

**PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMENTASI VITAMIN B PADA PENCEGAHAN
DAN PENYEMBUHAN STROKE
THE EFFECT OF VITAMIN B SUPPLEMENTATION ON THE PREVENTION AND
RECOVERY OF STROKE**

sinapsunsrat@gmail.com

Peter¹, Felisia¹, Joshua Ashley¹, Tonam¹

¹SMF Saraf RS Methodist Medan

ABSTRAK

Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab disabilitas ketiga di seluruh dunia. Sekitar 85-90% kasus stroke merupakan stroke iskemik. Stroke iskemik ditandai dengan berkurangnya aliran darah serebral yang berdampak pada kurangnya penghantaran oksigen dan glukosa menuju otak sehingga menyebabkan kematian sel saraf. Awitan pemberian terapi merupakan hal yang sangat penting. Kecepatan kerusakan jaringan, penanganan neurovaskular, keterbatasan akses trombolisis dengan *recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)*, intervensi antikoagulan dan antiplatelet, dan neuroproteksi secara keseluruhan mempengaruhi keberhasilan terapi. Suplementasi vitamin B terbukti mengurangi risiko stroke dan meningkatkan perbaikan klinis pada pasien stroke.

Kata Kunci : pencegahan stroke, penyembuhan pascastroke, vitamin B

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide. Approximately 85-90% of stroke are ischemic. Ischemic stroke is characterized by a reduction in cerebral blood flow resulting in poor glucose and oxygen delivery to the brain, leading to neuronal cell death. Time until treatment is critical. Rapid injury progression, neurovascular management, limitation to the access of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for thrombolysis, anticoagulation and antiplatelet intervention, and neuroprotection all affect outcome. Supplementation with vitamin B have been proved to reduce the risk of stroke and improve post-stroke recovery.

Keywords : Post-stroke recovery, Prevention of stroke, Vitamin B

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab disabilitas ketiga di seluruh dunia ⁽¹⁾. Diperkirakan stroke bertanggung jawab terhadap 9,5% dari seluruh kematian dan 5,1 juta dari 16,7 juta kematian pada penyakit serebrovaskular ⁽²⁾. Menurut hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia mengalami peningkatan dari 7% menjadi 10,9% dalam dalam 5 tahun terakhir ⁽³⁾.

Sekitar 85-90% stroke merupakan stroke iskemik yang sebagian besar bersifat tromboemboli ⁽⁴⁾. Stroke iskemik ditandai dengan berkurangnya aliran darah serebral yang berdampak pada kurangnya penghantaran oksigen dan glukosa menuju otak sehingga menyebabkan kematian sel saraf ⁽⁵⁾. *Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)* merupakan terapi pilihan pada stroke iskemik akut yang dapat diberikan sampai 4,5 jam setelah awitan pada stroke iskemik. Namun demikian, sangat sedikit pasien dengan stroke iskemik

akut mendapatkan terapi ini. Selain itu, sebagian pasien dengan stroke iskemik yang mendapatkan terapi *rtPA* dapat tertolong tetapi mengalami disabilitas jangka panjang ⁽⁶⁾. Awitan pemberian terapi merupakan hal yang sangat penting. Kecepatan kerusakan jaringan, penanganan neurovaskular yang tepat, keterbatasan akses trombolisis dengan *recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)*, intervensi antikoagulan dan antiplatelet, dan neuroproteksi secara keseluruhan mempengaruhi keberhasilan terapi ⁽⁷⁾.

Sebagian besar pasien stroke tidak pernah mengalami pemulihan fungsi secara sempurna karena terapi stroke saat ini memiliki efektivitas yang sangat terbatas. Meskipun perbaikan fungsi secara total sangat langka terjadi, kemajuan di bidang neurobiologi telah membangun dasar sebagai era baru restorasi otak ⁽⁷⁾. Beberapa penelitian epidemiologis yang substansial menunjukkan bahwa peningkatan kadar homosistein total pada plasma merupakan faktor risiko umum untuk terjadinya stroke primer maupun stroke berulang ⁽⁴⁾. Suplementasi vitamin B (vitamin B12, B9, B6, B3, dan B2) terbukti mengurangi risiko stroke ^{(2), (4), (7), (9), (10)} dan meningkatkan perbaikan klinis pada pasien stroke ^{(4), (5), (9), (10)}.

Ulasan ini memberikan gambaran mengenai suplementasi vitamin B terhadap pencegahan terjadinya stroke dan pemulihan pascastroke.

Peran suplementasi vitamin B dalam mencegah stroke

Homosistein (Hcy) merupakan asam amino yang mengandung sulfur, berhubungan dengan metabolisme *methionine*, dan didegradasi melalui jalur remetilasi atau dikonversi melalui jalur trans-sulfurasi menjadi sistein ⁽⁸⁾. Konsentrasi Hcy yang tinggi merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya penyakit vaskular di antaranya *coronary artery disease*, stroke, aterosklerosis vaskular perifer dan tromboemboli pada arteri dan vena ⁽²⁾. Mekanisme yang terlibat pada penyakit vaskular dihubungkan dengan kadar Hcy tinggi tersebut antara lain sebagai berikut:

1. Menyebabkan aterogenesis dan trombogenesis melalui kerusakan endotel oleh stres oksidatif, mempengaruhi fungsi platelet dan agregasi, serta proses proliferasi otot polos vaskular sehingga terjadi kontraksi vaskular iregular dan abnormalitas koagulasi ⁽²⁾.
2. Hcy mengubah profil gen seperti *glutathione peroxidase* dan *superoxide dismutase* yang secara potensial meningkatkan efek sitotoksik penyebab kerusakan oksidatif ⁽²⁾.
3. Neurotoksisitas Hcy terjadi melalui stimulasi berlebih reseptor *N-methyl-D-aspartate* yang merupakan salah satu mekanisme kerusakan neuronal ⁽²⁾.
4. Meningkatkan *Nitrite Oxide Synthase* sehingga terjadi penurunan *endothelium-*

derived relaxation factor yang menyebabkan disfungsi sel endotel vaskular⁽⁹⁾.

5. Mengurangi elastisitas dinding arteri serta menyebabkan akumulasi kalsium dalam sel otot polos vaskular⁽⁹⁾.

Kadar Hcy yang tinggi merupakan prediktor terjadinya stroke berulang⁽⁷⁾. Semakin tinggi kadar Hcy maka kejadian infark berulang pada stroke semakin besar⁽¹⁰⁾. Pada populasi pasien stroke didapatkan terjadinya peningkatan Hcy sekitar 30-40%⁽⁹⁾. Risiko aterosklerosis meningkat pada serum Hcy $\geq 6,3$ mcmol/L⁽¹⁰⁾. Hcy total (tHcy) plasma $>10,2$ mcmol/L berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke sebanyak dua kali lipat sedangkan kadar tHcy >20 mcmol/L dihubungkan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke sembilan kali lipat⁽⁷⁾. Suplementasi vitamin B jangka panjang terbukti memperlambat progresi aterosklerosis karotis pada pasien dengan kadar Hcy >9 mcmol/L⁽¹⁰⁾.

Vitamin B12, B6, dan asam folat(B9) merupakan kofaktor esensial dalam regulasi Hcy pada sintesis *methionine*^{(2), (7), (9)}. Pada suatu meta-analisis pada 12 *Randomized Control Trials*, asam folat dengan dosis harian 0,5 sampai 5 mg memberikan efek serupa dalam penurunan kadar Hcy sebesar 25%, vitamin B12 dengan dosis 0,5 mg memberikan reduksi Hcy tambahan sekitar 7 %. Menurut penelitian Selhub dkk, asupan vitamin B yang rendah

menyebabkan terjadinya peningkatan kadar Hcy sebagai faktor risiko penyakit oklusi vaskular, stroke, dan trombosis pada iskemia otak⁽²⁾. Hal ini diperkuat oleh hasil analisis ulang penelitian *Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)* yang dilakukan oleh Spence. Pada penelitian tersebut didapatkan pemberian dosis tinggi kombinasi asam folat 2,5mg/hari, vitamin B6 25mg/hari, dan vitamin B12 400mcg/hari secara signifikan menurunkan terjadinya stroke, sindrom koroner, dan kematian sebesar sepertiga kali lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian kombinasi vitamin B dosis rendah (asam folat 20mcg/hari, vitamin B6 200mcg/ hari, dan vitamin B12 6mcg/hari)⁽⁷⁾. Penelitian lain yang juga memberikan hasil yang serupa yaitu *Heart Outcomes Pevention Evaluation 2 (HOPE2)*. Pada penelitian ini didapatkan reduksi signifikan kadar Hcy dengan pemberian 2,5mg asam folat, 50mg vitamin B6, dan 1mg vitamin B12 per hari dalam 5 tahun yang secara signifikan menurunkan insidens stroke pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular⁽¹⁰⁾.

Peran suplementasi vitamin B dalam pemulihan stroke

Beberapa jenis vitamin B yang berperan dalam pemulihan stroke adalah sebagai berikut:

Vitamin B12

Mecobalamin (*methyl*-vitamin B12) merupakan analog aktif vitamin B12⁽⁹⁾ yang berperan dalam regenerasi neuronal pada stroke⁽¹¹⁾. Mecobalamin merupakan bentuk tunggal dari vitamin B12 yang dapat menembus sawar darah otak tanpa mengalami perubahan biologis berarti⁽¹²⁾. Penggunaan mecobalamin secara sublingual sering diberikan dengan alasan bioavailabilitas yang tinggi⁽¹²⁾. Mecobalamin secara aktif meningkatkan proses metabolisme protease, lipid, dan jaringan saraf serta berperan dalam sintesis mielin lipid *lecithin* yang berperan dalam memperbaiki kerusakan sistem saraf pusat, metabolisme, dan transmisi jaringan saraf sehingga membantu dalam fungsi perbaikan setelah stroke iskemik⁽⁹⁾. Vitamin B12 juga mengatur *downregulation* dari *endoplasmic reticulum stress-related apoptosis signaling pathway* serta menstabilkan *microtubule* yang berperan dalam regenerasi akson. *Microtubule* juga terlibat dalam *injury induced glial response* dan *adaptive neuroplasticity* pada kerusakan neuron. Selain itu, B12 juga meningkatkan *Myelin Basic Protein (MBP)* yang berperan vital dalam proses mielinisasi dan mengatur pembentukan dan kepadatan mielin yang sempurna. Dengan demikian vitamin B12 berperan sebagai neuroprotektor yang meningkatkan kelangsungan hidup sel saraf⁽¹³⁾.

Pada penelitian Yuan dkk, (2018) didapatkan bahwa dengan pemberian mecobalamin oral 500mcg sebanyak 3 kali sehari sebagai tambahan terapi konvensional pada stroke iskemik, terjadi⁽⁹⁾:

1. Penurunan signifikan *hs-CRP (high-sensitivity C-reactive Protein)* setelah evaluasi
2. 4 minggu, 8 minggu, 3 bulan, dan 6 bulan ($p < 0,01$)⁽⁹⁾.
3. Berkurangnya plak arteri karotis secara signifikan melalui evaluasi *carotid intima-media thickness* dengan *ultrasound* setelah evaluasi 3 bulan dan 6 bulan ($p < 0,05$)⁽⁹⁾.
4. Perbaikan skor *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* ($p < 0,05$) dan *Barthel index (BI)* ($p < 0,05$)⁽⁹⁾

Salah satu faktor yang mempengaruhi pembentukan plak arteri karotis yaitu *hs-CRP*. Peningkatan inflamasi dalam tubuh menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Peningkatan ekspresi *monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)*, molekul adhesi sel endotel, dan sitokin proinflamasi dapat mengarah pada inflamasi vaskular, proliferasi *vascular smooth muscle cells (VSMCs)*, kerusakan sel endotel vaskular sehingga menyebabkan pembentukan plak. Sebagai tambahan *hs-CRP* dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, menginduksi sklerosis *VSMCs* untuk memperluas plak arteriosclerosis, dan menyebabkan pelepasan protease untuk

memecah jaringan trombus sehingga terjadi trombosis. Selanjutnya *hs-CRP* dapat menyebabkan trombosis dengan meningkatkan *endothelial cell-induced plasminogen inhibitor* dan merusak endotel arteri. Dengan demikian studi di atas menunjukkan bahwa pemberian mecabalamin pada pasien stroke iskemik dapat memperbaiki prognosis pasien⁽⁹⁾.

Vitamin B2 (Riboflavin)

Vitamin B2 selain berperan sebagai antioksidan yang melindungi jaringan otak dari stres oksidatif pada distress iskemik⁽⁵⁾, juga memperbaiki fungsi sensorimotor penting pada cedera otak melalui mekanisme penurunan signifikan astrosit reaktif dan mengurangi edema pada sel saraf⁽¹⁴⁾.

Vitamin B3 (Niasin)

Nicotinamide (NAM) merupakan derivat *nicotinic acid*. NAM berperan dalam suplementasi energi sel saraf serta mengurangi ukuran infark melalui mekanisme perbaikan pada mielinisasi pascastroke. NAM juga berperan meningkatkan jumlah ekspresi protein dasar mielin (MBP) yang merupakan penanda oligodendrosit dewasa dengan menginduksi lebih banyak perubahan prooligodendrosit menjadi oligodendrosit dewasa sehingga membantu proses mielinisasi pascastroke⁽⁶⁾.

Pada fase akut (kurang dari 7 hari setelah cedera otak), NAM mengurangi

apoptosis, mengurangi edema neuron, memperbaiki gangguan sawar darah otak, mengurangi jumlah astrosit yang teraktivasi, dan mengurangi ukuran lesi, sedangkan pada fase kronik (lebih dari 20 hari setelah cedera otak), NAM mengurangi jumlah astrosit yang teraktivasi dan mengurangi ukuran lesi⁽¹⁴⁾.

Efek kombinasi suplementasi vitamin B pada neuroplastisitas pascastroke

Iskemia menyebabkan gangguan signifikan pada jaringan saraf kompleks pada area yang terkena. Telah digambarkan secara luas dalam beberapa studi bahwa korteks serebri menunjukkan fenomena plastisitas otak spontan sebagai respons terhadap kerusakan⁽¹⁵⁾. Kata “plastisitas” berarti kelenturan. Dengan demikian dapat diartikan bahwa plastisitas otak merupakan kapasitas neuron dan sirkuit neuron dalam otak untuk berubah secara struktural maupun fungsional dalam respons terhadap apa yang dialami. Plastisitas neural dapat meliputi perubahan dalam efikasi kontak sinaps yang sudah ada, pembentukan kontak sinaps baru atau menghilangkan yang sudah ada, perubahan skala besar pada percabangan dendrit/akson, dan produksi/signal dari neuromodulator/neurohormon⁽¹⁶⁾.

Suplementasi asam folat, vitamin B12, riboflavin⁽⁵⁾, vitamin B3⁽⁶⁾, dan *choline*⁽⁵⁾ meningkatkan neuroplastisitas pascastroke melalui peningkatan ekspresi

Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) ⁽⁵⁾. *BDNF* merupakan protein endogen sebagai agen penanda utama plastisitas pada proses perkembangan otak dan otak dewasa ⁽⁵⁾, ⁽¹⁷⁾. Penelitian menunjukkan neuron yang memproduksi tambahan *BDNF* terlindungi dari apoptosis ⁽⁵⁾. Mekanisme *BDNF* sebagai agen neuroplastisitas adalah sebagai berikut:

1. Menurunkan ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)* dan molekul inflamasi ⁽⁵⁾.
2. Meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi ⁽⁵⁾.
3. Menghambat neurotoksisitas diinduksi glutamat pada neuron kortikal dengan berakumulasi di dendrit untuk mengaktifkan *tyrosin kinase receptor B (TrkB)*, sehingga melindungi neuron dari kematian sel eksitotoksik (kematian neuronal yang diinduksi stimulasi berlebih reseptor *NMDA (N-methyl-D-aspartate)*), sebagai hasil dari stroke ⁽⁵⁾.

Diet yang mengandung vitamin B dan *choline* juga memberikan efek protektif melalui peningkatan kadar *Growth Differentiation Factor 11 (GDF-11)* yang melindungi terhadap kerusakan endotel melalui efek anti-inflamasi yang berperan dalam pemulihan pascastroke ⁽⁵⁾.

Selain meningkatkan *BDNF*, kombinasi asam folat, vitamin B12, ribovlavin, dan *choline* juga efektif meningkatkan pemulihan fungsional pascastroke melalui pembatasan mekanisme

kematian sel yang bergantung pada p53 serta mengaktivasi mekanisme antioksidatif ⁽¹⁸⁾.

Sebagai tambahan, penelitian menunjukkan bahwa kombinasi vitamin B12 dan asam lemak omega-3 dapat meningkatkan *neurotrophin Nerve Growth Factor (NGF)* ⁽⁵⁾ yang mendukung kelangsungan hidup dan diferensiasi neuron, menurunkan degenerasi saraf, serta memicu regenerasi saraf ⁽¹⁹⁾. *NGF* sangat penting untuk kelangsungan hidup dan pemeliharaan sel-sel neuron setelah iskemia serebral ⁽¹⁹⁾.

KESIMPULAN

Suplementasi vitamin B12, B6, dan B9 ⁽²⁾, ⁽⁷⁾, ⁽⁹⁾ berperan dalam menurunkan kadar Hcy yang diketahui merupakan faktor risiko independen terjadinya stroke ⁽²⁾ dan merupakan prediktor terjadinya stroke berulang ⁽⁷⁾, ⁽¹⁰⁾. Pemberian vitamin B2, B3, B9, dan B12 ⁽⁵⁾ memberikan efek positif dalam perbaikan fungsi saraf pada pasien stroke dengan mengurangi sitokin proinflamasi (*hs-CRP*) ⁽⁹⁾, mengurangi kadar homosistein ⁽¹⁰⁾, memberikan efek antioksidan ⁽⁵⁾, serta meningkatkan ekspresi *BDNF* dan *NGF* yang mempengaruhi neuroplastisitas pada otak pascastroke ⁽⁵⁾. Dengan demikian vitamin B (vitamin B12, B9, B6, B3, dan B2) dapat mengurangi risiko terjadinya stroke primer ⁽²⁾ maupun berulang ⁽⁴⁾, ⁽⁷⁾, ⁽¹⁰⁾, serta meningkatkan perbaikan klinis pasien stroke ⁽⁴⁾.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Johnson W, Onuma O, Mayowa O, Sacdev S. Bulletin of the World Health Organization. [Online].; 2016 [cited 2020 September 11. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-181636/en/>.
- 2 Sanchez-Moreno C, Jimenez-Escrig A, Martin A. Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants. Nutrition Research Reviews. 2009; 22.
- 3 Indonesia KKR. Kesehatan Masyarakat. [Online]. Jakarta; 2018 [cited 2020 September 11. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/uploads/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf.
- 4 Wang L, Cui W, Nan G, Yu Y. Meta-analysis reveals protective effects of vitamin B on stroke patients. Translational Neuroscience. 2015; 6: p. 150-156.
- 5 Keerthi PJ, Jadavji NM. B-Vitamin and Choline Supplementation Changes the Ischemic Brain. Journal of Young Investigator. 2019 April; 36(4): p. 44-49.
- 6 Wang C, Zhang Y, Ding J, Zhao Z, Qian C, Luan Y, et al. Nicotinamide Administration Improves Remyelination after Stroke. Hindawi. 2017; 2017.
- 7 Kidd PM. Integrated Brain Restoration after Ischemic Stroke – Medical Management, Risk Factors, Nutrients ,and other Interventions for Managing Inflammation and Enhancing Brain Plasticity. Alternative Medicine Review. 2009; 14(1): p. 14-35.
- 8 Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20.
- 9 Yuan M, Wang B, Tan S. Methylcobalamin and early functional outcomes of ischemic stroke patients with H-type hypertension. REV ASSOC MED BRAS 2018. 2017 August 5; 64(5): p. 428-432.
- 10 Markiši T M, Pavlovi T AM, Pavlovi T DM. The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke. BioMed Research International. 2017.
- 1 Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neuroscience and Therapeutics. 2020; 26: p. 5-13.
- 2 JK G, Sana QS. Potential Benefits of Methylcobalamin: A Review. Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics. 2015 October 8; 3(3).
- 3 Wu F, Xu K, Zhang K, Xia L, Zhang M, Teng C, et al. Vitamin B12 Enhances Nerve Repair and Improves Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Inhibiting ER Stress-Induced Neuron Injury. Frontiers in Pharmacology. 2019 April 24; 10.
- 4 Haar CV, Peterson TC, Martens KM, Hoane MR. Vitamins and Nutrients as Primary Treatments in Experimental Brain Injury: Clinical Implications for Nutraceutical Therapies. Brain Res. 2016 June 1.
- 5 Alia C, Spalletti C, Lai S, Panarese A, Lamola G, Bertolucci F, et al. Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2017 March; 11(76).
- 6 Sale A, Berardi N, Maffei L. Environment and Brain Plasticity: Towards an Endogenous Pharmacotherapy. American Physiological Society. 2014; 94: p. 189-234.

1 Obermeyer JM, Ho E, Gracias A,
7 Shoichet MS. Influencing neuroplasticity
in stroke treatment with advanced
. biomaterials-based approaches.
biomaterials-based approaches. 2018.

1 Jadavji NM, Emmerson JT, MacFarlane
8 AJ, Willmore WG, Smith PD. B-vitamin
and choline supplementation increases
. neuroplasticity and recovery after stroke.
Neurobiology of Disease. 2017; 103: p.
89-100.

1 Widodo J, Asadul A, Wijaya A,
9 Lawrence G. Correlation between Nerve
Growth Factor (NGF) with Brain Derived
. Neurotropic Factor (BDNF) in Ischemic
Stroke Patient. Bali Medical Journal.
2016; 5(2): p. 10-13.