

TESIS

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN
DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT DAN VOLUME
PERDARAHAN PADA PASIEN PERDARAHAN
INTRASEREBRAL**

*CORRELATION OF SERUM VITAMIN D LEVELS WITH
DISEASE SEVERITY AND BLEEDING VOLUME IN
INTRACEREBRAL HEMORRHAGE*



IRBAB HAWARI

C155192011

**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN DERAJAT
KEPARAHAN PENYAKIT DAN VOLUME PERDARAHAN PADA
PASIEIN PERDARAHAN INTRASEREBRAL**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untulk mencapai gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan oleh

IRBAB HAWARI

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT
DAN VOLUME PERDARAHAN PADA PASIEN PERDARAHAN INTRASEREBRAL**

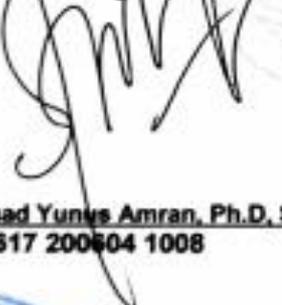
Disusun dan diajukan oleh:

**IRBAB HAWARI
C155192011**

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 15 Januari 2024
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

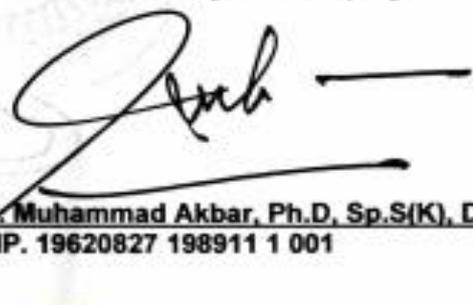
Menyetujui:

Pembimbing Utama,



dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM
NIP. 19790617 200604 1008

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620827 198911 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



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

Wakil Dekan Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan 1 Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan FK Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agus Salim, S.Pd, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan dibawah ini

Nama : Irbab Hawari

No. Mahasiswa : C155192011

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Derajat Keparahan Penyakit dan Volume Perdarahan pada Pasien Perdarahan Intracerebral adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 15 Januari 2024

Yang menyatakan

A 10,000 Indonesian Rupiah postage stamp is shown. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METERAI TEMPEL', and 'FCDAJX114864034'. A black ink signature is written over the stamp.

Irbab Hawari

KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Hubungan Kadar Serum Vitamin D dengan Derajat Keparahan Penyakit dan Volume Perdarahan pada Pasien Perdarahan Intracerebral. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Drs. H. Mukri Hasri dan Ibu Hj. Syarifah Rafiah, S.Sos, serta saudara saya dr. Indana Eva Ajmala, Sp.P, 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. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, dan pembimbing akademik saya dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing kedua, dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FIPM, FINA, sebagai pembimbing utama, Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Ashari Bahar, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS; dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K), M.Kes; dr. Muh. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes, FIPM, FINR; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.AppSci, Sp.N(K); dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K); dr. Achmad Harun Muchsin, Sp.N, dan dr. Ahmad Zaki, Sp.N yang telah memberi petunjuk kepada

penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup *CRAN14LIS* dan seluruh teman sejawat PPDS Neurologi yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 15 Januari 2024

Yang menyatakan

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a horizontal line, positioned above the name Irbab Hawari.

Irbab Hawari

ABSTRAK

Irbab Hawari. *Hubungan Kadar Vitamin D Serum dengan Derajat Keparahan Penyakit pada Pasien Perdarahan Intracerebral* (dibimbing Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Alfian Zainuddin, Ashari Bahar, Yudy Goysal)

Pendahuluan : Stroke adalah penyebab kematian utama di seluruh dunia dan penyebab disabilitas. Perdarahan intracerebral (PIS) adalah salah satu subtype yang berkontribusi terhadap 10 hingga 20% dari seluruh kejadian stroke. Beberapa studi menunjukkan defisiensi vitamin D saat admisi rumah sakit merupakan biomarker potensial terhadap outcome fungsional yang rendah pada pasien stroke iskemik akut maupun PIS. Peneliti mencoba untuk melakukan studi hubungan antara kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan penyakit pada pasien PIS.

Metode penelitian : Desain penelitian adalah *cross sectional* untuk menilai hubungan kadar vitamin D serum dengan derajat Keparahan PIS yang dinilai dengan skor NIHSS dan volume perdarahan pada CT scan kepala.

Hasil : Dari total 31 pasien, uji korelasi spearman hubungan kadar vitamin D dengan skor NIHSS diperoleh korelasi yang lemah dengan nilai $r = 0,127$ ($p = 0,494$). Uji beda kruskal wallis menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna nilai rerata skor NIHSS pada kategori kadar vitamin D (defisiensi, sufisiensi, dan normal). Uji korelasi spearman hubungan kadar vitamin D dengan volume perdarahan diperoleh korelasi yang lemah dengan nilai $r = 0,044$ ($p = 0,823$). Uji beda kruskal wallis menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna nilai rerata volume perdarahan pada kategori kadar vitamin D.

Pembahasan : Tidak terdapat hubungan antara kadar vitamin D serum dengan derajat penyakit dan volume perdarahan pada pasien PIS. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar vitamin D serum dan pengaruh suplementasi vitamin D dengan derajat keparahan penyakit dan volume perdarahan pada pasien PIS di berbagai senter di Indonesia.

Kata kunci: Vitamin D, 25(OH)D, NIHSS, volume hematoma, perdarahan intracerebral

ABSTRACT

Irbab Hawari. *Correlation of Serum Vitamin D with Disease Severity and Bleeding Volume in Intracerebral Hemorrhage* (Supervised by Muhammad Yunus Muhammad Yunus Amran, Muhammad Akbar, Alfian Zainuddin, Ashari Bahar, Yudy Goysal)

Introduction: Stroke is the main cause of death and disability worldwide. Intracerebral hemorrhage (ICH) is a subtype that contributes to 10 to 20% of all stroke events. Several studies have shown vitamin D deficiency during hospital admission is a potential biomarker for poor functional outcomes in patients with acute ischemic stroke or ICH. Researchers tried to study the relationship between serum vitamin D levels and disease severity in ICH patients.

Methods: Study design was cross sectional to assess the relationship between serum vitamin D levels and the severity of ICH as assessed by the NIHSS score and bleeding volume on head CT scans. .

Results: From a total of 31 patients, the Spearman correlation test of the relationship between vitamin D levels and NIHSS scores obtained a weak correlation with an r value of 0.127 (p 0.494). The Kruskal Wallis test showed that there was no significant difference in the mean value of NIHSS scores in the vitamin D level categories (deficiency, sufficiency and normal). The Spearman correlation test of the relationship between vitamin D levels and bleeding volume obtained a weak correlation with an r value of 0.044 (p 0.823). The Kruskal Wallis test showed there was no significant difference in the mean value of bleeding volume in the vitamin D level category.

Discussion: There is no relationship between serum vitamin D levels and disease severity and bleeding volume in ICH patients. Further research is needed to identify the relationship between serum vitamin D levels and the effect of vitamin D supplementation on disease severity and bleeding volume in ICH patients in various centers in Indonesia.

Keywords: Vitamin D, 25(OH)D, NIHSS, hematoma volume, intracerebral hemorrhage

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| KATA PENGANTAR | iv |
| ABSTRAK | vii |
| DAFTAR ISI..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR..... | xii |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GRAFIK | xiv |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xv |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| I.1. Latar Belakang..... | 1 |
| I.2 Rumusan Masalah..... | 2 |
| I.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| I.3.1 Tujuan Umum..... | 3 |
| I.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| I.4 Manfaat Penelitian..... | 3 |
| I.4.1 Manfaat Teoritik..... | 3 |
| I.4.2 Manfaat Aplikatif | 3 |
| I.4.3 Manfaat Metodologik | 4 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| II.1 Perdarahan Intracerebral | 5 |
| II.1.1 Definisi dan Etiologi Perdarahan Intracerebral | 5 |
| II.1.2 Epidemiologi Perdarahan Intracerebral | 6 |
| II.1.3 Mekanisme dan Patofisiologi Perdarahan Intracerebral ... | 6 |
| II.2 Vitamin D dan Metabolismenya..... | 9 |
| II.2.1 Nilai Normal Kadar Vitamin D | 11 |
| II.3 Vitamin D dan Perannya dalam Perdarahan Intracerebral ... | 13 |
| II.4 Vitamin D dan Volume Perdarahan Intracerebral | 15 |
| II.5 Derajat Klinis Perdarahan Intracerebral | 16 |
| II.6 Kerangka Teori | 18 |

| | |
|---|-----------|
| II.6 Kerangka Konsep | 19 |
| II.7 Hipotesis Penelitian | 19 |
| BAB III. METODOLOGI PENELITIAN | 20 |
| III.1 Desain Penelitian | 20 |
| III.2 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 20 |
| III.3 Populasi Penelitian | 20 |
| III.4 Subjek Penelitian | 20 |
| III.5 Besar Sampel | 21 |
| III.6 Pemeriksaan Dan Pengambilan Data Sampel | 21 |
| III.6.1 Alat dan Bahan | 21 |
| III.6.2 Cara Kerja | 22 |
| III.6.2.1 Skrining Subjek Berdasarkan Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 22 |
| III.6.2.2 Pengambilan Sampel Darah | 22 |
| III.6.2.3 Pengolahan Sampel | 22 |
| III.6.2.4 Pengukuran Kadar Vitamin D | 23 |
| III.6.2.5 Penentuan volume perdarahan pada CT kepala..... | 23 |
| III.6.2.6 Penilaian Skor NIHSS | 24 |
| III.7 Identifikasi Variabel | 24 |
| III.7.1 Variabel Pertama | 24 |
| III.7.2 Variabel Kedua | 24 |
| III.8 Definisi Operasional | 25 |
| Tabel 3.1 Definisi Operasional | 25 |
| III.9 Metode Analisis | 30 |
| III.10 Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik | 30 |
| III.11 Alur Penelitian | 31 |
| BAB IV. HASIL PENELITIAN | 32 |
| IV.1 Karakteristik sampel penelitian | 32 |
| IV.2 Hubungan kadar vitamin D dengan skor NIHSS | 34 |
| IV.3 Perbandingan Tingkat Kadar Vitamin D dengan Skor NIHSS | 35 |

| | |
|--|----|
| IV.4 Hubungan Tingkat Kadar Vitamin D dengan Volume Perdarahan | 36 |
| IV.5 Perbandingan Tingkat Kadar Vitamin D dengan volume perdarahan | 38 |
| BAB V. PEMBAHASAN | 40 |
| BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN | 46 |
| VI.1 Kesimpulan | 46 |
| VI. 2 Saran | 46 |
| DAFTAR PUSTAKA | 47 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--------------------------------------|----|
| Gambar 1 Metabolisme Vitamin D | 11 |
| Gambar 2 Kerangka Teori | 18 |
| Gambar 3 Kerangka Konsep | 19 |
| Gambar 4 Alur Penelitian | 31 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1 Kadar Serum 25(OH)D yang direkomendasikan | 12 |
| Tabel 2 Definisi Operasional | 25 |
| Tabel 3 Karakteristik sampel penelitian | 32 |
| Tabel 4 Korelasi kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS.... | 34 |
| Tabel 5 Perbandingan kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS | 35 |
| Tabel 6 Hubungan kadar vitamin D dengan volume perdarahan.. | 37 |
| Tabel 7 Perbandingan kadar vitamin D dengan volume perdarahan | 38 |

DAFTAR GRAFIK

| | |
|--|----|
| Grafik 1. Hubungan kadar vitamin D serum dengan skor NIHSS | 35 |
| Grafik 2. Perbandingan rerata skor NIHSS berdasarkan Kategori Kadar Vitamin D | 36 |
| Grafik 3. Hubungan Kadar Vitamin D dengan Volume Perdarahan | 37 |
| Grafik 4. Perbandingan Rerata Volume Perdarahan Berdasarkan Kategori Kadar Vitamin D | 39 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------------|---|
| 1,25(OH) ₂ D | : 1,25 – Dihydroxyvitamin D3 |
| 25(OH)D | : 25 – Hydroxyvitamin D3 |
| ANOVA | : <i>Analysis of Variant</i> |
| BBB | : <i>Blood Brain Barrier</i> |
| CAA | : <i>Cerebral Amyloid Angiopathy</i> |
| CPP | : <i>Cerebral Perfusion Pressure</i> |
| CREB | : <i>cAMP Response Element Binding Protein</i> |
| CXCL | : <i>chemokine (C-X-C motif) ligand 1</i> |
| CYP27B1 | : <i>Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1</i> |
| DBP | : <i>Vitamin D Binding Protein</i> |
| EFSA | : <i>European Food Safety Authority</i> |
| ELISA | : <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> |
| ESPG | : <i>Endocrine Society Practice Guideline</i> |
| HAT | : <i>Histone Acetyl Transferase</i> |
| HDAC | : <i>Histone Deacetylase</i> |
| HUM-RC | : <i>Hasanuddin University Medical Research Center</i> |
| IL-1 β | : Interleukin-1 beta |
| IL-6 | : Interleukin 6 |
| IOM | : <i>Institute of Medicine</i> |
| MMP | : <i>Matrix Metalloproteinase</i> |
| mRS | : Modified Ranking Scale |
| NADPH | : <i>Nicotineamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i> |
| NF- κ B | : <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> |
| NIHSS | : <i>National Institute Health Stroke Scale</i> |
| PIS | : Perdarahan Intracerebral |
| PSA | : Perdarahan Subarachnoid |

| | |
|--------------|---|
| RNA | : <i>Ribonucleic acid</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| RBC | : <i>Red blood cells</i> |
| SWI/SNF | : <i>Switch/Sucrose Non-Fermentable</i> |
| SACN | : <i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i> |
| SRC | : <i>Steroid Receptor Coactivator</i> |
| TIK | : <i>Tekanan Intra Kranial</i> |
| TLR | : <i>Toll Like Receptor</i> |
| TNF α | : <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> |
| VDR | : <i>Vitamin D Receptor</i> |
| VDRE | : <i>Vitamin D Response Elements</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Stroke adalah penyebab kematian utama di seluruh dunia, dan salah satu penyebab disabilitas. Dengan bertambahnya usia harapan hidup, beban stroke diperkirakan akan bertambah di seluruh dunia, baik di negara maju maupun berkembang. Perdarahan intraserebral adalah subtype kedua yang paling umum setelah stroke iskemik dan berkontribusi terhadap 10% hingga 20% dari seluruh kejadian stroke. Insiden perdarahan intraserebral (PIS) pada saat ini ialah 24.6 per 100.000 orang-tahun (95% confidence interval 19.7-30.7), dengan rentang 1,8 hingga 129,6 per 100.000 orang-tahun pada beberapa studi. Insidens perdarahan intraserebral pada populasi Asia hamper dua kali lipat dibandingkan etnis lainnya (kulit hitam, India, Hispanik, dan kulit putih) (Ikram et al., 2012). Sementara menurut An S j dkk, Insiden PIS sebesar 51,8 per 100.000 orang-tahun pada populasi Asia, 24,2 pada kulit putih, 22,9 pada kulit hitam, dan 19,6 per 100.000 orang-tahun pada populasi hispanik (An et al., 2017).

Beberapa penelitian belakangan ini mengindikasikan vitamin D merupakan salah satu agen proteksi pada lesi neurovaskular. Secara spesifik, kadar vitamin D serum yang rendah dikaitkan dengan peningkatan resiko stroke. Vitamin D adalah sekelompok vitamin larut lemak yang merupakan turunan dari kolesterol, dimana vitamin D2 (ergocalciferol) dan D3 (calcitriol) adalah bentuk aktif yang memiliki efek biologis dalam tubuh manusia.

Beberapa studi telah menemukan bahwa pasien dengan stroke akut memiliki kadar vitamin D yang rendah dalam serum dibandingkan dengan pasien kontrol. Vitamin D memiliki peran yang esensial dalam regulasi tumbuh kembang otak, fungsi vaskular, dan fisiologi serebrovaskular. Peran vitamin D dikaitkan dengan fungsi vasoproteksi termasuk perlambatan

perkembangan aterosklerosis, peningkatan fungsi endotelial, supresi sistem renin-angiotensin-aldosteron, dengan hasil akhir pengurangan resiko hipertensi. Oleh karena itu, defisiensi vitamin D mempengaruhi *vascular remodeling* melalui modulasi proliferasi sel otot polos, inflamasi, dan trombosis. Perubahan vaskular tersebut dapat menyebabkan stroke (Selim et al., 2019).

Kadar vitamin D yang rendah juga diketahui mempengaruhi outcome dari stroke. Studi dari Zeng et al terhadap 668 pasien yang didiagnosis dengan stroke, menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D saat admisi rumah sakit merupakan biomarker potensial terhadap outcome fungsional yang rendah pada pasien stroke iskemik akut maupun perdarahan intraserebral (Zeng et al., 2021).

Berbagai studi yang dilakukan telah menunjukkan adanya korelasi antara kadar vitamin D sebagai faktor resiko stroke, dengan derajat keparahan maupun outcome dari stroke, terutama pada stroke iskemik akut. Sedangkan studi tentang hubungan antara kadar vitamin D serum, dengan derajat keparahan pada pasien stroke hemoragik, khususnya perdarahan intraserebral masih sangat terbatas. Oleh karena itu, peneliti mencoba untuk melakukan studi analitik hubungan antara kadar vitamin D dengan derajat keparahan penyakit dan volume perdarahan pada pasien perdarahan intraserebral.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Bagaimana hubungan antara kadar vitamin D serum dengan derajat keparahan perdarahan intraserebral dan yang diukur dengan skor NIHSS dan volume perdarahan yang diukur dengan CT Scan kepala.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara kadar vitamin D (25 (OH)D) serum dengan derajat keparahan perdarahan intraserebral yang diukur dengan skor NIHSS dan volume perdarahan yang diukur melalui CT Scan kepala.

I.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur kadar 25 (OH)D serum pada pasien perdarahan intraserebral
2. Mengukur skor NIHSS pada pasien perdarahan intraserebral
3. Mengukur volume perdarahan melalui CT Scan pada pasien perdarahan intraserebral
4. Menilai hubungan kadar 25 (OH)D serum dengan skor NIHSS pada pasien perdarahan intraserebral.
5. Menilai hubungan kadar 25 (OH)D serum dengan volume perdarahan pada pasien perdarahan intraserebral

I.4 MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 Manfaat Teoritik

Memberi data tentang hubungan antara kadar vitamin D dengan derajat keparahan penyakit pada pasien perdarahan intraserebral yang diukur dengan skor NIHSS dan volume perdarahan yang diukur dengan CT scan kepala.

I.4.2 Manfaat aplikatif

Studi ini berkontribusi dalam menentukan prognosis pada pasien perdarahan intraserebral yang dinilai berdasarkan derajat keparahan penyakit (NIHSS)

I.4.3 Manfaat metodologik

Studi ini dapat dijadikan sebagai sumber referensi bagi peneliti selanjutnya yang meneliti tentang pengaruh suplementasi vitamin D pada pasien perdarahan intraserebral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PERDARAHAN INTRASEREBRAL

II.1.1. Definisi dan Etiologi Perdarahan Intracerebral

Berdasarkan definisi dari WHO, stroke adalah gangguan klinis fungsi serebral yang fokal atau global yang berkembang cepat, dengan gejala berlangsung selama 24 jam atau lebih, atau menyebabkan kematian, dengan tidak adanya penyebab lain selain kelainan vaskular. Stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. (WHO, 2005)

Stroke Hemoragik lebih jauh dibedakan menjadi perdarahan intracerebral dan perdarahan subarachnoid. Perdarahan intracerebral adalah suatu kondisi dimana terbentuk hematoma pada parenkim otak dengan atau tanpa ekstensi perdarahan ke ventrikel. Perdarahan intracerebral dihubungkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Rajashekar et al, 2022).

II.1.2. Epidemiologi Stroke dan Perdarahan Intracerebral

Stroke adalah penyebab kematian kedua secara global dengan *annual mortality rate* 5.5 juta. Menurut data current global disease on stroke, pada tahun 2013 terdapat sekitar 25,7 juta penyintas stroke, dan 6.5 juta kematian, dan 10,3 juta kasus baru. Perdarahan intracerebral berkontribusi terhadap 80% kasus stroke hemoragik dan 10-15% dari keseluruhan stroke. Perdarahan intracerebral sebagian besar disebabkan oleh hipertensi tidak terkontrol yang mengakibatkan ruptur pembuluh darah kecil, dan terjadi ekspansi hematoma pada 40% kasus (Donkor, 2018).

Secara nasional, prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 10,9%, dimana provinsi Kalimantan Timur (14,7%) dan DI Yogyakarta (14,6%) merupakan provinsi dengan prevalensi tertinggi stroke di Indonesia (Kemenkes RI, 2018).

II.1.3 Mekanisme dan Patofisiologi Perdarahan Intraserebral

Perdarahan intraserebral terbagi atas perdarahan primer dan sekunder. Hipertensi *dan cerebral amyloid angiopathy* (CAA) adalah penyebab PIS primer, dimana hipertensi berkontribusi terhadap 65% faktor resiko dari semua kasus. PIS yang disebabkan oleh hipertensi (*hypertensive intracerebral hemorrhage*) diawali dengan pecahnya satu pembuluh darah, yang menyebabkan terjadinya hematoma. Ruptur pembuluh darah diakibatkan oleh hipertensi kronik, yang secara perlahan merusak dinding pembuluh darah dalam jangka waktu yang lama sebelum onset. Pada periode asimtomatik tersebut, hipertensi kronik menyebabkan proliferasi otot polos, nekrosis sel otot, dan penggantian jaringan otot tersebut dengan kolagen, yang secara struktural kaku dan rapuh dibandingkan dengan struktur pembuluh darah biasa. Arteriol yang terkena mengalami dilatasi dan membentuk aneurisma Charcot-Bouchard. Jika '*microbalon*' tersebut, dengan dinding yang tipis terekspos dengan tekanan tinggi, maka dapat terjadi pecah atau ruptur, seperti yang sering terjadi pada pembuluh darah thalamus, pons, atau striatal dikarenakan kedekatannya dengan *pial artery* yang merupakan pembuluh darah besar (Schlunk & Greenberg, 2015).

Bagaimanapun, apakah PIS terjadi dikarenakan ruptur mikroaneurisma atau kelemahan dinding pembuluh darah oleh karena arteriosclerosis, masih menjadi perdebatan. Pada suatu studi arteri lenticulostriata dengan mikroskop elektron yang dikumpulkan saat evakuasi bedah pada kasus PIS dan otopsi, arteriosclerosis berat didapatkan pada 46 dari 48 pasien (Schlunk & Greenberg, 2015).

Ruptur pembuluh darah pada PIS yang disebabkan oleh CAA memiliki sekuens patofisiologi yang berbeda. Kejadian ini melibatkan deposisi peptida β -Amyloid pada pembuluh darah leptomeningeal kecil hingga sedang dan pembuluh darah kortikal yang mengelilingi sel otot polos. Seiring dengan progresivitas penyakit, sel otot polos digantikan dengan $A\beta$, yang dapat ditemukan pada semua lapisan dinding pembuluh darah. Pembentukan mikroaneurisma, nekrosis fibrinoid, dan kebocoran perivascular dapat diamati pada tahap ini. Ruptur pembuluh darah pada dinding yang mengalami kelemahan tersebut menyebabkan *cerebral microbleed* atau PIS lobaris.

Perdarahan pada parenkim otak dibagi ke dalam beberapa tahap, yaitu cedera primer, dimana cedera jaringan terjadi sebagai akibat hematoma yang terbentuk dan cedera sekunder, yang merupakan proses perubahan patologis setelah terjadinya perdarahan. Walaupun PIS sering dilihat sebagai peristiwa tunggal, namun PIS merupakan kondisi yang dinamik dan terdiri dari beberapa fase, yaitu :

1. Ekstravasasi awal darah ke parenkim otak
2. Perdarahan lanjutan di sekitar bekuan darah yang menyebabkan ekspansi
3. Pembengkakan atau edema di sekitar hematoma

PIS akut menyebabkan peningkatan mendadak massa di dalam parenkim otak, yang menyebabkan kompresi dan gangguan jaringan sekitar, dan menyebabkan gangguan pensinyalan sel dan defisit neurologis. Darah menyebar hingga ke substansia alba, menyisakan fokus kecil jaringan otak yang intak diantara hematoma dan di jaringan sekitar yang secara teori masih dapat terselamatkan.

Hematoma pada batang otak dapat menyebabkan kesadaran menurun, disertai distress pernafasan atau bahkan henti jantung. Ekspansi

bekuan terdapat pada sekitar 40% pasien dan dikaitkan dengan morbiditas yang tinggi dan outcome klinis yang buruk.

Sekitar 70% PIS tercatat mengalami ekspansi dalam 24 jam pertama setelah onset yang disebabkan oleh perdarahan kontinyu dan berulang. Hal ini diperkirakan terjadi karena peningkatan regulasi kaskade inflamasi, yang menyebabkan ketidakseimbangan mekanisme homeostatic dan peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase. Hipertensi tidak terkontrol dan perdarahan diatesis meningkatkan insidensi perluasan hematoma. Diperkirakan disintegrasi sawar darah otak dan efek massa menyebabkan peningkatan tekanan intra kranial (TIK) secara mendadak, dan menyebabkan sumbatan vaskular. Efek lokal massa dapat menyebabkan peregangan dan ruptur mikroskopik pembuluh darah di sekitarnya (arteriol dan venula), yang mengakibatkan sindrom herniasi dan penurunan cerebral perfusion pressure CPP), sehingga menyebabkan cedera otak sekunder (Schlunk & Greenberg, 2015).

Setelah terjadinya pendarahan, even patologis lainnya terjadi yang menyebabkan cedera otak sekunder. Sebagai konsekuensi dari pendarahan akut, parenkim otak merekrut sitokin inflamasi dan thrombin yang mengakibatkan edema dan pembengkakan jaringan lunak. Edema perihematoma adalah komplikasi yang terjadi dalam fase hiperakut PIS dan mencapai puncaknya pada sekitar 72 jam setelah onset. Mekanisme potensial edema awal di sekitar bekuan darah diperkirakan adalah reaksi vasogenik terhadap substansi pro osmotik seperti elektrolit dan protein yang dilepaskan dari hematoma akut. Kejadian ini diikuti oleh aktivasi kaskade koagulasi dan peningkatan ekspresi thrombin yang menyebabkan edema. Setelah satu minggu pertama, edema diakibatkan oleh efek sitotoksik dari pemecahan hemoglobin dan pembentukan *reactive oxygen spesies*. Penyebab iskemia serebral setelah perdarahan hipertensi diperkirakan sebagai akibat dari kompresi jaringan otak oleh hematoma dan edema dalam kondisi peningkatan tekanan intrakranial. Beberapa studi terbaru

menemukan jaringan nekrotik pada regio sekitar PIS, yang mengindikasikan adanya apoptosis yang disebabkan oleh ekspresi *nuclear factor kB* di dalam nukleolus sel neuronal (Rajashekar et al, 2022).

II.2. VITAMIN D DAN METABOLISMENYA

Vitamin D mengacu pada sekelompok vitamin larut lemak turunan dari kolesterol. Vitamin D2 (ergocalciferol) dan D3 (calcitriol) adalah jenis yang diketahui yang memiliki efek biologis pada tubuh manusia. Kulit mensintesis vitamin D saat terekspos sinar matahari. Faktanya, untuk sebagian besar orang, lebih dari 90 % vitamin D3 berasal dari paparan sinar ultraviolet B pada sinar matahari. Segala hal yang mengurangi paparan terhadap sinar ultraviolet B mengurangi jumlah vitamin D3 yang disintesis oleh kulit. Sebagai contoh yaitu musim dingin yang panjang, ketinggian tempat tinggal, pemakaian sunscreen, dan warna kulit (termasuk wana kecoklatan) (Tiechenal A et al, 2020)

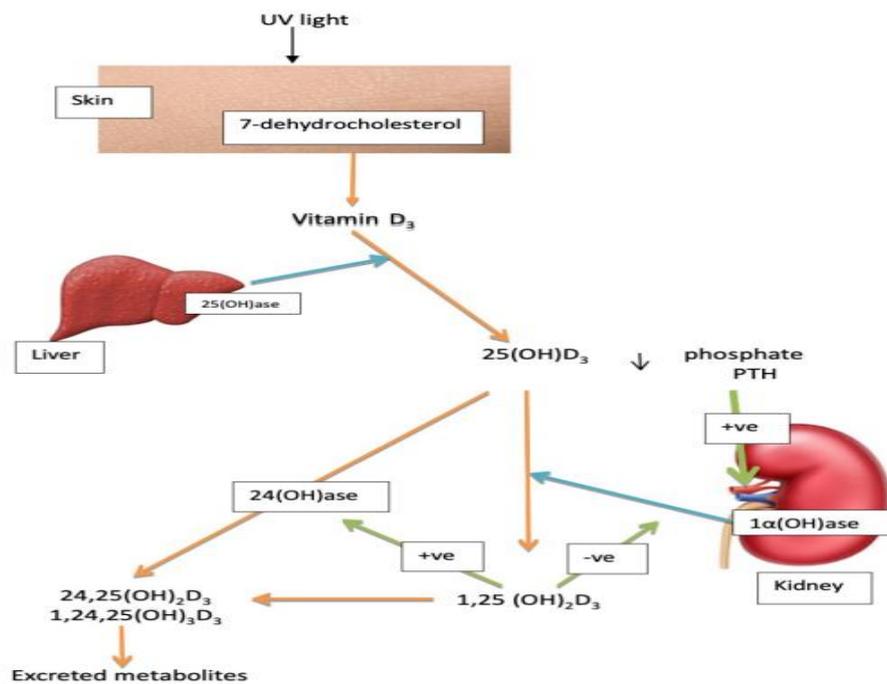
Metabolit vitamin D ditransport dalam bentuk terikat dalam darah oleh *Vitamin D Binding Protein* (DBP) dan albumin. Hanya sebagian kecil yang bersirkulasi dalam bentuk bebas. Hepar memproduksi DBP dan albumin, dimana produksinya dapat berkurang pada penyakit hepar, dan protein tersebut dapat hilang pada keadaan enteropati dan sindrom nefrotik. Oleh karena itu, seseorang dengan penyakit hepar, usus, dan renal yang mengakibatkan kekurangan kadar protein transport ini dapat memiliki kadar metabolit vitamin D yang rendah tanpa harus mengalami defisiensi vitamin D dimana konsentrasi bebas nya masih berada dalam batas normal (Bikle DD, 2021).

Vitamin D yang diproduksi pada epidermis harus dimetabolisme lebih lanjut dalam bentuk aktif. Langkah pertama, 25-hydroxylation, terjadi pada hati, walaupun jaringan lainnya memiliki aktivitas enzim yang serupa. Sebagaimana yang akan didiskusikan, ada beberapa jenis 25-hydroxylases. 25 (OH)D adalah bentuk mayor vitamin D yang bersirkulasi.

Bagaimanapun, agar bentuk metabolit vitamin D mencapai aktivitas biologis yang maksimum, bentuk ini harus dihidroksilasi pada posisi 1 α oleh enzim CYP27B1; 1,25 (OH) $_2$ D adalah metabolit vitamin D yang paling potensial dan diketahui dari berbagai efek biologisnya. Hidroksilasi 1 α terjadi sebagian besar pada ginjal, walaupun, sebagaimana 25-hydroxylase, jaringan lain juga memiliki enzim tersebut. Vitamin D dan metabolitnya, 25 OHD dan 1,25 (OH) $_2$ D, dapat dihidroksilasi pada 24 posisi. Hal ini dapat mengaktivasi metabolit atau analog sebagaimana 1,25(OH) $_2$ D dan 1,24(OH) $_2$ D memiliki potensi biologis yang sama, dan 1,24,25 (OH) $_3$ D memiliki sekitar 1/10 dari 1,25 (OH) $_2$ D (Bikle DD, 2021).

Reseptor 1,25 (OH) $_2$ D (VDR) adalah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen yang memediasi aktivitas biologisnya. VDR adalah anggota dari sekelompok reseptor hormon nuclear yang terdiri dari glukokortikoid, mineralokortikoid, hormon seks, hormon tiroid, dan metabolit vitamin A atau retinoid. VDR tersebar secara luas, dan tidak terbatas pada jaringan yang digolongkan sebagai jaringan target klasik vitamin D. VDR, saat berikatan dengan 1,25 (OH) $_2$ D berheterodimerisasi dengan reseptor hormon nuklear lainnya, khususnya kelompok reseptor retinoid X. Kompleks ini kemudian berikatan dengan sekuens DNA khusus yang disebut dengan vitamin D response elements (VDRE) pada gen yang diregulasi, dimana VDRE tersebut dapat berupa ribuan *base pairs* dari lokasi awal transkripsi. Terdapat ribuan VDRE dalam ratusan gen, dan profil aktif VDRE (dan gen yang diregulasi) berbeda-beda antara satu sel dengan sel lainnya. Berbagai protein tambahan yang disebut dengan koregulator berikatan dengan VDR untuk mengaktivasi (*coactivator*) atau menghambat (*corepressor*) aktivitas transkripsional VDR. Coactivator yang terlibat dalam transkripsi yang dimediasi VDR termasuk faktor-faktor dengan aktivitas histone acetylase, termasuk steroid receptor coactivator (SRC 1), SRC 2, dan SRC 3, dan CREB-binding protein p300, selain itu terdapat SWI-SNF ATP dependent chromatin remodeling complex, metiltransferase dan kompleks mediator (aka DRIP), yang berfungsi merekrut RNA polymerase.

Sedangkan contoh dari corepressor ialah substansi yang disebut hairless, dimana kehilangan atau mutasi dari protein ini, mengakibatkan gangguan siklus folikel rambut dan mengakibatkan kebutakan. Corepressor tersebut bekerja dengan merekrut histome deacetylase (HDAC) atau methyl transferase (MY) pada gen yang mereverse aksi dari HAT, yang menyebabkan reduksi akses transkripsi (Bikle DD, 2021).



Gambar 1 Metabolisme Vitamin D

II.2.1 Nilai Normal Kadar Vitamin D

Kontroversi dalam studi vitamin D adalah bagaimana mendefinisikan hipovitaminosis. Kadar serum 25(OH)D yang didefinisikan sebagai hipovitaminosis masih kontroversial. Kontroversi direfleksikan dari keragaman rekomendasi otoritas eropa, IOM, dan *Endocrine Society*. Defisiensi vitamin D didefinisikan oleh SACN, IOM, EFSA, the Endocrine Practice Guidelines dan the Australian Working Group dicantumkan pada tabel 1.

Tabel 1. 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) | Seseorang beresiko defisiensi relative terhadap kondisi tulang pada kadar 25(OH)D <30 nmol/L (<12 ng/mL) | | Severe <12.5 nmol/L (<5 ng/mL); Moderat 12.5-29 nmol/L (5-11.6 ng/mL) |
| Insufisiensi vitamin D | 52.5-72.5 nmol/L (21-29 ng/mL) | | Beberapa, tapi tidak semuanya, seseorang berpotensi beresiko dengan kadar 25(OH)D yang inadkuat 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) | | 30-49 nmol/L (12-19,6 ng/mL) Defisiensi ringan |
| Sufisien | 75-250 nmol/L (30-100 ng/mL) | | 50 nmol/L (20 ng/mL)(termasuk kebutuhan 97,5% populasi) | ≥50 nmol/L (≥20 ng/mL) | ≥50 nmol/L (≥20 ng/mL) (pada akhir |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|------------------|
| | | | | | musim dingin) |
|--|--|--|--|--|------------------|

II.3 VITAMIN D DAN PERANANNYA DALAM PERDARAHAN INTRASEREBRAL

Beberapa studi telah menunjukkan hubungan antara vitamin D dan perdarahan intraserebral. Dalam studinya dengan menggunakan hewan coba, Liu J dkk menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek protektif pada PIS. Vitamin D dapat mengakselerasi diferensiasi makrofag dari bone-marrow derived monocytes dan mempercepat pemulihan neurologis dan klirens hematoma dengan meningkatkan jumlah total makrofag yang beredar dan eritrofagositosis sel darah merah. Vitamin D juga diperkirakan menargetkan jenis sel lainnya dalam meningkatkan pemulihan pasien pasca PIS. Vitamin D diketahui meningkatkan jumlah sel T regulator yang dapat mengurangi proses neuroinflamasi pada PIS sehingga memiliki efek protektif (Liu et al., 2022).

Vitamin D juga meregulasi spektrum proses fisiologis yang berkontribusi bagi kesehatan dan disfungsi sistem serebrovaskular. Aktivasi atau inhibisi proses tersebut pada kondisi defisiensi vitamin D dapat berpengaruh pada proses inflamasi dan kondisi oksidatif pada PIS.

Blood brain barrier (BBB) atau sawar darah otak adalah lapisan penting antara sistem sirkulasi dan otak yang berfungsi melindungi jaringan otak dari material toksik dan patogen. BBB meregulasi pertukaran substansi dari pembuluh darah ke jaringan otak dan sebaliknya. Defek pada BBB dapat menyebabkan berbagai penyakit sistem saraf pusat. *Epithelial tight junctions* adalah fitur penting untuk mencapai integritas struktural BBB. Terdapat kehilangan integritas BBB selama dan setelah episode stroke yang diakibatkan kerusakan tight junction dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas BBB. Penyebab utama kerusakan BBB adalah peningkatan

produksi reactive oxygen species (ROS), yang menyebabkan kerusakan langsung pada BBB dan mengakibatkan peningkatan regulasi protein penghancur sel seperti matrix metalloproteinase (MMP) dan nuclear factor kappa B (NF- κ B). Telah diketahui bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ dapat memberikan efek proteksi terhadap kerusakan BBB via inhibisi aktivasi NF- κ B dan, pada akhirnya inhibisi ekspresi MMP-9. Aktivasi NF- κ B pada neuron setelah stroke mengakibatkan kerusakan neuronal dan kematian sel. Aktivasi NF- κ B pada astrosit dan sel endotelial pada BBB yang diakibatkan proses inflamasi dihubungkan dengan peningkatan permeabilitas BBB sebagai akibat dari disrupsi tight junctions dan pembukaan BBB. Aktivasi NF- κ B pada pericyte mengakibatkan sekresi MMP, mendegradasi basement membrane dan memperparah kerusakan BBB (Ashouri et al., 2021).

Mekanisme lainnya yaitu melalui jalur inflamasi. Terdapat respon inflamasi yang terjadi setelah insidens stroke. Inflamasi akut dapat memproteksi otak dengan membersihkan deposit besi dan meningkatkan neuroplastisitas, dan inflamasi kronik menunjukkan efek yang merusak otak dan BBB. Hemolisis yang diinduksi PIS dan perdarahan subarachnoid mengakibatkan pelepasan hemoglobin, yang selanjutnya melepaskan heme dan besi setelah terdegradasi pada otak dan meninges. Sitotoksin ini adalah kontributor utama cedera otak sekunder setelah PIS. Heme bebas adalah neurotoksin kuat yang mengkatalisis reaksi oksidatif yang menginduksi kerusakan protein, DNA, lemak, dan BBB dan mengakibatkan kerusakan yang irreversible pada otak. Selanjutnya, heme mengakibatkan peningkatan regulasi sitokin dan aktivasi leukosit. Pada keadaan berlebih, molekul-molekul ini dapat mempengaruhi jalur sinyal pada otak dan mengganggu fungsi motorik maupun sensorik. Lebih lanjut, hemoglobin dan heme, dioksidasi menjadi methemoglobin dan hemin, masing-masing, menjadi ligan dengan afinitas tinggi terhadap toll-like receptor (TLR), yaitu TLR-4 dan TLR-2. Pensinyalan TLR-4 mengakibatkan aktivasi protein inflamasi NF- κ B dan TNF α dan berinteraksi dengan produksi ROS, yang lebih

lanjut berkontribusi pada neuroinflamasi pasca stroke dan gangguan BBB. Pada PIS dan perdarahan subarachnoid (PSA), darah arteri yang terakumulasi mengompresi jaringan otak di sekitarnya dan mengakibatkan nekrosis, yang menginduksi pelepasan mediator proinflamasi. Mediator ini termasuk sitokin proinflamasi seperti interleukin 1 beta (IL-1 β) dan interleukin-6 (IL-6), yang dilepaskan ke ruang intrakranial setelah stroke dan bertanggung jawab terhadap reaksi inflamasi lokal. Induksi interleukin-6 dan kemokin CXCL-1 dominan pada inflamasi perifer dan meningkatkan cedera otak dan kerusakan BBB. Setelah permeabilitas BBB meningkat, fagosit, limfosit-T, natural killer cells, dan leukosit polimorfonuklear neutrofilik yang memproduksi sitokin, dapat melintasi BBB dan berkontribusi terhadap proses inflamasi. Sitokin proinflamasi yang lebih tinggi, seperti IL-6, juga dihubungkan dengan luaran yang buruk pada pasien pasca stroke (Ashouri et al., 2021).

Beberapa studi melaporkan defisiensi vitamin D meningkatkan level protein, termasuk IL-1 β , TNF α , dan IL-6 pada otak. Telah ditunjukkan pula bahwa defisiensi vitamin D mengakibatkan berkuangnya modulasi autofagi dan sirtuin 1 dan meningkatnya level NADPH oxidase. Secara keseluruhan, milieu molekuler tersebut mengeksaserbasi kondisi oksidatif. Level vitamin yang sufisien terbukti terbukti mengurangi respon tersebut, yang menunjukkan bahwa vitamin D menunjukkan aktivitas anti inflamasi.

II.4 VITAMIN D DAN VOLUME PERDARAHAN INTRASEREBRAL

Pada kejadian perdarahan intraserebral, terjadi cedera sekunder yang terjadi selama beberapa hari hingga berbulan-bulan akibat respon dari lisis hematoma. Sel darah merah (*red blood cells/RBC*) dari hematoma mengalami degradasi dan menginduksi cedera otak lebih lanjut. Pada dekade sebelumnya, telah diketahui bahwa RBC dapat disingkirkan dengan *monocyte-derived macrophage* (MDM) melalui proses eritrofagositosis yang berkontribusi pada klirens hematoma dan perbaikan fungsional.

Bentuk bioaktif vitamin D dapat berperan sebagai penginduksi endogenik diferensiasi MDM. Oleh karena itu, vitamin D juga berpotensi meningkatkan jumlah MDM dan meningkatkan proses klirens hematoma pada PIS yang selanjutnya dapat mengurangi volume hematoma pada pasien ICH. (Liu et al., 2022).

Fu dkk dalam reviewnya menyebutkan bahwa Vitamin D adalah salah satu agen potensial endogen yang dapat mempromosikan absorpsi hematoma setelah kejadian PIS dengan meningkatkan regulasi CD36 permukaan dalam proses fagositosis via PPAR- γ pathway, mempromosikan polarisasi microglia tipe M2, dan meningkatkan fagositosis M/M Φ yang mempromosikan absorpsi hematoma pada PIS. (Fu et al., 2023)

II.5 DERAJAT KLINIS PERDARAHAN INTRASEREBRAL

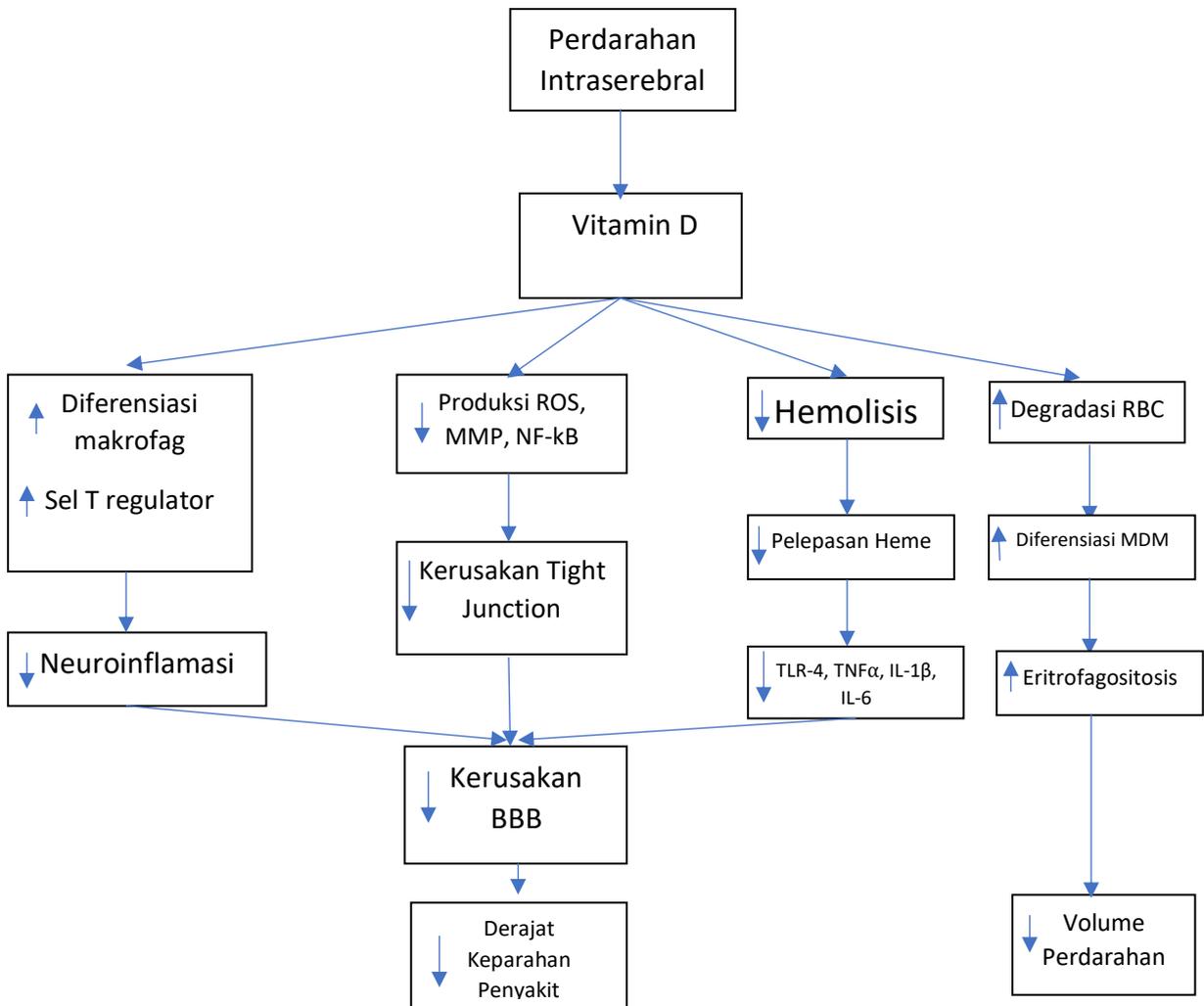
NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) adalah rating scale yang paling banyak digunakan dalam dunia neurologi modern: sekitar 500.000 petugas kesehatan profesional telah tersertifikasi di seluruh dunia. Setiap uji klinis dalam neurologi vaskular, baik itu studi pencegahan, pengobatan akut, atau pemulihan memerlukan assesmen severitas, dan NIHSS merupakan gold standard bagi severitas stroke setelah studi pertama dalam terapi stroke akut, *NINDS r-tPA for acute stroke trial*. (Lyden, 2017)

Setelah tahun 1995, NIHSS menjadi standar de facto pada berbagai studi stroke. NIHSS dibuat berdasarkan beberapa prinsip dan tujuan. Untuk dapat diterapkan secara luas, NIHSS dibuat dengan cukup singkat, dan untuk mencakup semua defisit juga dibuat agak cukup panjang. Untuk meningkatkan reliabilitas, skala dibuat secara sederhana namun tetap cukup akurat untuk mengukur defisit neurologis yang kompleks, karena NIHSS juga dirancang untuk mengukur konsep komplikasi yang dipahami oleh neurologis maupun kalangan di luar neurologi dalam uji klinis skala besar. (Lyden, 2017)

NIHSS digunakan untuk mengukur derajat keparahan pasien stroke, yang terdiri dari 15 item dengan skor maksimum 42 poin. Skor 0 mengindikasikan tidak adanya abnormalitas dan skor lebih dari 20 biasanya mengindikasikan paralisis dengan gangguan kesadaran. Pada sebuah studi retrospektif, Cheung et al menemukan skor NIHSS yang dilakukan saat awal admisi pasien dengan PIS, dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pada 30 hari dan 5 tahun, dan outcome fungsional dalam 5 tahun dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik (Finocchi et al., 2018).

Dalam suatu studi prospektif terhadap 156 subyek dengan PIS, Finocchi et al menemukan korelasi statistik yang signifikan antara skor NIHSS dan mRS setelah 30 hari (rank correlation coefficient 0,74 $p < 0,01$) dan setelah 3 bulan (rank correlation coefficient 0,66 $p < 0,01$), dengan sensitivitas masing masing pada 30 hari dan 3 bulan follow up 93,5 dan 92,2 % dan spesifisitas 82,3 dan 69,6%, positive predictive value 81,8 dan 77,9% dan negative predictive value 89,9 dan 81,1% (Finocchi et al., 2018).

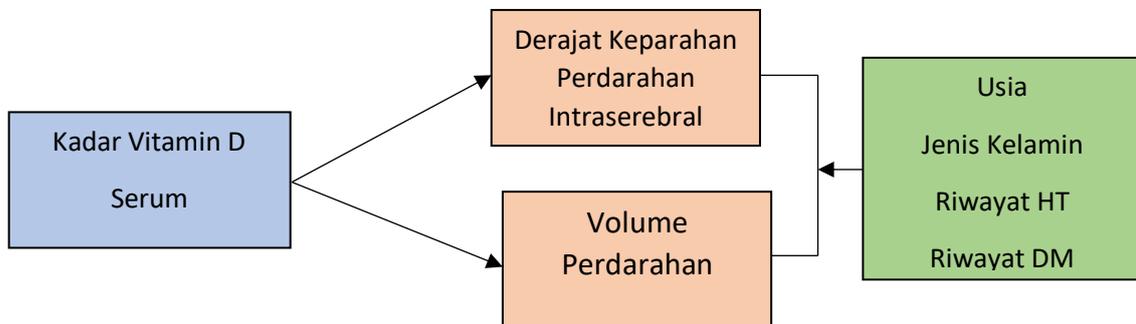
II.5 KERANGKA TEORI



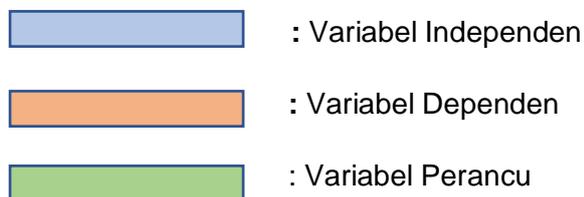
Gambar 2. Kerangka Teori

ROS: Reactive Oxygen Species; MMP: Matrix Metalloproteinase; NF-kB : Necrosis Factor Kappa Beta; TLR-4: Toll Like Receptor-4; TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha-4; IL-1 β : Interleukin-1 β ;IL-6: Interleukin-6; RBC : Red Blood Cells; MDM: Monocyte-derived Macrophage

II.6 KERANGKA KONSEP



Gambar 3. Kerangka Konsep



II.7 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara kadar vitamin D serum terhadap derajat keparahan penyakit yang diukur dengan skor NIHSS pada pasien perdarahan intraserebral dan volume perdarahan yang diukur dengan CT Scan. Semakin rendah kadar vitamin D serum maka semakin tinggi derajat keparahan penyakit pada pasien perdarahan intra serebral, dan semakin rendah kadar vitamin D serum maka semakin tinggi volume perdarahan pada CT Scan.