

## **Evidence Based Case Study: Efektivitas Pemberian Vitamin D Selama Masa Perawatan pada Pasien Stroke**

M. Candra Wijanadi<sup>1</sup>, Agustinus I Wayan Harimawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik Unicare Ubud, Gianyar – Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Gizi Klinik, RSUP Prof. dr. I. G. N. G. Ngoerah Denpasar – Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jku.v12i4.1017>

### **Article Info**

Received : November 7, 2023

Revised : November 14, 2023

Accepted : November 14, 2023

**Abstract:** The administration of vitamin D in stroke patients has been associated with functional improvement because it helps modify various cardiovascular risk factors. This study aimed to determine the effectiveness of vitamin D supplements to stroke patients. The design of this study used an evidence-based case study approach conducted in July 2023 by including an illustration case study along with several supporting research studies to strengthen the findings. The research studies were collected through PubMed, Proquest, and ScienceDirect based on the PICO framework. *Seven* studies were included to support the finding of the illustration case study related to the effectiveness of vitamin D administration. The results of the studies showed that there were variations in the effects of giving a single dose of vitamin D or with a combination of other nutritional elements including helping to reduce serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin 6 (IL-6), improving the patient's neurological function, and preventing the secondary hyperparathyroidism. The positive effects of giving vitamin D were also showed during the rehabilitation period of stroke patients including improving mood regulation and functional recovery as well as improving lower extremity motor function and ambulation. The administration of vitamin D to stroke patients gives many positive contributions to both the acute and rehabilitation phases through various physiological mechanisms of the body. Health professionals are expected to consider adding vitamin D to a patient's nutritional care plan to achieve optimal health status outcomes.

**Keywords:** *Case study, Functional statue, Stroke, Vitamin D*

**Citation:** Wijanadi, M.C., Agustinus, I.W.H. (2023). Evidence Based Case Study: Efektivitas Pemberian Vitamin D Selama Masa Perawatan Pada Pasien Stroke. *Jurnal Kedokteran Unram*, 12(4). 316-327. <https://doi.org/10.29303/jku.v12i4.1017>

### **Introduction**

Stroke merupakan salah satu penyumbang kematian tertinggi di dunia. *Global Burden of Diseases (GBD)* menyatakan bahwa stroke menjadi penyebab kematian kedua serta menjadi penyebab kecacatan tertinggi ketiga secara global pada tahun 2019. Jumlah absolut insiden stroke meningkat sebesar 70% dan kematian akibat stroke meningkat sebesar 43% dari tahun 1990 hingga 2019 (Bill & Foundation, 2021). Data dari *World Stroke Organization (WSO)* mengenai *Global Stroke Fact Sheet* tahun 2022 didapatkan bahwa

berdasarkan semua tipe pasien stroke, sebanyak 7,6 juta atau 62% lebih insiden terjadi pada pasien dengan rentang usia <70 tahun (World World Stroke Organization, 2022). Prevalensi kejadian stroke di Indonesia yang dijelaskan pada Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan bahwa berdasarkan prevalensi stroke tertinggi pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun berdasarkan provinsi di Indonesia yaitu berada pada DI Yogyakarta (14,6%), kemudian diikuti dengan Kepulauan Riau (12,9%), Bangka Belitung (12,6%), Jawa Timur (12,4%), dan Jawa Tengah (11,8%)

Email: [xxxx@xxx.xxx](mailto:xxxx@xxx.xxx) (\*Corresponding Author)

serta dengan kelompok umur mayoritas berada pada rentang usia 65 tahun ke atas yaitu sebanyak 50,2% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan stroke sebagai suatu tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fungsi serebral fokal (atau global), berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain yang berasal dari pembuluh darah (Coupland et al., 2017). Stroke terdiri dari stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik merupakan episode disfungsi neurologis akibat infark pada serebral fokal, terjadi ketika ada gumpalan darah atau penyumbatan lain yang memotong suplai darah ke otak; sedangkan, stroke hemoragik disebabkan oleh pendarahan ke otak akibat pecahnya pembuluh darah. Stroke hemoragik dapat dibagi lagi menjadi perdarahan intraserebral (ICH) dan perdarahan subarachnoid (SAH). Stroke hemoragik dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Pu et al., 2023). Pada tahun 2019, stroke iskemik menyumbang sebanyak 62,4% dari semua insiden stroke pada tahun 2019 (7,63 juta), sedangkan perdarahan intraserebral sebesar 27,9% (3,41 juta) dan perdarahan subarachnoid sebesar 9,7% (1,18 juta) (Bill & Foundation, 2021). Jumlah kasus stroke iskemik diproyeksikan menjadi meningkat menjadi 9,62 juta pada tahun 2030 (Pu et al., 2023).

Stroke adalah keadaan darurat neurologis yang memerlukan adanya pemberian manajemen komprehensif dari berbagai aspek guna memaksimalkan tingkat pemulihan pasien selama tahap akut hingga proses rehabilitasi, salah satunya mencakup dukungan nutrisi yang optimal (Lu et al., 2023). Hasil penelitian Kartika et al (2017) didapatkan bahwa 6% hingga 62% pasien stroke sudah mengalami kekurangan asupan nutrisi saat masuk ke rumah sakit. Nutrisi merupakan masalah penting pada pasien stroke, terlepas dari stadium klinisnya karena merupakan salah satu faktor yang dapat dimodifikasi untuk pemulihan hasil fungsional dan dipandang sebagai penentu penting pemulihan neurologis pasca stroke (Lu et al., 2023). Rencana asupan nutrisi pada pasien stroke harus dipersiapkan sesuai kebutuhan pasien. Pedoman saat ini merekomendasikan bahwa suplemen nutrisi harus dipertimbangkan untuk pasien yang kekurangan gizi atau berisiko malnutrisi (Hastalarında et al., 2018; Wirth et al., 2013). Suplemen nutrisi yang salah satunya direkomendasikan pada pasien stroke adalah pemberian suplemen vitamin D.

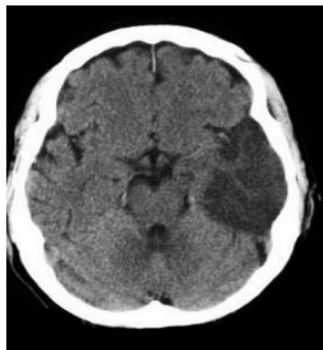
Vitamin D suboptimal telah dikaitkan dengan banyak faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi, termasuk aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, obesitas dan diabetes mellitus (Hastalarında et al., 2018). Hasil studi longitudinal telah menunjukkan bahwa vitamin D merupakan prediktor

independen penyakit kardiovaskular dan stroke. Hubungan defisiensi vitamin D dengan stroke pembuluh darah besar dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik lainnya dapat dimediasi oleh sitokin proinflamasi aterosklerotik yang mendorong perubahan vaskular aterosklerotik dan ketidakstabilan plak (Kiggundu et al., 2015). Adanya kondisi defisiensi vitamin D juga dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular baru seperti *C-Reactive Protein* (Ashouri et al., 2021; Kiggundu et al., 2015).

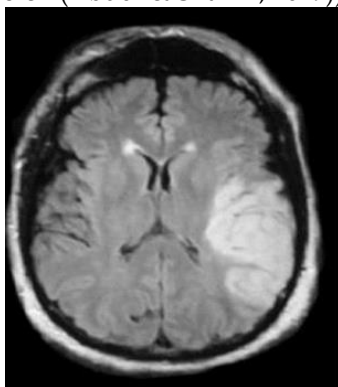
Pasien stroke sering menderita kekurangan vitamin D atau insufisiensi dengan kadar vitamin D rata-rata adalah 10,5ng/ml, sedangkan kondisi ini tidak memenuhi standar klinis untuk kecukupan vitamin D yang optimal yaitu 20-40ng/ml (Ashouri et al., 2021). Kadar vitamin D yang optimal disarankan untuk membantu secara langsung dalam proses perlindungan saraf melalui stabilisasi *blood brain barrier* (BBB) setelah serangan stroke. Selain itu, suplementasi vitamin D disamping pemberian suplemen vitamin lainnya membantu untuk menginduksi efek positif pada aktivitas antioksidan, pelindung saraf, dan pemulihan fungsional (Lu et al., 2023). Saat ini, suplementasi dengan 25OHD oral telah disarankan sebagai strategi potensial untuk mengurangi risiko keparahan kondisi stroke (Ashouri et al., 2021). Berdasarkan penjabaran tersebut maka studi ini disusun untuk memperjelas efektifitas dari pemberian suplemen vitamin D pada pasien stroke selama menjalani perawatan di rumah sakit melalui pembahasan ilustrasi kasus yang dikaitkan dengan hasil telaah literatur penelitian (*evidence based case study*).

### Ilustrasi kasus

Ilustrasi kasus berikut dikutip berdasarkan laporan kasus oleh Abdul & Shahin (2019). Pasien laki-laki berusia 66 tahun saat ini sedang dirawat dirumah sakit dengan diagnosa medis mengalami serangan stroke iskemik berulang sebanyak dua kali. Pasien sebelumnya dibawa ke Unit Gawat Darurat (UGD) dengan keluhan sakit kepala terus menerus, kelemahan pada sisi kanan, kesulitan berbicara, mati rasa pada wajah dan lengan, lidah terasa berat dan disfagia serta kesulitan untuk berjalan. Hasil CT scan otak dan MRI menunjukkan adanya gambaran infark iskemik pada bagian otak sebelah kiri.



Gambar 1. CT Scan otak menunjukkan adanya infark iskemik lobus temporal kiri (sumber referensi gambar oleh (Abdul & Shahin, 2019))



Gambar 2. Hasil MRI otak menunjukkan adanya infark iskemik lobus temporal kiri (sumber referensi gambar oleh (Abdul & Shahin, 2019))

Pasien memiliki riwayat hipertensi, memiliki kebiasaan merokok serta memiliki riwayat keluarga yang pernah mengalami stroke. Pasien tidak pernah menjalani pembedahan. Pasien saat ini tinggal bersama istrinya. Selama dirumah, pasien tidak cukup terpapar sinar matahari serta mengalami kesulitan untuk menggerakkan anggota tubuhnya untuk melakukan mobilisasi. Asupan makanan pasien kaya akan lemak yang tidak seimbang seperti daging, ikan berminyak, dan susu.

Hasil pemeriksaan tingkat kesadaran pasien yaitu komposmentis, namun hasil pemeriksaan motorik dan sensorik menunjukkan adanya penurunan utamanya pada bagian lengan dan tungkai bagian kanan dengan kekuatan berada pada nilai 2/5 pada bagian sisi kanan dan 5/5 pada sisi kiri. Hasil penilaian neurologis, pasien mengalami kecenderungan hemiparesis pada wajah dan lengan. Pasien mengalami kesulitan berbicara (disfagia), serta hasil pemeriksaan saraf kranial menunjukkan adanya masalah menelan dan mengunyah, kesulitan menggerakkan lidah, penurunan sensasi unilateral dan kelumpuhan wajah minor. Tanda-tanda vital pasien saat ini adalah suhu 36,6°C, detak jantung 106 kali per menit, laju pernapasan 20 kali per menit, tekanan darah 139/70

mmHg, saturasi oksigen 98% tanpa menggunakan bantuan alat bantu napas dan skor nyeri 6/10. Tingkat keparahan stroke berdasarkan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah bernilai 8 (kategori sedang) dan penilaian Barthel Index (BI) pada pasien adalah sedang.

Hasil pengukuran terkait hematologi normal, terdapat peningkatan CK-MB menjadi 14 dan peningkatan kadar serum interleukin-1β (IL-1β). Pemeriksaan kadar serum vitamin D (ng/ml) yang dilakukan dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) didapatkan bernilai rendah yaitu 3,4ng/ml (<20ng/ml), serta kadar lipid abnormal dengan nilai *total cholesterol* (TC) 422mmol/L, *triglyceride* (TG) level 226mmol/L, *low-density lipoprotein* (LDL) 414mmol/L dan *high-density lipoprotein* (HDL) 7,04 mmol/L. *Intact parathyroid hormone* (iPTH) pasien bernilai tinggi.

Berdasarkan riwayat medis, catatan pasien, pemeriksaan fisik dan hasil lab, pasien memiliki daftar masalah berikut yaitu stroke iskemik (kelemahan sisi kanan dan disfasia), gangguan mobilitas fisik, hipertensi, dislipidemia, hiperparatiroidisme dan kekurangan vitamin D.

Pasien saat ini terpasang selang nasogastrik untuk membantu pemberian terapi makanan enteral. Saat ini status nutrisi pasien ditinjau dari *body mass Index* adalah 25,1 kg/m<sup>2</sup>. Saat ini pemberian terapi nutrisi yang diberikan pada pasien adalah dengan protokol standar dengan target adalah 1455 kkal dengan komposisi 15% protein (1,2 g/kgBW - 1,5 g/kgBW), 25% lemak and 60% karbohidrat (karbohidrat kompleks). Pasien juga mendapatkan beberapa mikronutrien berupa vitamin A, C, B, D dan asam folid. Seluruh terapi nutrisi tersebut diberikan secara enteral. Fokus pemberian mikronutrien salah satunya diutamakan dalam perbaikan parameter nilai vitamin D pada pasien.

Pasien saat ini telah mengalami penurunan nilai interleukin-1β dan interleukin 6 (IL-6), terjadi penurunan nilai NIHSS, terjadi perbaikan rentang tekanan darah yang ditandai dengan tidak melebihi nilai tekanan darah sistolik >130mmHg, serta nilai PTH pasien menurun.

**Method**

**Pertanyaan Klinis**

Tabel 1. Tabel Pertanyaan Klinis sesuai Metode PICO

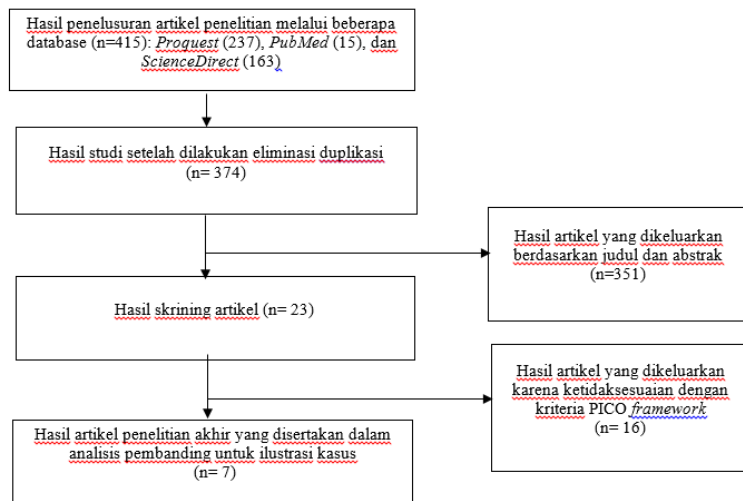
PATIENT	INTERVEN TION	COMPARI SON	OUTCO ME
Pasien dewasa usia >65 tahun dengan diagnose medis stroke	Pemberian suppleme n vitamin D pada pasien stroke	Perbandi ngan sebelum dan sesudah pemberi	Hasil fungsio nal pasien termasuk status

iskemik/hemoragik

an

suplemen vitamin D maupun perbandingan antara kelompok yang mendapat intervensi pemberian suplemen vitamin D dan kelompok kontrol dengan perawatan standar.

kunci yang digunakan kemudian dibatasi dengan menerapkan *Boolean operator* untuk memastikan studi penelitian yang dihasilkan sesuai dengan tujuan studi yang ditetapkan. Adapun kata kunci yang digunakan adalah “stroke” AND “vitamin D” OR “supplement vitamin D” AND “intervention” AND “clinical outcome” OR “functional statue”. Proses penyaringan dan pemilihan studi penelitian hingga studi penelitian yang disertakan dalam telaah akhir telah divisualisasikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Diagram Alur Metode Seleksi Studi

Clinical question based on PICO:

Pada pasien stroke apakah hasil pemberian suplemen vitamin D dapat memberikan hasil perbandingan yang memuaskan dibandingkan dengan sebelum mendapatkan suplemen vitamin D dan hanya mendapatkan perawatan standar terhadap hasil fungsional dan status kesehatan pasien secara keseluruhan?

Type of question : efektivitas intervensi

Type of study/methodology: penelitian dengan metode *randomized controlled trials* (RCT) yang telah dipublikasikan pada rentang tahun 2013 hingga 2023

**Desain dan Metode Studi**

Studi ini menggunakan pendekatan *evidence based case study* yaitu penulisan dan penarikan simpulan hasil studi ini dijelaskan melalui ilustrasi kasus yang ditunjang dengan hasil telaah dari berbagai literatur studi penelitian. Pencarian studi penelitian dilakukan pada bulan Juli 2023 melalui beberapa *database* meliputi *PubMed*, *Proquest* dan *ScienceDirect*. Kriteria studi penelitian yang disertakan dalam pembahasan ilustrasi kasus didasarkan atas *PICO framework* yang telah dijelaskan pada Tabel 1.

Studi penelitian dikumpulkan dengan menggunakan kombinasi *Medical Subject Headings* (MeSH) untuk membuat kata kunci yang sesuai. Kata

**Result**

**Desain dan Karakteristik Studi**

Pada studi ini, didapatkan bahwa 7 artikel studi yang digunakan dalam *evidence based case study* ini menggunakan desain uji terkontrol acak atau *randomized controlled trials* (RCT) (Gupta et al., 2016; Hesami et al., 2022; Kadri et al., 2020; Karasu & Karataş, 2021; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Rezaei et al., 2021; Torrisi et al., 2021). Usia pasien yang terlibat dalam studi penelitian yang disertakan berkisar antara 18-80 tahun. Tipe diagnose medis stroke yang dimiliki oleh responden dalam studi penelitian yang disertakan yaitu sebanyak 5 studi hanya menyertakan pasien stroke iskemik sebagai responden penelitian (Gupta et al., 2016; Hesami et al., 2022; Kadri et al., 2020; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Rezaei et al., 2021) dan sebanyak 2 studi melibatkan pasien stroke iskemik dan hemoragik (Karasu & Karataş, 2021; Torrisi et al., 2021).

Sebanyak 5 studi yang disertakan hanya meneliti tentang efektivitas pemberian terapi vitamin D (Hesami et al., 2022; Karasu & Karataş, 2021; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Rezaei et al., 2021; Torrisi et al., 2021), satu studi mengenai kombinasi pemberian vitamin D dan A pada pasien stroke (Kadri et al., 2020) dan satu studi menguji efektifitas kombinasi pemberian vitamin D dan kalsium (Gupta et al., 2016). Sebanyak 5 studi meneliti tentang efektivitas pemberian

vitamin D selama perawatan stroke akut (Gupta et al., 2016; Hesami et al., 2022; Kadri et al., 2020; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Rezaei et al., 2021) dan 3 studi lainnya pada kondisi pasca stroke (Karasu & Karataş, 2021; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Torrisi et al., 2021).

Dosis vitamin D yang diberikan pada pasien stroke yang menjadi responden penelitian didapatkan bahwa sebanyak 2 studi memberikan vitamin D dalam bentuk sediaan kapsul dengan dosis 50.000 IU per minggu atau sebanyak dosis tunggal vitamin D 300.000 IU secara intra muscular (IM) (Karasu & Karataş, 2021; Rezaei et al., 2021), sebanyak 2 studi memberikan dosis sebesar 600.000 IU secara IM per bulan (Hesami et al., 2022; Narasimhan & Balasubramanian, 2017), satu studi memberikan vitamin D 2000 IU secara oral per hari (Torrisi et al., 2021), satu studi memberikan kombinasi pemberian vitamin D dengan kalsium yaitu 600.000 IU cholecalciferol diikuti dengan cholecalciferol oral 60.000 IU sebulan sekali dengan satu gram unsur kalsium setiap hari (Gupta et al., 2016) serta satu studi memberikan pemberian vitamin D 50.000 IU per kapsul dikombinasikan dengan vitamin A sebesar 50.000 IU seminggu sekali (Kadri et al., 2020).

**Ringkasan Hasil Studi**

Hasil studi *evidence based case study* ini telah dirangkum pada Tabel 2. yang telah menjelaskan mengenai karakteristik temuan dan hasil yang didapatkan dari setiap studi penelitian yang disertakan dan telah ditelaah. Berdasarkan hasil studi ini menunjukkan adanya variasi efek pada pasien stroke yang didapatkan dari adanya pemberian dosis tunggal vitamin D maupun pemberian vitamin D dengan kombinasi unsur nutrisi lainnya. Efek yang diberikan pada pasien stroke dari adanya intervensi pemberian vitamin D tunggal maupun kombinasi selama masa perawatan di rumah sakit mencakup membantu menurunkan kadar serum interleukin-1β (IL-1β) sehingga tingkat sitokin pro-inflamasi juga akan menurun (Kadri et al., 2020), membantu untuk meningkatkan fungsi neurologis pasien dari hasil evaluasi berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Barthel Index* (BI) (Hesami et al., 2022), menurunkan kadar serum interleukin 6 (IL-6) dan skor *Modified Rankin Scale* (MRS) (Rezaei et al., 2021), meningkatkan kelangsungan hidup melalui pencegahan terjadinya hiperparatiroidisme sekunder (Gupta et al., 2016; Narasimhan & Balasubramanian, 2017). Selain itu efek positif dari adanya pemberian vitamin D juga terlihat selama masa rehabilitasi pasien stroke meliputi pada perbaikan regulasi mood dan pemulihan fungsional karena adanya neurorehabilitasi daripada suplementasi vitamin D (Torrisi et al., 2021), serta membantu dalam memperbaiki dan meningkatkan fungsi motorik ekstremitas bawah berdasarkan hasil

Brunnstrom recovery stage dan ambulasi berdasarkan skor *functional ambulation classification* (FAC) pada pasien pasca stroke (Karasu & Karataş, 2021).

Tabel 2. Tinjauan Hasil *Evidence Based* Efektivitas Pemberian Vitamin D Selama Masa Perawatan pada Pasien Stroke

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
1.	Kadri et al (2020)	<i>Single-blind, randomized controlled trial</i> (RCT)	Sebanyak 120 pasien dibagi ke dalam 4 kelompok (30 responden per kelompok). Pasien dalam kelompok vitamin A diberi vitamin A sebanyak 50.000 IU per minggu, pasien kelompok vitamin D saja mendapatkan vitamin D 50.000 IU per minggu, kelompok kombinasi diberikan vitamin A 50.000 IU dikombinasikan dengan vitamin D 50.000 IU per minggu, dan kelompok plasebo diberikan	Pada kelompok kombinasi yang mendapat vitamin A dan D menunjukkan adanya peningkatan yang paling signifikan terkait kadar serum vitamin A dan vitamin D setelah 12 minggu pengobatan, kadar serum IL-1β menunjukkan penurunan yang paling signifikan. Semua temuan penelitian ini mendukung teori bahwa vitamin A dapat meningkatkan

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian	No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
			<p>kapsul yang mengandung saccharose lactis sebagai plasebo. Semua perawatan (suplemen vitamin D dan plasebo) diberikan pada saat masuk sampai 12 minggu.</p>	<p>efektivitas vitamin D, sehingga pemberian vitamin A bersamaan dengan vitamin D sebagai suplemen tasi dapat memaksimalkan antiinflamasi yang diharapkan untuk memberikan efek neuroprotektif.</p>				<p>vitamin D3, selain pengobatan standar, sedangkan pada kelompok kontrol hanya menerima perawatan standar.</p>	<p>pada kelompok intervensi . Tiga bulan setelah keluar, <i>Barthel Index</i> (BI) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok intervensi .</p>
2.	Hesami et al. (2022)	<i>Prospective, double-blind, randomized clinical trial</i> (RCT)	<p>Pasien dengan stroke iskemik sedang (NIHSS 5 hingga 15) dibagi secara acak ke dalam kelompok intervensi dan kontrol. Responden pada kelompok intervensi menerima dosis tunggal, injeksi intramuskular (IM) 600.000 unit internasional (IU)</p>	<p>Pemberian vitamin D<sub>3</sub> tunggal sebanyak 600.000 IU memberikan efek neuroprotektif pada pasien dengan stroke iskemik sedang. Setelah 48 jam, skor <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) secara signifikan lebih rendah</p>	3.	Rezaei et al. (2021)	<i>Double-blind randomized controlled clinical</i> (RCT)	<p>Sebanyak 60 pasien disertakan dalam penelitian dan dibagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok intervensi dan kontrol. Pada kelompok intervensi, pasien menerima dosis tunggal vitamin D intramuskular (IM) sebanyak 300.000 IU atau sama dengan dosis oral 50000 IU per minggu selama</p>	<p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari pemberian dosis tunggal vitamin D sebesar 300.000 IU membantu dalam meningkatkan kadar vitamin D dan interleukin 6 (IL-6) serta menurunkan skor <i>the Modified Rankin Scale</i> (MRS) dan interleukin 6 (IL-6) secara</p>

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian	No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
			enam minggu, sedangkan pada kelompok kontrol, tidak menerima suplemen vitamin D.	signifikan . Hasil temuan juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi terbalik antara serum vitamin D dan <i>the National Institute of Health Stroke Scale</i> (NIHSS) dan <i>tumor necrosis factor alpha</i> (TNF- $\alpha$ ) setelah pemberian vitamin D.				rol oral 60.000 IU sebulan sekali dengan satu gram unsur kalsium setiap hari bersama dengan perawatan pasca stroke standar sedangkan kelompok kontrol (28 responden) hanya menerima perawatan standar. Kedua kelompok ditindaklanjuti selama 6 bulan.	74% lebih sedikit pada kelompok yang mendapat vitamin D dan kalsium. Pada kelompok suplemen vitamin D dan kalsium, kadar, <i>intact parathyroid hormone</i> (iPTH) serum menurun dari rata-rata 39 ng/L pada awal menjadi 34,9 ng/L pada 6 bulan.
4.	Gupta et al. (2016)	<i>Randomised controlled open-label trial</i>	Sebanyak 53 pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok intervensi (25 responden) menerima injeksi intramuskular tunggal 600.000 IU cholecalciferol diikuti dengan cholecalciferol	Probabilitas kelangsungan hidup lebih besar secara signifikan pada kelompok intervensi . Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa bahaya kematian sebesar	5.	Narasimhan et al. (2017)	<i>Non blinded randomized controlled trial</i>	Sebanyak 66 pasien stroke dibagi kedalam dua kelompok yaitu kelompok intervensi (33 pasien) menerima dosis tunggal 6 lac IU injeksi Cholecalciferol intramuskular (IM) dan	Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata <i>Scandinavian Stroke Scale</i> (SSS) pada saat masuk pada kelompok intervensi adalah 32,50 yang meningkat menjadi

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian	No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
			kelompok kontrol tidak diberi vitamin D. Hasil dievaluasi setelah 3 bulan pemberian.	38,89 setelah injeksi vitamin D dan mendapat perawatan standar dengan peningkatan poin sebesar 6,39 poin, sedangkan di kelompok kontrol peningkatan SSS hanya sebesar 2,50 poin. Hasil temuan ini menyimpulkan bahwa ada peningkatan positif yang signifikan dalam hasil stroke setelah tiga bulan pada pasien yang dilengkapi dengan vitamin D.			<i>parallel, monocentric clinical trial</i>	rehabilitasi saraf intensif dilibatkan dalam penelitian dan dibagi kedalam dua kelompok. Kelompok intervensi diberikan cholecalciferol oral 2000IU/hari sedangkan pada kelompok kontrol pasien tidak mengonsumsi suplemen vitamin D. Pasien menjalani evaluasi teks untuk menyelidiki hasil psikologis dan motorik.	ditemukan efek menguntungkan pada regulasi mood dan pemulihan fungsional terutama disebabkan oleh neurorehabilitasi daripada suplementasi vitamin D.
6.	Torrise et al. (2021)	<i>Randomized trial, double blind,</i>	Sebanyak 40 pasien stroke yang menjalani perawatan	Hasil studi menunjukkan bahwa	7.	Karasu dan Karatas (2021)	<i>Randomized controlled trial (RCT)</i>	Sebanyak 76 pasien yang menerima perawatan rehabilitasi rawat inap disertakan dalam penelitian dan dibagi kedalam dua kelompok	Hasil studi menunjukkan bahwa pada akhir rehabilitasi, perubahan skor <i>functional ambulation classificati</i>



No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
			yaitu kelompok intervensi (39 pasien) menerima pengobatan vitamin D mingguan (50.000 IU) selama 4-12 minggu secara oral selama masa rehabilitasi (total dosis vitamin D berkisar antara 200.000 hingga 600.000 IU) sedangkan pada kelompok kontrol (37 pasien) tidak mendapatkan pemberian vitamin D. Evaluasi dilakukan setelah 3 bulan pemberian.	on (FAC) dan Brunnstrom lebih tinggi pada pasien yang menerima suplemen vitamin D dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat vitamin D. Temuan studi menyimpulkan bahwa adanya pemberian suplemen vitamin D dapat meningkatkan keberhasilan terapi rehabilitasi pada pasien stroke salah satunya pada peningkatan fungsi motorik ekstremitas bawah dan

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Desain Studi	Prosedur Intervensi	Hasil Penelitian
				perbaikan ambulasi pasca stroke.

**Discussion**

Hasil tinjauan dari tujuh *evidence based* yang telah dianalisis menemukan bahwa terdapat beberapa efek positif pada pasien stroke setelah mendapatkan terapi pemberian vitamin D tunggal maupun kombinasi dengan unsur nutrisi lainnya selama menjalani perawatan rawat inap maupun ketika masa rehabilitasi. Hasil ini sesuai dengan ilustrasi kasus pasien stroke yang dipaparkan sebelumnya yang dalam penerapan terapi nutrisinya juga mendapatkan terapi pemberian vitamin D selama masa perawatan stroke serta ditunjang dengan nutrisi pelengkap lainnya untuk mencapai hasil luaran yang maksimal pada pasien stroke.

Kadri et al. (2020) menyatakan bahwa vitamin D membantu dalam proses modulasi sistem imun dengan mengatur produksi sitokin inflamasi serta menghambat proliferasi sel proinflamasi. Keduanya adalah penting dalam patogenesis inflamasi vaskular yang dapat menyebabkan terjadinya proses pembentukan plak pada lapisan intima arteri atau disebut atherogenesis (Athanasίου & Michalis, 2017; Kadri et al., 2020). Selain itu pada ilustrasi kasus dijelaskan bahwa setelah menyertakan pemberian vitamin D sebagai salah satu implementasi perawatan nutrisi pada pasien stroke, pasien mengalami penurunan nilai interleukin-1β serta interleukin 6 (IL-6). Hasil ini sesuai dengan *evidence based* yang didapatkan yang menjelaskan bahwa vitamin D merupakan salah satu *nutraceuticals* yang memiliki peran utama dalam modulasi proses inflamasi pada stroke iskemik, melalui sifat anti-inflamasi dan antioksidannya, terutama dalam modulasi interleukin (Hesami et al., 2022; Kadri et al., 2020; Rezaei et al., 2021).

Interleukin 1 beta (IL-1β) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) adalah sitokin proinflamasi yang paling menonjol di antara banyaknya sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh makrofag yang diaktifkan *lipopolysaccharide* (LPS) (Ashouri et al., 2021). Interleukin-1β (IL-1β) adalah sitokin proinflamasi poten yang sangat penting untuk respons pertahanan inang terhadap infeksi dan cedera. Vitamin D ditunjukkan untuk meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi *transforming growth factor* (TGF) β-1 dan interleukin 4 (IL-4) dan untuk mengurangi produksi proinflamasi

meliputi IL-6, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2, dan *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) (Azizieh et al., 2016; Rezaei et al., 2021). Hasil penelitian dari Rezaei et al (2021) menemukan adanya korelasi terbalik antara TNF $\alpha$  dan kadar serum vitamin D pada pasien stroke yang mendapatkan terapi vitamin D. Peran potensial vitamin D dalam fungsi sistem kekebalan didukung dengan mengidentifikasi reseptor vitamin D di sebagian besar sel sistem kekebalan termasuk makrofag, neutrofil, sel dendritik, dan limfosit-T. Vitamin D juga terbukti penting untuk fungsi makrofag normal, sedangkan ketidakcukupannya dikaitkan dengan gangguan kemotaksis, fagositosis, dan penginduksi inflamasi (Narasimhan & Balasubramanian, 2017).

Mayoritas studi menyatakan bahwa defisiensi vitamin D dinyatakan bila kadar serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) adalah <30ng/mL. Saat ini rentang vitamin D dinyatakan normal adalah direkomendasikan bila nilainya berkisar antara 30-50ng/mL (Hesami et al., 2022; Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Rezaei et al., 2021). Adanya kondisi defisiensi vitamin D 25(OH) dapat meningkatkan respon imun-inflamasi yang sedang berlangsung dan melemahkan perlindungan saraf. Hal ini yang dapat menyebabkan prognosis buruk pada pasien stroke sehingga probabilitas kelangsungan hidup pasien menurun. Kadar vitamin D yang cukup dapat berperan protektif terhadap reperfusion iskemik pada iskemia otak (Gupta et al., 2016; Karasu & Karataş, 2021; Narasimhan & Balasubramanian, 2017). Adanya efek neuroprotektif yang diberikan dari vitamin D ini dapat membantu dalam perbaikan skor stroke yang dimiliki oleh pasien sebelumnya, karena dapat mengurangi risiko "evolusi" stroke dan menurunkan skor NIHSS karena membantu mencegah terjadinya infark yang lebih besar pada serebral maupun disfungsi endotel (Rezaei et al., 2021), serta membantu dalam mencegah terjadinya kadar kalsium yang rendah yang disebabkan oleh defisiensi vitamin D yang dapat merangsang sekresi iPTH sehingga dapat mengakibatkan hiperparatiroidisme sekunder yang dapat memicu terjadinya hipertensi (Gupta et al., 2016; Narasimhan & Balasubramanian, 2017).

Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan risiko stroke iskemik dan faktor penyebabnya adalah hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus dan penyakit jantung iskemik. *American Stroke Association International Stroke Conference 2015* telah menemukan bahwa pasien stroke dengan kadar vitamin D rendah memiliki infark iskemik yang luas, menderita stroke berat dan memiliki hasil kesehatan yang buruk setelah stroke dibandingkan dengan kadar vitamin D normal (Narasimhan & Balasubramanian, 2017; Turetsky et al., 2015). Pasien stroke yang menerima perawatan biasa adalah 2,3 kali lebih mungkin untuk tetap

kekurangan/tidak cukup vitamin D pada 6 bulan dibandingkan dengan mereka yang menerima suplementasi. Mereka juga dapat mengalami peningkatan yang signifikan pada tingkat iPTH sebagai akibat kekurangan vitamin D (Gupta et al., 2016). Selain itu, konsentrasi vitamin D 25(OH) yang rendah dikaitkan dengan risiko peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih tinggi (Shoib & Børge G, 2017). Mekanisme vitamin D dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular adalah regulasi negatif dari sistem renin angiotensin, efek pada kontrol glikemik, efek langsung pada pembuluh darah dan regulasi tingkat Parathormon (PTH) serta termasuk mempengaruhi ketebalan atau kekakuan dinding arteri (Gupta et al., 2016; Shoib & Børge G, 2017). Hal ini sesuai dengan *outcome* dari hasil pemeriksaan pasien yang dijelaskan bahwa pasien mengalami perbaikan rentang tekanan darah yang ditandai dengan tidak melebihinya nilai tekanan darah sistolik >130mmHg dan nilai hormone PTH menurun.

Pemberian vitamin D tidak hanya memberikan hasil optimal selama masa akut, namun saat pasien memasuki fase rehabilitasi, vitamin D juga memberikan hasil yang positif (Karasu & Karataş, 2021; Torrisi et al., 2021). Pemberian vitamin D dalam jumlah 300.000 hingga 600.000 IU secara IM dosis tunggal direkomendasikan untuk meningkatkan hasil fungsional pasien dengan evaluasi selama 3 bulan pemberian. Minimal intake vitamin D yang diberikan adalah 50.000-100.000 IU per minggu (Hesami et al., 2022; Karasu & Karataş, 2021; Rezaei et al., 2021). Kadar vitamin D 25(OH) yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan fungsional yang lebih besar selama program rehabilitasi. Hal tersebut disebabkan karena kecukupan vitamin D membantu dalam menurunkan terjadinya stres oksidatif pada otot lurik, dan disfungsi mitokondria serta mencegah terjadinya atrofi otot. Mekanisme inilah yang membantu pasien selama masa rehabilitasi untuk memaksimalkan perbaikan ambulasi dan fungsi motorik ekstremitas (Torrisi et al., 2021). Selain itu, tersedianya vitamin D yang cukup membantu mencegah terjadinya depresi karena vitamin D memiliki aksi pengaturan pada konsentrasi serotonin, neurotransmitter turunan triptofan yang terlibat dalam suasana hati dan perilaku (Karasu & Karataş, 2021; Torrisi et al., 2021).

## Conclusion

Penjelasan yang telah dipaparkan menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dalam rencana perawatan pasien dengan stroke memberikan kontribusi yang positif terhadap evaluasi hasil akhir status kesehatan pasien baik pada masa akut maupun pada fase rehabilitasi. Efek positif yang diberikan dari adanya pemberian vitamin D pada pasien stroke dapat melalui berbagai

regulasi dan mekanisme fisiologi tubuh, sehingga harapannya profesional kesehatan dapat mempertimbangkan untuk memasukkan pemberian vitamin D ke dalam rencana perawatan dan perbaikan nutrisi pasien untuk mencapai hasil status kesehatan yang optimal.

## Acknowledgements

-

## References

- Abdul, M., & Shahin, H. (2019). Ischemic Cerebral Stroke Case Report , Complications and Associated Factors. *International Annals of Medicine*, 1(February 2017). <https://doi.org/10.24087/IAM.2017.1.2.49>
- Ashouri, R., Fangman, M., Brielmaier, J., Fields, Z. A., Campo, N., & Doré, S. (2021). Nutritional Supplementation of Naturally Occurring Vitamin D to Improve Hemorrhagic Stroke Outcomes. *Frontiers in Neurology*, 12(July), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.670245>
- Athanasίου, L. S., & Michalis, D. I. F. and L. K. (2017). *Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging*. Academic Press.
- Azizieh, F., Alyahya, K. O., & Raghupathy, R. (2016). Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *Journal of Inflammation Research*, 9, 51–57.
- Bill, F., & Foundation, M. G. (2021). *Articles Global , regional , and national burden of stroke and its risk factors , 1990 – 2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. 20(October), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Coupland, A. P., Thapar, A., Qureshi, M. I., Jenkins, H., & Davies, A. H. (2017). The definition of stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(1), 9–12. <https://doi.org/10.1177/0141076816680121>
- Gupta, A., Prabhakar, S., Modi, M., Bhadada, S. K., Kalaivani, M., Lal, V., & Khurana, D. (2016). Effect of Vitamin D and calcium supplementation on ischaemic stroke outcome: a randomised controlled open- - label trial. *The International Journal of Clinical Practice*, June, 1–7. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12866>
- Hastalarında, İ., Yaklaşım, N., Görüşü, U., Güngör, L., Işıkkay, C. T., & Yaka, E. (2018). Nutritional Approach and Treatment in Patients with Stroke , An Expert Opinion for Turkey. *Turkish Journal of Neurology*, 14, 226–242.
- Hesami, O., Iranshahi, S., Shahamati, S. Z., Sistanizd, M., Pourheidar, E., & Hassanpour, R. (2022). The Evaluation of the Neuroprotective Effect of a Single High- Dose Vitamin D 3 in Patients with Moderate Ischemic Stroke. *Stroke Research and Treatment*, 1–6.
- Kadri, A., Sjahrir, H., Sembiring, R. J., & Ichwan, M. (2020). Combination of vitamin A and D supplementation for ischemic stroke : effects on interleukin-1 $\beta$  and clinical outcome. *Medicinski Glasnik*, 17(May), 425–432. <https://doi.org/10.17392/1137-20>
- Karasu, A. U., & Karataş, G. K. (2021). Effect of vitamin D supplementation on lower extremity motor function and ambulation in stroke patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51, 1413–1419. <https://doi.org/10.3906/sag-2010-287>
- Kartika, G., Amalia, L., & Nugraha, G. I. (2017). Nutritional Status of Hospitalized Stroke Patients : Assessment by Body Mass Index and Subjective Global Assessment Method. *Althea Medical Journal*, 4(2), 293–298.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kiggundu, D. S., Mutebi, E., Kibirige, D., Boxer, R., Kakande, B., Kigozi, B. K., & Katabira, E. (2015). Vitamin D deficiency and its characteristics among patients with acute stroke at a national referral hospital in Kampala Uganda. *BMC Endocrine Disorders*, 53, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0053-y>
- Lu, H.-Y., Ho, U.-C., & Kuo, L.-T. (2023). Impact of Nutritional Status on Outcomes of Stroke Survivors : A Post Hoc Analysis of the NHANES. *Nutrients*, 15(294), 1–16.
- Narasimhan, S., & Balasubramanian, P. (2017). Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(2), 6–10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24299.9346>
- Pu, L., Wang, L., Zhang, R., Zhao, T., Jiang, Y., & Han, L. (2023). Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence , Deaths and Disability-Adjusted Life. *Stroke*, May, 1330–1339. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040073>
- Rezaei, O., Ramezani, M., Roozbeh, M., Fazeli, B., Hajiesmaeili, M., Pakdaman, H., & Simani, L. (2021). Does vitamin D administration play a role in outcome of patients with acute ischemic stroke ? A randomized controlled trial. *Current Journal of Neurology*, 20(1), 8–14.
- Shoaib, A., & Børge G, N. (2017). Vitamin D, Hypertension, and Ischemic Stroke in 116 655 Individuals From the General Population. *Hypertension*, 70(3), 499–507. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09411>
- Torrise, M., Psy, D., Bonanno, L., Formica, C., Psy, D., Arcadi, F. A., Cardile, D., Psy, D., Cimino, V.,

- Bramanti, P., & Morini, E. (2021). The role of rehabilitation and vitamin D supplementation on motor and psychological outcomes in poststroke patients. *Medicine*, *100*(45).
- Turetsky, A., Goddeau, R. P., & Henninger, N. (2015). Low Serum Vitamin D Is Independently Associated with Larger Lesion Volumes after Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(7), 1555–1563. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.051>
- Wirth, R., Smoliner, C., Jäger, M., Warnecke, T., Leischker, A. H., & Dziewas, R. (2013). Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, *5*(14), 1–11.
- World Stroke Organization. (2022). *Global Stroke Fact Sheet 2022*. [https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO\\_Global\\_Stroke\\_Fact\\_Sheet.pdf](https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf)