

## INTISARI

**Latar Belakang:** Diabetes mellitus (DM) berkaitan erat dengan fibrosis jantung yang berdampak pada penurunan fungsi miokardial, berkontribusi pada patogenesis gagal jantung, dan dapat menyebabkan aritmia. Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus akan menyebabkan akumulasi *advanced glycation end-products* (AGEs) yang akan menyebabkan transduksi dari faktor fibrogenik seperti *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadinya fibrosis jantung. Vitamin D memiliki peran protektif pada jantung karena berperan dalam mengontrol hipertrofi, regulasi tekanan darah, dan menekan perkembangan dari arterosklerosis. Namun, kajian tentang efek vitamin D pada fibrosis jantung masih belum memiliki pembuktian yang kuat terkhususnya dalam mencegah atau menangani penyakit kardiovaskular.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh pemberian vitamin D terhadap tampilan area fibrosis dan ekspresi mRNA TGF- $\beta$  dan mRNA *collagen-1* pada jantung tikus model diabetes mellitus.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post-test only control group*. Subjek penelitian menggunakan 30 ekor tikus *Rattus norvegicus* jantan galur Sprague Dawley dengan berat badan 200-300 gram. Tikus secara acak dibagi menjadi 6 kelompok. Kelompok kontrol (K) diberikan injeksi NaCl 0,9% dosis tunggal (n=5). Hewan coba model diabetes mellitus dibuat dengan induksi *streptozotocin* (STZ) 60mg/kgBB dosis tunggal secara intraperitoneal selama 30 hari (DM-1) (n=5) dan 60 hari (DM-2) (n=5). Intervensi vitamin D diberikan secara intraperitoneal setiap hari selama 30 hari pada kelompok tikus yang sudah diinduksi STZ selama 1 bulan. Kelompok vitamin D dibagi menjadi 3 yaitu kelompok VD-0,125  $\mu$ g/kgBB (VD-0,125) (n=5), kelompok VD-0,25  $\mu$ g/kgBB (VD-0,25) (n=5), dan kelompok VD-0,5  $\mu$ g/kgBB (VD-0,5) (n=5). Selanjutnya akan dilakukan terminasi dan diambil organ jantung, kemudian dilanjutkan dengan pengamatan fibrosis perivaskular dan interstisial otot jantung dengan pewarnaan *sirius red* dan pemeriksaan ekspresi mRNA TGF- $\beta$  dan mRNA *collagen-1* menggunakan *Reverse Transcriptase-PCR*.

**Hasil:** Ekspresi mRNA TGF- $\beta$  lebih rendah secara signifikan pada seluruh kelompok perlakuan vitamin D dibandingkan dengan kelompok DM-1 (p<0.05) dan lebih rendah secara signifikan pada kelompok VD-0,25  $\mu$ g (p=0.015) dan 0,5  $\mu$ g (p=0.015) dibandingkan dengan kelompok DM-2. Ekspresi mRNA *collagen-1* lebih rendah secara signifikan pada seluruh kelompok perlakuan vitamin D dibandingkan dengan kelompok DM-1 (p<0.05) dan lebih rendah secara signifikan pada kelompok VD-0,25  $\mu$ g (p=0.029) dan 0,5  $\mu$ g (p=0.019) dibandingkan dengan kelompok DM-2. Gambaran fibrosis miokardial pada

perivaskular dan interstisial pada kelompok perlakuan vitamin D lebih rendah dibandingkan dengan kelompok DM-1 dan DM-2 yang ditunjukkan melalui gambaran hasil pewarnaan *sirius red* terhadap kolagen kelompok perlakuan vitamin D yang mendekati kontrol.

**Kesimpulan:** Vitamin D dosis 0,5  $\mu\text{g/kgBB}$  memberikan efek kardioprotektif melalui penurunan ekspresi mRNA TGF- $\beta$ , ekspresi mRNA *collagen-1*, dan gambaran fibrosis jantung.

**Kata Kunci:** Vitamin D, Diabetes Mellitus, Fibrosis Miokardial, TGF- $\beta$ , *Collagen-1*.

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes mellitus (DM) is closely related to cardiac fibrosis which results in decreased myocardial function, contributes to the pathogenesis of heart failure, and can cause arrhythmias. Hyperglycemia conditions in diabetes mellitus will cause the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) which will cause transduction of fibrogenic factors such as transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) through an increase in reactive oxygen species (ROS) resulting in cardiac fibrosis. Vitamin D has a protective role in the heart because it plays a role in controlling hypertrophy, regulating blood pressure, and suppressing the development of atherosclerosis. However, studies on the effects of vitamin D on cardiac fibrosis still do not have strong evidence, especially in preventing or treating cardiovascular disease.

**Objective:** This study aims to examine the effect of vitamin D administration on the appearance of areas of fibrosis and the expression of TGF- $\beta$  mRNA and collagen-1 mRNA in the hearts of mice models of diabetes mellitus.

**Method:** This research is an experimental research with a post-test only control group research design. The research subjects used 30 male *Rattus norvegicus* rats of the Sprague Dawley strain with a body weight of 200-300 grams. Mice were randomly divided into 6 groups. The control group (K) was given a single dose of 0.9% NaCl injection (n=5). Experimental animal models of diabetes mellitus were created by inducing a single dose of streptozotocin (STZ) 60 mg/kgBW intraperitoneally for 30 days (DM-1) (n=5) and 60 days (DM-2) (n=5). Vitamin D intervention was given intraperitoneally every day for 30 days to a group of mice that had been induced by STZ for 1 month. The vitamin D group was divided into 3, namely the VD-0.125  $\mu$ g/kgBB (VD-0.125) group (n=5), the VD-0.25  $\mu$ g/kgBB (VD-0.25) group (n=5), and the VD group -0.5  $\mu$ g/kgBW (VD-0.5) (n=5). Next, termination will be carried out and the heart organ will be taken, then continued with observation of perivascular and interstitial fibrosis of the heart muscle with Sirius red staining and examination of TGF- $\beta$  mRNA and collagen-1 mRNA expression using Reverse Transcriptase-PCR.

**Results:** TGF- $\beta$  mRNA expression was significantly lower in all vitamin D treatment groups compared to the DM-1 group (p<0.05) and significantly lower in the VD-0.25  $\mu$ g group (p=0.015) and 0.5  $\mu$ g (p=0.015) compared with the DM-2 group. Collagen-1 mRNA expression was significantly lower in all vitamin D treatment groups compared with the DM-1 group (p<0.05) and significantly lower in the VD-0.25  $\mu$ g (p=0.029) and 0.5  $\mu$ g groups (p=0.019) compared with the DM-2 group. The appearance of perivascular and interstitial myocardial fibrosis in the vitamin D treatment group was lower compared to the DM-1 and DM-2 groups as shown by the Sirius Red staining results for collagen in the vitamin D treatment group which was close to the control.

**Conclusion:** Vitamin D at a dose of 0.5  $\mu$ g/kgBW provides a cardioprotective effect by reducing TGF- $\beta$  mRNA expression, collagen-1 mRNA expression, and features of cardiac fibrosis.

**Keywords:** Vitamin D, Diabetes Mellitus, Myocardial Fibrosis, TGF- $\beta$ , Collagen-1.