

## Peran Vitamin D dalam Menurunkan Risiko Penyakit Kardiovaskular

Audi Lim<sup>1\*</sup>  
Elli Arsita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

### Abstrak

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di dunia. Vitamin D diketahui memiliki pengaruh terhadap sistem kardiovaskular melalui peran vitamin D reseptor (VDR) yang diekspresikan oleh sel otot polos endotel pembuluh darah dan kardiomyosit. Kajian literatur bertujuan menganalisis peran vitamin D terkait risiko penyakit kardiovaskular melalui studi terhadap artikel ilmiah yang bersumber dari Google scholar dan Pubmed. Hasil kajian menunjukkan pasien dengan defisiensi vitamin D berat (kadar 25(OH) serum <10 ng/mL) mengalami peningkatan risiko infark miokard dengan odds ratio (OR) 4,5 (95% CI 2,2–9,2), dan peningkatan risiko PAD dengan OR 3,872 (95% CI: 1,168–12,841), sedangkan defisiensi vitamin D (kadar 25(OH) serum <20 ng/ml) menyebabkan peningkatan risiko stroke iskemik akut sebesar OR 16,64 (95% CI: 5,66–42,92;  $p < 0,001$ ). Pemberian 1x 600.000IU atau 2x300.000IU vitamin D intra muskular pada pasien jantung koroner dengan defisiensi menunjukkan penurunan penanda inflamasi hsCRP serta perbaikan fungsi endotel secara signifikan. Akan tetapi, pada uji klinik didapatkan hasil yang signifikan namun tidak konsisten karena adanya perbedaan cut off defisiensi Vit D, keberagaman usia, jenis kelamin, variasi polimorfisme, kebiasaan merokok, aktifitas fisik, berat badan, hingga berbagai komorbid yang diderita pasien.

**Kata kunci:** defisiensi, endotel, faktor risiko, kardiovaskular, vitamin D

## The Role of Vitamin D in Reducing The Risk of Cardiovascular Disease

\*Corresponding Author : Audi Lim

Corresponding Email :  
cecillia.102020010@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : February 21<sup>th</sup>, 2024

Revision date : March 30<sup>th</sup>, 2024

Accepted date : April 7<sup>th</sup>, 2024

Published date : April 20<sup>th</sup>, 2024

Copyright (c) 2024 Audi Lim, Elli Arsita



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

Cardiovascular disease is the main cause of death in the world. Vitamin D is known to have an influence on the cardiovascular system through the role of the vitamin D receptor (VDR) expressed by vascular endothelial smooth muscle cells and cardiomyocytes. This literature review analyze the role of vitamin D in relation to the risk of cardiovascular disease through a study of scientific articles from Google Scholar and Pubmed. The results showed that patients with severe vitamin D deficiency (serum 25(OH) levels <10 ng/ml) had an increased risk of myocardial infarction with OR 4.5 (95% CI 2.2–9.2), and increased risk of PAD with OR 3.872 (95% CI: 1.168–12.841), while vitamin D deficiency (serum 25(OH) levels <20 ng/ml) caused an increased risk of acute ischemic stroke with OR 16.64 (95% CI: 5.66–42.92;  $p < 0.001$ ). Administration of 1x 600,000IU or 2x300,000IU intramuscular vitamin D in coronary heart disease patients with deficiency showed significant reduction in the inflammatory marker hsCRP and improved endothelial function. However, in clinical trials, significant but inconsistent results were obtained due to differences in the cut off value for Vit D deficiency, diversity in age, gender, variations in polymorphisms, smoking habits, physical activity, body weight, and various comorbidities suffered by patients.

**Key words:** cardiovascular, deficiency, endothelium, risk factors, vitamin D

### How to cite :

Lim A, Arsita E. The Role of Vitamin D In Reducing The Risk of Cardiovascular Disease. JMedScientiae . 2024 ;3(1): 64-69. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3138> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i1.3138>

## Pendahuluan

Sistem kardiovaskular tersusun atas jantung dan pembuluh darah, dimana gangguan pada sistem ini disebut sebagai penyakit kardiovaskular, yaitu kelompok penyakit yang disebabkan kondisi aterosklerosis yang terjadi baik di pembuluh darah koroner, pembuluh darah serebral maupun pembuluh darah perifer.<sup>1</sup> Menurut data *World Health Organisation* (WHO) tahun 2022, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama dari kematian di dunia yaitu sebesar 17,9 juta jiwa per tahunnya.<sup>2</sup> Adanya pengaruh vitamin D terhadap sistem kardiovaskular berkaitan dengan peran reseptor vitamin D (VDR) dan enzim 1-alfa hidrosilase yang diekspresikan oleh sel otot polos endotel pembuluh darah serta kardiomyosit. Disamping itu, Vitamin D mampu memodulasi masuknya kalsium dan memengaruhi kontraktilitas sel otot polos pembuluh darah serta meregulasi sekresi dari oksida nitrit dan menjadi regulator negatif dari sistem renin-angiotensin-aldosteron.<sup>3-4</sup>

Telah diketahui bahwa endotel memiliki peran penting dalam mengatur homeostasis vaskular dan hemodinamik. Karena itu disfungsi endotel akan berpengaruh pada berbagai mekanisme patogenesis penyakit-penyakit yang terkait gangguan kardiovaskular seperti di antaranya penyakit jantung iskemik (angina pectoris, infark miokardium hingga gagal jantung), stroke (iskemik dan hemoragik), hipertensi, penyakit arteri perifer, trombosis vena dalam dan emboli paru.<sup>5</sup> Defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan terjadinya peningkatan inflamasi, disfungsi sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, serta penurunan ekspresi dan aktivitas reseptor vitamin D terkait ekspresi genetik. Penelitian terdahulu menunjukkan adanya peran vitamin D pada sistem renin-angiotensin melalui penekanan langsung ekspresi gen renin secara *in vivo*, mengurangi penebalan tunika intima pembuluh darah dengan menghambat pembentukan plak aterosklerosis pada dinding pembuluh darah melalui regulasi sintesis oksida nitrat oleh endotel sehingga mengurangi kekakuan pembuluh darah/arteri.<sup>6-9</sup>

Penelitian Latic (2020) pada hewan coba menunjukkan adanya bukti kuat peran vitamin D terhadap integritas kardiovaskular. Disamping itu, berdasarkan hasil studi observasi juga diketahui adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan risiko terjadinya hipertensi, aterosklerosis, fibrilasi atrium bahkan gagal jantung. Akan tetapi, hasil dari uji klinis terkini gagal membuktikan adanya hubungan sebab akibat antara defisiensi vitamin D dengan risiko penyakit kardiovaskular kecuali pada defisiensi vitamin D parah yang menyebabkan terjadinya gangguan regulasi

persinyalan vitamin D dan turunnya produksi lokal 1,25(OH)2D.<sup>4,10</sup>

## Metodologi

Kajian literatur yang dilakukan dengan menggunakan metode *literature review* yaitu melalui penelusuran terhadap kepustakaan ilmiah baik artikel pada jurnal ilmiah maupun buku teks yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Sumber data diambil dari *Google Scholar* dan *PubMed*, sedangkan kata kunci yang digunakan dalam pencarian sumber data yang berkaitan adalah “*vitamin D deficiency*” and “*cardiovascular disease*” atau “*vitamin D deficiency*” and “*ischemic disease*” atau “*vitamin D deficiency*” and “*endothelial dysfunction*”. Ditemukan artikel yang kemudian disaring kembali secara manual berdasarkan terpenuhinya kriteria inklusi dan eksklusi

## Hasil dan Pembahasan

Dari hasil penelitian Roy *et al.* (2015) diketahui bahwa prevalensi kekurangan vitamin D di India sangat tinggi sehingga seluruh subjek penelitiannya mengalami defisiensi vitamin D. Akan tetapi pada pasien-pasien dengan kasus infark miokardium akut didapatkan defisiensi vitamin D yang sangat parah dengan kadar 25(OH) vitamin D <10 ng/mL yang secara signifikan terkait dengan risiko infark miokard dengan rasio odds 4,5 (95% CI 2,2–9,2). Karena kajian literatur ini membandingkan kelompok sehat dan sakit, maka hasil yang signifikan di atas dapat digunakan sebagai dasar untuk pencegahan primer terjadinya Infark miokardium yaitu dengan mencegah terjadinya defisiensi vitamin D berat (<10 ng/mL) pada orang sehat.

Sejalan dengan hasil penelitian Roy *et al.* (2015), penelitian Xu *et al.* (2020), menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kasus *coronary artery disease*/penyakit jantung koroner (PJK) pada perempuan *post menopause*. Dari hasil analisis regresi logistik didapatkan risiko penyakit jantung koroner 3 kali lipat lebih tinggi pada pasien dengan kadar 25(OH)D<10ng/mL, dibandingkan dengan partisipan dengan kadar 25(OH)D≥20 ng/mL. Berdasarkan hal tersebut 25(OH)D merupakan faktor risiko independen untuk PJK, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai alat bantu diagnostik untuk mengidentifikasi kejadian PJK khususnya pada perempuan *post menopause*. Dengan demikian selain sebagai prediktor faktor risiko PJK, studi kohort ini juga dapat menjadi dasar pemberian vitamin D sebagai pencegahan primer terjadinya PJK pada perempuan *post menopause* dengan defisiensi vitamin D berat.

Tabel 1. Hasil Kajian Literatur

Peneliti	Subjek	Hasil
Roy et al. (2015) <sup>11</sup>	<i>Case control Study</i> : 120 subjek penderita infark miokard akut pertama kali dan 120 subjek sehat dengan usia dan jenis kelamin yang setara. Rata-rata subjek penderita mengalami defisiensi vitamin D yang parah ( $p < 0,001$ ).	Defisiensi vitamin D yang parah [25(OH) vitamin D $< 10$ ng/ml] terkait dengan risiko infark miokard dengan rasio odds 4,5 (95% CI 2,2–9,2) $p < 0,001$ .
Xu et al. (2020) <sup>12</sup>	<i>Cohort Study</i> , subjek sebanyak 212 orang perempuan <i>post menopause</i> (usia rata-rata 67,32 $\pm$ 6,51 tahun). Dibedakan menjadi 3 kelompok berdasarkan status Vit D, yaitu kelompok Vit D yang cukup/adekuat ( $n=19$ ), insufisiensi Vit D ( $n=66$ ), dan defisiensi Vit D ( $n=127$ ).	Defisiensi Vit D meningkatkan kasus CAD (odds ratio=2,891; 95% confidence interval=1,459–7,139, $p<,001$ )
Hashemi et al. (2015) <sup>13</sup>	<i>Before-after study</i> terhadap 30 pasien. Pasien dengan defisiensi hingga insufisiensi vit D (serum 25-hydroxy vitamin D $< 20$ atau 20-30 ng/mL) diberikan dua kali suntikan 300,000 IU <i>cholecalciferol</i> (IM) dengan jarak 1 bulan. Fungsi Endotel dinilai dengan mengukur <i>flow-mediated dilatation</i> (FMD), sedangkan serum 25-hydroxy vit D diukur saat sebelum perlakuan sebagai <i>baseline</i> dan 1 bulan setelah suntikan ke-2 diberikan.	Analisis fungsi endotel (FMD) seluruh kelompok meningkat secara signifikan setelah pemberian vit D ( $p < 0,001$ ). Namun tidak berkorelasi signifikan antara perubahan FMD dengan konsentrasi 25-hydroxy vitamin D serum setelah perlakuan ( $r = 0,038$ , $p = 0,858$ ). Terjadi peningkatan signifikan diameter A. <i>Brachialis</i> secara statistik ( $p < 0,001$ ), tapi tidak secara klinis
Alfieri et al. (2017) <sup>14</sup>	168 subjek pasien dengan iskemik stroke akut dan 118 subjek orang sehat tanpa riwayat stroke maupun infark miokardium. Vitamin D level diklasifikasikan sebagai cukup/ <i>sufficient</i> (VDS $\geq 30,0$ ng/mL), <i>insufficient</i> (VDI 20,0–29,9 ng/mL), dan <i>deficient</i> (VDD $< 20,0$ ng/mL).	Analisis regresi menunjukkan: Pasien dengan penanda inflamasi hsCRP yang buruk memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah daripada yang memiliki hasil hsCRP baik ( $p=0,008$ ). Kadar 25(OH)D menunjukkan korelasi negatif dengan hasil penilaian mRS setelah 3 bulan perawatan ( $r = -0,239$ , $p = 0,005$ ).
Narasimhan & Balasubramanian (2017) <sup>15</sup>	<i>Non blinded randomized controlled trial</i> Pada pasien stroke iskemik dengan defisiensi vit D. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok (A & B) masing-masing 30 orang. Kelompok A mendapat suplementasi suntikan kolekalsiferol (IM) sedangkan kelompok B tidak. Penilaian <i>Scandinavian Stroke Scale</i> (SSS) dilakukan saat pasien masuk RS dan diulangi setelah 3 bulan perawatan.	Perbedaan perubahan ( <i>Mean <math>\pm</math> SD</i> ) SSS saat masuk RS dibanding setelah 3 bulan perlakuan pada kelompok A (6,39 $\pm$ 4,56) dan kelompok B (2,50 $\pm$ 2,20) secara statistik memiliki perbedaan nilai signifikansi yang tinggi ( $p<0,001$ ).
Zhong et al. (2023) <sup>16</sup>	Studi Prospektif selama 12 tahun. Pada peserta tanpa riwayat penyakit kardiovaskular/ makrovaskular maupun mikrovaskular. Peserta dibedakan menjadi 4 kelompok: Kelompok dengan defisiensi berat: kadar serum 25(OH)D $< 25$ nmol/L. Kelompok dengan defisiensi moderat: kadar serum 25(OH)D 25–50 nmol/L. Kelompok insufisiensi: kadar serum 25(OH)D 50–75 nmol/L. Kelompok sufisiensi/berkecukupan kadar serum 25(OH)D $\geq 75$ nmol/L. Dilakukan juga analisis terhadap variasi genetik vitamin D reseptor (VDR) berdasarkan 4 <i>single nucleotide polymorphisms</i> (SNPs), yaitu rs731236 (Taql), rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), dan rs2228570 (FokI)	2.798 (5%) subjek mengalami infark miokardium.934 (1,7%) subjek mengalami stroke. Dibandingkan dengan kelompok defisiensi berat level $< 25$ nmol/L, kelompok sufisiensi level $\geq 75$ nmol/L memiliki risiko yang rendah secara signifikan untuk mengalami kejadian infark miokardium (HR = 0,75, 95% CI 0,63–0,88) dan stroke (HR = 0,74, 95% CI 0,55–1,00). Polimorfisme rs2228570 (FokI) secara signifikan berinteraksi dengan kadar 25(OH)D pada kejadian infark miokardium ( $p$ -interaction = 0,042) dan stroke ( $p$ -interaction = 0,033). Peserta PAD dengan kadar vitamin D $< 30$ nmol/L mengalami penurunan lebih cepat pada uji 6-minute walk dibandingkan peserta PAD dengan vitamin D level 50 hingga $< 75$ ( $p=0,040$ );
McDermott et al. (2014) <sup>17</sup>	Studi kohort melibatkan 658 partisipan: 395 orang dengan <i>peripheral artery disease</i> (PAD) ditandai dengan ankle-brachial index (ABI) $< 0,90$ dan 263 orang tanpa PAD ABI $\geq 0,90$ dan $\leq 1,30$ . Peserta dibedakan menjadi 4 kelompok yaitu: vitamin D $< 30$ nmol/L, vitamin D 30 hingga $< 50$ nmol/L, vitamin D 50 hingga $< 75$ nmol/L, dan vitamin D 75 hingga $< 120$ nmol/L. Peserta dengan nilai $\geq 120$ nmol/L di eksklusi. Dilakukan uji <i>6-minute walk test</i> (6MWT), <i>4-meter walking velocity</i> dan <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB), yang kemudian diikuti perkembangannya selama 4 tahun.	Penurunan skor SPPB dibandingkan peserta PAD dengan vitamin D level 30 hingga $< 50$ ( $p=0,028$ ) dan penurunan lebih cepat skor SPPB dibandingkan dengan peserta PAD dengan vitamin D level 50 hingga $< 75$ ( $p=0,034$ ). Pada kelompok peserta tanpa PAD, vitamin D yang lebih rendah menunjukkan penurunan signifikan uji fast 4-m <i>walking velocity</i> ( $p=0,003$ ).
Yuan et al. (2019) <sup>18</sup>	Studi <i>Cross-Sectional</i> melibatkan 1018 T2DM pasien sebagai subjek penelitian. Usia rata-rata partisipan adalah 58,59 $\pm$ 11,34 tahun dan rata-rata nilai HbA1c adalah 8,79 $\pm$ 1,81%. 20,1% memiliki kadar 25(OH)D $\geq 20$ ng/mL, 48,1% memiliki kadar 25(OH)D 10 hingga $< 20$ ng/mL, 31,8% memiliki kadar 25(OH)D $< 10$ ng/mL. Faktor risiko PAD disesuaikan dengan melakukan 3 model analisis yaitu: Penyesuaian model 1 (usia, jenis kelamin, BMI, status merokok dan musim). Penyesuaian model 2 (usia, jenis kelamin, BMI, status merokok, musim, CHD, hipertensi dan infark serebral) Penyesuaian model 3 (usia, jenis kelamin, BMI, status merokok, musim, CHD, hipertensi dan infark serebral, serta lamanya mengidap diabetes berdasarkan nilai HbA1c dan GFR. Diagnosis PAD didasarkan pada <i>ankle-brachial index</i> (ABI) $< 0,9$ . Didapatkan 940 peserta tanpa PAD dan 78 orang dengan PAD.	Dibandingkan pasien tanpa PAD, kadar serum 25(OH)D pada penderita PAD lebih rendah secara signifikan ( $P < 0,001$ ).Prevalensi PAD kelompok kadar serum 25(OH)D $\geq 20$ ng/ml adalah 2,8%. Pada kelompok kadar serum 25(OH)D 10 hingga $< 20$ ng/ml adalah 7,5%. Pada kelompok kadar serum 25(OH)D $<10$ ng/ml adalah 10,7%. Setelah penyesuaian risiko model 1, perbandingan pasien dengan kadar serum 25(OH)D $\geq 20$ ng/mL, odds ratio PAD pada pasien dengan kadar 10 hingga $< 20$ ng/mL dan kadar $< 10$ ng/mL masing-masing adalah 3,587(95% CI: 1,314–9,790) dan 5,540(95% CI: 2,004–15,320). Pada model 2, terjadi perubahan rasio menjadi 3,824 (95% CI: 1,378–10,615) dan 5,729(95% CI: 2,028–16,187). Pada model 3 rasio menjadi 3,489(95% CI: 1,100–11,062) dan 3,872(95% CI: 1,168–12,841).

Selanjutnya hasil penelitian oleh Hashemi *et al.* (2015) mendukung penelitian oleh Roy *et al.* (2015) dan Xu *et al.* (2020) yang menunjukkan pemberian terapi kolekalsiferol (total 2 x 300.000IU) secara IM berkaitan dengan terjadinya perbaikan fungsi endotel berdasarkan pengukuran *flow-mediated dilatation* (FMD) pada pasien penyakit jantung iskemik yang mengalami defisiensi dan insufisiensi. Hasil ini signifikan secara statistik namun belum didapatkan korelasi yang signifikan antara perubahan FMD dengan kadar vitamin D serum. Demikian pula hasil pengukuran diameter A. *Brachialis* setelah perlakuan iskemia yang menunjukkan peningkatan signifikan secara statistik tetapi tidak secara klinis. Hasil penelitian di atas membuktikan adanya perbaikan fungsi endotel dan peningkatan diameter A. *Brachialis* pada penderita PJK dengan defisiensi/insufisiensi vitamin D setelah diberikan terapi, namun hasil yang tidak signifikan secara klinis menunjukkan masih dibutuhkannya penelitian lanjutan dengan model studi yang lebih terkontrol. Berdasarkan kajian literatur menyebutkan bahwa pemberian vitamin D dosis 300.000IU yang diberikan sebanyak 2 kali secara IM dapat digunakan untuk mendukung terapi sekunder, yaitu untuk memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah pada pasien PJK.

Penelitian selanjutnya oleh Alfieri *et al.* (2017), dilakukan untuk menilai asosiasi antara kadar vit D yang rendah dengan kejadian stroke iskemik akut serta kadar penanda inflamasi yaitu *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP). Hasil penelitian menunjukkan kondisi defisiensi vitamin D secara independen berhubungan dengan tingkat hsCRP yang lebih tinggi serta gangguan fungsional jangka pendek berdasarkan pengukuran *Modified Rankin Scale* (mRS) pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut. Peningkatan kadar hsCRP serum dapat dijadikan penanda penyakit aterotrombotik dan mencerminkan aktivitas inflamasi pada plak aterosklerotik. Pasien yang mengalami defisiensi vitamin D pada penelitian ini memiliki kemungkinan 16,64 kali lebih besar untuk mengalami kejadian stroke iskemik akut bila dibandingkan dengan partisipan dengan kadar vitamin D yang memadai. Penelitian Alfieri (2017) tersebut sejalan dengan penelitian oleh Liss dan Frishman. (2012) dan Chen *et al.* (2016) yang menunjukkan keterkaitan kondisi defisiensi vitamin D dengan peningkatan inflamasi lipid pada epikardium dan dinding pembuluh darah yang berhubungan dengan terjadinya disfungsi endotel, induksi arterogenesis, kalsifikasi miokardium serta kekakuan arteri.<sup>19,20</sup> Hasil penelitian yang sangat signifikan di atas dapat menjadi pertimbangan untuk pemberian terapi sekunder vitamin D pada pasien stroke iskemik akut dengan defisiensi vitamin D (< 20,0 ng/mL), dengan tujuan menurunkan aktivitas

inflamasi serta mencegah meningkatnya kejadian disabilitas.

Studi berikutnya oleh Narasimhan dan Balasubramanian (2017) yang menyatakan hasil uji perbandingan antara kelompok penderita stroke iskemik yang diberikan suplementasi vitamin D dan kelompok yang tidak diberikan, lalu dinilai hasilnya secara klinis menggunakan skala stroke *Scandinavian Stroke Scale* (SSS). Kajian literatur yang telah dilakukan ingin melihat efek jangka panjang pemberian suplementasi vitamin D terhadap pasien stroke iskemik dengan kadar vitamin D rendah (defisiensi dan insufisiensi). Kelompok pasien yang diberikan suplementasi vitamin D dosis tinggi secara IM menunjukkan peningkatan skor SSS yang lebih tinggi dibanding kelompok yang tidak diberikan suplementasi, namun nilai signifikan yang kuat ini hanya diperoleh pada kelompok dengan defisiensi vitamin D, sedangkan pada kelompok insufisiensi yang diberi perlakuan yang sama peningkatan yang terjadi tidak berbeda signifikan dengan kelompok yang tidak diberikan suplementasi vitamin D. Hasil penelitian Alfieri *et al.* (2017) menunjukkan defisiensi vitamin D (VDD < 20,0 ng/mL) berkaitan dengan kadar penanda inflamasi hsCRP serta risiko stroke yang lebih tinggi. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa suplementasi vitamin D dosis tinggi dapat membantu mencegah risiko perburukan gangguan fungsional dan keterbatasan aktivitas pada pasien dengan stroke akut secara klinis. Dengan demikian, pemberian satu kali suntikan 6 lac IU (600.000 IU Kolekalsiferol) secara IM dapat digunakan sebagai pencegahan sekunder pada pasien stroke akut dengan defisiensi vitamin D agar dapat menghambat terjadi perburukan gangguan fungsi yang dapat membatasi aktivitas pasien pasca stroke. Selain itu, juga disampaikan alasan dan pertimbangan tidak digunakannya vitamin D oral yaitu terkait kepatuhan minum obat yang menyebabkan kadar kumulatif vitamin D sulit tercapai. Disamping itu hasil penelitian Tellioglu *et al.* (2012) menyatakan bahwa pemberian vit D secara oral dan IM adalah baik dan aman namun pemberian secara IM lebih lebih efektif dalam meningkatkan kadar vitamin D serum, serta memberikan hasil keseimbangan otot yang lebih baik pada uji *short physical performance battery* (SPPB).<sup>21</sup>

Selanjutnya studi prospektif selama 12 tahun oleh Zhong *et al.* (2023) menunjukkan adanya hubungan yang signifikan namun tidak linear antara peningkatan risiko penyakit kardioserebrovaskular dengan rendahnya konsentrasi 25(OH)D pada penderita pradiabetes dengan polimorfisme VDR rs2228570 (FokI). Polimorfisme vitamin D reseptor (VDR) diketahui berhubungan erat dengan berbagai penyakit dan perubahan proses homeostasis karena reseptor ini diekspresikan secara luas di berbagai jaringan tubuh manusia. Oleh karena itu,



polimorfisme VDR dapat memengaruhi regulasi berbagai proses di dalam tubuh secara sistemik. Dari hasil penelitian dapat dilihat adanya peran faktor genetik yaitu polimorfisme VDR dan defisiensi vitamin D pada tingginya risiko penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Dengan demikian hasil penelitian menunjukkan manfaat terapi vitamin D pada terapi primer untuk menurunkan risiko penyakit makrovaskular seperti PJK dan stroke pada penderita prediabetes. Hasil penelitian juga menyoroiti hasil berkebalikan yang diakibatkan kondisi polimorfisme terkait signifikansi, yaitu tidak linearnya hubungan kadar vitamin D serum dengan risiko kardioserebrovaskular setelah 12 tahun pengamatan. Zhong (2023) menyimpulkan adanya polimorfisme VDR rs2228570 sebagai penyebab peningkatan risiko tersebut. Hal ini sejalan dengan penelitian Abu el Maaty *et al.* (2016) yang menyimpulkan polimorfisme rs2228570 sebagai satu-satunya polimorfisme yang menyebabkan perubahan pada ukuran protein VDR yang diekspresikan.<sup>39/22</sup>

Studi prospektif berikutnya dilakukan selama 4 tahun oleh McDermott *et al.* (2014) mengamati perkembangan pasien dengan PAD. Diantara penderita PAD, penderita dengan kadar vitamin D rendah menunjukkan kemunduran lebih cepat pada kemampuan ketahanan berjalan (*6-minute walk distance*) yang muncul pada tahun ketiga pengamatan. Disamping itu, terjadi juga penurunan lebih cepat pada hasil uji baterai kinerja fisik pendek / *Short Physical Performance Battery (SPPB)* untuk pengukuran obyektif pada keseimbangan, kekuatan ekstremitas bawah, dan kapasitas fungsional. Akan tetapi, kaitan kekurangan vitamin D tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan semua penyebab kematian akibat kejadian kardiovaskular baik pada penderita maupun bukan penderita PAD. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa penderita PAD yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki risiko mengalami kemunduran lebih cepat pada kemampuan ketahanan untuk berjalan, kekuatan serta keseimbangan pada ekstremitas bawahnya. Berdasarkan hasil penelitian juga dinyatakan bahwa pemberian terapi vitamin D pada penderita PAD diharapkan dapat menjadi terapi sekunder untuk menghambat kemunduran pada ketahanan berjalan, kemampuan kinerja fisik, keseimbangan serta kekuatan ekstremitas bawah.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh McDermott *et al.* (2014) sejalan dengan hasil studi *cross sectional* pada penderita DM tipe 2 yang dilakukan oleh Yuan *et al.* (2019), yang menunjukkan adanya asosiasi antara risiko terjadinya PAD dengan kondisi defisiensi vitamin D. Perbandingan kadar serum 25(OH)D pada penderita T2DM yang mengalami PAD didapatkan lebih rendah secara signifikan ( $p < 0.001$ ) daripada penderita T2DM tanpa PAD. Analisis selanjutnya dengan melakukan penyesuaian pada faktor-faktor

risiko menunjukkan hasil yang konsisten, yaitu subjek dengan defisiensi vitamin D kadar 25(OH)D  $< 10$  ng/mL memiliki risiko 10,7%. Hasil ini lebih tinggi untuk terjadinya PAD dibandingkan subjek defisiensi vitamin D dengan kadar 25(OH)D  $10$  hingga  $< 20$  ng/mL dengan tingkat risiko 7,5% dan 25(OH)D  $\geq 20$  ng/ml yang memiliki tingkat risiko 2,8% terhadap kejadian PAD. Dengan demikian terapi primer vitamin D pada penderita T2DM dengan defisiensi vitamin D diharapkan dapat menurunkan risiko terjadinya PAD.

## Simpulan

Defisiensi vitamin D khususnya defisiensi berat kadar 25(OH) vitamin D serum  $< 10$  ng/mL berkaitan dengan meningkatnya risiko infark miokard sebesar 4,5 kali (95% CI 2,2–9,2), dan meningkatnya risiko PAD sebesar 3,872 kali (95% CI: 1,168–12,841). Sedangkan defisiensi vitamin D dengan kadar 25(OH) serum  $< 20$  ng/ml berkaitan dengan tingginya penanda inflamasi hsCRP serta meningkatnya risiko stroke iskemik akut hingga 16,64 kali (95% CI: 5,66–42,92). Pemberian suplementasi vitamin D dosis tinggi 1x 600.000IU/IM atau 2x 300.000IU/IM terbukti secara statistik dapat menurunkan inflamasi, serta memberikan perbaikan fungsi endotel secara signifikan dan dapat membantu mencegah risiko terjadinya perburukan gangguan fungsional dan keterbatasan aktivitas pada pasien dengan gangguan serebrovaskular akut secara klinis. Berdasarkan hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa vitamin D memiliki peran menurunkan risiko penyakit kardiovaskular yang diantaranya terkait dengan lebih rendahnya inflamasi serta meningkatnya fungsi endotel. Akan tetapi, adanya perbedaan nilai *cut off* defisiensi vitamin D, serta keberagaman faktor-faktor risiko kardiovaskular lain dari setiap subjek penelitian seperti kebiasaan merokok, tingkat aktivitas fisik, perbedaan berat badan, hingga berbagai komorbid yang diderita pasien dan bahkan faktor genetik seperti polimorfisme VDR khususnya polimorfisme rs2228570 menyebabkan sulitnya didapatkan hasil uji klinis yang konsisten secara signifikan.

## Daftar Pustaka

1. Thiriet M. Cardiovascular disease: an introduction. *Vasculopathies*. 2018;8:1-90.
2. WHO. Cardiovascular diseases. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Condoleo V, Pelaia C, Armentaro G, Severini G, Clausi E, Cassano V, *et al.* Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrines*. 2021;2(4):417-426.
4. Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6483.

5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(25):2982–3021.
6. Foroughinia F, Mirjalili M. Association between serum vitamin D concentration status and matrix metalloproteinase-9 in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR.* 2020;19(4):135–42.
7. Aggarwal R, Akhthar T, Jain S. Coronary artery disease and its association with vitamin D deficiency. *Journal of Mid-life Health.* 2016;7(2):56.
8. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *nutrients.* 2020;12(2):575.
9. Rai V, Agrawal DK. Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2017;46(4):1039–59.
10. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, *et al.* Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Nutrients.* 2021 Oct 14;13(10):3603.
11. Roy A, Lakshmy R, Tarik M, Tandon N, Reddy KS, Prabhakaran D. Independent association of severe vitamin D deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians. *Indian Heart J.* 2015;67(1):27-32.
12. Xu R, Li YY, Ma LL, Yang HN. Association of vitamin D status with coronary artery disease in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(11):e19544.
13. Hashemi SM, Mokhtari SM, Sadeghi M, Foroozan R, Safari M. Effect of vitamin D therapy on endothelial function in ischemic heart disease female patients with vitamin D deficiency or insufficiency: A primary report. *ARYA Atheroscler.* 2015;11(1):54-9.
14. Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, Flauzino T, DeLongui F, de Araújo MC, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab Brain Dis.* 2017;32(2):493-502.
15. Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of Vitamin D in the outcome of ischemic stroke - a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):CC06-CC10.
16. Zhong P, Zhu Z, Wang Y, Huang W, He M, Wang W. Cardiovascular and microvascular outcomes according to vitamin D level and genetic variants among individuals with prediabetes: a prospective study. *J Transl Med.* 2023;21(1):724.
17. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, Tian L, Guralnik J, Kopp P, *et al.* Vitamin D status, functional decline, and mortality in peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2014;19(1):18-26.
18. Yuan J, Jia P, Hua L, Xin Z, Yang JK. Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2019;19(1):145.
19. Liss Y, Frishman WH. Vitamin D. *Cardiology in Review.* 2012;20(1):038–44.
20. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2016;36(8):1651–9.
21. Tellioglu A, Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G. Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. *Maturitas.* 2012 Aug;72(4):332-8.
22. Abu El Maaty MA, Hassanein SI, Gad MZ. Genetic variation in vitamin D receptor gene (Fok1:rs2228570) is associated with risk of coronary artery disease. *Biomarkers.* 2016;21(1):68-72.