e-CliniC 2026; Vol. 14, No. 3: 398-403
DOI: https://doi.org/10.35790/fkvq0003
URL Homepage: https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/eclinic

Pengaruh Penambahan Vitamin D dalam Pengobatan Stroke Iskemik Akut pada Pasien dengan Hipovitaminosis D terhadap Hasil Klinis

Addition of Vitamin D in the Treatment of Acute Ischemic Stroke in Patients with Hypovitaminosis D towards Clinical Outcomes

Samuel P. Nababan,[1] Corry N. Mahama,[2] Junita M. Pertiwi[2]

[1]Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
[2]Bidang Ilmu Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
Email: samueln.personal@gmail.com
Received: September 11, 2026; Accepted: October 15, 2026; Published online: October 18, 2026

Abstract: Hypovitaminosis D has a high prevalence among patients with acute ischemic stroke (AIS) and has been associated with poorer clinical outcomes. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effectiveness of adding vitamin D supplementation during AIS treatment in patients with hypovitaminosis D on the modified Rankin Scale (mRS) and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Literature search was conducted across five databases and only randomized controlled trials (RCTs) were included. Meta-analysis was performed using mean difference (MD) and 95% confidence intervals (CI). Risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool 2. Certainty of evidence was evaluated using the GRADE approach for non-null effects. Two RCTs for mRS and three RCTs for NIHSS were included. Three RCTs were judged to have a high risk of bias. Addition of vitamin D reduced mRS scores (MD = -0.86; 95% CI = -1.17 to -0.54; I^2 = 0%; moderate certainty) and NIHSS scores (MD = -1.45; 95% CI = -2.01 to -0.90; I^2 = 0%; moderate certainty). In conclusion, Addition of vitamin D during acute ischemic stroke treatment in patients with hypovitaminosis D may reduce mRS and NIHSS scores.
Keywords: modified Rankin scale; National Institutes of Health Stroke scale; acute ischemic stroke; vitamin D

Abstrak: Hipovitaminosis D mempunyai prevalensi yang tinggi pada pasien stroke iskemik akut (SIA) dan telah dikaitkan dengan luaran klinis yang lebih buruk. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas penambahan suplementasi vitamin D selama pengobatan SIA pada pasien dengan hipovitaminosis D terhadap *modified Rankin Scale* (mRS) dan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Pencarian dilakukan pada lima basis data pada 24 Agustus 2025 dan hanya uji coba acak (RCT) diikutsertakan. Meta-analisis dilakukan dengan *mean difference* (MD) dan *confidence interval* (CI) 95%. Penilaian risiko bias dilakukan dengan Cochrane *Risk of Bias Tool* 2. Keyakinan bukti dievaluasi dengan metode *GRADE* untuk efek non-nol. Dua RCT untuk mRS dan tiga RCT untuk NIHSS memenuhi kriteria kelayakan. Tiga RCT dinilai mempunyai risiko bias tinggi. Penambahan vitamin D secara signifikan menurunkan skor mRS (MD = -0,86; 95% CI = -1,17 hingga -0,54; I^2 = 0%; keyakinan sedang) dan skor NIHSS (MD = -1,45; 95% CI = -2,01 hingga -0,90; I^2 = 0%; keyakinan sedang). Simpulan penelitian ini adalah pemberian vitamin D selama pengobatan SIA pada pasien dengan hipovitaminosis D dapat menurunkan skor mRS dan NIHSS.
Kata kunci: *modified Rankin scale*; *National Institutes of Health Stroke scale;* stroke iskemik akut; vitamin D

PENDAHULUAN

Kekurangan vitamin D (hipovitaminosis D) merupakan kondisi dengan prevalensi tinggi di antara pasien stroke iskemik akut (SIA). Hal tersebut mengkhawatirkan karena sejumlah penelitian kohort prospektif dan meta-analisis telah menunjukkan bahwa hipovitaminosis D berkaitan dengan derajat keparahan stroke serta luaran rehabilitas pasca stroke yang lebih buruk. Penelitian kohort retrospektif oleh Wajda et al (2019) menemukan bahwa defisiensi berat vitamin D merupakan dihubungkan dengan tingkat kematian yang 2.52 kali lebih tinggi.[1] Penelitian kohort prospektif oleh Simon et al (2024) menemukan bahwa kadar vitamin D berkorelasi negatif dengan tingkat keparahan stroke yaitu skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat masuk rumah sakit.[2] Meta-analisis dari penelitian observasional oleh Xiong et al (2024) juga menemukan bahwa hipovitaminosis D saat masuk rumah sakit berhubungan dengan prognosis pasca stroke yang lebih buruk.[3]

Beberapa uji acak terkontrol (*randomized controlled trials*, RCT) telah menginvestigasi penambahan pemberian vitamin D dengan terapi standar untuk meningkatkan luaran klinis pasien SIA dengan hipovitaminosis D. Namun, terdapat hasil yang bertentangan antara studi. Uji acak terkontrol oleh Rezaei et al (2021) menemukan bahwa pemberian vitamin D tidak menurunkan NIHSS, sementara Hesami et al (2022) menemukan penurunan yang signifikan.[4-5] Hasil yang bertentangan antara RCT dapat berasal dari jumlah sampel yang kecil. Hal tersebut membuat bukti untuk efektivitas dari penambahan vitamin D masih tidak jelas.

Sebuah tinjauan sistematis dengan meta-analisis diperlukan untuk menggabungkan data dari RCT yang ada sehingga mendapatkan hasil dengan ukuran sampel yang lebih besar, maka dapat menarik kesimpulan yang lebih kuat secara statistika. Selain itu, sebuah tinjauan sistematis memungkinkan untuk mengevaluasi bukti dari penelitian sebelumnya secara lebih komprehensif. Namun, pada saat ini, belum terdapat meta-analisis yang melihat efek dari pemberian vitamin D sebagai tambahan dalam pengobatan SIA terhadap hasil klinis. Penelitian ini dilakukan untuk menyelesaikan celah pengetahuan tersebut dengan luaran klinis berupa *modified Rankin Scale* (mRS) dan NIHSS.

METODE PENELITIAN

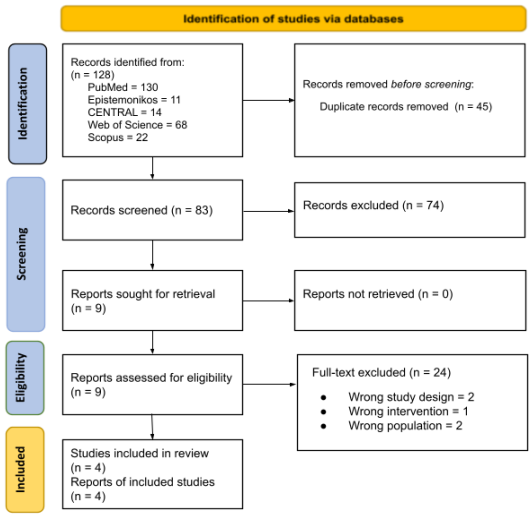
Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik menggunakan statistika inferensial. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian sekunder berupa tinjauan sistematis dengan meta-analisis. Penelitian ini telah diregistrasi di *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) dengan nomor registrasi CRD420251110338. Protokol penelitian dapat dilihat pada registrasi.

HASIL PENELITIAN

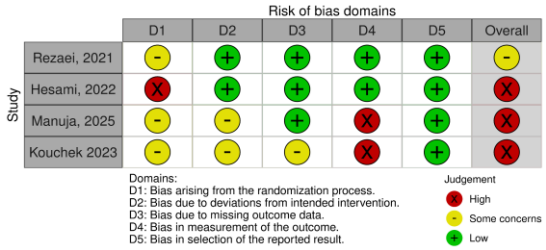
Pencarian literatur mengidentifikasi 128 artikel, dengan jumlah artikel dari setiap database sebagai berikut: PubMed (n = 13), Epistemonikos (n = 11), CENTRAL (n = 14), Web of Science (n = 68), dan Scopus (n = 22). Pada akhirnya, 4 studi dari 4 artikel memenuhi kriteria seleksi dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis (Gambar 1).[4-7] Pencarian manual pada medRxiv tidak menemukan studi tambahan.

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik keempat *randomized controlled trial* (RCT) yang diikutsertakan. Semua RCT dilaksanakan sebagai single-center. Tingkat keparahan stroke bervariasi: ringan hingga sedang pada Rezaei et al (2021), sedang pada Hesami et al (2022) dan Kouchek et al (2023), dan sedang hingga berat pada Manuja et al (2025).[4-7] Tiga dosis dan rute pemberian vitamin D yang berbeda diteliti. Luaran NIHSS dilaporkan pada Rezaei et al (2021), Hesami et al (2022), dan Kouchek et al (2023).[4-6] Luaran mRS dilaporkan pada Rezaei et al (2021) dan Manuja et al (2025).[4,7] Waktu pengukuran luaran mRS dan NIHSS bervariasi di seluruh studi.

Gambar 2 memperlihatkan penilaian risiko bias yang menunjukkan bahwa RCT oleh Hesami et al (2022), Manuja et al (2025), dan Kouchek et al (2023) memiliki risiko bias tinggi.[5-7] Studi oleh Rezaei et al (2021) dinilai memiliki *some concerns of bias*.[4]

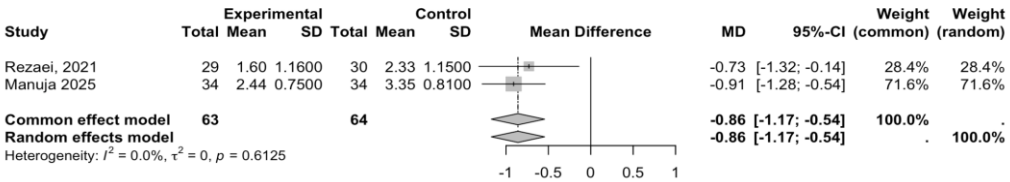


Gambar 1. Diagram PRISMA yang menunjukkan proses seleksi studi



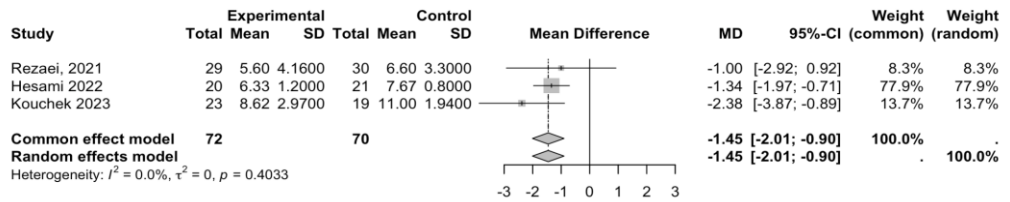
Gambar 2. Penilaian risiko bias menggunakan alat *Risk of Bias 2* oleh Cochrane

Gambar 3 memperlihatkan bahwa hasil meta-analisis menunjukkan pemberian vitamin D menurunkan skor mRS secara bermakna (MD = -0,86; 95% CI = -1,17 hingga -0,54). Uji Cochran's Q (p = 0,61) dan statistik I^2 (0%) menunjukkan tidak ada heterogenitas.



Gambar 3. *Forest plot* untuk meta-analisis *modified Rankin scale*

Gambar 4 memperlihatkan hasil meta-analisis yang menunjukkan pemberian vitamin D menurunkan skor NIHSS secara bermakn a (MD = -1,45; 95% CI = -2,01 hingga -0,90). Uji Cochran's Q (p = 0,40) dan statistik I^2 (0%) menunjukkan tidak ada heterogenitas . Analisis subkelompok berdasarkan dosis vitamin D tidak menunjukkan adanya perbedaan antara dosis 300.000 IU IM dan 600.000 IU IM (p = 0,45).



Gambar 4. *Forest plot* untuk meta-analisis *National Institutes of Health stroke Scale*

Tingkat keyakinan bukti untuk kedua luaran mRS dan NIHSS dinilai sebagai sedang. Keyakinan bukti diturunkan karena kekhawatiran serius terkait risiko bias yang disebabkan mayoritas bobot meta-analisis berasal dari RCT dengan risiko bias tinggi.

BAHASAN

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis pertama yang mengevaluasi data dari RCT untuk pemberian vitamin D dalam terapi standar SIA pada hipovitaminosis D terhadap mRS dan NIHSS. Meta-analisis ini mendapatkan bahwa pemberian vitamin D dengan terapi standar AIS dapat menurunkan mRS dan NIHSS secara bermakna. Tingkat keyakinan ialah sedang sebab risiko bias tinggi dari RCT yang diikutsertakan. Dosis yang dapat digunakan ialah 300.000 IU atau 600.000 IU secara intramuskular atau oral.

Hasil penelitian ini sejalan dengan meta-analisis oleh Murbawani et al[8] yang menggunakan sampel pasca *stroke* serta mengikutsertakan penelitian observasional dalam meta-analisis. Meta-analisis ini memberikan bukti lebih kuat untuk efektivitas penambahan vitamin D serta inisiasi pemberian vitamin D yang lebih awal, yaitu pada fase akut dibandingkan pasca *stroke*. Hasil RCT oleh Narasimhan dan Balasubramanian[9] melaporkan penurunan *Scandinavian stroke Scale* (SSS) lebih besar dengan penambahan vitamin D pada sampel pasien SIA dengan hipovitaminosis D di India. Hal tersebut sejalan dengan hasil NIHSS dalam meta-analisis ini. Penelitian ini juga sejalan dengan RCT oleh Kadri et al[10] yang menyatakan penurunan skor NIHSS yang bermakna pada sampel pasien SIA di Indonesia. Penemuan dalam meta-analisis ini dapat memberikan wawasan baru mengenai peran vitamin D dalam SIA. Meta-analisis dari RCT oleh Fu et al[11] mengemukakan bahwa suplementasi vitamin D tidak menurunkan risiko *stroke*, sehingga Fu et al mengajukan bahwa hubungan antara kadar vitamin D dan SIA tidak bersifat sebab-akibat. Hasil meta-analisis ini dapat mendukung bahwa hipovitaminosis D meningkatkan keparahan SIA, sehingga hipovitaminosis D tidak menyebabkan SIA tetapi memperburuk keparahannya melalui peningkatan inflamasi, stres oksidatif, eksitoksisitas, dan mekanisme lainnya.[12]

Hasil meta-analisis ini dapat berdampak secara klinis dengan memberikan bukti bahwa penambahan pemberian vitamin D dalam terapi standar pasien SIA dengan hipovitaminosis dapat mengurangi disabilitas (mRS) dan gangguan neurologis (NIHSS) pasca *stroke*. Selain itu, penambahan vitamin D menjadi menarik karena keamanannya yang baik bahkan pada populasi lansia dan populasi kritis.[13]

Limitasi yang menurunkan kualitas bukti meta-analisis telah dipaparkan pada bagian penilaian tingkat keyakinan meta-analisis. Namun, masih terdapat limitasi lainnya. Pertama, meskipun RCT oleh Kadri et al[10] mempunyai data dari sebagian sampel yang layak dimasukkan dalam meta-analisis ini, penulis tidak mendapatkan data tersebut bahkan setelah mengontak koresponden. Kedua, semua RCT bersifat *single-center*, sehingga dapat menurunkan aplikabilitas pada populasi yang luas di dunia nyata. Uji acak terkontrol *multi-center* diperlukan untuk meningkatkan tingkat keyakinan pada efektivitas suplementasi vitamin D untuk menyelesaikan limitasi tersebut. Waktu luaran yang terstandarisasi serta investigasi dosis dan rute pemberian dapat dilakukan.

SIMPULAN

Penambahan suplementasi vitamin D dalam terapi standar SIA pada pasien dengan hipovitaminosis D dapat menurunkan skor mRS dan NIHSS. Vitamin D dosis tinggi (300.000 IU atau 600.000 IU) secara intramuskular maupun oral dapat digunakan tanpa perbedaan efektivitas.

Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Pernyataan penggunaan artificial intelligence (AI)

Penulis menyatakan tidak terdapat penggunaan *artificial intelligence* dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wajda J, Świat M, Owczarek AJ, Brzozowska A, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Severity of vitamin D deficiency predicts mortality in ischemic stroke patients. Disease Markers. 2019;2019(1):1–10. Doi: https://doi.org/10.1155/2019/3652894
2. Simon J, Sriharsha T, Kumaresan AP, Chand U, Bose S. Impact of vitamin D deficiency on ischemic stroke severity: insights from a prospective study. Cureus. 2024;16(9):e69376. Doi: https://doi.org/10.7759/cureus.69376
3. Xiong J, Zhao C, Li J, Li Y. A systematic review and meta-analysis of the linkage between low vitamin D and the risk as well as the prognosis of stroke. Brain and Behavior. 2024;14(6):e3577. Doi: https://doi.org/10.1002/brb3.3577
4. Rezaei O, Ramezani M, Roozbeh M, Fazeli B, Hajiesmaeili M, Pakdaman H, et al. Does vitamin D administration play a role in outcome of patients with acute ischemic stroke? A randomized controlled trial. Curr J Neurol. 2021;20(1):8–14. Doi: https://doi.org/10.18502/cjn.v20i1.6374
5. Hesami O, Iranshahi S, Shahamati SZ, Sistanizd M, Pourheidar E, Hassanpour R. The evaluation of the neuroprotective effect of a single high-dose vitamin D3 in patients with moderate ischemic stroke. Stroke Res Treat. 2022;2022(1):1–6. Doi: https://doi.org/10.1155/2022/8955660
6. Kouchek M, Shojaei S, Amniati S, Ghaffari M, Salarian S, Miri MM, et al. Effect of high-dose vitamin D on IL-1β blood level in patients with moderate stroke: a randomized clinical trial. Anesthesiology and Pain Medicine. 2023;13(4):e138810. Doi: https://doi.org/10.5812/aapm-138810
7. Manuja N, Kumar S, Acharya S, Mohale S, Daiya V, Sood A, et al. Impact of vitamin D in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial in rural central India. Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis. 2025;15(1):92–9. Doi: https://doi.org/10.4103/ijnpnd.ijnpnd_164_24
8. Murbawani EA, Pramukarso DT, Muis SF, Pudjonarko D, Subagio HW, Tjandra KC, et al. Impact of vitamin D supplementation on post-stroke rehabilitation outcomes: a systematic review and meta-analysis. Narra J. 2025;5(2):e1848. Doi: https://doi.org/10.52225/narra.v5i2.1848
9. Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of vitamin D in the outcome of ischemic stroke- a randomized controlled trial. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017;11(2):6–10. Doi: https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/24299.9346
10. Kadri A, Sjahrir H, Sembiring RJ, Ichwan M. Combination of vitamin A and D supplementation for ischemic stroke: effects on interleukin-1ß and clinical outcome. Medicinski Glasnik. 2020;17(2):425–32. Doi: https://doi.org/10.17392/1137-20
11. Fu J, Sun J, Zhang C. Vitamin D supplementation and risk of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. Front Neurol. 2022;13(1):970111. Doi: https://doi.org/10.3389/fneur.2022.970111
12. Lasoń W, Jantas D, Leśkiewicz M, Regulska M, Basta-Kaim A. Vitamin D3 and ischemic stroke: a narrative review. Antioxidants. 2022;11(11):2120. Doi: https://doi.org/10.3390/antiox11112120
13. Ataide FL, Bastos LMC, Matias MFV, Skare TL, De Carvalho JF. Safety and effectiveness of vitamin D mega-dose: a systematic review. Clin Nutr ESPEN. 2021;46(4):115–20. Doi: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.09.010

Tabel 1. Karakteristik studi diinklusi

Penulis, tahun publikasi	Jumlah pusat	Deskripsi populasi (negara)	Karakteristik kelompok intervensi				Karakteristik kelompok kontrol				Luaran (waktu)
			Ukuran sampel (L/P)	Nilai dasar NIHSS	Kadar dasar Vitamin D	Deskripsi intervensi	Ukuran sampel (L/P)	Nilai dasar NIHSS	Kadar dasar Vitamin D	Deskripsi kontrol	
Rezaei et al, 2021[4]	Tunggal	Usia 40-70 tahun dirawat di bangsal (Iran)	10/19	10,16 ± 4,70	18,86 ± 7,01	IM 300.000 IU DT	10/20	12,08 ± 4,14	18,99 ± 7,13	Tidak ada intervensi	Keduanya (6 minggu pasca stroke)
Hesami et al, 2022[5]	Tunggal	Dewasa dirawat di bangsal (Iran)	14/6	7,33 ± 1,60	23,20 ± 4,15	IM 600.000 IU DT	14/7	8,33 ± 0,80	23,14 ± 4,29	Tidak ada intervensi	NIHSS (48 jam pascaintervensi)
Kouchek et al, 2023[6]	Tunggal	Dewasa dirawat di bangsal (Iran)	16/7	11,69 ± 1,60	22,12 ± 6,11	IM 300.000 IU DT	11/8	11,69 ± 1,60	11,52 ± 1,61	Tidak ada intervensi	NIHSS (saat pasien pulang)
Manuja et al, 2025[7]	Tunggal	Dewasa dalam waktu 7 hari sejak timbulnya gejala (India)	34*	25,85 ± 4,84	TD	60.000 IU oral mingguan selama 6 minggu	34	26,21 ± 4,75	TD	Tablet *multivitamin* setiap hari selama 6 minggu	mRS (3 bulan pasca *stroke*)

*Distribusi seks tidak dilaporkan

Abreviasi: SIA, stroke iskemik akut; L, laki-laki; P, perempuan; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*; mRS, *modified Rankin scale*; IU, *international unit*; IM, intramuskular; TD, tidak dilaporkan; DT, dosis tunggal