

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

**THE RELATIONSHIP OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH
SEVERITY LEVELS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS**

YULINDA MUSTAPA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
PADA 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

YULINDA MUSTAPA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh:

YULINDA MUSTAPA
C155181001

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

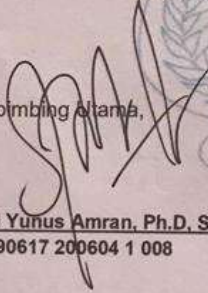
Pada tanggal **22 AGUSTUS 2022**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

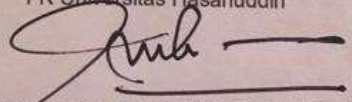
Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA NIP.19790617 200604 1 008


Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS NIP. 19640502 199103 2 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Muhammad 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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Yulinda Mustapa

No. Mahasiswa : C155181001

Program Studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan



YULINDA MUSTAPA

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa, Maha Kuasa, Maha Pengasih dan Maha Penyayang karena dengan berkat rahmat dan hidayahNya penulis mampu menyelesaikan tesis yang berjudul : **HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT.**

Penyusunan tesis ini dapat terlaksana karena adanya peran serta, dukungan, dan doa dari berbagai pihak yang telah membantu baik dari segi moril maupun materil. Oleh sebab itu, penulis ingin menuangkan ungkapan terima kasih terhadap semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian tugas ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama-tama ucapan terima kasih yang setulusnya penulis tujukan untuk orang tua penulis : Ayahanda Syafri Mustapa, ibunda Salawaty Karim, Bapak mertua Alm. Tuchwani Tovani, dan Ibu mertua Sudaryati atas dukungan doa dan semangat, kesabaran, serta kasih sayang yang telah diberikan. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada suami saya Fajar Irawan Tovani atas kesabarannya, atas dukungan moril dan materil, kerelaan untuk menjadi orangtua tunggal bagi anak-anak selama saya mengenyam masa pendidikan, serta support yang tiada henti-hentinya yang membuat saya kuat. Terima kasih buat anak-anak saya, Putri Alifia Anggraini, Aurelia Ramadhani dan Elfitrah Muhammad Tovani atas kesabaran, kemandirian, dan doa yang selalu dipanjatkan untuk saya.

Terima kasih kepada saudara-saudara tercinta Abdurrahim Mustapa, saudara ipar Anna Marwina, saudara ipar Rosmala Gusti Antula serta keluarga lainnya atas dukungan dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menjalani proses pendidikan ini hingga tahap akhir.

Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS selaku Kepala Departemen Neurologi, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM selaku Ketua Program Studi dan juga kepada tim penguji : dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA, dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D, Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) ; atas masukan, koreksi dan penilaian pada penyusunan karya akhir ini, serta keikhlasan menyampaikan ilmu dan pengalamannya selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para guru dan supervisor : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); dr. Abdul Muis, Sp. S(K); Dr, dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp. S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; dr. Ummu Atiah, Sp. S; dr. Mimi Lotisna, Sp. S; Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K), dr. Andi Weri Sompaa, Sp. S, M.Kes; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp.S, M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado Sp. N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah mengajar, membimbing, membantu dan mengarahkan penulis dengan segenap kesabaran dan keikhlasan hingga

penulis dapat menimba ilmu dan menyelesaikan proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih kepada angkatan Circulus Willisi Juli 2018 : dr. Amaludin Jaelani, dr. Imam Perdana Satria, dr. Akbar Mandala, dr. Deviyanty Syahmi, dr. Reynard Febrian, dr. Borneo Adi Parantaririh dan dr. Desy Kartikasari, Sp.N, atas kekompakan dan persaudaraan yang terjalin, semoga akan terus berlanjut walaupun telah berada di daerah masing-masing. Terima kasih kepada teman-teman penulis yang tak dapat disebutkan satu-persatu namun begitu banyak berperan dalam proses pendidikan penulis, khususnya dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata, penulis berharap karya ini dapat berguna di masa yang akan datang dan memberi sumbangsih bagi penelitian selanjutnya khususnya dalam bidang Neurologi. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menjadi penyerta dalam setiap langkah kita. Aamiin.

Makassar, 22 Agustus 2022

Yulinda Mustapa

ABSTRAK

YULINDA MUSTAPA. Hubungan Kadar Vitamin D Dengan Derajat Keparahan Penyakit Pada Pasien Stroke Iskemik Akut (dibimbing oleh : Muhammad Yunus Amran, Andi Kurnia Bintang, Nirwana Fitriani Walenna, Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar).

Vitamin D sebagai neurosteroid memiliki peran sebagai anti inflamasi, menurunkan sitokin pro-inflamasi, memiliki efek antioksidan dan neuroprotektif. Pada kejadian stroke dan keparahan serta disabilitas fungsional dihubungkan dengan penurunan signifikan kadar vitamin D.

Jenis penelitian analitik dengan metode *cross-sectional*. Pasien stroke iskemik akut berjumlah 39 orang dengan rentang umur 18-80 tahun. Kemudian dibagi menurut kadar vitamin D menjadi kelompok cukup, insufisiensi dan defisiensi. Diperiksa National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) saat admisi, dikelompokkan menjadi derajat ringan, sedang dan berat.

Terdapat perbedaan yang signifikan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut antara kelompok vitamin D yang cukup, insufisiensi dan defisiensi. Perbedaan skor NIHSS lebih nyata pada kelompok kadar vitamin D yang insufisiensi dan defisiensi. Terdapat hubungan negatif yang signifikan antara kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS pasien saat admisi.

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien stroke iskemik akut saat admisi.

Kata kunci : vitamin D, stroke iskemik akut, derajat keparahan.

ABSTRACT

YULINDA MUSTAPA. The Relationship of Serum vitamin D Levels with Severity Levels of Acute Ischemic Stroke Patients (Supervised by : Muhammad Yunus Amran, Andi Kurnia Bintang, Nirwana Fitriani Walenna, Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar).

Vitamin D as a neurosteroid has a role as anti-inflammatory, lowers pro-inflammatory cytokines, has antioxidant and neuroprotective effects. The incidence of stroke and severity and functional disability were associated with a significant decrease in vitamin D levels.

This is a type of analytic research with a cross-sectional method. There are 39 acute ischemic stroke patients with an age range of 18-80 years. The patient then divided according to vitamin D levels into sufficient, insufficiency and deficiency groups. The NIHSS score was checked at the time of admission to the hospital, and divided into mild, moderate and severe degrees group.

There was a significant difference in the NIHSS scores of acute ischemic stroke patients between the vitamin D sufficient, insufficiency and deficiency groups. The difference in NIHSS scores was more significant in the vitamin D insufficiency and deficiency groups. There was a significant negative relationship between serum vitamin D levels and the patient's NIHSS score at admission.

Vitamin D deficiency is associated with the severity of acute ischemic stroke patients on admission.

Keywords : Vitamin D serum, acute ischemic stroke, severity level.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xxv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
I.3.1 Tujuan umum.....	5
I.3.2 Tujuan khusus.....	5
I.4 Manfaat penelitian.....	5
I.4.1 Manfaat Teoritik	5
I.4.2 Manfaat Aplikatif	5
I.4.3 Manfaat Metodologik.....	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. STROKE ISKEMIK.....	7
II.1.1 Definisi dan Etiologi Stroke Iskemik	7
II.1.2 Epidemiologi Stroke Iskemik.....	7
II.1.3 Mekanisme dan Patofisiologi Stroke Iskemik	8
II.2. VITAMIN D DAN DERIVATNYA.....	13
II.2.1 Metabolisme Vitamin D	14
II.2.2 Nilai Normal Kadar Vitamin D.....	18
II.2.3 Hipovitaminosis Vitamin D	19
II.3. VITAMIN D DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK.....	21
II.3.1 Vitamin D pada Stroke Iskemik	21
II.3.2 Vitamin D Luas Lesi Pada Stroke Iskemik Akut.....	25
II.3.3 Derajat Klinis Stroke Iskemik.....	27
II.4. KERANGKA TEORI	28
II.5. KERANGKA KONSEP	29
II.6. HIPOTESIS PENELITIAN	29
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	30
III.1. DESAIN PENELITIAN.....	30
III.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	30
III.3. POPULASI PENELITIAN	30
III.4. SUBJEK PENELITIAN	30

III.5.	BESAR SAMPEL	31
III.6.	PEMERIKSAAN DAN PENGAMBILAN DATA SAMPEL	32
III.6.1	Alat dan Bahan	32
III.6.2	Cara Kerja.....	32
III.6.2.1	Skrining Subjek Berdasarkan Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
III.6.2.2	Pengambilan Sampel Darah	33
III.6.2.3	Pengolahan Sampel.....	33
III.6.2.4	Pengukuran Kadar Vitamin D.....	33
III.6.2.5	Penilaian Skor NIHSS	34
III.7.	IDENTIFIKASI VARIABEL	35
III.7.1	Variabel Pertama	35
III.7.2	Variabel Kedua	35
III.8.	DEFINISI OPERASIONAL	35
Tabel 3.1	Definisi Operasional	35
III.9.	METODE ANALISIS	39
III.10.	IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	40
III.11.	ALUR PENELITIAN	40
BAB IV.	HASIL PENELITIAN.....	41
BAB V.	PEMBAHASAN.....	48
BAB VI.	RINGKASAN, SIMPULAN DAN SARAN.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....		57

LAMPIRAN.....66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme stroke iskemi.....	8
Gambar 2.2	Gambar skematik efek iskemia serebral pada sitokin inflamasi dan sel imun dan kontribusinya terhadap neurotoksisitas.....	9
Gambar 2.3	Sintesis vitamin D di kulit	14
Gambar 2.4	Skema Metabolisme vitamin D yang disederhanakan.....	17
Gambar 2.5	Efek pleiotropik vitamin D pada jalur dan mekanisme signaling (A) anti-inflamasi dan (B) antioksidan.....	22
Gambar 2.6	Kerangka Teori	27
Gambar 2.7	Kerangka Konsep	28
Gambar 3.1	Alur Penelitian	40
Gambar 4.1	Grafik perbandingan skor NIHSS berdasarkan kategori kadar vitamin D	44
Gambar 4.2	Grafik hubungan antara kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Derivat vitamin D Serta implikasi klinisnya.....	
Tabel 2.2	Kadar serum 25(OH)D yang direkomendasikan.....	15
Tabel 3.1	Definisi Operasional.....	18
Tabel 4.1	Karakteristik umum sampel penelitian.....	25
Tabel 4.2	Perbandingan antara kadar vitamin D serum dan skor NIHSS	42 43
Tabel 4.3	Perbandingan skor NIHSS antara tingkat kadar vitamin D serum.....	45
Tabel 4.4	Hubungan antara kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS	46

DAFTAR SINGKATAN

25(OH)D ₃	: <i>25-hydroxyvitamin D₃</i> .
Apo-B	: <i>apolipoprotein-B</i>
CAT	: <i>choline acetyltransferase</i>
CT scan	: <i>Computed tomography scan</i>
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
GDNF	: <i>glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
HGS	: <i>Hand grip strength</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IGF-1	: <i>insulin growth factor-1</i>
IL	: <i>interleukin</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
mRS	: <i>modified Rankin Scale</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa B</i>
NGF	: <i>nerve growth factor</i>
NGF	: <i>nerve growth factor</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NK Cell	: <i>natural killer cells</i>

NO	: <i>nitric oxide</i>
PTH	: <i>parathyroid hormone</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TLR	: <i>toll-like receptors</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TOAST	: <i>Trial of Acute Stroke Treatment</i>
tPA	: <i>tissue plasminogen activator</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas di banyak negara. Pada tahun 2013 dilaporkan bahwa, secara global, terdapat hampir 25,7 juta penderita stroke, 6,5 juta kematian akibat stroke, 113 juta disabilitas terkait-stroke, dan 10,3 juta kasus baru stroke (Venketasubramanian *et al.*, 2017), dan hampir 63% kasus stroke iskemik terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Pranatasari, 2021). Indonesia memiliki beban stroke yang tinggi, dimana menurut WHO, pada tahun 2012 didapatkan 328,5 ribu orang (21,2% dari total kematian) dengan stroke di Indonesia. Di antara negara-negara di Asia, Indonesia memiliki angka kematian stroke tertinggi dengan kematian setelah penyesuaian usia dan jenis kelamin pada tahun 2010 sebesar 193,3/100.000 orang-tahun (Setyopranoto *et al.*, 2019).

Meskipun terdapat perkembangan yang luas dalam pencegahan primer dan tatalaksana stroke akut selama beberapa dekade terakhir, namun stroke masih merupakan penyakit dengan ancaman kematian dan disabilitas yang besar (Reichert *et al.*, 2017). Oleh karena itu sejumlah penelitian terus dilakukan untuk meningkatkan luaran klinis pasien stroke iskemik dan ditujukan menurunkan angka mortalitas serta morbiditas pasien.

Dalam beberapa tahun terakhir, vitamin D telah dilaporkan memegang peranan penting dalam kesehatan serebrovaskular termasuk terhadap kejadian stroke iskemik. Vitamin D adalah hormon sekosteroid larut lemak yang terutama bertanggung jawab untuk mengatur kadar kalsium dan fosfor serta beberapa fungsi fisiologis tubuh lainnya (Ashouri *et al.*, 2021). Konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) telah lama digunakan sebagai parameter pilihan untuk penilaian status vitamin D. Serum 25(OH)D diukur untuk menilai status vitamin D, karena isoform ini adalah metabolit vitamin D dalam sirkulasi yang paling mencerminkan asupan vitamin D dari semua sumber (Pilz *et al.*, 2017). Peningkatan insiden stroke ditemukan pada wanita usia tua dengan konsentrasi serum 25(OH)D kurang dari 50 nmol/L. Beberapa bukti juga mendukung hipotesis bahwa asupan vitamin D yang rendah dapat berfungsi sebagai prediktor kejadian stroke jangka panjang (Ramasamy, 2020). Metaanalisis studi observasional menunjukkan pada kejadian serebrovaskular terdapat penurunan signifikan kadar 25(OH)D (Muscogiuri *et al.*, 2017).

Vitamin D sebagai neurosteroid diekspresikan secara luas dalam sel saraf dan glial, memiliki peran sebagai anti inflamasi, menurunkan sitokin pro-inflamasi, memiliki efek antioksidan dan neuroprotektif. Sejumlah studi observasional telah melaporkan adanya hubungan kadar vitamin D yang rendah dengan derajat keparahan stroke yang lebih tinggi, disabilitas fungsional, kematian akibat cedera serebrovaskular, kejadian kardiovaskular, dan kematian (Gupta *et al.*, 2016).

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya hanya mengelompokkan sampel berdasarkan pada nilai 25(OH)D serum yang lebih atau kurang dari 25.7 nM dibandingkan dengan derajat keparahan penyakit yang diukur dengan nilai NIHSS dengan nilai 5 ke bawah atau di atasnya tanpa menguji adanya korelasi di antara kedua variabel tersebut (Daubail *et al.*, 2012). Penelitian lainnya menjelaskan tentang hubungan antara kadar serum 25(OH)D dengan volume infark dan derajat keparahan stroke. Walaupun telah dilakukan uji korelasi namun tidak mengelompokkan derajat keparahan tersebut (Li *et al.*, 2017). Penelitian lainnya hanya mengambil nilai 25(OH)D <20 ng/mL sebagai nilai defisiensi ringan, dan <10 ng/mL sebagai nilai defisiensi berat (Chaudhury *et al.*, 2014). Di sisi lain ada kesepakatan mengenai nilai 25(OH)D yang 20 - 30 ng/mL sebagai nilai insufisiensi, yang artinya kadar tersebut belum mencapai nilai normal, dan batasan ini tidak diteliti oleh penelitian yang disebutkan sebelumnya (Ramasamy, 2020).

Salah satu studi yang dilakukan di Iran membandingkan kadar vitamin D dan derajat keparahan penyakit yang diukur dengan skor NIHSS memperoleh nilai yang signifikan ($p = 0.003$). Namun skor NIHSS yang dipergunakan hanya dibagi menjadi 2 tingkatan, yaitu ≤ 5 (*mild clinical condition*) dan >5 (*severe stroke*), begitu pula dengan kadar vitamin D yang hanya dibedakan antara cukup dan defisiensi (<25,7 ng/mL) (Rad E, Zarbakhsh M, Sarabi S, 2021).

Studi sebelumnya telah melakukan uji hubungan antara defisiensi vitamin D yang meningkatkan resiko stroke iskemik akut dengan

peningkatan keparahan stroke di awal dan perburukan luaran klinis. Namun dalam penelitian tersebut membagi kadar vitamin D menjadi 3 kelompok yaitu : normal / cukup \Rightarrow 30 ng/mL, insufisiensi 10-29 ng/mL dan defisiensi $<$ 10 ng/mL (Fahmy, 2019). Pengklasifikasian ini tidak sesuai dengan pengklasifikasian yang ditetapkan oleh *Endocrine Society Practice Guideline (ESPG)* di mana nilai dari defisiensi adalah $<$ 20 ng/mL.

Dari beberapa penelitian yang telah disebutkan di atas hanya membagi derajat keparahan penyakit secara sederhana sehingga dianggap pengelompokan tersebut kurang terperinci. Selain itu, kontroversi mengenai definisi hipovitaminosis vitamin D masih tergambar dalam banyaknya varian batasan nilai yang diajukan oleh berbagai asosiasi dan organisasi dunia, sehingga penelitian yang dikatakan memiliki nilai signifikan masih didasarkan pada banyak variasi klasifikasi kadar vitamin D. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan studi analitik tingkat defisiensi kadar vitamin D menggunakan kriteria yang diajukan oleh ESGP yang dihubungkan dengan derajat keparahan penyakit pada pasien stroke iskemik akut.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Bagaimana hubungan antara tingkat kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan penyakit pada pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan skor NIHSS.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan umum

Penelitian dilakukan untuk mengetahui hubungan antara tingkat kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan penyakit pada pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan skor NIHSS.

I.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengukur kadar 25(OH)D serum pada pasien stroke iskemik akut.
2. Untuk mengukur skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut.
3. Untuk menilai hubungan kadar 25(OH)D serum dengan skor NIHSS.

I.4 MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 Manfaat Teoritik

- Memberi data tentang hubungan antara tingkat kadar vitamin D dengan derajat keparahan penyakit pada pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan skor NIHSS.

I.4.2 Manfaat Aplikatif

- Studi ini dapat memberikan kontribusi dalam hal penentuan faktor prognostik pada pasien stroke iskemik akut dengan

tingkat kadar vitamin D, yang dilihat berdasarkan derajat keparahan penyakit yang dinilai dengan skor NIHSS.

I.4.3 Manfaat Metodologik

- Studi ini dapat memberikan kontribusi di kemudian hari bagi peneliti lain yang ingin menilai pengaruh suplementasi vitamin D berdasarkan tingkat defisiensinya pada pasien stroke iskemik akut.
- Sebagai sumber bagi penelitian selanjutnya dalam melakukan pengujian terkait lama pemberian vitamin D dan dosisnya berdasarkan tingkat defisiensinya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. STROKE ISKEMIK

II.1.1. Definisi dan Etiologi Stroke Iskemik

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai 'tanda-tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fungsi otak fokal (atau global), yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain dari asal vaskular (Coupland *et al.*, 2016). Stroke dapat diklasifikasikan sebagai stroke iskemik atau hemoragik, tergantung pada patologi yang mendasarinya. Stroke iskemik merupakan stroke akibat iskemia serebral dari oklusi arteri serebral yang menghalangi aliran darah ke bagian otak. Stroke iskemik menyumbang 85% dari semua stroke. Berdasarkan etiologinya, stroke iskemik dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi empat kategori utama sebagai berikut: penyakit pembuluh darah kecil (*small vessel disease*), atero-trombotik, kardio-emboli, dan penyebab yang tidak dapat ditentukan (*undetermined*) (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).

II.1.2. Epidemiologi Stroke Iskemik

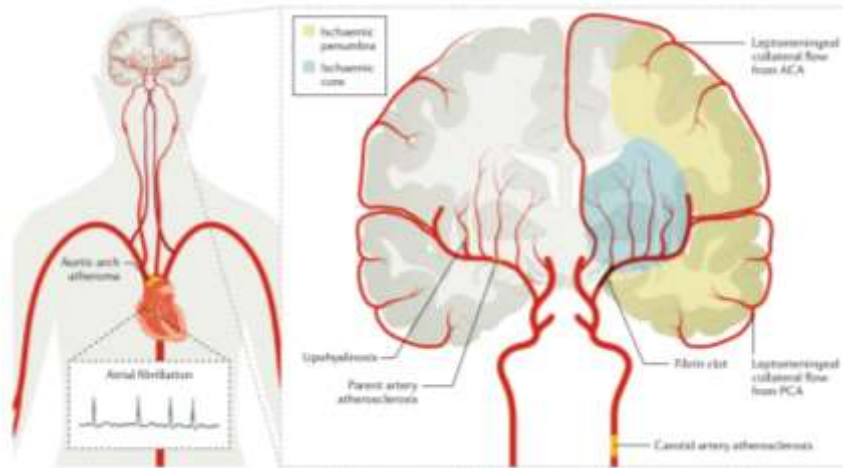
Stroke adalah penyebab kematian kelima yang paling umum jika dianggap terpisah dari penyakit kardiovaskular lainnya. Di Amerika Serikat, diperkirakan 795.000 pasien menderita stroke setiap tahun (Hui, Tadi and Patti, 2021). Insiden dan prevalensi stroke iskemik telah

berkembang dari waktu ke waktu. Pada tahun 2016, insidens global kejadian stroke iskemik adalah 9,5 juta individu. Pada tahun 2017 terdapat 2,7 juta kematian akibat stroke iskemik (Campbell *et al.*, 2019). Sedangkan di Indonesia, prevalensi stroke diperkirakan sebesar 10,9%, dengan prevalensi tertinggi di Provinsi Kalimantan Timur (14,7%) dan terendah di Provinsi Papua (4,1%) (Pranatasari, 2021).

II.1.3. Mekanisme dan Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik dapat berasal dari tromboemboli, dengan sumber emboli yang umum adalah aterosklerosis arteri besar dan penyakit jantung, terutama fibrilasi atrium. Penyebab lain dari stroke iskemik termasuk *small vessel disease*, yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan diabetes mellitus dan sangat umum di Asia. Mekanisme yang lebih jarang tetapi secara proporsional lebih umum pada pasien yang lebih muda, adalah diseksi arteri, vaskulitis, dan foramen ovale paten dengan emboli paradoksikal. Salah satu penyebab umum stroke iskemik adalah emboli pada pembuluh darah otak yang berasal dari plak aterosklerotik yang mengalami ulserasi dan stenotik di arkus aorta, arteri di leher, atau pembuluh darah intrakranial. Pada pasien dengan aterosklerosis, trombus dapat terbentuk ketika inti lipid dari plak aterosklerotik terpapar ke aliran darah, yang dapat disebabkan oleh inflamasi dan ulserasi plak *fibrous cap*. Trombus ini dapat menyumbat pembuluh darah aterosklerotik atau, lebih sering pada pembuluh darah

besar yang relevan dengan stroke, dapat menyebabkan emboli di distal (Campbell *et al.*, 2019).



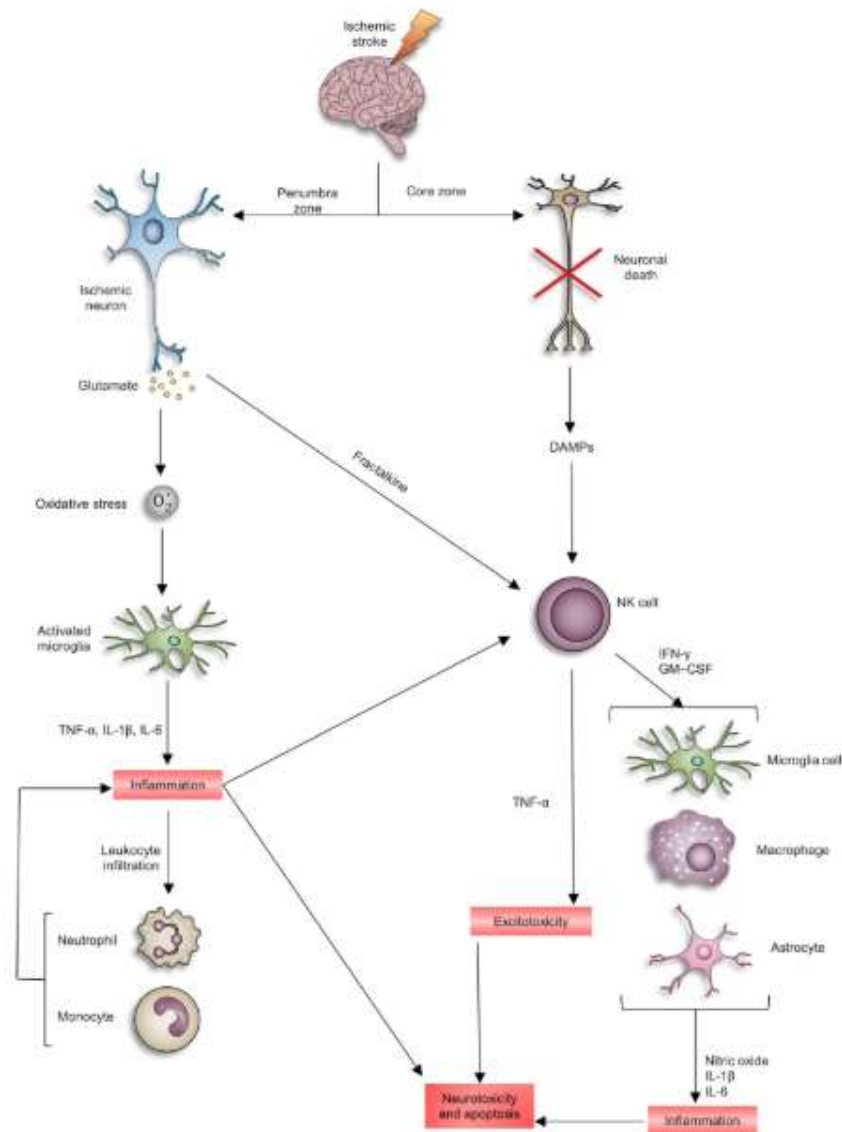
Gambar 2.1. Mekanisme stroke iskemik. Penyebab jantung menggambarkan stroke kardioembolik pada fibrilasi atrium, aterosklerosis arteri karotis dan *small vessel disease* karena lipohyalinosos dan aterosklerosis pembuluh induk. Ketika trombus menyumbat arteri serebral media distal ke sirkulus Willis, anastomosis leptomeningeal dengan arteri serebral anterior (ACA) dan cabang arteri serebral posterior (PCA) akan memasok aliran darah retrograde ke proporsi variabel dari wilayah arteri serebral mediah. Aliran kolateral ini mungkin cukup untuk mempertahankan viabilitas metabolik tetapi tidak untuk aktivitas listrik di penumbra iskemik. Penumbra akan berkontribusi pada defisit klinis, tetapi reversibel dengan reperfusi cepat. Daerah tanpa aliran darah kolateral yang memadai akan menjadi cedera ireversibel, disebut *ischaemic core*, dan luasnya cedera ireversibel berkembang seiring waktu (Campbell *et al.*, 2019).

Patofisiologi stroke cukup kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami. Setelah stroke iskemik, neuron mengalami kekurangan oksigen dan energi dengan efek merugikan pada proses yang bergantung pada energi dalam sel saraf. Segera setelah iskemia, neuron tidak dapat mempertahankan gradien ionik transmembran normal dan homeostasis.

Gangguan ini memunculkan beberapa proses yang menyebabkan kematian sel: eksitotoksisitas, stres oksidatif dan nitrat, inflamasi, dan apoptosis. Proses patofisiologis ini sangat berbahaya bagi neuron, glia, dan sel endotel dan saling terkait, memicu loop umpan balik positif yang berakhir dengan destruksi neuron (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).

Inflamasi merupakan tahap penting dalam patofisiologi penyakit serebrovaskular, terutama stroke iskemik. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa inflamasi neuron post-iskemik merupakan faktor penting untuk prognosis jangka panjang stroke iskemik (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017). Setelah iskemia otak, respons inflamasi dimulai dengan fase akut (yang berlangsung menit hingga jam) yaitu jaringan yang cedera melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS) serta faktor proinflamasi yang menginduksi ekspresi molekul adhesi dari leukosit dan sel endotel yang selanjutnya dapat meningkatkan perlekatan dan transfer transendotel dari leukosit. Setelah fase akut (yang berlangsung jam hingga hari) leukosit yang masuk selanjutnya melepaskan sitokin, kemokin, sementara kelebihan ROS selanjutnya merangsang produksi Matrix Metaloproteinase (MMP) khususnya MMP-9 (Jin, Yang and Li, 2010). Dengan aktifnya MMP maka terjadi peningkatan respons inflamasi sehingga menyebabkan gangguan *Blood Brain Barrier* (BBB), edema otak, kematian saraf sehingga meningkatkan infiltrasi leukosit (Jayaraj *et al*, 2019). Sel-sel inflamasi yang diaktifkan ini berpartisipasi dalam *remodeling* jaringan pasca cedera serebrovaskular.

Proses inflamasi melibatkan beberapa jenis sel yang berbeda, sitokin inflamasi, dan reseptor seluler seperti *toll-like receptors* (TLRs) (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).



*Singkatan: DAMPs *damage-associated molecular patterns*, TLRs *toll-like receptors*, NK cells *natural killer cells*, TNF *tumor necrosis factor*, GM-CSF *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, NO *nitric oxide*

Gambar 2.2. Gambar skematik efek iskemia serebral pada sitokin inflamasi dan sel imun dan kontribusinya terhadap neurotoksisitas. (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).

Berkurangnya suplai darah di zona penumbra, memicu rangkaian peristiwa yang kompleks yang mencakup eksitotoksitas dan stres oksidatif pada neuron iskemik. Kaskade ini menyebabkan aktivasi mikroglial dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Dalam hal ini defisit vitamin D dapat memediasi mekanisme pelepasan faktor-faktor pro-inflamasi tersebut (Moretti, Morelli and Caruso, 2018). Mikroglia yang teraktivasi mengalami proliferasi dan dapat dideteksi pada lesi kurang dari 2 jam (Kim *et al*, 2016), dan hal ini masih dapat terdeteksi hingga beberapa minggu setelah stroke iskemik (Jin, Yang and Li, 2010). Secara spesifik terutama pada inti iskemik, mikroglia tipe M2 diekspresikan untuk anti inflamasi yang akan mencapai puncak dalam 24 jam kemudian akan menurun secara perlahan, setelah itu akan digantikan oleh mikroglia tipe M1 yang berangsur meningkat dalam 2 minggu. Sedangkan di daerah periinfark mikroglia tipe M1 terdeteksi meningkat secara progresif pada hari ke 7. Pada stadium ini, mikroglia tipe M1 menjadi penghasil faktor proinflamasi utama yang dapat memperburuk kematian neuron. Sementara mikroglia tipe M2 yang terakumulasi di inti iskemik diduga berperan dalam menelan debris dan mempercepat penyembuhan luka (Lian *et al*, 2021). Sitokin ini dapat mempotensiasi inflamasi dengan perekrutan dan infiltrasi neutrofil, monosit, dan sel T ke dalam lesi otak (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).

Setelah *iskemia core zone*, neuron mengalami kerusakan ireversibel karena kematian sel nekrotik. DAMP yang dilepaskan oleh sel

nekrotik dideteksi oleh reseptor TLR, yang diekspresikan oleh sel imun seperti sel NK. Pada tahap awal stroke, fraktalkin yang dilepaskan dari neuron iskemik merekrut sel NK ke dalam zona iskemik. Sel NK ini mempengaruhi neuron iskemik dengan melepaskan sitokin, terutama TNF, yang meningkatkan pelepasan glutamat dan mengakibatkan hiperaktivitas neuron dan eksitotoksisitas. Sel NK juga melepaskan sitokin, seperti IFN- γ dan GM-CSF, yang mengaktifkan mikroglia dan makrofag dan mengkondisikan astrosit, yang akan mensekresi mediator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan NO. Dengan demikian, eksitotoksisitas dan inflamasi yang disebabkan oleh mikroglia dan sel NK berkontribusi terhadap neurotoksisitas dan kematian sel melalui mekanisme apoptosis (Khoshnam, Winlow and Farzaneh, 2017).

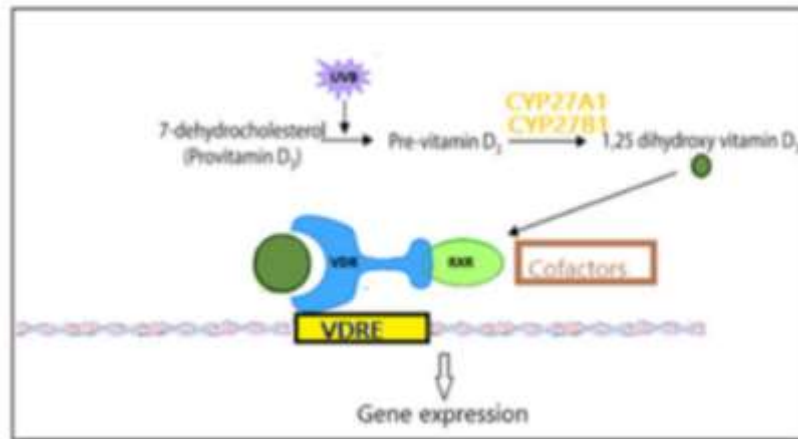
II.2. VITAMIN D DAN DERIVATNYA

Istilah vitamin D mengacu pada sekelompok senyawa sekosteroid yang larut dalam lemak dengan aktivitas pro-hormon. Lima bentuk vitamin D telah dijelaskan: vitamin D1, D2, D3, D4, dan D5. Di antaranya, yang paling penting untuk biologi manusia adalah vitamin D2 (juga dikenal sebagai ergokalsiferol), yang diproduksi pada tanaman dan jamur dari prekursor ergosterol setelah terpapar sinar ultraviolet B (UVB) matahari, dan vitamin D3 (juga dikenal sebagai *cholecalciferol*), yang terutama diproduksi di kulit dari prekursor 7-dehidrokolesterol (7-DHC) setelah terpapar sinar UVB dan juga dapat diperoleh dari sumber hewani atau suplemen makanan (Kim *et al.*, 2020).

II.2.1. Metabolisme Vitamin D

Cholecalciferol, bentuk vitamin D₃, disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol pada penyinaran dengan gelombang sinar ultraviolet B (UV-B) (Gambar 2.3). 7-dehydrocholesterol adalah bagian dari jalur metabolisme yang mengontrol sintesis kolesterol dalam sel manusia. Dengan menyerap radiasi ultraviolet, yang dapat mengionisasi, 7-dehydrocholesterol berubah menjadi pre vitamin D₃, yang karena ketidakstabilan molekulnya, diubah menjadi cholecalciferol. Proses penyerapan UVB ini terjadi di membran sel, dan vitamin D yang dihasilkan dikeluarkan di ruang ekstraseluler, mengikat protein pembawa yang disebut *vitamin D-binding protein*. Sinar matahari juga bertindak sebagai pengatur produksi vitamin D di mana peningkatan paparan sinar matahari ditangkap oleh pre-vitamin D dan vitamin D mengubah molekul-molekul ini menjadi fotoisomer, yang tidak memiliki aktivitas biologis. Meskipun produksi vitamin D₃ di kulit merupakan sumber utama pada manusia, vitamin D₃ dapat ditemukan dan diambil dari makanan, seperti minyak ikan atau jamur, dalam bentuk ergokalsiferol (Gambar 2.3). Sintesis kulit vitamin D₃ meningkat secara proporsional dengan intensitas radiasi UV, juga berkurang secara proporsional dengan penggunaan tabir surya atau jumlah melanin yang ditemukan di kulit, yaitu, pada kelompok yang hidup dengan garis lintang yang lebih tinggi, selama berbulan-bulan dengan paparan sinar matahari yang kurang, atau pada pasien dengan kulit yang lebih gelap. Namun, cholecalciferol tidak aktif secara biologis; dengan demikian, vitamin D dihidroksilasi dalam sel hati untuk membentuk

25(OH)D diikuti oleh 1 α -hidroksilasi. Bentuk hormonal aktif diproduksi pada langkah terakhir 1 α -hidroksilasi ini terutama di ginjal dan di tempat ekstrarenal lainnya, menghasilkan senyawa bernama 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (Surdu *et al.*, 2021).



Gambar 2.3. Sintesis vitamin D di kulit (Surdu *et al.*, 2021).

Vitamin D terdiri dari dua bentuk. Vitamin D $_2$ atau ergocalciferol dibuat oleh tumbuhan dan jamur dan vitamin D $_3$ dibentuk atau cholecalciferol dibuat oleh hewan. Vitamin D $_3$ di kulit setelah terpapar sinar ultraviolet (panjang gelombang 290-320 nm) pada prekursornya 7-dehydrocholesterol atau dalam makanan ikan yang kaya minyak. Vitamin D (D $_2$ dan D $_3$) bergabung dalam kilomikron. Setelah di sirkulasi, diubah menjadi 25(OH)D. Hal ini dicapai terutama di hati oleh beberapa enzim yang meliputi CYP2R1 dan CYP27A1 (25-OHase), tetapi juga dapat terjadi di berbagai jaringan dengan cara autokrin/parakrin. (Ramasamy, 2020). Perubahan struktur kimia kolekalsiferol menyebabkan munculnya

molekul baru, yang memiliki kemampuan untuk mengikat VDR. Sejumlah produk disajikan pada Tabel 1 bersama dengan implikasi klinisnya (Surdu *et al.*, 2021).

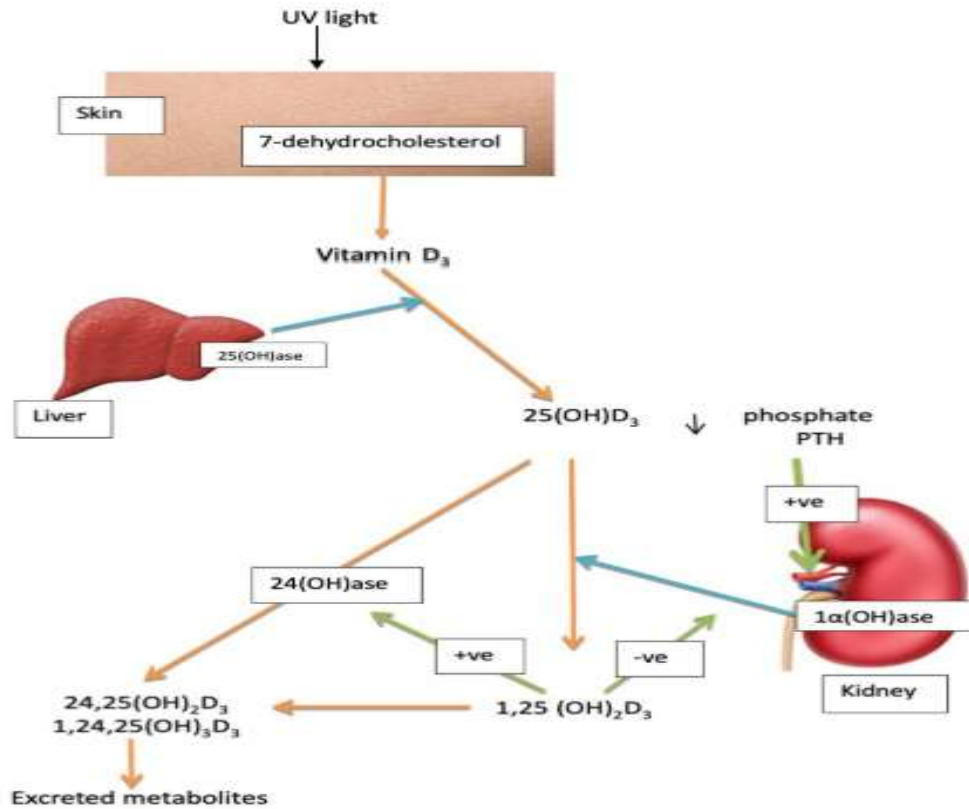
Tabel 2.1. Derivat vitamin D Serta implikasi klinisnya (Surdu *et al.*, 2021).

Derivat	Struktur Molekul	Peran pada Tatalaksana
Calcidiol	3,25 (OH)D ₃	Osteodistrofi Ginjal
Calcitriol	4,1,25 (OH)	osteodistrofi ginjal
Calcipotriol	5,22-ene-	psoriasis
Doxercalciferol	26,27dehydro1,25(OH)2D ₃	hiperparatiroidisme
Alfacalcidol	6, 1α(OH)D ₂	sekunder
Tacalcitol	7, 1α(OH)D ₃	osteoporosis
Oxacalcitriol	8, 1α,24(OH)2D ₃	psoriasis
Falecalcitriol	10,22-oxa-1,25(OH)2D ₃	psoriasis
	11, 1,25(OH)2-26,27-F6-D ₃	hiperparatiroidisme sekunder

Tingkat konversi menjadi 25(OH)D mungkin lebih lambat pada subjek yang menerima dosis vitamin D yang lebih besar dan dapat bervariasi dengan status nutrisi. Bentuk sirkulasi utama vitamin D, 25(OH)D, terdapat dalam serum manusia dengan waktu paruh yang dilaporkan 2-3 minggu. Stabilitas metabolit ini terutama dikaitkan dengan afinitas kuat terhadap *vitamin D binding protein D* (VDBP) dalam darah,

dengan konstanta disosiasi $\sim 10^{-8}$ mol. Di ginjal, 25(OH)D terfiltrasi yang terikat pada VDBP diendositososis oleh reseptor megalin/cubilin di tubulus proksimal. Hidroksilasi akhir dari 25(OH)D intraseluler yang diserap kembali terjadi terutama di ginjal dan dilakukan oleh 25(OH)-1 α -OHase (CYP27B1) untuk membentuk bentuk vitamin D yang aktif secara biologis, 1,25(OH)₂ D. Untuk vitamin D dan 1,25(OH)₂ D konstanta disosiasi dengan VDBP adalah $\sim 10^{-7}$ mol. Konstanta disosiasi ini dapat berkontribusi pada waktu paruh protein ini; untuk vitamin D kira-kira 1 hari dan untuk 1,25(OH)₂D beberapa jam. Kehilangan ke dalam jaringan dapat menjelaskan lebih lanjut waktu paruh vitamin D yang pendek. Konstanta disosiasi selanjutnya dapat menentukan konsentrasi senyawa 'bebas' yang tersedia untuk memasuki sel (Ramasamy, 2020).

1,25(OH)₂ D menginisiasi atau mensupresi transkripsi gen dengan mengikat *vitamin D receptor* (VDR), memicu hetero-dimerisasi VDR dengan reseptor retinoid X. Heterodimer kemudian mentranslokasi ke nukleus di mana kompleks berikatan dengan elemen respons vitamin D dan mengubah transkripsi gen. Selain itu, 1,25(OH)₂D merangsang destruksi sendiri dengan meningkatkan ekspresi 25 hidroksivitamin-D-24OHase (CYP24A1) untuk memetabolisme 25(OH)D dan 1,25(OH)₂ D menjadi bentuk tidak aktif yang larut dalam air. (Gambar 2.5). Kontrol konsentrasi vitamin D yang bersirkulasi dipengaruhi oleh banyak hormon (misalnya hormon paratiroid (PTH)) dan metabolit (misalnya fosfat) (Ramasamy, 2020).



Gambar 2.4. Skema Metabolisme vitamin D yang disederhanakan. Vitamin D₃ disintesis di kulit dari 7-dehidrokolesterol, dihidroksilasi menjadi 25(OH)D₃ di hati, dan diubah menjadi 1,25(OH)₂ D₃ di ginjal. 25(OH)D₃ dan 1,25(OH)₂ D₃ diubah oleh 24(OH)ase menjadi 24,25(OH)₂ D₃ dan 1,24,25(OH)₃ D₃. panah biru, jalur enzim; panah hijau, aktivasi / inhibisi (Ramasamy, 2020).

II.2.2 Nilai Normal Kadar Vitamin D

Direkomendasikan untuk mengevaluasi kadar vitamin D dengan menggunakan kadar 25(OH)D serum yang dinyatakan dalam ng/mL atau nmol/L. Satu unit ng/mL kira-kira setara dengan 2,5 unit nmol/L. Beberapa nilai ambang batas untuk defisiensi vitamin D pada orang dewasa yang tidak hamil telah diusulkan selama beberapa dekade. Sebagian besar otoritas mendefinisikan defisiensi pada kadar yang lebih rendah dari 20

ng/mL dan insufisiensi pada tingkat antara 21 hingga 29 ng/mL sementara nilai yang direkomendasikan dianggap lebih tinggi dari 30 ng/mL atau 75 nmol/L. Meskipun nilai lebih dari 30 ng/mL sudah cukup, tidak ada konsensus yang jelas tentang nilai optimal vitamin D serum. Studi keterkaitan 25(OH)D dengan kekuatan otot, dan risiko kanker payudara atau kanker kolon telah mendesak beberapa peneliti untuk menyarankan target 25(OH)D yang optimal untuk berbagai hasil kesehatan: 40 hingga 50 ng/mL. (Surdu *et al.*, 2021).

II.2.3. Hipovitaminosis Vitamin D

Kontroversi dalam vitamin D adalah bagaimana mendefinisikan hipovitaminosis. Kadar 25(OH)D dalam darah yang didefinisikan sebagai defisiensi vitamin D masih kontroversial. Kontroversi tersebut tercermin dalam keragaman rekomendasi dari otoritas Eropa, IOM dan *Endocrine Society*. Defisiensi vitamin D seperti yang didefinisikan oleh SACN, IOM, EFSA, *Endocrine Practice Guidelines and the Australian Working Group* ditunjukkan pada Tabel 2.2. (Ramasamy, 2020)

Tabel 2.2. Kadar serum 25(OH)D yang direkomendasikan (Ramasamy, 2020)

	ESPG	SACN	IOM	EFSA	Australian Working Group
Defisiensi Vitamin D	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	<25 nmol/L (<10 ng/mL)	Individu berisiko mengalami defisiensi relatif		Berat <12.5 nmol/L (<5 ng/mL); Moderat

		terhadap kesehatan tulang pada kadar 25OHD serum <30 nmol/L (<12 ng/mL)	12.5-29 nmol/L (5-11.6 ng/mL)
Insufisiensi Vitamin D	52.5-72.5 nmol/L (21-29 ng/mL)	Beberapa, tetapi tidak semua, orang berpotensi berisiko kekurangan kadar 25OHD serum 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL)	30-49 nmol/L (12-19.6 ng/mL) Defisiensi Ringan
Sufficient/ 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) (di akhir musim dingin) *

* Kadarnya lebih tinggi 10–20 nmol/L (4–8 ng/mL) pada akhir musim panas untuk memungkinkan penurunan musiman di musim dingin. †Termasuk ibu hamil. Singkatan: ESPG, *Endocrine Society Practice Guideline*; SACN, *Scientific Advisory Committee on Nutrition*; IOM, *Institute of Medicine*; EFSA, *European Food Safety Authority*

II.3. VITAMIN D DAN PERANNYA DALAM STROK ISKEMIK

II.3.1. Vitamin D pada Strok Iskemik

Vitamin D berperan penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel imun, baik secara langsung maupun tidak langsung. Sel dendritik dan makrofag diketahui mengekspresikan enzim (25-hidroksilase dan 1-alfa-hidroksilase) yang diperlukan untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, yaitu 1,25(OH)₂D, sedangkan sel T teraktivasi dapat menghidrolisis 25(OH) D menjadi 1,25(OH)₂D. Keterlibatan vitamin D dalam fungsi susunan saraf pusat didukung oleh adanya enzim 25(OH)D₃-1a-hidroksilase, yang kembali bertanggung jawab atas pembentukan bentuk aktif vitamin D, serta adanya reseptor vitamin D di otak, terutama di hipotalamus dan neuron dopaminergik substansia nigra. Memainkan peran yang mirip dengan neurosteroid, interaksinya dengan reseptor MARRS (*Membrane Associated, Rapid Response Steroid-binding*), bentuk hormonal vitamin D mempengaruhi berbagai jalur metabolisme intraseluler. Selain itu, enzim 1a-hidroksilase dan VDR nuklear juga terdapat di mikroglia, sel non-neuronal dari sistem saraf pusat (SSP). Ini menunjukkan efek autokrin dan parakrin untuk kalsitriol pada sel saraf (Wrzosek *et al.*, 2013).

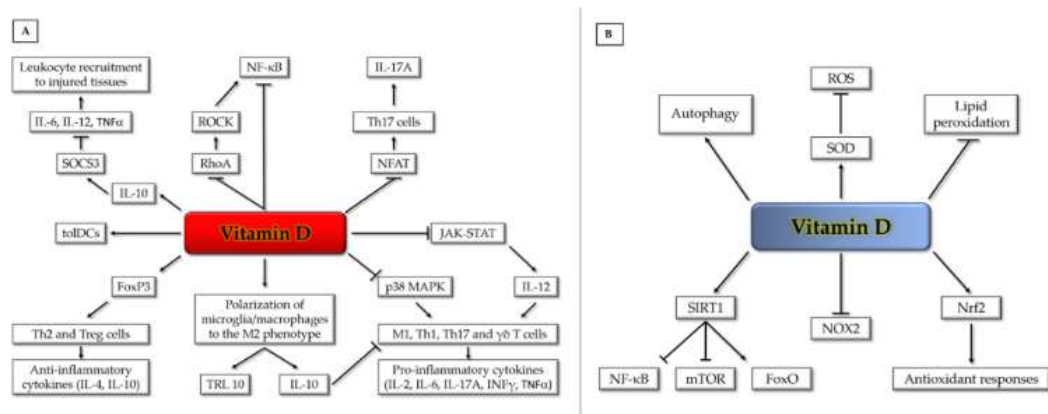
Bentuk hormonal vitamin D, menjadi molekul yang larut dalam lemak, diangkut dalam darah saat terikat dengan protein serum VDBP. Di jaringan, pada tingkat molekuler vitamin D dalam bentuk 1,25(OH)₂D₃ bekerja dengan mengikat reseptor terikat membran dan sitoplasma VDR.

Pengikatan vitamin D ke VDR-nya sangat penting untuk aksinya karena 1,25 dihidroksi vitamin D, bentuk aktifnya, yang berinteraksi menjadi vitamin D-VDR menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi IL-2 dan IL-12. VDR, menjadi faktor transkripsi, memediasi tindakan genomik vitamin D, mengendalikan sejumlah besar gen, sekitar 3% dari genom. (Surdu *et al.*, 2021).

Kerusakan iskemik serebral disebabkan oleh aktivasi beberapa peristiwa inflamasi, termasuk infiltrasi sel imun yang bersirkulasi dan aktivasi mikroglia, astrosit, dan sel endotel. Pada individu dengan stroke, mekanisme yang terlibat dalam penyakit pembuluh darah, yang dimediasi oleh defisit vitamin D, mungkin terdiri dari pelepasan sitokin pro-inflamasi aterogenik, yang mendorong perubahan vaskular aterosklerotik dan mungkin menyebabkan ketidakstabilan plak. Vitamin D memainkan peran tambahan untuk proses inflamasi, melalui inhibisi prostaglandin, penurunan kadar *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan dengan mengurangi ekspresi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Selain itu, penurunan regulasi sitokin pro-inflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-12, dan interferon (IFN)- γ , serta peningkatan regulasi anti-inflamasi T regulator (Treg) dan sel Th2 dan sitokin terkait telah dilaporkan (Moretti, Morelli and Caruso, 2018).

Dalam proses inflamasi vitamin D berfungsi ganda, yakni menghambat agen proinflamasi dan meningkatkan agen anti inflamasi. Vitamin D menghambat inflamasi dengan mekanisme menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-6 atau TNF- α , dalam

monosit/makrofag melalui penghambatan p38 MAP kinase. Selain itu juga menurunkan produksi sitokin tipe 1 proinflamasi lainnya seperti : IL-12, IL-8, dan IFN-gamma. Vitamin D juga telah ditemukan bertindak sebagai mediator anti-inflamasi yaitu dengan jalan meningkatkan sitokin tipe 2 anti-inflamasi: IL-4, IL-5, dan IL-10. (Surdu *et al.*, 2021).



Gambar 2.5 Efek pleiotropik vitamin D pada jalur dan mekanisme *signaling* (A) anti-inflamasi dan (B) antioksidan. Singkatan: FoxO (*Forkhead box-O*); FoxP (*Forkhead box-P*); JAK (*Janus kinase*); IL (*interleukin*); INF γ (*interferon-gamma*); MAPK (*mitogen-activated protein kinase*); mTOR (*mammalian target of rapamycin*); NFAT (*nuclear factor of activated T cells*); NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); NOX(*NADPH oxidase*); Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*); RhoA (*RhoA GTPase*); ROCK (*Rho-associated protein kinase*); ROS (*reactive oxygen species*); SIRT1 (*Sirtuin 1*); SOCS3 (*suppressor of cytokine signaling-3*); SOD (*superoxide dismutase*); STAT (*signal transducer and activator of transcription*); TLR (*toll-like receptor*); TNF α (*tumor necrosis factor alpha*); $\gamma\delta$ T (*gamma-delta T cells*); M1 (*M1 macrophages*); Th (*T helper cells*); tolDCs (*tolerogenic dendritic cells*); Treg (*regulatory T cells*) (Kim *et al.*, 2020).

Aksi imunomodulator vitamin D salah satunya dengan menurunkan regulasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), yakni faktor transkripsi yang terlibat dalam ekspresi gen inflamasi

dalam limfosit, dan dapat menghambat aktivasinya dengan mengurangi ikatan DNA pada NF- κ B. Vitamin D dalam bentuk kalsitriol dapat memodulasi fenotipe sel T dengan *down*-regulasi *Janus kinase* (JAK) dan *signaling signal transducer and activator of transcription* (STAT), yang sangat penting untuk pengembangan sel T helper (Th) patogen, seperti sel Th1 dan Th17, gamma -delta ($\gamma\delta$) sel T, dan produksi sitokinnya. Selain itu, vitamin D dapat mempromosikan polarisasi sel Th2 anti-inflamasi dan T regulator (Treg), sehingga menghambat cedera yang disebabkan oleh inflamasi. Pembentukan sel dendritik tolerogenik dan mencegah pelepasan sitokin pro-inflamasi dari monosit/makrofag melalui penghambatan p38 MAP kinase (Alfieri *et al.*, 2017).

Bentuk aktif vitamin D dapat bertindak sebagai antioksidan membran, melindungi membran sel terhadap peroksidasi lipid yang diinduksi radikal bebas melalui interaksi dengan rantai samping asam lemak fosfolipid, untuk meningkatkan stabilisasi struktur membran. Terdapat bukti bahwa vitamin D bisa seefektif vitamin E, antioksidan larut lemak utama dalam makanan, dalam mengurangi peroksidasi lipid dan menginduksi aktivitas enzim *reactive oxygen species* (ROS), seperti superoksida dismutase (SOD). Vitamin D juga telah terbukti mengerahkan peran antioksidan oleh *down*-regulasi transkripsional NOX2 yang dimediasi VDR, sebuah isoform utama NADPH oksidase, dan peningkatan regulasi Nrf2, penginduksi utama respons antioksidan. Tindakan semacam ini konsisten dengan peningkatan regulasi biomarker kritis dari

stres oksidatif, termasuk 8-hidroksi-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) yang diamati pada tikus *knockout* VDR (Kim *et al.*, 2020).

Pada mikroglia vitamin D mengerahkan tindakan anti-inflamasi dengan memfasilitasi diferensiasi M2 dan *up*-regulasi *toll-like receptor* (TLR) 10 yang bersifat anti-inflamasi (Kim *et al.*, 2020). Kemungkinan modulasi respon inflamasi setelah strok oleh mekanisme anti-inflamasi, termasuk vitamin D, penting karena hubungan langsung antara inflamasi dan kerusakan setelah strok (Alfieri *et al.*, 2017).

Pengaruh bentuk aktif vitamin D pada sistem saraf dikaitkan dengan memodifikasi produksi dan pelepasan faktor neurotropik seperti *nerve growth factor* (NGF), yang penting untuk diferensiasi neuron, serta meningkatkan kadar *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF). Selain itu, vitamin D telah terbukti secara signifikan meningkatkan laju pertumbuhan neurit ketika ditambahkan pada eksplan hipokampus. Selain itu, 1,25-(OH)₂ D₃ merupakan faktor penting yang memodifikasi sintesis neuromediator seperti asetilkolin melalui peningkatan ekspresi gen enzim *choline acetyltransferase* (CAT). Vitamin D juga telah ditemukan mempengaruhi ekspresi gen yang terkait dengan neurotransmisi GABA-ergic dan untuk merangsang ekspresi tirosin hidroksilase (TH), yang bertanggung jawab untuk biosintesis katekolamin (Wrzosek *et al.*, 2013).

Selain itu, vitamin D menginduksi perlindungan saraf dengan meningkatkan faktor neurotropik, seperti *nerve growth factor* (NGF), neurotropin, dan *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF). Oleh

karena itu, defisiensi vitamin D dapat memperburuk kehilangan sel saraf iskemik dengan mengurangi ketersediaan faktor pertumbuhan saraf (Alfieri *et al.*, 2017). Vitamin D dapat menghambat perkembangan trombotik, yang dapat memberikan penjelasan rasional untuk hubungan antara vitamin D dan stroke iskemik (Moretti, Morelli and Caruso, 2018).

II.3.2. Vitamin D dan Luas Lesi pada Stroke Iskemik Akut

Beberapa tulisan menjelaskan tentang adanya hubungan kadar 25(OH)D dengan luas lesi pada pasien infark serebri. Patofisiologi mekanisme dari hal tersebut masih bersifat spekulatif. Namun ada beberapa mekanisme biologi yang mungkin menjelaskan hubungan 25(OH)D dengan derajat keparahan stroke dan volume abnormalitas DWI, yang melibatkan baik disregulasi respon inflamasi maupun penekanan neuroprotektan seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Vitamin D memediasi vasodilatasi melalui potensiasi aksi oksida nitrat (NO), yang telah ditunjukkan untuk meningkatkan aliran darah penumbra dan dengan demikian kelangsungan hidup neuron pada stroke iskemik melalui vasodilatasi reaktif pada pembuluh darah kolateral. Sifat antitrombotik dan efek vasodilator vitamin D meningkatkan aliran darah neuron, dengan inhibisi *reactive oxygen species* (ROS) dapat mencegah disfungsi *blood-brain barrier* (BBB) setelah stroke iskemik (Hesami *et al.*, 2022). Ulasan mengenai beberapa mekanisme ini memberikan pengetahuan bahwa nilai vitamin D yang rendah pada kejadian stroke iskemik akut dapat berhubungan dengan luas lesi karena terhambatnya

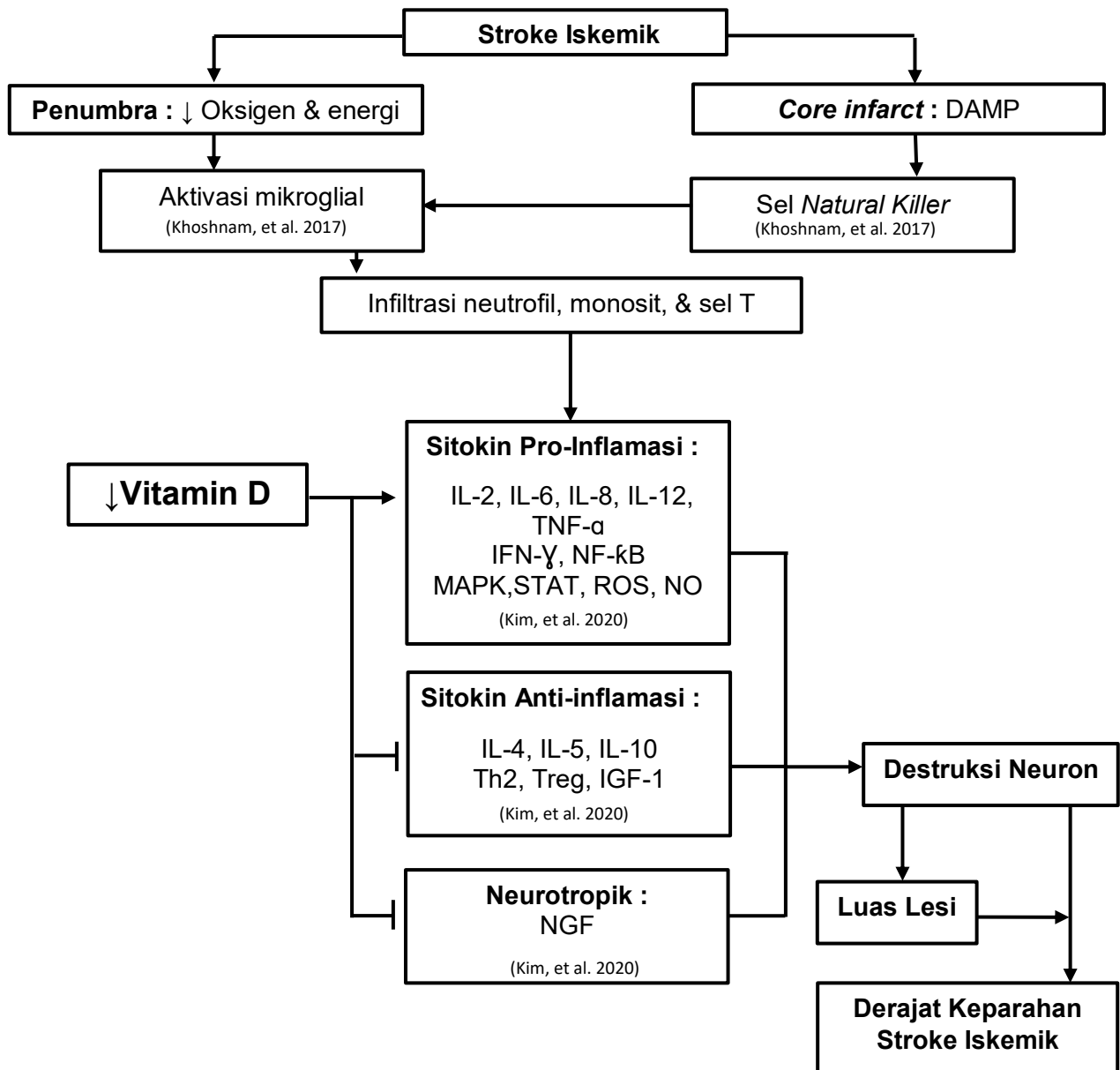
vasodilatasi melalui disregulasi respon inflamasi, penekanan neuroprotektan, dan adanya disfungsi BBB.

II.3.3. Derajat Klinis Stroke Iskemik

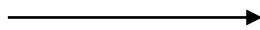
Derajat klinis strok iskemik dinyatakan sesuai dengan alat ukur yang digunakan. Beberapa alat ukur yang dapat menilai derajat klinis strok iskemik antara lain : *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), dan *Hand grip strength* (HGS). Setiap alat ukur derajat klinis strok iskemik ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah skala penilaian defisit yang paling banyak digunakan dalam neurologi modern. NIHSS biasanya dinilai 24 jam atau 5 sampai 7 hari setelah perawatan. NIHSS memiliki reliabilitas intraobserver dan interobserver yang tinggi setelah hanya beberapa jam pelatihan, mudah dan cepat untuk dinilai, dan merupakan ukuran valid dari derajat keparahan stroke. NIHSS mencerminkan disfungsi serebral dengan menilai beberapa item klinis dan responsif terhadap perubahan klinis yang berarti. Skor NIHSS awal memiliki nilai prognostik yang kuat untuk luaran klinis fungsional jangka panjang setelah (Lyden, 2017; Chalos *et al.*, 2020; CNE, 2021).

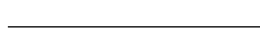
II.5. KERANGKA TEORI



Keterangan :



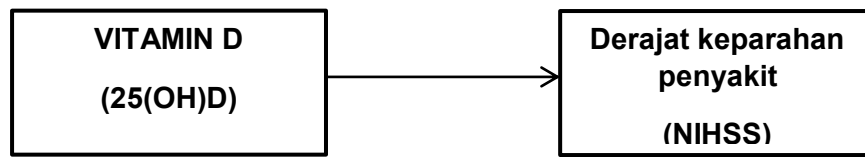
: menginduksi



: menghambat

Gambar 2.6. Kerangka Teori

II.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

..... : variabel penelitian

—————> : menginduksi

—————| : menghambat

Gambar 2.7. Kerangka Konsep

II.7 Hipotesis penelitian

Terdapat hubungan antara tingkat kadar vitamin D serum (25(OH)D) dengan derajat keparahan penyakit yang diukur dengan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut. Semakin rendah kadar vitamin D serum maka semakin tinggi derajat keparahan penyakit pada pasien stroke iskemik akut.