

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D SERUM DENGAN INTENSITAS NYERI PADA NYERI KRONIK

ASSOCIATION BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVEL AND INTENSITY OF CHRONIC PAIN

Rahmi Ardhini,* Dani Rahmawati,* Dwi Pudjonarko,* Endang Kustiowati*

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency is a risk factor for chronic pain. Several studies linking vitamin D levels with chronic pain had varying results. Further study is needed to determine the relationship between vitamin D level and pain intensity in chronic non-cancer pain that had been treated using analgesics.

Aim: To determine the association between serum vitamin D levels and pain intensity in chronic non-cancer pain patients.

Methods: This cross-sectional study included 42 chronic non-cancer patients in Neurology outpatient clinic of Kariadi Hospital and General Hospital, Semarang during September-December 2014. Pain intensity was assessed using visual analogue scale (VAS) and serum vitamin D level was examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Data was analyzed using Chi-square, Fisher's, and logistic regression.

Results: Low vitamin D levels were found in 54.8 % subjects, with mean value 33.01 ± 15.223 ng/ml. There were 57.1 % subjects with moderate pain, with mean value of the Visual Analogue Scale (VAS) is 52.9 ± 18.826 mm. There was no association between serum vitamin D level and pain intensity. There was no association between gender, age, education, body mass index, depression, and anxiety with pain intensity in chronic non-cancer pain.

Discussion: There was no significant association between serum vitamin D levels and pain intensity in chronic non-cancer pain.

Keywords: Chronic non-cancer pain, pain intensity, serum vitamin D

ABSTRAK

Pendahuluan: Defisiensi vitamin D dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya nyeri kronik, dengan prevalensi 26 %. Vitamin D berperan dalam berbagai fungsi hemostasis tubuh, termasuk pada inflamasi, serta berperan terhadap jalur persepsi nyeri dan sensitivitas terhadap nyeri.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik yang telah diberikan terapi.

Metode: Penelitian dilakukan secara potong lintang pada pasien nyeri kronik non kanker di Poliklinik Neurologi RSUP Dr. Kariadi dan RSUD Kota Semarang bulan September-Desember 2014. Pengukuran intensitas nyeri menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) dan pemeriksaan kadar vitamin D dalam serum menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Data yang dianalisis menggunakan uji *Chi square*, Fisher, dan regresi logistik.

Hasil: Terdapat 42 subyek yang mayoritas (54,8 %) memiliki kadar vitamin D rendah, dengan rerata $33,01 \pm 15,223$ ng/ml serta 57,1 % subyek mengalami nyeri sedang dengan rerata nilai VAS $52,9 \pm 18,826$ mm. Kadar vitamin D serum tidak berhubungan dengan intensitas nyeri. Tidak terdapat hubungan antara faktor risiko jenis kelamin, usia, pendidikan, indeks massa tubuh, depresi, dan ansietas dengan intensitas nyeri.

Diskusi: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik non kanker.

Kata kunci: Intensitas nyeri, nyeri kronik, vitamin D

*Bagian Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Korespondensi: ardhini.rahmi@gmail.com

PENDAHULUAN

Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan yang sering, dengan prevalensi global sekitar 20 % pada orang dewasa.¹ Penelitian melaporkan bahwa prevalensi nyeri kronik pada negara maju sebesar 37,3 % dan 41,1 % pada negara berkembang. Rasio pria lebih banyak daripada wanita dengan prevalensi meningkat sesuai usia.^{2,3,4} Sekitar 17,9 % dari seluruh nyeri kronik merupakan nyeri neuropatik, dan 20 % merupakan nyeri kanker.^{5,6} Nyeri kronik merupakan suatu kondisi patologis yang kompleks dan melibatkan banyak sistem, baik sentral maupun perifer. Secara umum nyeri kronik terjadi akibat sensitisasi berkepanjangan pada sistem saraf yang memicu berbagai perubahan patologis pada sistem saraf tersebut, antara lain perubahan pada nosiseptor, perubahan biokimiawi pada neuron, dan perubahan pada neuron serta sel glia.^{6,7,8,9}

Nyeri kronik dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain usia, jenis kelamin, berat badan, pendidikan, dan psikologis seperti depresi dan ansietas.¹⁰ Penelitian prevalensi nyeri kronik di Eropa menunjukkan sebagian besar pasien masih mempunyai intensitas sedang sampai berat meskipun sebagian besar telah mendapatkan pengobatan anti nyeri.¹¹ Oleh karena itu perlu diketahui faktor risiko terjadinya nyeri kronik, salah satunya adalah defisiensi vitamin D, dengan prevalensi sekitar 26 %.^{12,13,14}

Vitamin D berperan dalam berbagai fungsi hemostasis tubuh, termasuk pada sistem neuromuskuloskeletal dalam metabolisme kalsium dan tulang, sebagai imunomodulator, antiinflamasi, dan neuroprotektor.^{15,16,17} Telah diketahui hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dan nyeri akibat pengaruh vitamin D terhadap jalur persepsi nyeri dan sensitivitas terhadap nyeri.^{18,19} Peran vitamin D pada nyeri adalah melalui reseptor vitamin D (RVD) yang terdapat pada sel-sel imun dan sel-sel otak, antara lain sel glia dan sel Schwann. Berdasarkan penelitian, vitamin D diyakini dapat menurunkan sintesis mediator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, dan TNF- α serta meningkatkan sekresi mediator antiinflamasi, seperti IL-4, IL-5, dan IL-10. Vitamin D juga dapat berperan sebagai neuroprotektor dalam melindungi struktur dan integritas neuron melalui sintesis NT (neurotrophin) dan *nerve growth factor* (NGF). Selain itu, vitamin D berperan dalam mengurangi influks kalsium berlebihan ke dalam neuron, sehingga mencegah terjadinya depolarisasi yang berkepanjangan dan toksisitas sel neuron.^{20,21}

Vitamin D merupakan terapi yang murah dan aman, dengan sedikit efek samping. Saat ini terdapat beberapa penelitian yang menghubungkan kadar vitamin D dengan nyeri kronik, menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan nyeri nosiseptik dan nyeri neuropatik kronik.^{13,14,22-24} Namun penelitian lain melaporkan bahwa tidak terdapat cukup bukti hubungan tersebut.^{18,24} Rendahnya kadar vitamin D juga dapat menjadi prediktor peningkatan sensitivitas terhadap nyeri pada pasien osteoarthritis.¹⁹ Oleh karena hasil-hasil yang masih kontroversial, maka dilakukan penelitian hubungan antara kadar vitamin D dengan intensitas nyeri pada nyeri kronik non kanker yang tidak mengalami perbaikan pascaterapi anti nyeri yang adekuat.

TUJUAN

Untuk mengetahui adanya hubungan kadar vitamin D serum dengan intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik, serta hubungan antara usia, jenis kelamin, berat badan, tingkat pendidikan, depresi, dan ansietas dengan intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional potong lintang terhadap pasien nyeri kronik yang berobat ke klinik rawat jalan Neurologi RSUP Dr. Kariadi, Semarang, dan RSUD Kota Semarang. Subyek diambil secara konsekutif pada bulan Oktober hingga Desember 2014. Kriteria nyeri kronik berdasarkan American Chronic Pain Association (ACPA) tahun 2012 adalah rasa nyeri yang terus menerus atau berulang, yang berlangsung melebihi durasi penyakit akut atau cedera lebih dari 3 bulan, meliputi semua jenis nyeri, dengan kriteria eksklusi adalah nyeri akibat kanker.²⁵ Subyek dilakukan anamnesis, pengisian kuesioner, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan kadar vitamin D serum. Serum subyek disimpan dalam suhu -80°C sampai dilakukan pemeriksaan kadar *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)D) serum dengan metode *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) di Laboratorium Klinik Pramita, Semarang. Kadar vitamin D dinyatakan rendah jika kurang dari normal (30 ng/ml).

Data primer diperoleh dari 11 kuesioner yang terdiri dari data demografi, indeks masa tubuh, jenis obat anti nyeri, serta jenis, onset, dan riwayat terapi nyeri. Usia dikelompokkan menjadi dewasa (18-45 tahun) dan tua (>45 tahun). Pendidikan subyek dikategorikan menjadi pendidikan dasar ≤ 9 tahun (SD/SMP) dan >9 tahun (SMA/Perguruan Tinggi (PT)). Indeks massa tubuh (IMT) diukur berdasarkan kriteria WHO tahun 1995, yaitu *underweight* (IMT $<18,50 \text{ kg/m}^2$), *normoweight* (IMT $18,50-24,99 \text{ kg/m}^2$), *overweight* (IMT $25-29,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas (IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Penilaian intensitas nyeri menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS). VAS terdiri dari garis sepanjang 100 mm yang dimulai dengan label “tanpa nyeri” dan diakhiri dengan “nyeri berat”. Pasien akan menandai pada garis yang mengindikasikan intensitas nyerinya, kemudian pemeriksa akan mengukur panjang garis dan menentukan intensitas nyerinyadibagi menjadi tidak nyeri (VAS 0–4 mm), nyeri ringan (VAS 5–44 mm), nyeri sedang (VAS 45–74 mm), dan nyeri berat (VAS 75–100 mm).²⁶ Kriteria depresidinilai berdasarkan Hamilton Depression Rating Scale (HRDS), dibagi menjadi tidak depresi (skor <10), depresi ringan (10–13), depresi sedang (14–17), dan depresi berat (>17). Kriteria ansietasdinilai menggunakan Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), dibagi menjadi ansietas ringan (skor <17), ansietas sedang (18–24), dan ansietas berat (25–30). Penggunaan terapi anti nyeri digolongkan menjadi pasien yang mendapat terapi sesuai jenis nyeri, yang meliputi golongan analgetik, obat anti-inflamasi nonsteroid (OAIN), golongan opioid, dan pasien yang mendapat terapi analgetik ajuvan yaitu golongan antidepresan dan antikonvulsan.

Analisis statistik menggunakan program SPSS for Windows versi 21. Tahap pertama dimulai dengan statistik deskriptif lalu analitik. Data dengan skala kategorik diuji dengan *Chi Square* dan Fisher. Analisis bivariat untuk menguji hubungan antar variabel. Analisis multivariat dengan uji logistik regresi multipel untuk mengetahui kontribusi variabel-variabel perancu. Nilai p dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Terdapat 42 subyek yang memenuhi kriteria penelitian yang didominasi oleh perempuan (71,4 %). Pada pemeriksaan nyeri didapatkan median onset nyeri sebesar 1,5 tahun (3 bulan-20 tahun).Tiga diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah nyeri punggung bawah (26,2 %), osteoarthritis genu (19 %), dan nyeri kepala tipe tegang (9,5 %). Sebanyak 21,4 % subyek mengalami depresi dan seluruhnya mengalami ansietas (Tabel 1). Mayoritas (54,8 %) subyek mempunyai kadar vitamin D yang rendah dengan nilai rerata kadar vitamin D serum keseluruhan $33 \pm 15,2 \text{ ng/ml}$ dan rerata subyek mengalami nyeri sedang (VAS $52,9 \pm 18,8 \text{ mm}$).

Tabel 1. Karakteristik Subyek (n=42)

Variabel	n (%)
Jenis kelamin	
• Laki-laki	12 (28,6)
• Perempuan	30 (71,4)
Usia	
• 18–45 tahun	13 (30,9)
• >45 tahun	29 (69,1)
Pendidikan	
• ≤9 tahun	18 (42,9)
• >9 tahun	24 (61,2)
Indeks Massa Tubuh	
• Normal	20 (47,6)
• <i>Overweight</i>	17 (40,5)
• Obesitas	5 (11,9)
Onset nyeri	
• 3 bulan–1 tahun	20 (47,6)
• >1-3 tahun	12 (28,3)
• >3-5 tahun	5 (11,9)
• >5 tahun	5 (11,9)
Diagnosis	
• Nyeri punggung bawah	11 (26,2)
• Osteoarthritis genu	8 (19)
• Nyeri kepala tipe tegang	4 (9,5)
• Lain-lain	19 (45,3)
Jenis Nyeri	
• Nosiseptik	22 (52,4)
• Neuropatik	1 (2,4)
• Campuran	19 (45,2)
Depresi	
Ya	9 (21,4)
• Ringan	4 (9,5)
• Sedang	3 (7,1)
• Berat	2 (4,8)
Tidak	33 (78,6)
Ansietas	
Ya	42 (100)
• Ringan	41 (97,6)
• Sedang	1 (2,4)
• Berat	0 (0)
Tidak	0 (0)
Terapi	
• Analgetik	32 (76,2)
• Analgetik ajuvan	1 (2,4)
• Analgetik + analgetik ajuvan	9 (21,4)
Kadar Vitamin D	
• Normal	19 (45,2)
• Rendah	23 (54,8)
Intensitas Nyeri	
• Ringan	7 (16,7)
• Sedang	24 (57,1)
• Berat	11 (26,2)

Pada Tabel 2 semua dibagi menjadi 2 kategori dan dilakukan uji bivariat, didapatkan bahwa nyeri sedang-berat lebih banyak dialami oleh perempuan (47,6 %) dan kelompok usia tua (52,4 %), dengan 69 % subyek mengalami ansietas ringan, 19 % subyek mengalami depresi, dan 38,1 % memiliki kadar vitamin D yang rendah. Tidak terdapat hubungan antara semua faktor dengan intensitas nyeri ($p>0,05$).

Tabel 2. Hubungan berbagai Faktor Risiko terhadap Intensitas Nyeri (n=42)

Variabel	Intensitas Nyeri				p
	Ringan (n=12)		Sedang-Berat (n=30)		
	n	%	n	%	
Jenis kelamin					
• Laki-laki	2	4,7	10	23,8	0,453*
• Perempuan	10	23,8	20	47,6	
Usia					
• Dewasa	5	11,9	8	19	0,463*
• Tua	7	16,6	22	52,4	
Pendidikan					
• SD/SMP	3	7,1	15	35,7	0,139**
• SMA/PT	9	21,4	15	35,7	
IMT					
• Normal	5	11,9	15	35,7	0,625**
• Tidak normal	7	16,6	15	35,7	
Depresi					
• Tidak	11	26,2	22	52,4	0,247*
• Ya	1	2,4	8	19	
Ansietas					
• Ringan	12	28,5	29	69	1,000*
• Sedang-berat	0	0	1	2,4	
Kadar Vit D					
• Normal	5	11,9	14	33,3	0,769**
• Rendah	7	16,6	16	38,1	

*Uji Fisher; **Uji *Chi square*; IMT: indeks massa tubuh

Pada analisis bivariat terdapat dua variabel yang memenuhi syarat uji multivariat, yaitu variabel pendidikan ($p=0,139$) dan depresi ($p=0,247$). Pada analisis multivariat (Tabel 3), didapatkan bahwa variabel pendidikan merupakan variabel yang mempunyai pengaruh dominan terhadap intensitas nyeri ($p=0,148$; RO=0,333).

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Regresi Logistik (n=42)

Variabel	Intensitas Nyeri		P Bivariat	Multivariat	
	Ringan	Sedang-Berat		p	RO (IK 95 %)
	n = 12	n = 30			
Jenis Kelamin (perempuan)	10 (83,3 %)	20 (66,7 %)	0,453		
Usia (tua)	7 (58,3 %)	22 (73,3 %)	0,463	0,148	0,333 (0,075-1,479)
Pendidikan (SD/SMP)	3 (25 %)	15 (50 %)	0,139		
Indeks Massa Tubuh (tidak normal)	7 (58,3 %)	15 (50 %)	0,625		
Depresi (Ya)	1 (8,3 %)	8 (26,7 %)	0,247	0,318	3,147 (0,331-29,910)
Ansietas (Ya)	0 (0 %)	1 (3,3 %)	1,000		
Vitamin D (rendah)	7 (58,3 %)	16 (53,3 %)	0,769		

RO: rasio Odds; IK 95 %: interval kepercayaan 95 %

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 42 subyek yang mayoritas perempuan (71,4 %). Walaupun tidak bermakna, tampak bahwa perempuan lebih banyak yang mengalami nyeri sedang-berat dari pada laki-laki (47,6 % vs 23,8 %). Hal ini mendekati penelitian sebelumnya bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan intensitas nyeri.²⁷⁻³⁰ Kondisi tersebut disebabkan oleh banyak faktor antara lain faktor hormonal dan kondisi psikologis yang akan menimbulkan perubahan neurokimiawi pada susunan saraf sehingga dapat meningkatkan persepsi nyeri dan rendahnya ambang nyeri pada wanita.^{27,30} Ketidakbermaknaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat diakibatkan oleh distribusi sampel yang tidak seimbang antara laki-laki dan perempuan.

Pada penelitian ini didapatkan subyek dengan intensitas nyeri sedang-berat berdasarkan usia paling banyak adalah usia tua yaitu sebesar 52,4 %, walaupun tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa intensitas nyeri akan meningkat seiring bertambahnya usia.³¹⁻³³ Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan intensitas nyeri. Hubungan usia dengan nyeri terjadi akibat perubahan persepsi nyeri, mekanisme *coping* dan dukungan sosial. Berdasarkan literatur pada usia tua terjadi proses penurunan fungsi mekanisme modulasi nyeri sehingga peningkatan sensitivitas terhadap stimulus nyeri dan penurunan analgetik endogen sehingga menurunkan ambang nyeri.^{32,33}

Pada penelitian ini pendidikan tidak berhubungan dengan intensitas nyeri, berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa pendidikan mempunyai korelasi negatif dengan persepsi nyeri, yaitu semakin rendah pendidikan maka semakin tinggi intensitas nyeri yang dirasakan.^{29,34} Hal tersebut berhubungan dengan gangguan proses adaptasi dan strategi *coping*, yaitu konsekuensi masing-masing individu untuk menilai suatu keadaan. Interpretasi suatu individu terhadap nyeri dipengaruhi oleh kemampuan kognitif yang semakin meningkat sesuai tingkat pendidikan. Selain itu pendidikan rendah menyebabkan kurangnya pemahaman dan informasi tentang sistem kesehatan dan pengobatan penyakitnya.^{35,36} Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain distribusi pendidikan subyek penelitian yang tidak merata dan faktor budaya masyarakat dengan pendidikan rendah di Indonesia yang berbeda dengan di luar negeri.

Pada penelitian ini sebagian besar subyek mempunyai berat badan yang tidak ideal menurut indeks massa tubuh WHO, yaitu *overweight* dan obesitas. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa indeks massa tubuh mempunyai korelasi positif dengan intensitas nyeri, berbeda dengan penelitian ini.^{37,38} Berbagai literatur menyebutkan bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya nyeri kronik. Hal ini disebabkan oleh tekanan mekanik yang berlebihan akibat peningkatan beban pada sendi, penurunan aktivitas fisik, dan proses dekondisi. Selain itu faktor inflamasi juga berperan dalam timbulnya nyeri. Pada obesitas terjadi pengeluaran berbagai mediator inflamasi dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan normal, yang akan bekerja pada susunan saraf untuk menimbulkan nyeri.^{37,38} Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh pengukuran berat badan yang menggunakan indeks massa tubuh kurang spesifik untuk mendeteksi adanya obesitas sentral. Untuk mengetahui obesitas sentral dapat digunakan pengukuran *waist to hip ratio* (WHR).

Faktor psikologis yang diteliti pada penelitian ini adalah depresi dan ansietas, yaitu 21,4 % subyek mengalami depresi dan 100 % ansietas. Tidak adanya hubungan antara depresi dan ansietas dengan intensitas nyeri pada penelitian ini berbeda dengan laporan Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA), bahwa semakin tinggi skor intensitas nyeri kronik berhubungan dengan peningkatan derajat depresi.³⁹ Penelitian

tentang nyeri kronik di negara maju dan berkembang juga melaporkan bahwa terdapat hubungan antara nyeri dengan depresi dan ansietas.²

Hubungan antara nyeri dengan depresi dan ansietas dapat berupa hubungan timbal balik. Nyeri dapat menyebabkan depresi dan ansietas atau sebaliknya. Depresi dan ansietas dapat disebabkan oleh disabilitas yang ditimbulkan oleh nyeri sehingga menyebabkan terbatasnya aktivitas fisik dan sosial. Depresi dan ansietas yang terjadi pada penderita nyeri dapat menimbulkan nyeri yang menetap bahkan memburuk yang disebabkan oleh mekanisme patofisiologi seperti proses inflamasi, abnormalitas pada aksis hipofisis-pituitari-adrenal (HPA), dan perubahan reseptivitas neurotransmitter pada jalur nyeri desenden sistem saraf pusat.³⁹ Ketidaksesuaian hasil penelitian ini dengan literatur dan penelitian sebelumnya dapat disebabkan karena penelitian ini tidak memperhatikan faktor-faktor lain yang berhubungan dengan depresi dan ansietas seperti mekanisme *coping* dan sosiokultural subyek.

Walaupun tidak bermakna, sebagian besar (54,8 %) subyek penelitian ini mempunyai kadar vitamin D yang rendah dan 70 % di antaranya mengalami nyeri sedang-berat. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa terdapat kadar vitamin D yang rendah pada pasien nyeri nosiseptik dan nyeri neuropatik kronik.^{13,39,40} Rendahnya kadar vitamin D juga berhubungan dengan peningkatan sensitivitas terhadap nyeri pada pasien osteoarthritis.^{19,21,41,42} Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian yang melaporkan bahwa tidak terdapat bukti bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan nyeri kronik.^{18,24} Penelitian lainnya di Denmark melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara defisiensi vitamin D dengan intensitas nyeri.⁴²

Vitamin D dilaporkan dapat menurunkan sintesis mediator inflamasi dan meningkatkan sekresi mediator anti inflamasi. Perubahan status inflamasi pada nyeri yang terjadi pada orang dengan defisiensi vitamin D akan menyebabkan menetapnya rasa nyeri. Penelitian menggunakan tikus menemukan bahwa tikus dengan defisiensi vitamin D akan meningkatkan inervasi pada nosiseptor yang akan menyebabkan penurunan ambang nyeri.^{17,18,21} Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat disebabkan oleh distribusi subyek yang tidak homogen, pengukuran skala nyeri unidimensi dengan VAS yang sederhana, dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar vitamin D yang tidak kami teliti pada penelitian ini, antara lain jumlah asupan vitamin D, paparan sinar matahari, dan penyakit-penyakit yang mempengaruhi metabolisme vitamin D.

KESIMPULAN

Sebagian besar subyek (54,8 %) memiliki kadar vitamin D yang rendah. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D serum dan faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, usia, berat badan, tingkat pendidikan, depresi, dan ansietas dengan intensitas nyeri pada pasien nyeri kronik non kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Association for the Study of Pain and European Federation of IASP. Unrelieved pain is a major global healthcare problem [serial online]. 2012 [diunduh 19 Februari 2014]. Tersedia dari: <http://www.iasp-pain.org/>
2. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, dkk. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. 2008;9(10):883-91.
3. Bekkering GE, Bala MM, Reid K, Kellen E, Harker J, Riemsma R, dkk. Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. *Net J Med*. 2011;69(3):141-53.

4. Smith BH, Hopton JL, Chambers WA. Chronic pain in primary care. *Family Practice*. 1999;16:475-82.
5. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med*. 2009;10(5):918-29.
6. Jacobson L, Mariano AJ. General consideration of chronic pain. Dalam: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editor. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.hlm. 241-54.
7. Jay GW. *Chronic pain*. New York: Informa Healthcare; 2007.
8. Purba JS. *Patofisiologi dan penatalaksanaan nyeri*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2010.
9. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010;105(Suppl 1):i69-85.
10. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. Dalam: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editor. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.hlm. 310-28.
11. Breivik H, Collett B, Ventafridda, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
12. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Toensend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med*. 2008;9(8):979-84.
13. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlov P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scan J Prim Health Care*. 2010;28(3):166-71.
14. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Intl J Rheum Dis*. 2010;13(4):340-6.
15. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1137-42.
16. Albar Z. Vitamin D and inflammation. *Ind J of Rheum*. 2009;2:4-10.
17. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
18. Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain*. 2009;141:10-13.
19. Glover TL, Goodin BR, Horgas AL, Kindler LL, King CD, Sibille KT, dkk. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3926-35.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
21. Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron VA, Brachet P, Naveilhan P. 1,25 dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):742-6.
22. Kragstrup TW. Vitamin D supplementation for patients with chronic pain. *Scand J Prim Health Care*. 2011;29(1):4-5.
23. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci*. 2011;31(39):13728-38.
24. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):12-6.
25. Pain types & chronic pain classification. In: Feinberg S, Leong M, Bertagnolli A, Keller K, Pasero C, Fong A, et al. *American Chronic Pain Association. ACPA Resource Guide To Chronic Pain Medication & Treatment*. California: American Chronic Pain Association, Inc.; 2012: 8-9
26. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (VAS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(suppl 11):S240-52.

27. Gabyzon ME, Rozen N, Laufer Y. Gender differences in pain perception and functional ability in subjects with knee osteoarthritis. *ISRN Orthopedics*. 2012;2012.
28. Ng L, Perich D, Burnett A, Campbell A, O'Sullivan P. Self-reported prevalence, pain intensity and risk factors of low back pain in adolescent rowers. *J Sci Med Sport*. 2014;17(3):266-70.
29. BlancoHA, Rodriguez TA, Blanco AA, Biedma VL, Serrano DRR, Segura SGR, dkk. Influence of sociodemographic factors upon pain intensity in patients with temporomandibular joint disorders seen in the primary care setting. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):1034-41.
30. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):859-66.
31. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, Egan GF. Age-related difference in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *NeurobiolAging*. 2010;31(3):494-503.
32. Vieira EB, Garcia JB, Silva AA, Araujo RL, Jansen RC, Bertrand AL. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? *Cad Saude Publica*. 2012;28(8):1459-67.
33. Molton IR, Terrill AL. Overview of persistent pain in older adults. *Am Psychol*. 2014;69(2):197-207.
34. Kim HJ, Kim SC, Kang KT, Chang BS, Lee CK, Yeom JS. Influence of educational attainment on pain intensity and disability in patients with lumbar spinal stenosis: mediation effect of pain catastrophizing. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(10):E637-44.
35. Cano A, Mayo A, Ventimiglia M. Coping, pain severity, interference, and disability: the potential mediating and moderating roles of race and education. *J Pain*. 2006;7(7):459-68.
36. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology-where do lifestyle factors fit in? *Brit J Pain*. 2013;1-9.
37. Urquhart DM, Berry PB, Wluka AE, Strauss BJ, Wang Y, Proietto J, dkk. Increased fat mass is associated with high level of low back pain intensity and disability. *Spine (Phila Pa)*. 2011;36(16):1320-5.
38. McVinnie DS. Obesity and pain. *Brit J Pain*. 2013;7(4):163-70.
39. Gerrits MMJG, Vogelzangs N, van Oppen P, van Marwijk HWJ, van der Horst H, Penninx BWJH. Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2012;153(2):429-36.
40. Von Kanel R, Muller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med*. 2014;15(9):1609-18.
41. Yilmaz H, Bodur S, Karaca G. The association between vitamin D level and chronic pain and depression in premenopausal women. *Turk J Phys Med Rehab*. 2014;60(2):121-5.
42. Johansen JV, Manniche C, Kjaer P. Vitamin D levels appear to be normal in Danish patients attending secondary care for low back pain and a weak positive correlation between serum level vitamin D and Modic changes was demonstrated: a cross-sectional cohort study of consecutive patients with non-specific low back pain. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14:78.