

## **EFEKTIVITAS TERAPI VITAMIN D DALAM MENGATASI NYERI KRONIK: LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI**

### *The Efficacy of Vitamin D Therapy on Chronic Pain: An Evidence Based Report*

**Muhammad Sobri Maulana**

Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

(Email: muhammadsobrimaulana31@gmail.com)

#### **ABSTRAK**

Nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal sudah menjadi masalah disabilitas mendunia dan sangat umum terjadi (4,2-13,3%) pada populasi umum. Sudah dinyatakan bahwa defisiensi vitamin D sangat sering terjadi dan prevalensinya mencapai 25-50% di antara populasi umum. Hasil penelitian yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal sudah banyak dilakukan namun hasilnya masih kontroversial. Pencarian literatur dilakukan dengan memanfaatkan beberapa *database* pada tanggal 27-28 Januari 2018. Kata kunci yang digunakan adalah "Vitamin D", "Efficacy", "Pain". Jumlah artikel yang diperoleh dari hasil pencarian adalah 130 artikel. Dari artikel ini diterapkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan telaah untuk melihat kesamaan artikel antar *database*, ketersediaan naskah lengkap, serta relevansi dengan pertanyaan klinis hingga diperoleh satu artikel. Pasien dengan suplementasi vitamin D 1,38 kali lebih memungkinkan melaporkan perbaikan nyeri dibandingkan dengan plasebo. Pemberian vitamin D dapat bermanfaat pada nyeri nonspesifik kronik, terutama pada populasi dengan defisiensi 25-Hydroxyvitamin D.

**Kata kunci:** Defisiensi 25-hidroksi vitamin D, nyeri Kronik, vitamin D

#### **ABSTRACT**

*Chronic nonspecific musculoskeletal pain has become a worldwide disability problem and is very common (4,2-13,3%) in the general population. It has been stated that vitamin D deficiency is very common and its prevalence reaches 25-50% among the general population. The results of studies linking vitamin D deficiency with chronic nonspecific musculoskeletal pain have been carried out but the results are still controversial. Literature search is carried out by utilizing several databases on January 27-28, 2018. The keywords used are "Vitamin D", "Efficacy", "Pain". The number of articles obtained from the search results was 130 articles. This article applies inclusion and exclusion criteria. Then a study was conducted to identify the similarity of articles between databases, availability of complete manuscripts, and relevance to clinical questions until one article was obtained. Patients with vitamin D supplementation are 1,38 times more likely reporting pain improvement compared to placebo. Vitamin D supplementation can be beneficial in chronic nonspecific pain, especially in populations with 25-hydroxy vitamin D deficiency.*

**Keywords:** 25-Hydroxyvitamin D deficiency, chronic pain, vitamin D

#### **PENDAHULUAN**

Nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal sudah menjadi masalah disabilitas mendunia dan sangat umum terjadi (4,2-13,3%) pada populasi umum.<sup>1,2</sup> Nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal pada setiap orang berlainan bukan hanya dari sisi lokasi, namun dari sisi intensitas nyeri, lama nyeri, disabilitas, dan gangguan kualitas hidup.

Sudah dinyatakan bahwa defisiensi vitamin D sangat sering terjadi dan prevalensinya mencapai 25-50% diantara populasi umum.<sup>3,4</sup> Terdapat laporan bahwa salah satu gejala kekurangan vitamin D yang

cukup banyak dapat terjadi nyeri tulang dan otot, bahkan menyebabkan nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal berkaitan dengan gangguan muskuloskeletal, gangguan fungsi neuromuscular, infeksi, penyakit autoimun, gangguan psikiatrik, dan meningkatnya risiko kanker.<sup>5-9</sup>

Hasil penelitian yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan nyeri kronik nonspesifik muskuloskeletal sudah banyak dilakukan, namun hasilnya masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan tidak ada korelasi antara konsentrasi nyeri dan vitamin D, namun pada penelitian lain menunjukkan bahwa adanya peningkatan insiden nyeri kronis dengan konsentrasi vitamin D dengan dosis serum <20 ng/mL. Dengan laporan berbasis bukti ini, penulis hendak membandingkan efektivitas vitamin D untuk nyeri kronik pada beberapa penelitian.

Ilustrasi kasus dapat terlihat pada uraian sebagai berikut, yaitu pasien laki-laki berusia 24 tahun datang ke RSCM pada tanggal 24 Januari 2018 dengan keluhan nyeri kepala berulang sejak 6 tahun SMRS. Nyeri dikatakan terasa pada bagian kanan kepala, menyebar ke arah wajah, dan berlangsung selama 1-2 jam. Nyeri dikatakan membaik dengan obat penghilang nyeri. Pasien mengatakan telah mengunjungi banyak dokter dan rumah sakit dan menjalani pengobatan namun tidak ada perbaikan. Riwayat hipertensi, DM, dan penyakit kronik lainnya disangkal. Pasien juga mengatakan telah melakukan prosedur foto polos kepala, CT scan kepala, MRI, EEG, dan TCD atas anjuran dokter, namun dikatakan tidak ditemukan kelainan pada hasil pemeriksaan. Pasien adalah seorang wiraswasta di bidang IT yang menghabiskan waktunya di depan komputer 2 jam per hari dan mengaku sangat sibuk sehari-harinya. Saat ini pasien dirujuk dan menjalani pengobatan akupuntur berkala 3x/minggu. Pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya otot leher yang tegang. Tidak ditemukan kelainan pada organ tubuh lain.

Dari kasus tersebut timbul pertanyaan klinis yaitu pada pasien dengan nyeri kronik tidak spesifik, seberapa penting peran vitamin D, sehingga dilakukan analisis dengan formulasi PICO untuk mengetahui peran vitamin D pada perbaikan klinis/gejala nyeri.

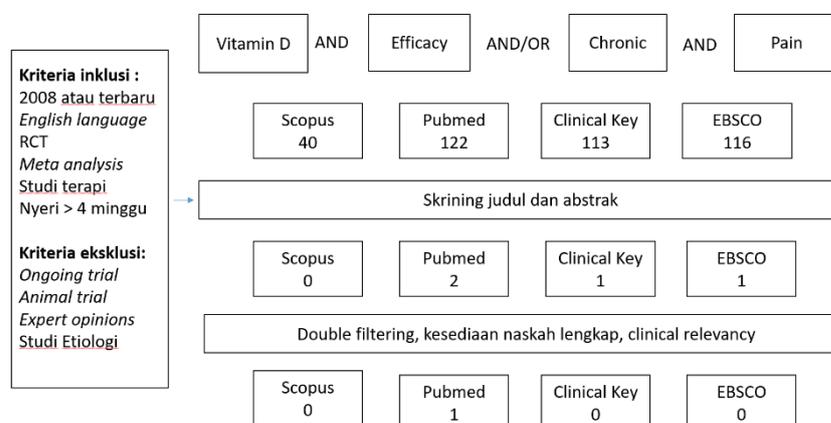
## **BAHAN DAN METODE**

Pencarian literatur dilakukan dengan memanfaatkan beberapa *database* pada tanggal 27-28 Januari 2018. *Database* yang digunakan adalah PubMed, EBSCO, Clinical Key, dan Scopus tahun 2018. Kata kunci yang digunakan adalah “Vitamin D”, “*Efficacy*”, “*Pain*”, beserta istilah terkait lainnya. Berikut ini merupakan strategi yang digunakan dalam pencarian artikel. Metode penelitian adalah berbasis pencarian literatur. Bentuk pertanyaan ditentukan dengan *Patients/Problem, Intervention, Comparison*, dan *Outcome* atau PICO.

**Tabel 1. Strategi Pencarian Artikel**

<i>Database</i>	<b>Kata Kunci</b>	<b>Temuan</b>	<b>Terpilih</b>
PubMed	Vitamin D	122	1
EBSCO	AND/OR	116	0
Clinical Key	Efficacy	113	0
Scopus	Pain	40	0

Jumlah artikel yang diperoleh dari hasil pencarian adalah 130 artikel. Dari artikel ini diterapkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah studi *clinical trial* yang membandingkan efek vitamin D terapi pada pasien dengan nyeri kronik nonspesifik dengan plasebo. Kriteria eksklusi adalah studi *clinical trial* pada hewan, *duplicated studies*, dan *expert opinion*. Kemudian dilakukan telaah untuk melihat kesamaan artikel antar *database*, ketersediaan naskah lengkap, serta relevansi dengan pertanyaan klinis hingga diperoleh 1 artikel.

**Gambar 1. Skema Seleksi Artikel**

## HASIL

Studi analisis yang dilakukan Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup> membandingkan 19 studi yang melibatkan kelompok dengan vitamin D (vitamin D2, vitamin D3) dan kelompok plasebo, dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan *follow up*  $\geq 4$  minggu. Plasebo yang dimaksud pada penelitian ini adalah plasebo yang berisi air atau tanpa vitamin D dalam bentuk pil dan suntikan. Untuk studi dengan lebih dari satu kelompok dengan terapi, data dari kelompok suplementasi vitamin D yang lebih tinggi, atau data gabungan dipilih pada studi ini. Pada studi Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup>, PICO yang digunakan sudah cukup jelas namun tidak dituliskan secara sederhana, membuat penulis harus menelusuri naskah secara keseluruhan. Pasien pada penelitian ini yaitu kelompok yang melaporkan nyeri, dengan umur peserta  $\geq 18$  tahun. *Intervention* pada penelitian ini adalah pemberian vitamin D secara oral (Vitamin D2) dan IM (Vitamin D3). *Comparison* pada penelitian ini adalah plasebo; yaitu kelompok yang pernah melaporkan nyeri sebelumnya dengan pemberian vitamin D. Studi dengan kointervensi (selain kalsium) hanya ada kelompok *treatment* dieksklusi. Adapun *outcome* yang dinilai adalah angka perbaikan nyeri.

Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup> mencari referensi relevan yang melibatkan *database* medis Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, dan Website Clinical Trial ([www.clinicaltrials.com](http://www.clinicaltrials.com)) dari setiap *database* sampai Oktober 2015, dan juga referensi dari setiap studi yang terpilih dan artikel *review* yang berhubungan untuk literatur relevan. Google Scholar juga dipakai untuk *grey literature*. Serta yang dibandingkan adalah efek vitamin D dengan plasebo pada pasien dengan mialgia, miopati, nyeri kepala, migrain, dan artritis. *Search terms* yang digunakan adalah vitamin D dan kata-kata kunci lain yang berhubungan dengan nyeri, secara spesifik adalah Vitamin D, Vitamin D2, Vitamin D3, *Cholecalciferol*, *Ergocalciferol*, *25-hydroxyvitamin D*, *25-hydroxycholecalciferol*, *Pain*, *Myalgia*, *Myopathy*, *Myalgic*, *Headache*, *Migraine*, dan *Arthritis*.

Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup> melakukan evaluasi resiko bias pada setiap studi dengan menggunakan *Cochrane Collaboration's tool*. Evaluasi dilakukan pada 7 domain: *random sequence generation*, *allocation concealment*, *blinding of participants and researcher*, *blinding of outcome assessment*, *incomplete outcome data*, *selective reporting*, dan bias lainnya. Dikatakan juga bahwa kata kunci diolah oleh 2 peneliti secara independen (ZW, ZM) untuk *appraisal* resiko bias pada setiap studi. Dua peneliti (ZW, RS) secara independen memilih publikasi yang berhubungan dengan membaca title, abstrak, dan artikel keseluruhan. Pemilihan artikel berdasarkan kriteria inklusi. Dikatakan bahwa apabila terdapat perbedaan pendapat diselesaikan dengan diskusi.

Idealnya hasil dari tiap studi yang diinklusi ialah homogen. Adapun jika tidak homogen *systematic review* harus melakukan estimasi apakah perbedaan tersebut signifikan dan menganalisis mengapa heterogenitas tersebut dapat muncul. Adapun pada studi oleh Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup> terdapat heterogenitas pada *primary outcome* ( $P < 0,00001$ ,  $I^2 = 88\%$ ) dan pada *secondary outcome* ( $P < 0,0001$ ,  $I^2 = 69\%$ ). Penyebab heterogenitas diperkirakan karena beberapa faktor limitasi seperti jarak waktu *follow up* yang besar, dari 2 bulan sampai 24 bulan, pada studi yang diinklusi dan metode pencarian. Selanjutnya, efek menguntungkan vitamin D mungkin memerlukan waktu, serta terdapat faktor perbedaan penggunaan skala nyeri pada tiap studi. Hal lain yang dapat mempengaruhi heterogenitas adalah salah satu studi mengenai suplementasi vitamin D tidak menyatakan adanya *double blind*, yang mungkin dapat mengurangi skala nyeri pada pasien dengan keluhan nyeri, walaupun pada studi lain memberikan hasil yang mirip pada peran vitamin D pada nyeri kronik. Peserta yang diinklusi sebagai plasebo dengan *trial* jangka panjang pada rumah sakit dan komunitas harus dilakukan untuk membuktikan penemuan-penemuan ini. Terdapat faktor studi dengan pemberian dosis rendah vitamin D juga dapat dipikirkan.

Hasil *pooled* studi dari studi ini telaah kritis mengenai nilai kepentingan dapat dilakukan dengan menghitung hasil *pooled* pada semua studi. Berikut merupakan hasil telaah kritis dari hasil yang didapat dari 5 studi yang menilai perbaikan nyeri. Hasil *pooled* studi menunjukkan efek yang tidak signifikan dari suplementasi vitamin D dibandingkan dengan grup plasebo (RR: 1.38, 95%CI: 0.93 to 2.05,  $P = 0.11$ ), tanpa heterogenitas ( $P = 0.30$ ,  $I^2 = 19\%$ ).

Studi yang ditelaah memiliki karakteristik yang mirip dengan pasien pada pendahuluan. Pasien adalah laki-laki berusia di atas 18 tahun dengan masalah nyeri kronik tidak spesifik. Pemberian vitamin D juga tidak melanggar norma dan nilai yang berlaku di Indonesia dan aksesnya tidak sulit, dari pelayanan primer sampai tersier dapat diberikan. Berikut digambarkan hasil telaah kritis dalam tabel.

**Tabel 2. Telaah Kritis Validitas Systematic Review Berdasarkan Kriteria Centre of Evidence-Based Medicine University of Oxford**

	PICO	Unuhikeline Of Missed Studies	Appropriate Inclusion Criteria	Of Validity Included Studies	Of Similarity Results	Forest Plot	Result	Levels Of Evidence
Zhenqiang Wu et al <sup>10</sup> (2016)	+	-	+	+	+	+	A	1A

+ disebutkan secara jelas dalam artikel; - tidak dilakukan; ? tidak disebutkan secara jelas; “Levels of evidence berdasarkan The Oxford Centre of Evidence-Based Medicine; A: Pasien dengan terapi suplementasi vitamin D memiliki resiko 1,38 kali lebih besar untuk melaporkan perbaikan nyeri.

**Tabel 3. Karakteristik Studi Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup>**

J	NG	T	JS	n	M	I	R	A	BP	B	O	S	
Brohult	Sweden	1973	Randomized double blind trial (double RCT)	49	52	100.000	calciferol setiap hari atau plasebo	?	?	?	?	?	+
Bjorkman	Finland	2008	Randomized double blind trial (double RCT)	170	84,5	400 IU	atau 200 IU vitamin D3 setiap hari atau plasebo	?	+	+	+	+	+
Warner	USA	2008	Randomized double blind trial (double RCT)	42	57,4	50.000 IU	vitamin D2 tiap minggu atau plasebo	+	+	+	+	?	+
Arvold	USA	2009	Randomized double blind trial (double RCT)	90	58,8	50.000 IU	vitamin D3 tiap minggu atau plasebo	+	+	+	+	+	+
Rastelli	USA	2011	Randomized double blind trial (double RCT)	57	61,5	50.000 IU	vitamin D2 selama 8 minggu lalu setiap bulan selama 4 bulan; atau 50.000 IU vitamin D2 tiap minggu selama 16 minggu lalu tiap bulan selama 2 bulan	+	+	+	+	+	+
Lasco	Italy	2012	Randomized double blind trial (double RCT)	40	26,7	300.000 IU	vitamin D3 selama 5 hari sebelum menstruasi selanjutnya atau plasebo	?	?	?	?	+	+

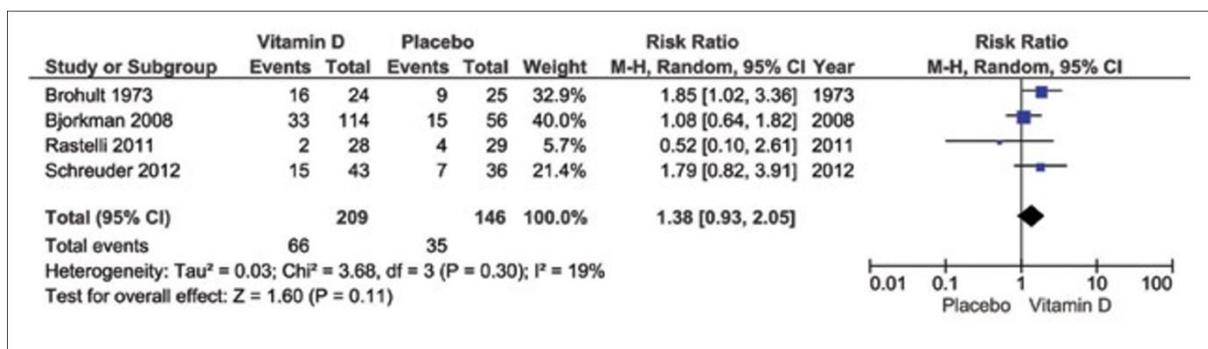
J	NG	T	JS	n	M	I	R	A	BP	BO	O	S
Sakalli	Turkey	2012	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	60	70,1	300.000 IU vitamin D intramuskular satu kali atau plasebo	+	?	?	?	?	+
Salesi	Iran	2012	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	98	50,0	50.000 vitamin D setiap minggu atau plasebo	?	+	+	+	?	+
Schreuder	Netherlands	2012	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	79	41,9	150.000 vitamin D3 pada baseline atau plasebo	+	+	+	+	+	+
Chlebowski	USA	2013	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	1911	62	400IU vitamin D3 atau plasebo	+	+	?	+	+	+
MacAlindon	USA	2013	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	146	62,4	2.000 IU vitamin D3 setiap hari atau plasebo	+	+	+	+	+	+
Sandoughi	Iran	2013	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	53	33,2	50.000 vitamin D3 tiap minggu atau plasebo	+	+	+	+	?	+
Sanghi	India	2013	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	103	53,1	60.000 vitamin D3 tiap hari selama 10 hari dilanjutkan dengan 60.000 IU satu atau dua kali tiap bulan atau plasebo	+	+	+	+	+	+
Abou-Raya	Egypt	2014	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	72	NA	2.000 vitamin D3 setiap hari atau plasebo	?	?	-	-	?	?
Hansen	USA	2014	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	22	58	50.000 vitamin D2 3 kali tiap minggu selama 4 minggu lalu 50.000 IU dua kali tiap bulan selama 11 bulan	+	+	?	+	+	+
Knutsen	Norway	2014	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	215	37,3	1.000 atau 400 IU vitamin D3 tiap hari atau plasebo	+	+	+	+	+	+
Wepner	Australia	2014	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	30	48,4	2.400 IU atau 1.200 IU vitamin D3 tiap hari atau plasebo	+	+	+	+	?	+
Gendelman	Israel	2015	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	74	57,1	4.000 IU vitamin D3 setiap hari atau plasebo	+	+	+	+	?	+
Mottaghi et al	Iran	2015	<i>Randomized double blind trial (double RCT)</i>	65	33,3	50.000 IU vitamin D setiap minggu atau plasebo	?	?	?	?	?	+

J= Judul atau pengarang, NG= Negara tempat penelitian, T= Tahun, JS= Jenis Studi, n= jumlah sampel, M= mean usia sampel, I= intervensi yang diberikan, R= *Random sequence generation*, A= *Allocation concealment*, BP= *Blinding of participant*, BO= *Blinding of outcome*, O= *incomplete outcome data*, S= *selective reporting*

Hasil dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 4. Hasil Akhir Studi Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup>**

Hasil akhir	Mean Difference	95% CI	I <sup>2</sup>	Nilai P
Efek dari suplementasi vitamin D pada perubahan skala nyeri dari baseline ke hasil <i>follow up</i> akhir.	-0,57	-1,00-0,15	88%	0,07
Efek dari suplementasi vitamin D pada rata-rata skala nyeri pada hasil <i>follow up</i>	0,06	-0,44-0,33	69%	0,78



**Gambar 2. Forest Plot of The Effects of Vitamin D Supplementation on The Number of Participants With Improvement In Pain Outcome**

**Tabel 5. Applicability dari Studi Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup>**

Zhenqiang Wu et al <sup>10</sup>	
Were the study patients similar to my patient?	Ya
Are the likely treatment benefits worth the harms and costs?	Ya

## PEMBAHASAN

Masalah nyeri kronik sudah menjadi salah satu masalah yang dapat sangat mengganggu kehidupan sehari-hari seseorang. Fisioterapi, obat penghilang nyeri, dan berbagai kegiatan relaksasi menjadi anjuran untuk pasien dengan masalah ini, terutama untuk pasien tanpa penemuan kelainan medis lainnya seperti gangguan organik dan anatomis. Penelitian yang menghubungkan defisiensi vitamin D dan nyeri kronik telah dilakukan di awal tahun 1973, namun saat itu belum ada bukti yang cukup kuat dan penelitian-penelitian lain yang mendukung. Berdasarkan artikel dari Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup>, mekanisme suplementasi vitamin D pada nyeri kronik sendiri masih belum diketahui dengan jelas, namun diprediksi

bahwa seseorang dengan defisiensi 25-hydroxycholecalciferol dan prevalensi nyeri kronik memiliki hubungan yang kuat.

Zhenqiang Wu et al<sup>10</sup> melakukan meta analisis pada tahun 2016 yang menggunakan 19 RCT dari tahun 1973 hingga tahun 2015 dari beberapa *database* yang relevan. Hasil *systemic review* dan meta analisisnya menyebutkan bahwa 8 studi suplementasi vitamin D memberikan hasil berkurangnya nyeri dibandingkan dengan plasebo. Pada 4 studi terpisah melaporkan perbaikan nyeri, walaupun tidak ada hasil yang signifikan yang terlihat, *point effect size* menunjukkan peserta pada grup suplementasi vitamin D lebih mungkin melaporkan perbaikan nyeri dibandingkan dengan grup plasebo. Tambahan selanjutnya, vitamin D tidak memiliki efek pada rata-rata akhir skala nyeri yang terekam pada *follow up*.

Pemberian suplementasi vitamin D pada pasien ini patut dicoba. Walaupun efek mungkin tidak signifikan, dapat dipertimbangkan harga dan kesediaan vitamin D di Indonesia yang tergolong tidak mahal. Dapat dipertimbangkan juga penggunaan vitamin untuk pasien ini yang merupakan pekerja wiraswasta yang tidak memiliki waktu untuk melakukan fisioterapi atau relaksasi.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telaah kritis yang dilakukan, hasil studi menunjukkan berkurangnya skala nyeri pada responden penelitian, dan perbaikan nyeri dengan suplementasi vitamin D. Hasil ini menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D mungkin memiliki peran dalam perbaikan skala nyeri.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease: a global perspective. *Clin Rheumatol*. 2006;25;778–81.
2. Mourão AF, Blyth FM, Branco JC. Generalised musculoskeletal pain syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24; 829–40.
3. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85; 752–7.
4. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;23(2);118–26.
5. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2007;26; 551–4.
6. Christakos S, DeLuca HF. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? *Endocrinology*. 2011;152; 2930–6.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87; 1080S–6S.
8. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanhaghjo A et al. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls. 2014.
9. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J*. 2001;33(1);19-24.
10. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016; Sep-Oct;19(7); 415-27.