

TESIS

AGUSTUS 2022

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN FUNGSI
KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**



Oleh:

BORNEO ADI PARANTARIRIH

C155181006

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS) PROGRAM

STUDI NEUROLOGI

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN FUNGSI
KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan Diajukan oleh:

BORNEO ADI PARANTARIRIH

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

ABSTRAK

BORNEO ADI PARANTARIRIH: HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT (dibimbing oleh Cahyono Kaelan, Yudy Goysal, Firdaus Hamid, Muhammad Akbar, and Ummu Atiah)

Latar Belakang: Vitamin D merupakan vitamin steroid yang larut dalam lemak dan berfungsi pada sistem lainnya seperti sistem kardiovaskular, endokrin, dan saraf. Diperkirakan satu miliar orang di seluruh dunia menderita hipovitaminosis D. Rerata kadar 25(OH)D lebih rendah pada pasien stroke subakut dan kronis dibandingkan dengan populasi sehat. Kadar vitamin D normal adalah lebih dari 30 ng/ml. Defisiensi vitamin D meningkatkan risiko outcome yang buruk sebanyak 3,2 kali pada penderita stroke. Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko penurunan kognitif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut dengan menggunakan kuesioner MoCA Ina.

Metode: Jenis penelitian analitik observasional dengan metode cross sectional. Jumlah sampel sebanyak 34 penderita stroke iskemik akut di bangsal rawat inap RS Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring pada bulan Juni 2022 hingga sampel terpenuhi dengan kriteria inklusi pasien stroke iskemik akut dengan onset 1-7 hari dan berusia antara 18 - 65 tahun. Pengambilan sampel vitamin D serum dilakukan saat onset stroke 1-7 hari dan pemeriksaan fungsi kognitif diantara onset stroke 7-30 hari. Kemudian dilakukan uji analisis data.

Hasil: Didapatkan hasil signifikan dengan nilai $p < 0.005$ dan didapatkan nilai $r = 0.469$ yang menunjukkan semakin rendah kadar vitamin D serum maka semakin rendah skor MoCA Ina atau semakin tinggi kadar vitamin D serum maka semakin tinggi skor MoCA Ina.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar vitamin D serum (25(OH)D) dengan fungsi kognitif penderita stroke iskemik akut.

Kata Kunci: Vitamin D serum, fungsi kognitif, stroke iskemik akut, MoCA Ina

BORNEO ADI PARANTARIRIH: THE RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH COGNITIVE FUNCTION IN ACUTE ISCEMIC STROKE PATIENTS (supervised by Cahyono Kaelan, Yudy Goysal, Firdaus Hamid, Muhammad Akbar, and Ummu Atiah)

Background: Vitamin D is a fat-soluble steroid vitamin and acts on other systems such as the cardiovascular, endocrine, and nervous systems. It is estimated that one billion people worldwide suffer from hypovitaminosis D. Normal vitamin D levels are more than 30 ng/ml. Vitamin D deficiency increases the risk of poor outcome by 3.2 times in stroke survivors. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of cognitive decline. This study aims to determine the relationship between serum vitamin D and cognitive function in acute ischemic stroke patients using the MoCA Ina questionnaire.

Methods: This type of research is observational analytic with cross sectional method. The number of samples was 34 patients with acute ischemic stroke in the inpatient ward of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Network Hospital in June 2022 until the sample was met. The inclusion criteria were acute ischemic stroke patients with onset of 1-7 days and aged between 18 - 65 years. Sampling of serum vitamin D was carried out at stroke onset 1-7 days and cognitive function examinations were done between stroke onset 7-30 days. Then the data analysis test was carried out.

Results: There were significant results with a p value of 0.005 and an r-value of 0.469, which indicates the lower the serum vitamin D level, the lower the MoCA Ina score or the higher the serum vitamin D level, the higher the MoCA Ina score.

Conclusion: There is a relationship between serum vitamin D levels (25(OH)D) and cognitive function in patients with acute ischemic stroke.

Keywords: Vitamin D serum, cognitive function, acute ischemic stroke, MoCA Ina

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan Rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras dan kerja sama dari berbagai pihak.

Pertama penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua saya, bapak Adie Sumartono dan ibu Siti Marlia, Istri saya yang bernama Lisa Rachmayanti serta saudara saya Yuna Burbaning Tyas dan Syaharuddin atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023, serta dr Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K) DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi pihak sehingga dalam kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih kepada dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K), DFM sebagai Pembimbing utama, Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai pembimbing kedua, dr Firdaus Hamid, Ph.D, Sp,MK sebagai pembimbing metode penelitian dan statistik, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM dan dr. Ummu Atiah, SP.S(K) sebagai tim penilai yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal dibuat hingga tesis selesai.

Terima kasih yang sebesar besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak ISdar, Syukur, Arfan dan Ibu Masse yang telah membantu dalam proses administrasi.

Terima kasih kepada sahabat saya dr. Desy Kartikasari, dr Ashaeryanto, dr. Muh Hidayat, dr. Ovariadi Anwar, dr Edo febrian, dr Ammal Pasha Tamtama, dr. Fitrah Hidayat Guntur, dr Wudy Rowan, dr. Nurcholis yang telah memberikan bantuan, motivasi dan dukungan selama pendidikan.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudiro Husodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuan Baji, RS Akademis, RS Faisal, RSUD Haji atas segala bantuan yang telah diberikan selama pendidikan.

Penulis erharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Allah SWT selau menyertai setiap langkah pengabdian kita. Aamiin Ya Rabbal Alamin.

Makassar, 24 Agustus 2022

Borneo Adi Parantaririh

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Borneo Adi Parantaririh
No. Mahasiswa : C155181006
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis -1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Fungsi Kognitif Pasien Stroke Iskemik Akut adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 24 Agustus 2022

Yang menyatakan



Borneo Adi Parantaririh

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh:

BORNEO ADI PARANTARIRIH
C155181006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

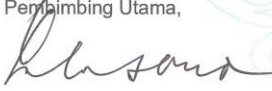
Pada tanggal **22 AGUSTUS 2022**


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



dr. Cahyono Kaelan, Ph.D. Sp.PA(K), Sp.S(K), DFM
NIP. 195010231974031001


Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K)
NIP. 196211161988031006

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Mdhammad Akbar, Ph.D. Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001



DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	3
KATA PENGANTAR.....	5
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR ...	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR TABEL	11
DAFTAR GAMBAR.....	12
DAFTAR SINGKATAN	13
BAB I	14
PENDAHULUAN	14
1.1. Latar Belakang	14
1.2 Rumusan Masalah	18
1.3 Tujuan Penelitian	18
1.4 Manfaat Penelitian	18
BAB II	19
TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1. Stroke Iskemik.....	19
2.1.1. Definisi.....	19
2.1.2. Epidemiologi	19
2.1.3. Klasifikasi Stroke Iskemik	20
2.1.4. Patofisiologi	21
2.1.5. Penegakan Diagnosis.....	22
2.1.6. Prognosis	25
2.3. Vitamin D.....	26
2.3.1. Definisi dan Metabolisme	26
2.3.2. Defisiensi Vitamin D terhadap Masalah Kesehatan	27
2.5. Hubungan Vitamin D dengan Stroke Iskemik.....	32
2.6. Hubungan Vitamin D dan Fungsi Kognitif	34
2.7. MoCA-Ina.....	35

2.5 Kerangka Teori	37
2.6 Kerangka Konsep	38
2.7. Hipotesis Penelitian	39
BAB III	40
METODE PENELITIAN	40
3.1. Desain Penelitian	40
3.2. Populasi Penelitian	40
3.3. Subjek Penelitian	40
Kriteria inklusi	40
Kriteria Eksklusi	40
3.4. Besar Sampel	41
3.5. Variabel Pengukuran Dan Definisi Operasional	42
3.5.1. Variable pengukuran	42
3.5.2. Definisi operasional	42
3.6. Prosedur Penelitian	43
3.7. Pengolahan dan Analisis Data	45
3.8. Alur Penelitian	46
3.9 Izin Penelitian	47
BAB IV	48
HASIL PENELITIAN	48
4.1. Karakteristik Subyek Penelitian	49
4.2. Hubungan antara kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada stroke iskemik akut berdasarkan kuesioner MoCA-Ina	50
BAB V	53
PEMBAHASAN	53
5.1. Hubungan antara tingkat kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada stroke iskemik akut berdasarkan MoCA-Ina	55
5.2. Keterbatasan Penelitian	56
BAB VI	57
SIMPULAN DAN SARAN	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kadar serum 25(OH)D yang direkomendasikan.....	22
Tabel 4.1 Distribusi dasar karakteristik subyek penelitian.....	41
Tabel 4.2 Uji korelasi antara kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Penyumbatan menghentikan aliran suplai aliran darah ke area otak yang menyebabkan iskemik dan nekrosis.....	14
Gambar 2.2 Mekanisme stroke kardioemboli yang terjadi pada fibrilasi atrium dimana thrombus menyumbat arteri serebral medial.....	15
Gambar 2.3 Gambaran Stroke Iskemik pada pemeriksaan CT Scan Kepala non kontras.....	17
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....	30
Grafik 4.1 Hubungan antara kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif berdasarkan skor Moca Ina.....	43

DAFTAR SINGKATAN

25(OH)D3	: 25-Hydroxyvitamin D3
D2	: Ergocalciferol
D3	: Cholecalciferol
AHA/ASA	: <i>American Heart Association/American Stroke Association</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography scan</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric acid</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MCI	: <i>Mild Cognitive Impairment</i>
MoCA - Ina	: <i>Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia</i>
NGFs	: <i>Nerve growth factors</i>
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
PSCI	: <i>Post Stroke Cognitive Impairment</i>
PSD	: <i>Post Stroke Dementia</i>
SDF	: <i>Stromal-cell-derived factor</i>
TOAST	: <i>Trial of Acute Stroke Treatment</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
VCI	: <i>Vascular Cognitive Impairment</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptors</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi karena proses thrombosis atau embolisasi pada satu atau lebih pembuluh darah otak yang dapat menyebabkan obstruksi aliran darah ke otak dan menimbulkan gejala klinis defisit neurologi fokal dengan onset cepat dan berlangsung selama lebih dari 24 jam (Gofir, 2020). Secara global, 68% kasus stroke adalah stroke iskemik, sedangkan 32% kasus lainnya adalah stroke hemoragik. (Lozano *et al.*, 2012).

Indonesia memiliki angka kematian stroke tertinggi pada tahun 2010 sebesar 193,3/100.000 orang pertahun. Riset Kesehatan Dasar Indonesia mengungkapkan bahwa prevalensi stroke di Indonesia adalah 12,1 per mil dengan jumlah tertinggi di Provinsi Sulawesi Utara (17,9%) diikuti oleh Provinsi Yogyakarta (16,9%) (Setyopranoto, et al, 2019). Berdasarkan laporan Riskesdas provinsi Sulawesi Selatan menyatakan bahwa prevalensi stroke di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu 10,6% dengan angka kejadian tertinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun (48,2%). (Tim Riskesdas, 2019)

Vitamin D adalah vitamin steroid yang larut dalam lemak dengan peran definitif dalam kesehatan tulang. Selain itu, vitamin D juga berfungsi pada sistem lainnya seperti sistem kardiovaskular, endokrin, dan saraf. Vitamin D

memiliki dua bentuk yaitu ergocalciferol (D2) dan cholecalciferol (D3) yang mengalami dua proses hidroksilasi, pertama di hati oleh enzim 25 hidroksilase untuk menghasilkan 25(OH)D dan kedua di ginjal untuk menghasilkan bentuk aktif 1,25(OH)D. (Bikle, 2014). Diperkirakan satu miliar orang di seluruh dunia menderita hipovitaminosis D. (Ramasamy, 2020).

Studi epidemiologi yang dilakukan oleh Edward mengatakan bahwa kadar vitamin D ditentukan oleh faktor pigmentasi kulit dan asupan makanan, faktor demografi, genetik dan penyakit juga dapat berperan sehingga terdapat perbedaan setiap populasi di negara atau benua yang berbeda. (Edwards, et al, 2012). Sebuah studi melaporkan defisiensi vitamin D meningkatkan risiko outcome yang buruk sebanyak 3,2 kali pada penderita stroke. (Wei and Kuang, 2018). Pemberian suplementasi vitamin D pada pasien paska stroke memiliki peran untuk mencegah kekambuhan stroke dan meningkatkan outcome paska stroke. (Park *et al.*, 2015)

Gangguan kognitif merupakan komplikasi umum dan sering terjadi paska serangan stroke, dengan prevalensi berkisar antara 10% sampai 82%. Adanya gangguan kognitif paska stroke telah dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, risiko tinggi untuk stroke berulang, hasil fungsional yang buruk memperburuk beban ekonomi. Perlu ditemukan faktor risiko baru yang dapat meningkatkan prediksi dan diagnosis dini pada gangguan kognitif paska stroke. (Chen, et all, 2018).

Gangguan kognitif paska stroke (PSCI) merupakan semua jenis gangguan kognitif setelah terjadinya stroke, mulai dari gangguan ringan hingga demensia. Lesi subkortikal juga dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang lebih tinggi yang disebabkan oleh lesi kortikal. (Jae-Sung Lima, 2021). Gangguan kognitif dapat mempengaruhi kualitas hidup dan aktivitas hidup

sehari-hari karena berhubungan dengan morbiditas dan kecacatan pada pasien stroke. (Mellon, L., Et all, 2015).

Dalam studi yang dilakukan di India pada tahun 2017 menyatakan defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor risiko yang berpotensi untuk terjadinya stroke. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan peningkatan ketebalan pembuluh darah dan plak karotis pada stroke kardioemboli dan dapat menyebabkan disregulasi respon inflamasi serta mengurangi faktor neuroprotektif seperti *Insulin Growth Factor-1* (IGF-1). (Narasimhan, 2017).

Hampir setengah dari penderita stroke mengalami gangguan neuropsikologis, tetapi beberapa penelitian telah menyelidiki gejala sisa neuropsikologis sebagai hasil stroke. Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa semakin tinggi derajat tingkat keparahan stroke maka semakin tinggi juga peluang terjadinya gangguan kognitif pada penderita stroke. (Ferreira, et al, 2015)

Pada studi tahun 2020 di Arab Saudi menyatakan konsentrasi vitamin D yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko penurunan kognitif, demensia, dan penyakit alzheimer karena dapat mengatur ekspresi gen berbagai neurotransmitter seperti asetilkolin, serotonin dopamin, asam butirat gamma mengurangi hiperfosforilasi tau terkait usia, pembentukan oligomer amiloid-beta, meningkatkan pembersihan amiloid, dan mencegah kematian neuron. (Sultan, Taimuri, & Hazazi, 2020).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) dikembangkan sebagai tes skrining singkat untuk gangguan kognitif ringan yang banyak digunakan di seluruh dunia dalam berbagai pengaturan. MoCA direkomendasikan oleh Alzheimer Society untuk menilai keluhan kognitif secara objektif dalam pengaturan klinis. MoCA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi

dalam mengenali gangguan di berbagai domain fungsi kognitif, MoCA digunakan untuk mengevaluasi 7 domain kognitif: ruang visual dan fungsi eksekutif, penamaan, perhatian dan perhitungan, bahasa, abstraksi, ingatan tertunda, dan orientasi. (Dautzenberg, Lijmer, Beekman, 2020).

MoCA dapat diterjemakan berdasarkan negara tempat tes dilakukan. Di Indonesia mempunyai kuesioner MoCA dengan versi bahasa Indonesia yang disebut MoCA-Ina yang sudah divalidasi dan reliabel. MoCA-Ina dapat diterapkan dan digunakan oleh Dokter Spesialis Saraf dan Dokter Umum untuk melakukan pengkajian fungsi kognitif di Indonesia. (Husein, et all, 2010).

Metode referensi standar untuk penilaian kognisi setelah stroke adalah pemeriksaan neuropsikologis yang biasanya dilakukan 3 bulan setelah stroke, tetapi dalam praktik klinis dilakukan lebih awal 1 minggu hingga 1 bulan setelah stroke. (Melkas, et all, 2013). Hasil dari pemeriksaan fungsi kognitif 2 sampai 4 minggu setelah stroke dapat memprediksi luaran klinis jangka panjang penderita stroke. (Wagle, et all, 2011). Hasil pemeriksaan neuropsikologis yang dilakukan saat onset stroke 1 minggu dapat memprediksi luaran klinis 6 bulan setelahnya. (Slavin, S, 2021). Rerata kadar 25(OH)D lebih rendah pada pasien stroke subakut dan kronis dibandingkan dengan populasi sehat. (Kim, et al, 2017)

Pada penelitian sebelumnya pemeriksaan fungsi kognitif dan kadar vitamin D serum dilakukan pada saat onset stroke 3 bulan dan dilakukan dinegara dengan faktor lingkungan yang berbeda. Pada penelitian ini pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan saat onset stroke 7 hari hingga 1 bulan dan pemeriksaan vitamin D dilakukan saat onset kronis oleh karena itu penelitian ini dilakukan dengan mengukur kadar vitamin D pada stroke iskemik akut disaat fase dimana ditemukan kadar vitamin paling tinggi pada penderita

stroke iskemik.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana hubungan kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada penderita stroke iskemik akut yang diukur dengan kuesioner MoCA-Ina?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan MoCA-Ina

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengukur kadar vitamin D serum pada pasien stroke iskemik akut
- 1.3.2.2 Mengukur skor MoCA-INA pada pasien stroke iskemik akut
- 1.3.2.3 Menghubungkan nilai MoCA-Ina dengan kadar vitamin D serum

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi klinis

Memberikan data evaluasi tentang hubungan kadar vitamin D serum dengan fungsi kognitif pada penderita stroke iskemik akut

1.4.2 Bagi pengetahuan

- 1.4.2.1 Menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai vitamin D dan fungsi kognitif pada stroke iskemik
- 1.4.2.2 Sebagai bahan edukasi terhadap prognosis suatu penyakit

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

2.1.1. Definisi

Stroke didefinisikan oleh World Health Organization sebagai sindroma klinis yang terdiri dari tanda-tanda gangguan fungsi otak fokal atau global yang berkembang secara cepat yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. Stroke diklasifikasikan menjadi tiga kategori yakni stroke iskemik, stroke perdarahan, dan perdarahan subarachnoid. Stroke iskemik terjadi akibat dari penyumbatan aliran darah yang akan membatasi suplai darah ke jaringan otak, sedangkan stroke perdarahan terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan tumpahnya darah ke rongga intracranial. (Chugh, 2019) Sekitar 60% – 80% kasus stroke adalah stroke iskemik.

2.1.2. Epidemiologi

Stroke menjadi penyebab kematian kedua dan penyebab disabilitas ketiga di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, sekitar 795.000 pasien mengidap stroke setiap tahunnya. Prevalensi meningkat sesuai dengan penambahan usia. (Mozaffarian *et al.*, 2016) Secara keseluruhan angka prevalensi kejadian stroke

berkisar 147-992 per 100.000 penduduk. (Prasad, Vibha and Meenakshi, 2012)

Perempuan memiliki angka prevalensi dan angka kejadian yang lebih tinggi jika dibanding laki-laki. (Pandian and Sudhan, 2013)

2.1.3. Klasifikasi Stroke Iskemik

Menurut Trial of Acute Stroke Treatment (TOAST), terdapat lima jenis stroke iskemik yaitu:

1. Stroke pembuluh darah besar, diakibatkan oleh oklusi thrombus atau emboli pada arteri besar pada otak seperti arteri karotis interna, arteri serebri media, arteri serebri anterior, atau arteri sistem basilar.
2. Stroke pembuluh darah kecil atau stroke lakunar, sering diakibatkan oleh adanya keterliatan pada pembuluh darah kecil yang memberikan vaskularisasi pada struktur otak yang lebih dalam.
3. Stroke kardioemboli
4. Stroke dengan etiologi lain yang ditentukan
5. Stroke dengan etiologi lain yang belum ditentukan

Berdasarkan onsetnya, Allen et all mengklasifikasikan stroke iskemik menjadi (Laura M. Allen, 2012):

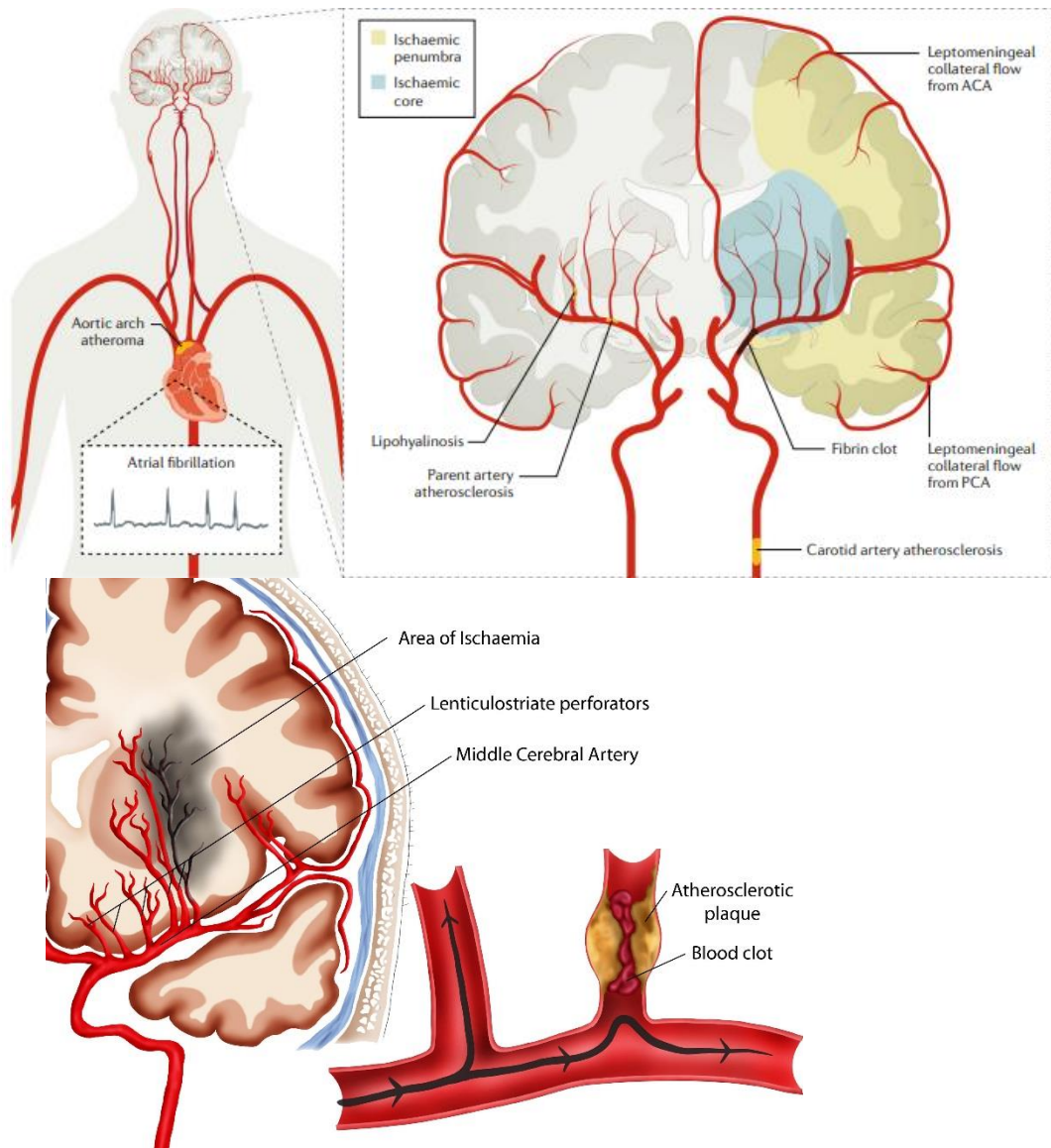
1. Hiperakut dini: 0 hingga 6 jam
2. Hiperakut lanjut: 6 hingga 24 jam
3. Akut: 24 jam hingga 1 minggu
4. Subakut: 1 hingga 3 minggu
5. Kronis: lebih dari 3 minggu

2.1.4. Patofisiologi

Terdapat arteri yang bertugas untuk mengalirkan darah menuju otak yaitu dua arteri karotis interna di anterior dan dua arteri vertebralis di posterior (*Circle of Willis*). Stroke iskemik disebabkan berkurangnya suplai aliran darah dan oksigen menuju otak. Oklusi iskemik menyebabkan trombosis dan emboli di otak. Stroke trombosis disebabkan oleh proses obstruksi akibat atherosklerosis yang menghambat aliran darah ke beberapa area pada otak. Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis). Nekrosis diikuti dengan rusaknya membran plasma, pembengkakan organel dan bocornya isi seluler ke dalam ruang ekstraseluler dan hilangnya fungsi saraf. Peristiwa penting lainnya yang berkontribusi terhadap patologi stroke adalah inflamasi, kegagalan energi, kehilangan homeostasis, asidosis, peningkatan kadar kalsium intraseluler, eksitotoksisitas, toksisitas yang dimediasi radikal bebas, sitotoksisitas yang dimediasi sitokin, aktivasi komplemen, gangguan sawar

darah-otak, aktivasi sel glial, stres oksidatif dan infiltrasi leukosit (Xiao, 2020)

Gambar 1. Penyumbatan menghentikan aliran suplai aliran darah ke area otak yang menyebabkan iskemik dan nekrosis (Neuro4students.wordpress.com)



Gambar 2. Mekanisme stroke kardioemboli yang terjadi pada fibrilasi atrium dimana thrombus menyumbat arteri serebral medial. (Bruce C. V. Campbell, 2019)

2.1.5. Penegakan Diagnosis

Penegakkan diagnosis stroke iskemik dapat ditegakkan melalui

pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan pemeriksaan pencitraan. Dari anamnesis, didapatkan keluhan gejala yang bergantung pada area otak yang terdampak.

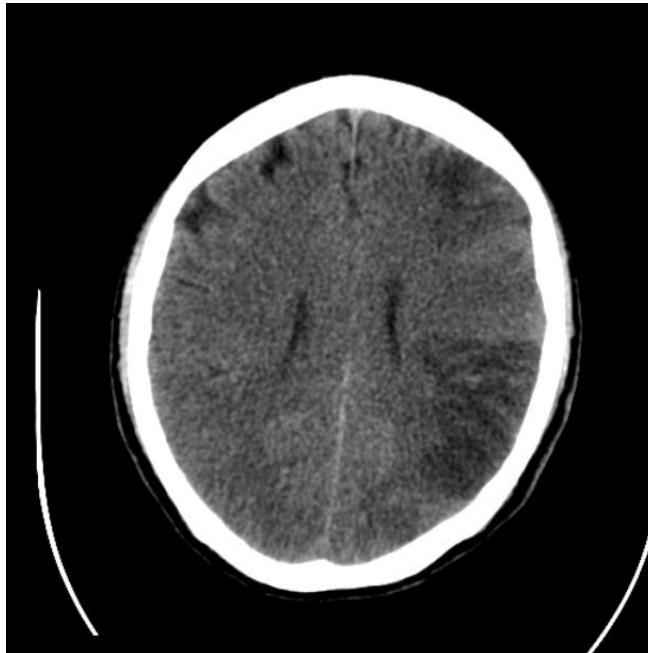
American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) memiliki algoritme penegakkan diagnosis stroke pada saat sebelum sampai di rumah sakit. AHA/ASA memiliki akronim tersendiri untuk stroke yakni FAST yang merupakan singkatan dari *facial droop*, *arm weakness*, *slurred speech*, dan *time of onset*. Tidak semua gejala tersebut harus terpenuhi untuk mendiagnosis stroke, dan semua gejala yang telah dijelaskan sebelumnya dapat terjadi pada stroke iskemik maupun stroke perdarahan. (Chugh, 2019)

Pemeriksaan fisik mulai dari keadaan umum, pemeriksaan tanda-tanda vital, pemeriksaan lengkap dari kepala hingga kaki perlu pada pasien dengan kecurigaan stroke. Selain itu, pemeriksaan neurologis juga yang sangat penting dilakukan untuk menilai berbagai domain fungsi. *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) sering digunakan untuk menilai derajat keparahan stroke yang memiliki 11 kategori dengan rentang nilai 0 hingga 42. Sebelas kategori didalamnya menilai pandangan, visus, *facial palsy*, motorik tangan, motorik kaki, ataksia ekstremitas, sensorik, bahasa, disartria, *extinction*, dan inatensi. (Lui *et al.*, 2022)

Pemeriksaan darah lengkap, elektrolit, fungsi ginjal, faal hemostasis, dan fungsi hepar dapat dilakukan pada pasien stroke iskemik. Pemeriksaan darah lengkap dapat menilai adanya keadaan anemia ataupun infeksi. Pemeriksaan BUN dan kreatinin dilakukan untuk mengevaluasi fungsi ginjal karena beberapa pemeriksaan pencitraan membutuhkan bahan kontras yang akan memperburuk fungsi ginjal. Pemeriksaan faal hemostasis seperti APTT,

PT, INR, *clotting time*, dan *bleeding time* digunakan untuk menilai kemungkinan adanya stroke hemoragik dan berguna pada pasien yang mengkonsumsi antikoagulan. Pemeriksaan gula darah diperlukan untuk menyingkirkan adanya kondisi hipoglikemia yang menyebabkan gangguan neurologis. Pada pasien dengan stroke iskemik akibat emboli, pemeriksaan elektrokardiogram untuk mencari adanya atrial fibrilasi atau aritmia jenis yang lain direkomendasikan pada 24 jam pertama. Pemeriksaan pencitraan yang sering dilakukan adalah pemeriksaan CT scan kepala atau MRI kepala. Pemeriksaan ini direkomendasikan pada 20 menit pertama untuk menyingkirkan adanya stroke perdarahan. (Cassella and Jagoda, 2017)(Demaerschalk *et al.*, 2012)

Pemeriksaan pencitraan bergantung pada waktu onset gejala yang akan menentukan tatalaksananya. Jika pasien datang pada 6 jam pertama, pemeriksaan CT scan dapat dikombinasi dengan CT angiogram otak dan leher untuk menyingkirkan adanya oklusi pembuluh darah besar. CT angiogram tidak dapat ditunda oleh karena menunggu hasil kreatinin serum. MRI atau MR angiogram atau MR perfusi tidak diindikasikan pada 6 jam pertama onset gejala. Jika pasien datang antara 6 hingga 24 jam onset, jarang terjadi oklusi pada pembuluh darah besar anterior. Pemeriksaan yang dapat dikerjakan adalah CT perfusi, Diffusion-weighted-MRI, atau MRI perfusi direkomendasikan untuk menilai apakah pasien dapat dilakukan trombektomi mekanikal. (Powers *et al.*, 2018)



Gambar 3. Gambaran Stroke Iskemik pada pemeriksaan CT Scan Kepala non kontras (Case courtesy of Dr David Cuete, Radiopaedia.org, rID: 26882).

2.1.6. Prognosis

Prognosis stroke bergantung pada derajat penyakit, struktur yang terlibat, luas area yang terkena, waktu diagnosis, waktu penanganan awal, lama dan intensitas terapi fisik, dan fungsi awal pasien. Prognosis pasien yang mendapat terapi alteplase baik, namun pada pasien yang tidak mendapat terapi alteplase memiliki outcome yang kurang baik. (Puri *et al.*, 2019)

2.2.Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif merupakan istilah luas yang mengacu pada proses mental yang terlibat dalam perolehan pengetahuan, manipulasi informasi, dan penalaran. Fungsi kognitif meliputi domain persepsi, memori, belajar, perhatian, pengambilan keputusan, dan kemampuan bahasa. Fungsi kognitif diketahui dipengaruhi oleh banyak faktor seperti lingkungan rumah pada masa

kanak-kanak, gen, dan faktor sosiodemografi. (Kiely, 2014)

Gangguan fungsi kognitif adalah penurunan pada salah satu atau lebih domain kognitif dengan spektrum klinis yang luas mulai dari yang ringan dan tidak menimbulkan gangguan pada aktivitas yang berat hingga yang berat. Gangguan kognitif berbeda dan tidak berkaitan dengan delirium dan depresi. Gangguan kognitif ringan (MCI) merupakan keadaan peralihan antara kognisi normal dan demensia, dengan kemampuan fungsional yang masih baik. (Hugo and Ganguli, 2014)

Gangguan kognitif pasca stroke (PSCI) merupakan gangguan kognitif yang didapatkan pasca stroke yang meliputi fungsi eksekutif, penyimpanan, bahasa, kemampuan visuospasial, kemampuan visuokonstruksi, atau fungsi kognitif global. Demensia pasca stroke (PSD) merupakan demensia yang terjadi setelah stroke seperti demensia vascular, penyakit Alzheimer atau demensia degeneratif lainnya; atau demensia campuran. PSCI dan PSD tidak selalu berasal dari vascular tetapi dapat dianggap sebagai kategori gangguan kognitif vaskular (VCI). Penyebab paling umum dari VCI adalah penyakit pembuluh darah kecil, penyakit pembuluh darah besar, dan infark pada daerah kortikal atau subkortikal. (Melkas, et al, 2014) (Wallin, A, 2018)

2.3.Vitamin D

2.3.1. Definisi dan Metabolisme

Vitamin D dikenal sebagai “sunshine vitamin” karena diproduksi di kulit yang terpapar sinar matahari. Vitamin D dibutuhkan untuk menjaga konsentrasi kalsium serum yang berperan dalam menjaga kesehatan sistem musculoskeletal. Vitamin D merupakan hormone yang didapatkan dari konsumsi diet dan dari produksi kulit. Radiasi UVB merubah 7-

dehydrocholesterol pada kulit menjadi previtamin D. (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2022)

Vitamin D merupakan vitamin yang larut lemak, sehingga pada individu yang obesitas, vitamin D akan banyak disimpan dalam lemak dan yang berfungsi untuk homeostasis menjadi kurang. Pada individu dengan obesitas, memerlukan suplementasi vitamin D yang lebih besar untuk menjaga konsentrasi vitamin D dalam serum. Beberapa macam sumber makanan mengandung vitamin D termasuk minyak ikan, susu, jus jeruk, roti, dan sereal. (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2022)

Vitamin D dari kulit dan dari diet dimetabolisme di hepar menjadi 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Bentuk inilah yang digunakan untuk menilai kadar vitamin D serum. Di ginjal, 25(OH)D dirubah menjadi bentuk yang aktif yakni 1,25-hydroxyvitamin D (1,25(OH)D) oleh enzim 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase. Produksi 1,25(OH)D di ginjal diatur oleh paratiroid, kadar kalsium, dan kadar fosfor. (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2022)

Vitamin D dalam bentuk 1,25(OH)D akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang berada pada inti sel. Hal ini akan menstimulasi penyerapan kalsium dan fosfor pada usus. Jika terdapat vitamin D, absorbs kalsium melalui diet meningkat hingga 30-40% dan absorpsi fosfor meningkat hingga 80%. Sedangkan bila tidak ada vitamin D, absorbs kalsium hanya berkisar 10-15% dan absorbs fosfor hanya 60%. Fungsi vitamin D yang lain adalah meningkatkan reabsorpsi kalsium pada ginjal. (Chauhan, Shahrokhi and Huecker, 2022)

2.3.2. Defisiensi Vitamin D terhadap Masalah Kesehatan

Defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh beberapa hal yakni konsumsi atau absorpsi vitamin D dari diet yang kurang, kurangnya paparan

sinar matahari, kurangnya sintesis vitamin D endogen, meningkatnya katabolisme oleh hepar, dan resistensi organ terhadap vitamin D. sindroma malabsorpsi seperti penyakit Celiac, sindroma usus pendek, gastric bypass, inflammatory bowel disease, insufisiensi pankreas kronik, dan cystic fibrosis dapat menyebabkan rendahnya absorbs vitamin D pada usus. Sebanyak 50-90% vitamin D diabsorpsi melalui kulit. Dua puluh menit paparan sinar matahari dapat mencukupi kadar vitamin D dalam serum sehingga dapat mencegah defisiensi vitamin D. (Sizar, Khare and Goyal, 2022)

Bentuk aktif vitamin D yaitu kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$) meregulasi homeostasis kalsium-fosfat. Kalsitriol memiliki peran yang besar dalam fungsi sistem musculoskeletal, sistem imun, sistem saraf, dan sistem kardiovaskular. Diet tinggi makanan olahan, gaya hidup didalam ruangan, kebiasaan menghindari sinar matahari sangat berkontribusi menyebabkan defisiensi vitamin D. Kadar vitamin D serum yang rendah berkorelasi dengan rendahnya kadar kalsium yang akan menurunkan mineralisasi pada tulang yang dapat menyebabkan penyakit rakhitis pada anak dan osteoporosis pada dewasa. Tidak hanya itu, defisiensi vitamin D memiliki kerentanan jatuh dan patah tulang yang tinggi. Suplementasi vitamin D dapat diberikan untuk menjaga homeostasis pada tubuh. (Zmijewski, 2019)

Menurut Endocrine Society, International Osteoporosis Foundation, dan American Geriatric Society, defisiensi vitamin D dikatakan jika kadar serum kurang dari 30 ng/ml. Ibu hamil, ras Afrika-Amerika, ras Hispanik, obesitas, dan anak-anak memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menjadi defisiensi vitamin D. (Tang *et al.*, 2018) Defisiensi vitamin D sering dikaitkan dengan kurangnya konsumsi susu dan penggunaan tabir surya. (Fink *et al.*, 2019) Endocrine Society juga merekomendasikan rentang kadar vitamin D normal

adalah 40 hingga 60 ng/ml. Untuk menjaga kadar vitamin D dalam rentang tersebut, diperlukan konsumsi suplemen vitamin D 400 hingga 1000 IU per hari pada bayi kurang dari 1 tahun, 600-1000 IU pada anak dan remaja, 1500-2000 IU pada dewasa.

Tabel 1 Kadar serum 25(OH)D yang direkomendasikan (Ramasamy,2020)

	ESPG	SACN	IOM	EFSA	Australia Working Group
Defisiensi Vitamin D	< 50 nmol/L (<20ng/mL)	<25 nmol/L (<10ng/mL)	Risiko mengalami defisiensi relatif terhadap kesehatan tulang pada kadar 25OHD serum <30 nmol/L (<12 ng/mL)		Berat <12,5 nmol/L (<5 ng/mL); Sedang 12,5–29 nmol/L (5–11,6 ng/mL)
Insufisiensi	52,5–72,5		Beberapa,		30–49 nmol/L

	nmol/L (21–29 ng/mL)		tetapi tidak semua, orang berpotensi pada risiko ketidakcukupan pada kadar 25OHD serum 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL)		(12–19,6 ng/mL) Defisiensi ringan
Cukup	75–250 nmol/L (30–100 ng/mL)		50 nmol/L (20 ng/mL) (mencakup kebutuhan 97,5% populasi)	50 nmol/L (≥20 ng/mL)	50 nmol/L (≥20 ng/mL) (di akhir musim dingin)

ESPG: *Endocrine Society Practice Guideline*; SACN: *Scientific Advisory Commite on Nutrition*; IOM: *Institute of Medicine*; EFSA: *European Food Safety Authority*

Vitamin D juga berperan dalam fungsi pada sistem kardiovaskular. Sebuah studi mendapatkan adanya peran vitamin D dalam regulasi tekanan darah dan progresivitas hipertensi. (Legarth *et al.*, 2018) Vitamin D juga memiliki efek langsung pada regulasi renin-angiotensin-aldosteron, dimana adanya kadar serum vitamin D yang rendah meningkatkan tekanan darah di beberapa studi pada hewan. Namun, percobaan pada manusia tidak mendapatkan hubungan antara kadar vitamin D dengan hipertensi. Defisiensi vitamin D juga berhubungan pada beberapa penyakit neurologis karena reseptor vitamin D juga ditemukan pada struktur otak. Sebuah studi mendapatkan adanya peran vitamin D untuk mencegah dan mengatasi gangguan neurologis khususnya pada multiple sclerosis, stroke, penyakit Alzheimer, dan penyakit

Parkinson. (Moretti, Morelli and Caruso, 2018)

2.4. Vitamin D Terhadap Fungsi Otak

Peran vitamin D pada perkembangan dan fungsi neuron di dalam otak terbukti dengan adanya enzim 1α -hidroksilase yang bertanggung jawab atas bentuk aktif dan reseptor untuk vitamin D. Belum ditemukan secara pasti bagaimana mekanisme spesifik yang memediasi efek neuroprotektif pada otak, namun, vitamin D dapat bertindak di berbagai jalur termasuk jalur antioksidan, regulasi kalsium neuronal, imunomodulasi dan sistem glutamatergik (Fullard, 2022).

Vitamin D3 dapat mencegah pembentukan radikal bebas oleh spesies reaktif oksigen dan oksida nitrat dengan menghambat sintesis oksida nitrat yang dapat diinduksi, dan mengatur aktivitas gamma-glutamyl transpeptidase yang merupakan enzim dalam metabolisme glutathione. (AlJohri, 2019)

Tingkat vitamin D berhubungan dengan beberapa faktor neurotropik, termasuk faktor pertumbuhan saraf (NGFs) dan neurotrofin yang berfungsi dalam pemeliharaan dan pertumbuhan neuron. Vitamin D yang memproduksi neurotropin mempunyai efek neuroprotektif, termasuk kelangsungan hidup dan migrasi neuron di otak. Berbagai penelitian menyatakan bahwa vitamin D dapat bekerja pada sel-sel sistem saraf dengan meningkatkan sintesis NGF terutama di hipokampus dan neokorteks yang dapat merangsang bertumbuhnya neuron yang sedang berkembang, transmisi saraf, dan plastisitas sinaptik (Farghali, 2020).

Efek neuroprotektif vitamin D diamati pada penurunan kognitif tikus yang menua. Terdapat beberapa bukti yang menyatakan bahwa vitamin D dapat mempengaruhi kerentanan terhadap sejumlah penyakit kejiwaan dan neurologis. Efek vitamin D tidak selalu karena sifat neuro-imunomodulatornya

karena baru-baru ini dilaporkan bahwa efeknya dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel induk saraf menjadi neuron dan oligodendrosit, yang merupakan sel mielinisasi dari sistem saraf pusat. Sel induk saraf secara konstitutif menghasilkan reseptor vitamin D (VDR) yang dapat diregulasi oleh vitamin D. Vitamin D juga dapat mengurangi akumulasi amiloid-beta ($A\beta$)-peptida dengan merangsang fagositosis $A\beta$ -peptida dengan memodulasi transkripsi reseptor seperti Toll dan sitokin, meningkatkan aliran darah ke otak dengan meningkatkan P-glikoprotein. (Farghali, 2020).

2.5. Hubungan Vitamin D dengan Stroke Iskemik

Reseptor vitamin D telah ditemukan pada hippocampus, hypothalamus, thalamus, substantia nigra, dan nuklus subkortikal, sehingga vitamin D memiliki peran dalam berbagai kondisi neurologis. Vitamin D juga mengatur ekspresi neurotropin seperti neural growth factor (NGF) dan neurotransmitter seperti asetilkolin, dopamine, dan GABA. Kalsitriol telah terbukti memiliki peran penting dalam diferensiasi dan maturasi saraf. (Moretti, Morelli and Caruso, 2018)

Kalsitriol dapat menginduksi vasodilatasi, mengurangi tekanan arteri, dan meningkatkan aliran darah pasca stroke ke neuron dengan potensiasi nitric oxide synthase (NOS). Manfaat ini terutama dapat dilihat pada efek anti-inflamasi dan pengurangan vasospasme pembuluh darah serebral pada stroke hemoragik. Anti-inflamasi sel myeloid dan endotel diyakini sebagai hasil dari kalsitriol yang diinduksi faktor turunan sel stroma 1α (SDF 1α), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan NOS endotel. Pembuluh darah yang lebih sempit dan kaku karena defisiensi 25(OH)D 3 dapat meningkatkan risiko oklusi;. Kalsitriol sebagai antioksidan, juga menghambat produksi spesies oksigen reaktif untuk mencegah disfungsi sawar darah otak (BBB) di

sel endotel otak setelah stroke iskemik pada model stroke tikus (Keerthi Yarlagadda, 2020)

Defisiensi vitamin D terbukti dapat meningkatkan risiko penyakit vaskular dan stroke iskemik karena berhubungan dengan faktor-faktor yang berkontribusi menyebabkan stroke iskemik seperti hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, dan penyakit jantung iskemik. Pada stroke, defisiensi vitamin D mungkin berhubungan dengan keparahan penyakit, outcome dikemudian hari, serta berhubungan dengan jumlah volume infark pada stroke iskemik. (Judd *et al.*, 2016) Pasien dengan kadar vitamin D yang rendah menunjukkan adanya disabilitas yang lebih parah. (Moretti, Morelli and Caruso, 2018)

Baru-baru ini, didapatkan bukti semakin rendahnya kadar 25(OH)D pada serum akan menyebabkan risiko yang lebih tinggi terkait dengan kejadian stroke. Hal ini dapat dijelaskan oleh karena adanya peran vitamin D dalam mencegah terbentuknya thrombus pada pembuluh darah. (Manouchehri *et al.*, 2017)

Sebuah studi melaporkan adanya hubungan antara rendahnya kadar 25(OH)D serum dengan angka kekambuhan stroke dan angka mortalitas dalam 24 bulan. (Qiu *et al.*, 2017) Angka kematian lebih tinggi pada pasien stroke berusia <75 tahun dengan kadar serum vitamin D yang rendah. (Daubail *et al.*, 2014) Beberapa studi juga mendapatkan kadar vitamin D serum yang rendah setelah serangan stroke. Rerata kadar 25(OH)D lebih rendah pada pasien stroke subakut dan kronis dibandingkan dengan populasi sehat. Kelompok subakut adalah pasien 1 hingga 4 minggu setelah onset stroke, sedangkan stroke kronik adalah pasien setelah 1 bulan onset stroke. Kadar vitamin D juga didapatkan lebih rendah pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama. Data tersebut dikaitkan dengan cadangan vitamin D yang rendah sebelum serangan stroke

dan sintesis yang kurang setelah serangan stroke. (Kim *et al.*, 2017)

Sebuah studi melaporkan defisiensi vitamin D meningkatkan risiko outcome yang buruk sebanyak 3,2 kali. (Wei and Kuang, 2018) Pemberian suplementasi vitamin D pada pasien paska stroke memiliki peran untuk mencegah kekambuhan stroke dan meningkatkan outcome paska stroke. (Park *et al.*, 2015)

Menurut Endocrine Society, dosis tunggal vitamin D 300.000 IU sama dengan pemberian 50.000 IU per minggu selama 6 hingga 8 minggu. Pemberian dosis tunggal secara intramuscular dapat meningkatkan outcome pasien dengan stroke iskemi akut. (Rezaei *et al.*, 2021) Pemberian vitamin D 50.000 – 100.000 IU selama 5 hari juga mendapatkan hasil perbaikan pada outcome pasien dalam 3 bulan, dengan angka kematian yang lebih rendah, dan angka disabilitas yang lebih rendah. (Matthews *et al.*, 2012) Pemberian injeksi dosis tunggal kolekalsiferol 600.000 IU dapat meningkatkan kadar vitamin D dari 2 ng/ml menjadi 22 ng/ml dalam 2 minggu dan menjadi 27 ng/ml dalam 6 minggu pada pasien stroke. (Narasimhan and Balasubramanian, 2017)

2.6. Hubungan Vitamin D dan Fungsi Kognitif

Kadar 25(OH)D plasma yang rendah diduga terkait dengan gangguan mood, demensia, gangguan kognitif ringan, penyakit Alzheimer, dan autisme. Vitamin D mempunyai manfaat dalam proses pencegahan neurodegenerasi melalui beberapa jalur termasuk antioksidan, modulasi respon imun, regulasi homeostatis kalsium, penghambatan agen proinflamasi dan detoksifikasi. Kalsitriol (1,25-(OH)₂D₃) merupakan metabolit aktif vitamin D₃ dan menghambat enzim sintase oksida nitrat. Tingkat oksida nitrat yang tinggi dianggap berpartisipasi dalam gangguan inflamasi, neurodegeneratif dan neurotoksisitas. Vitamin D juga terlibat dalam neurofisiologi pada tingkat

transkripsi gen, dalam mengatur beberapa neurotransmitter, termasuk asetilkolin dan dopamin. (Martens, Gysemans, Mathieu, 2020)

Vitamin D juga merupakan upregulator aktivitas gamma glutamyl transpeptidase, yang meningkatkan konsentrasi glutathione dalam sel glial. Sel-sel ini kemudian memberikan efek perlindungan pada oligodendrosit dan integritas jalur konduksi saraf, yang sangat penting untuk pemrosesan kognitif dan mental.

Ada bukti yang menunjukkan bahwa vitamin D dapat melindungi struktur otak dengan memodulasi homeostasis kalsium neuronal. (Anjum, Jaffery, 2018). Hasil tersebut sekaligus menunjukkan bahwa vitamin D tidak hanya menjaga homeostasis kalsium dan fosfor, tetapi juga melindungi otak dari kerusakan kognitif dengan mencegah penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Selain itu, kadar vitamin D yang rendah diketahui mempengaruhi aktivitas makrofag dan limfosit pada plak aterosklerotik dan membuat inflamasi kronis pada dinding arteri. Aterosklerosis dan reaksi inflamasi dinding arteri berperan penting dalam terjadinya gangguan kognitif. (Chen H, Liu Y, He J, 2018)

2.7.MoCA-Ina

Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia (MoCA-Ina) merupakan alat pemeriksaan yang bertujuan untuk menilai fungsi kognitif terutama pada daya ingat jarak pendek. MoCA-Ina digunakan untuk mengetahui adanya mild cognitive impairment. MoCA-Ina terdiri dari 30 poin untuk menilai beberapa domain kognitif yaitu : (Panentu and Irfan, 2013) (Julayanont, P., et al, 2012)

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

Digunakan untuk menilai visuomotor dan visuoperseptual.

Visuospasial : dinilai dengan clock drawing test (3 poin) dan menggambarkan kubus 3 dimensi (1 poin).

Digunakan untuk menilai perencanaan, konseptualisasi, dan representasi simbolik.

2. Penamaan : menyebutkan 3 nama binatang (3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), dan kelancaran bahasa (1 poin).

Digunakan untuk menilai visuoperseptual, visuopersepsi dan memori semantik.

3. Atensi : menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), *digit forward* (1 poin), dan *backward* (1 poin).

Digunakan untuk menilai stimulus *auditory*, daya ingat atau memori kerja sementara dan visuospasial.

4. Bahasa : Mengulang 2 kalimat (2 poin) dan menyebutkan kata dengan awalan huruf F sebanyak lebih dari 11 kata (1 poin).

Digunakan untuk menilai kemampuan berbahasa dan konsentrasi.

5. Abstraksi : menilai kesamaan suatu benda (2 poin).

Digunakan untuk menilai pengetahuan semantik, pemikiran konseptual dan fungsi eksekutif.

6. *Delayed recall* : menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin).

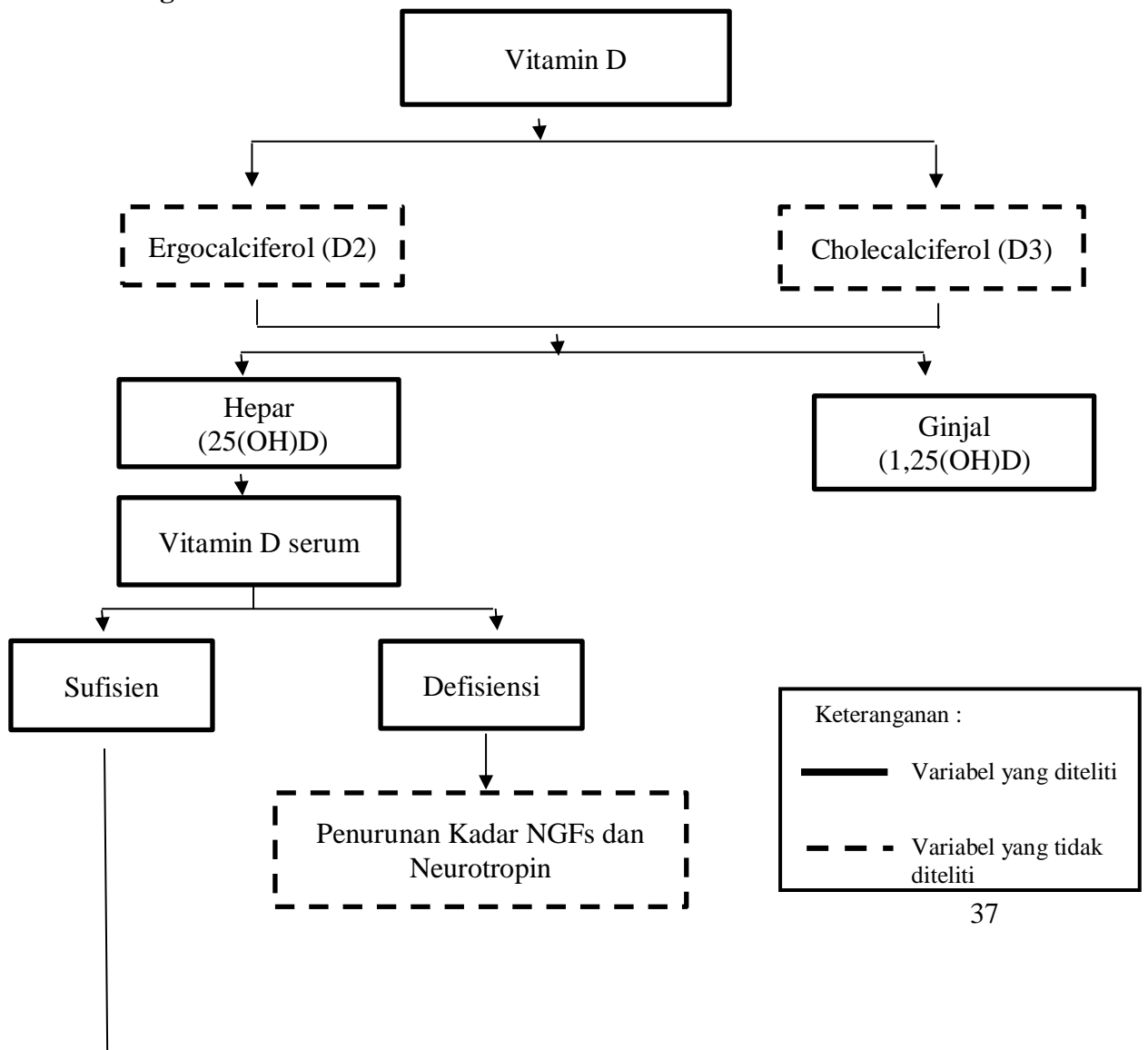
Digunakan untuk menilai daya ingat jangka pendek.

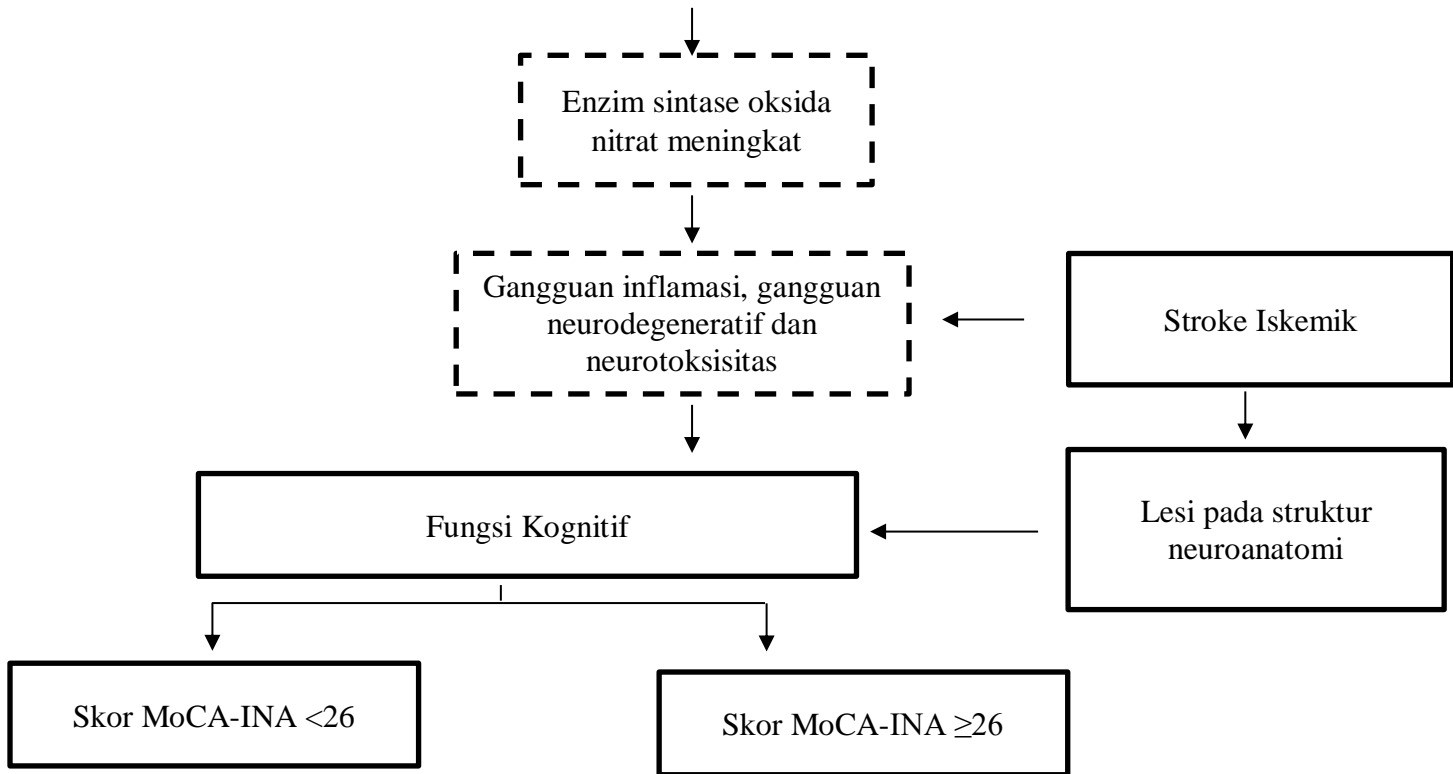
7. Orientasi : menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat, dan kota (masing-masing 1 poin).

Digunakan untuk daya ingat atau memori verbal.

MoCA direkomendasikan oleh Alzheimer Society untuk menilai keluhan kognitif secara objektif dalam pengaturan klinis. Skor MoCA-INA yang rendah menunjukkan tingkat severitas yang tinggi pada fungsi kognitif pasien dengan stroke iskemik akut. Batas awal yang disarankan untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah skor kurang dari 26. (Dautzenberg, et al, 2020). Di Indonesia nilai batas MoCA-Ina sudah ditetapkan berdasarkan tingkat pendidikannya, yaitu 20 (6 tahun pendidikan), 24 (7–12 tahun pendidikan), dan 25,5 (>12 tahun pendidikan). (S lestari, 2017). Panentu dan Irfan dalam penelitiannya memberikan tambahan 1 nilai untuk individu yang mempunyai pendidikan formal selama 12 tahun atau kurang (tamat Sekolah Dasar- tamat Sekolah Menengah Atas) jika total nilai kurang dari 30. (Panentu and Irfan, 2013).

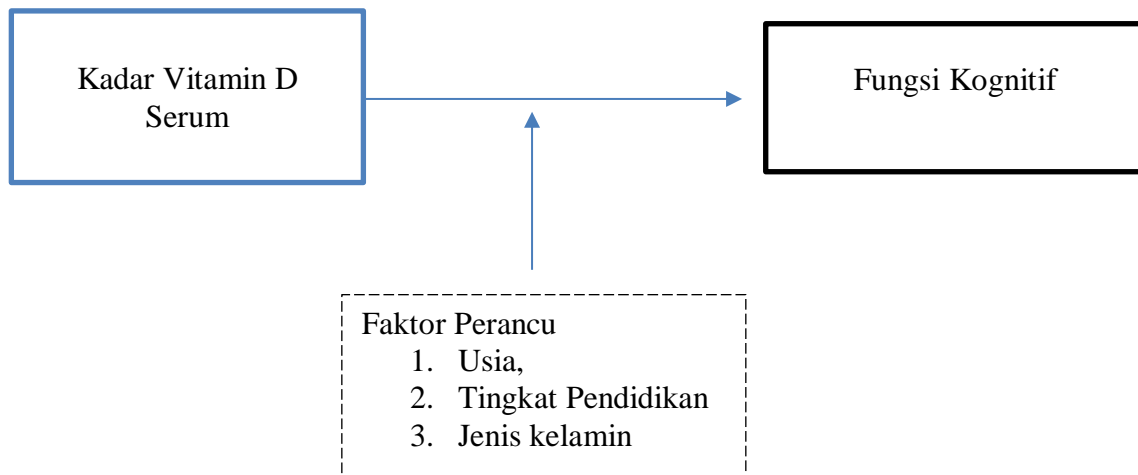
2.5 Kerangka Teori





Gambar 4. Kerangka Teori

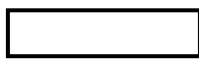
2.6 Kerangka Konsep



Keterangan:



= Variabel bebas



= Variabel terikat



= Variabel perancu

2.7. Hipotesis Penelitian

Semakin rendah kadar vitamin D serum maka semakin rendah skor Moca-Ina pada penderita stroke iskemik akut.