penyakit yang cukup ditakuti dan diusahakan untuk dihindari oleh masyarakat. Di sisi lain, kondisi ini menarik bagi para peneliti di bidang kesehatan untuk meneliti lebih jauh penyebab hipertensi. Penelitian akhir-akhir ini melaporkan bahwa semakin jauh manusia tinggal dari garis katulistiwa, maka semakin

- 
1. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Malahayati B. Lampung
  2. Bagian Fisiologi FK UGM Yogyakarta
  3. Bagian Biokimia FK UGM Yogyakarta
  4. Bagian Farmakologi FK UGM Yogyakarta

adanya cenderung mereka mengalami peningkatan tekanan darah (Rostand, 1997). Kondisi ini diduga karena semakin jauh dari katulistiwa, maka tubuhnya kekurangan vitamin D, hal ini terjadi karena tubuh kekurangan paparan matahari (ultraviolet) sehingga kulit tidak mampu melakukan biosintesis provitamin D menjadi vitamin D (Li, 2007).

Penelitian tersebut didukung oleh sejumlah penelitian sejenis yang membuktikan bahwa ditemukan kadar vitamin D yang rendah pada penderita hipertensi (Forman dkk, 2007; Martini dkk, 2008; Heaney dkk, 2008). Bahkan penelitian melaporkan bahwa pemberian vitamin D dapat menurunkan produksi renin dengan menekan langsung produksi renin di ginjal, hanya saja mekanismenya belum dapat diterangkan dengan pasti. Mereka menduga vitamin D langsung menekan gen yang mengkode renin (Li dkk, 2002).

Jika kita mencermati hasil penelitian di atas, maka kita akan mendapatkan banyak pertanyaan. Jika benar bahwa semakin jauh dari katulistiwa tekanan darah akan cenderung meningkat karena kadar vitamin D dalam darahnya rendah, maka seharusnya angka kejadian hipertensi di negara tropis seperti Indonesia sangatlah rendah. Karena kita mendapat paparan matahari sepanjang tahun, sehingga kemungkinan kekurangan biosintesis vitamin D sangat rendah. Tapi ternyata justru sebaliknya, angka kejadian hipertensi masih sangat tinggi di Indonesia. Kondisi ini menarik peneliti untuk meneliti lebih dalam, apakah ada pengaruh asupan vitamin D terhadap tekanan darah.

## **METODE**

Pemeriharaan dan perlakuan serta pengukuran tekanan darah sistolik hewan coba dilakukan di laboratorium hewan coba PAU UGM Yogyakarta.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen laboratorik sederhana dengan rancangan *pre post test group design* yang mencoba mempelajari pengaruh pemberian dan penghilangan vitamin D terhadap kadar  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$

darah dan tekanan darah sistolik hewan coba. Subyek dalam penelitian ini adalah 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan usia 8 minggu yang di dapat dari UPHP UGM Yogyakarta. Subyek di bagi menjadi 5 kelompok perlakuan (K1 – K5) yang masing-masing akan mengalami perlakuan berupa penghilangan intake vitamin D & pemberian kembali asupan vitamin D.

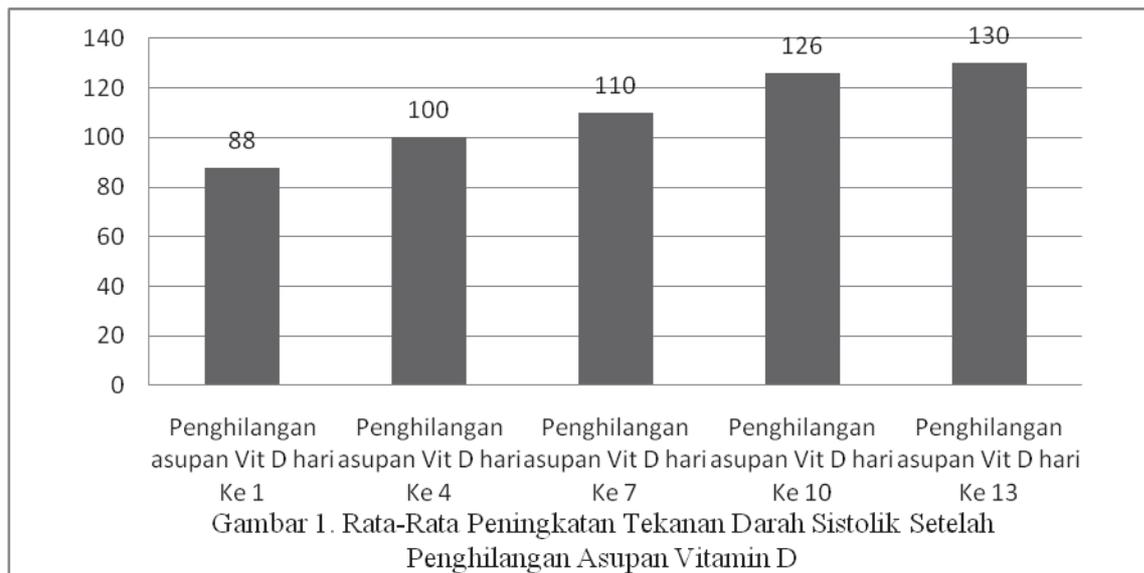
Untuk mempelajari pengaruh penghilangan asupan vitamin D terhadap penurunan tekanan darah sistolik, maka tikus diberi perlakuan dengan meletakkan subyek di dalam kandang gelap dan memberi pakan tanpa vitamin D yang didapat dari *MP Biomedical* selama satu hari untuk K1, empat hari untuk K2, tujuh hari untuk K3, 10 hari untuk K4 dan 13 hari untuk K5. Pada saat hari-hari tersebut (hari ke 1, 4, 7, 10, 13) subyek juga diukur tekanan darah sistolik dan kadar  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  darahnya.

Kemudian untuk mempelajari pengaruh pemberian kembali asupan vitamin D terhadap penurunan tekanan darah sistolik, maka subyek dipindahkan kembali di dalam kandang terang dan diberi pakan standar AIN 93 serta memberikan tambahan intake vitamin D secara peroral sebanyak  $0,25 \mu\text{g}/\text{Kg}$  BB. Perlakuan ini diberikan selama satu hari untuk K1, dua hari untuk K2, tiga hari untuk K3, empat hari untuk K4 dan lima hari untuk K5. Pengukuran kembali tekanan darah sistolik dan kadar  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  darah dilakukan pada hari tersebut (hari ke 1, 2, 3, 4, dan 5).

Data yang terkumpul berupa data tekanan darah dan kadar  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  selama beberapa hari dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan untuk melihat apakah ada perbedaan tekanan darah sistolik sebelum dan setelah dihilangkan serta saat diberi kembali asupan vitamin D.

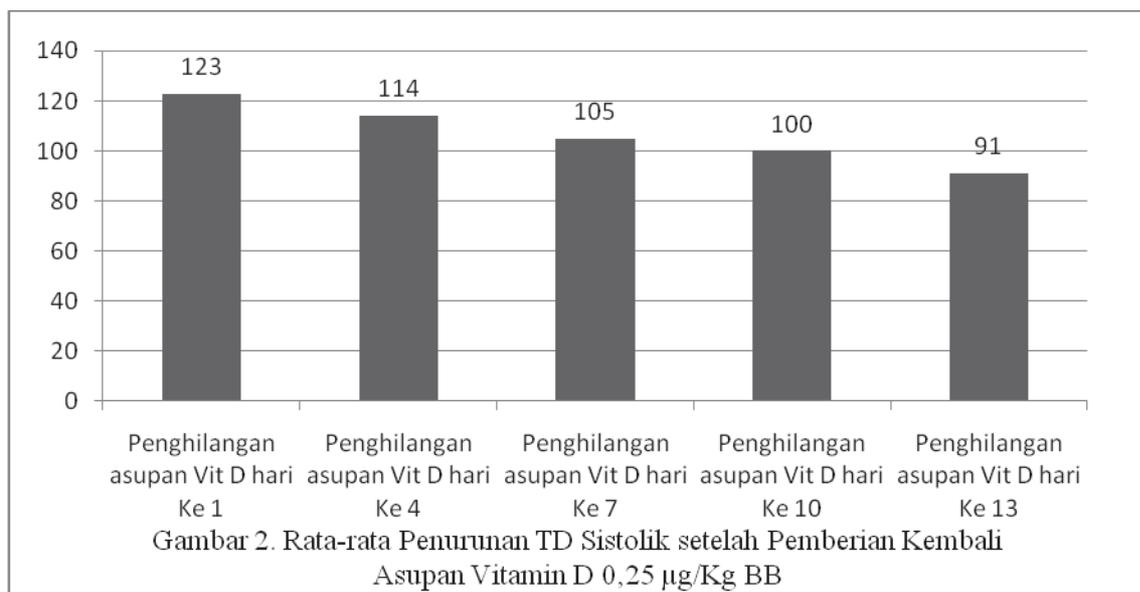
## **HASIL**

Data rata-rata peningkatan tekanan darah setelah penghilangan asupan vitamin D dan diletakkan dalam kandang gelap tampak pada gambar 1



Pada gambar 1, tampak adanya peningkatan tekanan darah sistolik setelah penghilangan asupan vitamin D dan meletakkan subyek penelitian di kandang gelap selama beberapa hari. Pada gambar 1, tampak adanya

peningkatan tekanan darah sistolik dari 88 mmHg pada hari pertama penghilangan asupan menjadi 130 mmHg pada hari ke 13 penghilangan asupan vitamin D.



Pada gambar 2 tampak ada penurunan kembali tekanan darah setelah subyek di letakkan kembali di kandang terang dan diberi asupan vitamin D sebanyak 0,25 µg/Kg BB secara peroral. Semakin lama pemberian tambahan vitamin D, tekanan darah sistolik makin tampak menurun, pada

hari pertama pemberian kembali asupan vitamin D tekanan darah sistoliknya masih 123 mmHg menjadi turun menjadi 91 mmHg pada hari kelima.

Sedangkan hasil uji t berpasangan untuk data tekanan darah awal sampai penghilangan asupan tampak pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji t Berpasangan Rata-Rata Peningkatan Tekanan Darah Sistolik Pre-Post Penghilangan Asupan vitamin D.

Pasangan Kelompok	Mean	95 % CI		pValue
		Lower	Upper	
Pre-post K1 (1 hari tanpa vit D)	-1.50000	-6.77749	3.77749	0,432
Pre-post K2 (4 hari tanpa vit D)	-10.50000	-18.96993	-2.03007	0.029*
Pre-post K3 (7 hari tanpa vit D)	-24.25000	-37.52345	-10.97655	0.010**
Pre-post K4 (10 hari tanpa vit D)	-41.75000	-52.09295	-31.40705	0.001**
Pre-post K5 (13 hari tanpa vit D)	-47.50000	-57.26584	-37.73416	0.001**

\* Signifikan 0,05

\*\* Signifikan 0,01

Dari data tabel 1, tampak bahwa perlakuan penghilangan asupan vitamin D dan pemberian pakan tanpa vitamin D sudah mampu meningkatkan tekanan darah sistolik secara bermakna (p 0,029)

mulai pada hari penghilangan ke empat (K2). Namun demikian peningkatan tekanan darah sistolik akan sangat bermakna (p 0,01) pada hari penghilangan ke tujuh (K3).

Tabel 2. Hasil Uji t Berpasangan Rata-Rata Penurunan Tekanan Darah Sistolik Pre-Post Setelah Pemberian kembali Asupan Per-oral Vitamin D 0,25 µg/Kg BB

Pasangan Kelompok	Mean	95 % CI		pValue
		Lower	Upper	
Pre-post K1 (1 hari pemberian vit D)	7.50000	3.29002	11.70998	0,011*
Pre-post K2 (2 hari pemberian vit D)	16.00000	6.19104	25.80896	0,014*
Pre-post K3 (3 hari pemberian vit D)	25.25000	1.10479	49.39521	0,045*
Pre-post K4 (4 hari pemberian vit D)	30.00000	23.24901	36.75099	0,001**
Pre-post K5 (5 hari pemberian vit D)	39.50000	35.49551	43.50449	0,000**

\* Signifikan 0,05

\*\* Signifikan 0,01

Dari tabel 2, tampak jelas adanya penurunan tekanan darah secara bermakna setelah pemberian oral vitamin D sebanyak 0,25 µg/Kg BB, hanya saja masih tampak adanya fluktuasi nilai pValue dan mulai tampak stabil dan makin bermakna (p 0,001) setelah pemberian asupan vitamin D selama 4 hari (K4).

cara tikus diberi pakan tanpa vitamin D dan diletakkan dalam kandang gelap. Peningkatan tekanan darah sistolik secara bermakna akan sangat tampak pada hari ke tujuh penghilangan asupan vitamin D.

Data tersebut sesuai dengan hasil penelitian (Rostand, 1997) yang menyatakan bahwa kadar vitamin D dalam darah berkorelasi dengan tekanan darah. Semakin jauh orang tinggal dari katulistiwa, maka semakin tinggi tekanan darahnya dikarenakan kadar vitamin D nya yang rendah. Penelitian yang sejenis yang mendukung hasil penelitian ini adalah ditemukannya kadar vitamin D darah yang rendah pada

## BAHASAN

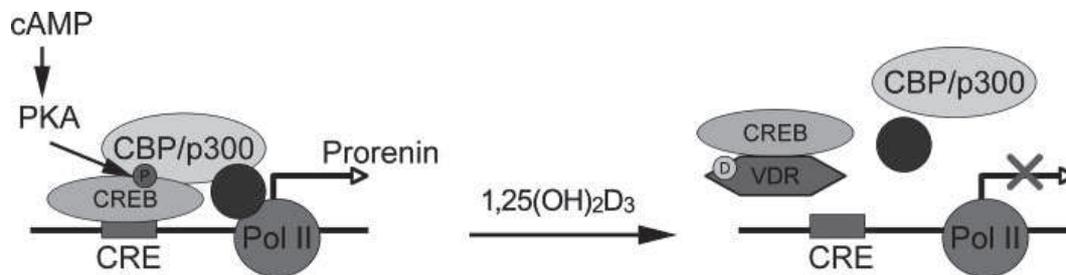
### Pengaruh Penghilangan Asupan Vitamin D

Dari gambar 1 dan tabel 1. Tampak adanya peningkatan tekanan darah sistolik setelah diberi perlakuan berupa penghilangan asupan vitamin D dengan

penderita hipertensi (Forman dkk, 2007; Martini dkk, 2008; Heaney dkk, 2008).

Kondisi ini disebabkan karena vitamin D turut berperan dalam penghambatan transkripsi gen renin, sehingga jika kadar vitamin D dalam darah rendah maka tidak ada yang

menghambat transkripsi gen renin, sehingga renin diproduksi (Li dkk, 2002). Mekanisme penghambatan vitamin D dalam transkripsi gen renin secara jelas diterangkan oleh (5, 10), tampak pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme vitamin D sebagai pengatur negative gen renin

Mekanisme transkripsi gen renin melalui aktivasi PKA oleh cAMP seperti pada gambar 3, akan terganggu jika ada stimulasi dari vitamin D, karena ikatan antara vitamin D pada VDR (*vitamin D receptor*) akan mampu berikatan dengan CREB. Akibatnya CREB tidak berikatan dengan CRE, sehingga aktivasi CBP/p300 tidak terjadi dan transkripsi gen renin tidak terjadi pula. Oleh sebab itu vitamin D dikenal sebagai pengatur negative untuk gen renin (Li, 2007, Yuan dkk, 2007).

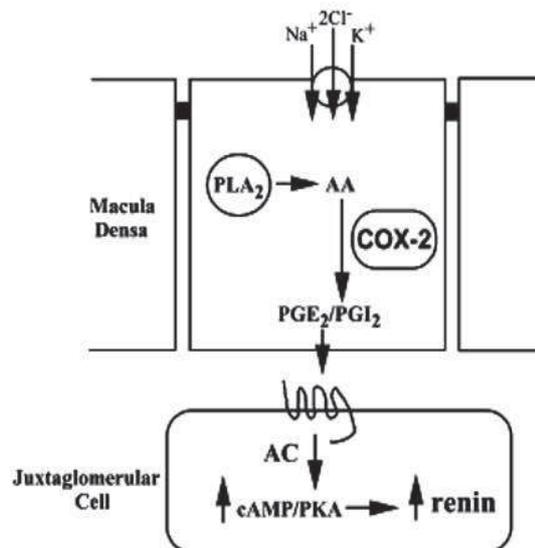
Sebaliknya jika kadar vitamin D dalam darah rendah, maka tidak ada yang menghambat produksi renin, sehingga renin diproduksi dan disekresikan. Padahal jika renin disekresikan oleh sel juxtaglomerular ginjal, akan segera memotong angiotensinogen menjadi angiotensin I. Dengan *angiotensin converting enzyme*, angiotensin I akan menjadi angiotensin II. Adanya angiotensin II akan menyebabkan disekresikannya aldosteron, sehingga tubuh akan meretensi air dan natrium. Akibat adanya retensi air dan natrium adalah meningkatnya volume cairan ekstraseluler (CES), sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan tekanan darah (Sherwood, 1996; Guyton, 2000; Ganong, 2001).

### Pengaruh Pemberian Asupan Vitamin D

Sedangkan pada gambar 2 dan tabel 2, tampak adanya penurunan tekanan darah sistolik kembali setelah tikus diberi asupan vitamin D peroral sebanyak 0,25 µg/Kg BB perhari. Penurunan tekanan darah sistolik sudah mulai tampak sejak satu hari pemberian, tapi sangat signifikan ( $p < 0,001$ ) mulai pada hari keempat pemberian vitamin D sebanyak 0,25 µg/Kg BB.

Penurunan tekanan darah terjadi akibat adanya penghambatan transkripsi gen renin oleh tekanan darah, seperti yang telah dijelaskan pada gambar 3. Akibat adanya peningkatan asupan vitamin D, maka kadar vitamin D dalam darah meningkat dan akan menekan transkripsi gen renin, sehingga produksi renin dihambat. (Li dkk, 2009). Jika renin tidak diproduksi maka tidak ada yang memotong angiotensinogen menjadi angiotensin I, sehingga sistem renin angiotensi aldosteron tidak tekaktifasi atau dengan kata lain tekanan darah tidak akan mengalami peningkatan.

Jika kita membahas mekanisme produksi dan sekresi renin di sel macula densa dan juxtaglomerular ginjal sebenarnya melibatkan banyak komponen, secara jelas terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme sekresi renin di Sistem Renin Angiotensin-Aldosteron (Harris & Breyer, 2001; Bell dkk, 2009)

Pada gambar 4. Tampak peranan penting *Cyclooxygenase-2* COX-2 dalam pelepasan renin. Adanya COX-2 lah yang menyebabkan perubahan asam arachidonat menjadi prostaglandin, sehingga proses selanjutnya pelepasan renin di sel juxtaglomerular dapat terjadi (Harris & Breyer, 2001). Informasi ini masih menimbulkan banyak pertanyaan bagaimana kaitannya antara COX-2, prostaglandin & cAMP dengan vitamin D. Baik COX-2, prostaglandin dan cAMP merupakan komponen sangat penting dalam mekanisme sekresi renin.

#### SIMPULAN & SARAN

Penghilangan asupan vitamin D selama tujuh hari mampu meningkatkan tekanan darah sistolik secara signifikan dan sebaliknya pemberian asupan vitamin D peroral sebanyak 0,25 µg selama empat hari mampu menurunkan tekanan darah sistolik hewan coba secara signifikan.

Namun demikian masih diperlukan penelitian lebih dalam lagi tentang pengaruh vitamin D dalam mekanisme produksi renin yang berkaitan dengan COX-2, prostaglandin dan cAMP, agar didapatkan gambaran yang lengkap tentang mekanisme penghambatan produksi dan sekresi renin oleh vitamin D.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bell. PD, Komlosi P, dan Zhang ZR, 2009, ATP as a Mediator of Macula Densa Cell Signalling, Purinergic Signalling; 5:461-471.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ & Sorlie P, 2004, The Burden of Adult Hypertention in United State 1999 to 2000 rising Tide, Hypertension, 44:398-404.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Ferrari HAB, Tworoger SS, Willett WC, & Curhan GC, 2007, Plasma 25 Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension, J Hipertens; 49:1063.
- Ganong WF, 2001, Review of Medical Physiology 20 edition, The Graw-Hill Companies, San Francisco.
- Guyton AC & Hall JE, 2000, Textbook of Medical Physyology 10 th Edition, WB Saunders Company, Pennsylvania.
- Harris R.C, and Breyer MD, 2001, Physiological Regulation of Cyclooxygenase-2 in The Kidney, Am. J. Physiol Renal Physiol; 281:F1-F11.
- Heaney RP, 2008, Vitamin D in Health and Disease, Clin J Am Soc Nephrol; 3: 1535 - 41.
- Li YC, 2007, Vitamin D Regulation of the Renin Angiotensin System:

- Mechanism and Implication, <http://www.unimet.edu/cin2007/>
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, & Cao LP, 2002, 1,25 Dihydroxyvitamin D is a Negative Endocrine Regulator of the Renin-Angiotensin System, *J Clin Invest*; 110:229-38.
- Martini LA & Wood RJ, 2008, Vitamin D and Blood Pressure Connection: update on Epidemiologic, Clinical, and Mechanistic Evidence, *Nutr. Reviews*, Vol 66 (5) : 291 – 297
- Rahajeng E dan Tuminah S, 2009, Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia, *Masalah Hipertensi di Indonesia*, *Maj kedokt Indon* Vol 59 No 12: 580 – 587.
- Rostand SG, 1997, Ultraviolet Light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences, *Hypertension*; 30:150-156.
- Sherwood L, 1996, *Fisiologi Manusia dari Sel Ke Sistem*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Smeltzer SC & Bare BG, 2002, *Textbook of Medical-Surgical Nursing*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, Cohen R, Klopot A, Zhang Z, & Li YC, 2007, 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter, *J. Biol. Chem* ; Vol 282 (41) 29281-30.