

Review Article

Potensi Terapi Suplementasi Vitamin D dalam Proses Mielinisasi pada Model Cedera Saraf Tepi: Tinjauan Sistematis

Khoirul Fahri Arrijal¹, Muhammad Ihwan Narwanto², Yuli Hermansyah², Rosita Dewi², Azham Purwandhono²

1) Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Jember
2) Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Abstrak

Cedera saraf tepi merupakan kondisi medis yang serius yang memerlukan tindakan medis segera. Cedera ini dapat mengakibatkan kehilangan atau penurunan fungsi tubuh yang dapat menimbulkan kecacatan dan kerusakan fungsi saraf seumur hidup. Kejadian cedera saraf tepi dapat mengganggu kondisi perekonomian pasien karena pengobatannya mahal dan mengganggu kemampuan seseorang untuk bekerja secara normal sehingga mengganggu kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis apakah suplementasi vitamin D tersebut dapat memperbaiki mielinisasi saraf tepi. Sumber yang digunakan untuk membuat tinjauan sistematis ini diambil dari PubMed, ScienceDirect, Google Scholar dan pencarian manual dari sumber atau database lainnya yang telah ditetapkan peneliti dalam kerangka PICOS terlebih dahulu, menggunakan kata kunci yang telah dirumuskan. Hasil pencarian selanjutnya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diekstraksi dan disintesis. Simpulan penelitian ini adalah pemberian vitamin D3 meningkatkan perbaikan saraf pada model cedera saraf tepi.

Keywords : vitamin D, *animal model peripheral nerve injury*, mielinisasi

Correspondence : muhammadnarwanto@unej.ac.id

PENDAHULUAN

Cedera saraf tepi merupakan kondisi serius yang memerlukan perhatian medis segera. Cedera ini mengakibatkan hilangnya atau keterbatasan fungsi fisik dan dapat menyebabkan kecacatan seumur hidup. Teknik rekonstruksi saraf tepi sudah sangat maju, namun pada akhirnya tidak akan mencapai tingkat fungsi saraf seperti sebelumnya (Lypert, 2011). Dampak negatif dari kejadian cedera saraf tepi dapat mengganggu kemampuan seseorang untuk bekerja secara normal. Kerusakan saraf yang diakibatkannya seringkali menyebabkan kualitas hidup pasien akan menjadi sangat

terganggu. Cedera saraf tepi seringkali menyebabkan kerusakan fungsi saraf seumur hidup (Najoan dkk, 2021).

Penelitian tentang terapi suplementasi pada kerusakan saraf perifer antara lain pemberian adjuvan vitamin B 12 yang terbukti meningkatkan mielinisasi saraf, mempercepat regenerasi saraf dan meningkatkan kecepatan konduksi saraf. Selain vitamin B12, pemberian vitamin E juga dapat meningkatkan fungsi motorik saraf, mengurangi atrofi otot, meningkatkan kecepatan konduksi saraf dan regenerasi saraf. Beberapa jenis obat adjuvan serta alternatif terapi lainnya seperti vitamin D masih dalam tahap penelitian pada hewan coba untuk memperoleh efektivitas dan keamanan dalam penggunaannya (Choi dkk., 2022). Penelitian lain yang dilakukan oleh Yunus dkk., 2012 juga menunjukkan potensi efektivitas vitamin D sebagai agen neuroprotektif. Secara *in vitro* vitamin D berperan sebagai agen pereduksi produksi nitrit dan perangsang produksi *c-glutamyl transpeptidase*. Selain itu data penelitian yang ada juga menunjukkan pemberian vitamin D secara *in vivo* dapat merangsang ekspresi gen yang berperan dalam proses aksogenesis dan mielinisasi (Yunus dkk., 2012). Manfaat lain yang dimiliki oleh vitamin D adalah pada proses penurunan kaskade inflamasi yang berpengaruh pada kerentanan dan keparahan derajat infeksi baik karena virus maupun bakteri (Rastogi dkk., 2020).

Meskipun demikian, terdapat beberapa penelitian yang hasilnya berseberangan. Penelitian Chabas dkk., 2008 membuktikan bahwa pemulihan fungsional paralel dengan perlukaan saraf peroneal yang diberikan vitamin D belum ada perbedaan yang signifikan (Chabas dkk., 2008). Penelitian Abushukur & Knackstedt di tahun 2022 terkait cedera saraf perifer yang diberikan intervensi suplementasi vitamin D, yang ternyata masih belum terbukti efektif dalam optimalisasi kesembuhan cedera saraf perifer (Abushukur & Knackstedt, 2022). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis artikel secara sistematis tentang terapi suplementasi vitamin D apakah dapat membuat perbaikan dan regenerasi saraf pada model cedera saraf tepi.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis tanpa meta analisis. Data penelitian yang didapat dari artikel internasional diidentifikasi menggunakan kriteria PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Studies*), dapat dilihat pada tabel 1. Yang kemudian data yang didapat dari penelusuran secara sistematis dikelompokkan dan ditampilkan menggunakan diagram *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Tabel 1. Kriteria PICOS

Kerangka	Keterangan
<i>Population</i>	<i>Animal model</i> cedera saraf tepi
<i>Intervention</i>	Terapi suplementasi vitamin D
<i>Comparison</i>	Kelompok kontrol/placebo
<i>Outcome</i>	Peningkatan fungsi saraf tepi yang ditandai oleh peningkatan mielinisasi ditandai dengan pembesaran diameter mielin saraf yang dilihat dari gambaran histologi melalui analisis G-ratio
<i>Study Design</i>	<i>Experimental studies in vivo</i>

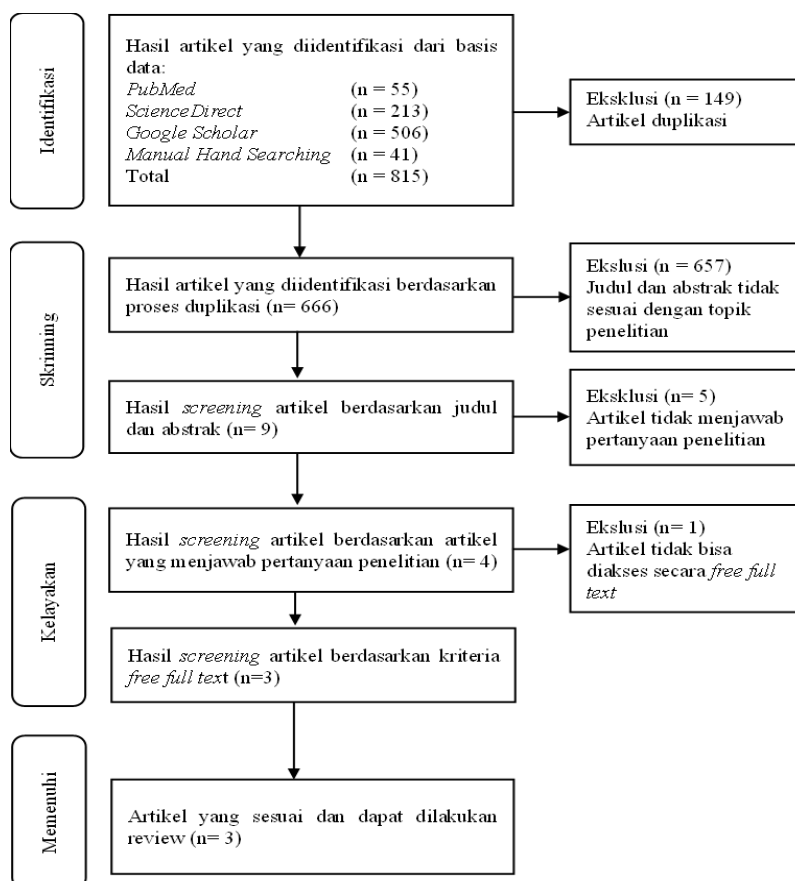
Pada penelitian tinjauan sistematis ini, peneliti menggunakan data sekunder dari jurnal nasional dan internasional yang dicari menggunakan mesin pencarian dari berbagai database yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar* dan *Manual hand searching from other sources/database*. Pemilihan artikel berdasarkan kriteria inklusi adalah studi membahas suplementasi vitamin D pada model cedera saraf tepi, menggunakan *animal experimental in vivo*, artikel dapat diakses secara *free full text* dan artikel penelitian yang sesuai dengan kata kunci artikel penelitian yang relevan. Kata kunci yang digunakan adalah "*Nerve Injuries*" OR "*Peripheral Nerve Injury*" OR "*Lower Motor Neuron Disease*" OR "*Remyelination*" OR "*Axogenesis*") AND ("*Vitamin D*" OR "*Ergocalciferols*" OR "*Cholecalciferols*" OR "*24,25-Dihydroxyvitamin D3*" OR "*24,25-Dihydroxycholecalciferol*" OR "*25 Hydroxyvitamin D2*" OR "*25-Hydroxyergocalciferol*". Kriteria eksklusi berupa artikel sistematis review dan meta analisis serta artikel penelitian yang tidak relevan atau tidak menjawab pertanyaan penelitian.

Peneliti melakukan penilaian kualitas artikel dan risiko bias menggunakan *The Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation* (SYRCLE) sebagai pendekatan metodologisnya untuk sintesis bukti dalam tinjauan sistematis. Interpretasi dari hasil penilaian digunakan untuk menilai apakah studi yang disaring mempunyai risiko bias rendah, *concern*, atau tinggi. *Review* kualitas dilakukan oleh 2 orang peneliti dan 1 supervisor.. Studi dengan risiko bias tinggi akan dieksklusikan dan studi dengan risiko bias rendah akan diinklusi.

HASIL

Proses pencarian dan identifikasi artikel dilakukan menggunakan dua metode yaitu *manual hand searching* dan *advance searching* pada beberapa basis data jurnal. *Database*

tersebut yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar* dan *manual hand searching*. Jumlah artikel yang didapat dengan metode *advance searching* sebanyak 815 artikel yang terakumulasi dari 55 artikel dari *PubMed*, 213 artikel dari *Science Direct* dan 506 artikel dari *Google Scholar*, serta 41 artikel didapatkan dari *manual hand searching*. Total dari hasil pencarian dalam *database* sebanyak 815 artikel selanjutnya dilakukan pengecekan duplikasi artikel menggunakan bantuan *platform online* berbasis web *Rayyan QCRI* dan didapatkan sejumlah 149 artikel duplikasi. Tahapan berikutnya berupa seleksi berdasarkan judul dan abstrak dengan mengeksklusi 657 artikel, karena judul dan abstrak tidak sesuai dengan topik penelitian dan didapatkan 9 artikel yang sesuai. Dilakukan *screening* artikel berdasarkan artikel yang menjawab pertanyaan penelitian dan didapatkan jumlah 4 artikel. Tahapan terakhir yaitu penilaian artikel yang dapat diakses secara *free full text* (diakses secara utuh dan gratis) didapatkan 3 artikel. Sehingga 3 artikel yang sesuai dengan topik penelitian akan digunakan sebagai bahan tinjauan sistematis.



Gambar 1. Flowchart PRISMA seleksi artikel

Mekanisme berikutnya yakni diteliti dan dianalisis menggunakan *The Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE)*. Kriteria penilaian SYRCLE menggunakan *SYRCLE's tool* yang diadaptasi dari *Cochrane Risk of Bias (RoB)*. Tiga

artikel yang sudah dilakukan *critical appraisal* menunjukkan hasil dengan risiko bias rendah, sehingga dapat diinklusionkan untuk dilanjutkan ke tahap selanjutnya yaitu melakukan review artikel.

Semua artikel merupakan studi eksperimental *in vivo*. Bahasa yang terpilih pada semua artikel adalah berbahasa Inggris dan berasal dari negara penelitian yang berbeda-beda. Negara tempat dilaksanakan penelitian bervariasi yaitu: Turki (satu artikel) dan Perancis (dua artikel). Tahun publikasi artikel yang digunakan yaitu sepuluh tahun terakhir mulai dari tahun 2013 hingga 2023. Sampel pada penelitian-penelitian tersebut adalah tikus Sprague Dawley jantan, kelinci jantan dan tikus Wistar betina. Adapun induksi vitamin D pada hewan coba secara per oral dan intraperitoneal. Hasil ekstraksi data dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil ekstraksi data

Penulis, Tahun	Sample Saraf	Jenis Sampel	Dosis, Rute Pemberian	Temuan Penelitian
Chabas dkk (2013)	Saraf Peroneal	Tikus Sprague Dawley Jantan, Usia: 8 minggu, Berat: 250-300 gram	Dosis rendah: Vitamin D3 100 IU/kg/hari dalam 500 µl pelarut dan dosis tinggi: Vitamin D3 500 IU/kg/hari dalam 500 µl pelarut Rute pemberian secara per oral	Mielinisasi (alat ukur: <i>G-ratio</i> **) <i>Proximal area</i> : Kontrol positif: 0,584±0,009 Kelompok D3-500: 0,604±0,24 Kontrol negatif: 0,656±0,016 p<0,05 <i>Distal area</i> : Kontrol positif: 0,584±0,009 Kelompok D3-500: 0,639±0,01 Kontrol negatif: 0,708±0,015 p<0,01
Erdem dkk (2023)	Saraf Sciatic	Tikus Wistar Betina dengan berat 200-250 gram	Vitamin D3 500 IU/kg/hari Rute pemberian secara intraperitoneal	Evaluasi kualitatif dari hasil mikroskop elektron: Pada kelompok kontrol positif tidak terdapat deformasi mielin. Pada kelompok vincristine terdapat debris dan kompartemen mielin serta tampak proses remielinisasi sangat tipis.

Pada kelompok kontrol negatif vincristine dan vehicle terdapat infiltrasi sel radang (makrofag). Pada kelompok vitamin D3 terdapat proses remielinisasi tebal.

Montava dkk (2015)	Saraf Facialis	Kelinci putih New Zealand Jantan usia 8 minggu dengan berat badan 2500-3500 gram	Dosis Vitamin D3 200 IU/kg/hari Rute pemberian secara per oral
--------------------	----------------	--	---

Mielinisasi

Diameter selaput mielin mengalami penurunan pada saraf fasialis yang rusak, baik pada kelompok vitamin D ($p=0,001$) maupun pada kelompok kontrol ($p=0,008$) jika dibandingkan dengan sisi kontralateralnya yang tidak mengalami kerusakan.

G-ratio** mengalami peningkatan pada saraf fasialis yang rusak, jika dibandingkan dengan yang tidak mengalami kerusakan ($p=0,013$) dan jika dibandingkan dengan saraf yang mengalami kerusakan pada kelompok pemberian vitamin D ($p=0,010$).

G-ratio tidak berbeda signifikan antara saraf fasialis yang rusak di kelompok pemberian vitamin D jika dibandingkan dengan saraf fasialis yang tidak rusak di kelompok kontrol ($p=0,413$).

*Outcome histologis jumlah akson, diameter akson dan mielinisasi tidak diteliti pada kelompok Vitamin D2

**G-ratio adalah perbandingan diameter akson dengan jumlah diameter akson dan tebal mielin (Arrijal, Khoirul, 2023.)

PEMBAHASAN

Terdapat tiga penelitian menggunakan model hewan coba yang berbeda dengan model cedera saraf tepi kemudian diberi suplementasi vitamin D3 yang bertujuan pada

perbaikan mielinisasi. Vitamin D diketahui berperan dalam proses peningkatan pertumbuhan saraf (Brown dkk., 2003) yang selaras dengan penelitian Chabas (2013), Erdem (2023) dan Montava (2015). Pemberian vitamin D mengakibatkan peningkatan panjang dan diameter akson bertanggung jawab atas peningkatan mielinisasi yang diamati pada penelitian hewan model coba cedera saraf tepi bahwa vitamin D terlibat dalam pengaturan gen mielinisasi. *Periaxin* (Prx) diperlukan untuk pemeliharaan saraf tepi (Marchesi dkk., 2010). *Tspan-2* berperan pada tahap awal diferensiasi terminal oligodendrosit menjadi glia pembentuk mielin dan dapat menstabilkan selubung yang matang (Terada dkk., 2002). Osteopontin (*Spp1*) merupakan sitokin yang diatur oleh vitamin D berhubungan dengan osifikasi, peradangan, terapi kanker dan kematian sel. Dalam penelitian menggunakan hewan model kerusakan saraf tepi yang diinduksi toksin, *Spp1* meningkatkan mielin dan diekspresikan selama perbaikan mielin (Selvaraju dkk., 2004).

Vitamin D juga sebagai salah satu neutropik yang bermanfaat untuk kesehatan sistem saraf, dijelaskan pada penelitian Brown dkk., 2003 pada kultur sel hipokampus diberikannya vitamin D dapat merangsang ekspresi neurotropin dan meningkatkan pertumbuhan dendrit (Brown dkk., 2003). Dalam beberapa kasus, stimulasi produksi neurotropin oleh vitamin D berkorelasi dengan efek neuroprotektif. Vitamin D mungkin memediasi efek neuroprotektifnya dengan menginduksi sintesis protein pengikat Ca^{2+} , seperti parvalbumin (Garcion dkk., 2002).

Pada penelitian Chabas (2013) dan Montava (2015) yang memberikan penilaian mielinisasi melalui hasil G-ratio berdasarkan perbandingan diameter akson dengan jumlah diameter akson dan tebal mielin dengan hasil yang signifikan. Peningkatan mielinisasi pada jaringan saraf perifer yang diberi vitamin D, karena vitamin D terbukti memainkan peran penting dalam mielinisasi pada saraf perifer (Zhao dkk., 2008; Erdem dkk., 2019).

Peran vitamin D pada mielinisasi yaitu merangsang *Vitamin D Receptors* (VDR) pada oligodendrosit dan sel Schwann dikarenakan merangsang transkrip yang mengkode VDR dan *Nerve Growth Factor* (Baas dkk., 2000). Ekspresi gen neutropin sebagai mielinisasi saraf tepi terjadi ketika struktural neuron mengalami inflamasi dan diberikan suplementasi vitamin D yang melibatkan transkrip gen *Cdw92*, *Spp1*, *Kras*, *Rtn4rl2*, *Trim2*, *Metrn*, *Myc*, *Ppp3cb*, *Tspan2*, dan *Vegfa*. Beberapa gen tersebut berperan dalam perbaikan saraf, pemanjangan neurit, pertumbuhan akson dan selubung mielin dan mempercepat konduksi saraf (Wang dkk., 2005).

Keterbatas Penelitian

Perlu dilakukan meta analisis untuk meningkatkan hasil penelitian pada penelitian uji klinis jika tidak ada.

KESIMPULAN

Simpulan penelitian ini adalah pemberian vitamin D3 dengan dosis 200 dan 500 IU/kg/hari secara per oral atau intraperitoneal meningkatkan perbaikan saraf pada model cedera saraf tepi. Perbaikan saraf perifer pada model cedera saraf tepi oleh karena vitamin D3 ditunjukkan dengan adanya peningkatan ketebalan mielin (mielinisasi). Perbaikan proses mielinisasi tersebut ditunjukkan dengan adanya penurunan G-ratio.

DAFTAR PUSTAKA

- Abushukur, Y., & Knackstedt, R. 2022. The Impact of Supplements on Recovery After Peripheral Nerve Injury: A Review of the Literature. *Cureus*.
- Arya Nugraha, D., Auliya Hamidah, N., & Dwi Rachmawati, N. (n.d.). 2021. *Electrical Stimulation dan Passive Exercise Efektif dalam Meningkatkan Kekuatan Otot Pasien Lesi Nervus Radialis*. Physiotherapy Health Science.
- Baas D, Prufer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, dkk. 2000. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia* 31: 59–68.
- Chabas, J. F., Alluin, O., Rao, G., Garcia, S., Lavaut, M. N., Risso, J. J., Legre, R., Magalon, G., Khrestchatsky, M., Marqueste, T., Decherchi, P., & Feron, F. 2008. Vitamin D2 potentiates axon regeneration. *Journal of Neurotrauma*, 25(10), 1247–1256. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0593>
- Chabas J-F, Stephan D, Marqueste T, Garcia S, Lavaut M-N, dkk. 2013. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLoS ONE* 8(5): e65034.
- Choi, S.Y.; Kim, J.M.; Jung, J.; Park, D.C.; Yoo, M.C.; Kim, S.S.; Kim, S.H.; Yeo, S.G. 2022. Review of Drug Therapy for Peripheral Facial Nerve Regeneration That Can Be Used in Actual Clinical Practice. *Biomedicines*.
- Erdem, H., Sarıkcıoğlu, L., Boyan, N., Savaş, K., Yaras, N., & Oguz, O. 2023. Vitamin D3 Promotes Structural and Functional Recovery After Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Rats: An Experimental Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.34979>
- Fernandes de Abreu, D. A., Eyles, D., & Féron, F. 2009. Vitamin D, a neuroimmunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 34(SUPPL. 1).

- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F., & Wion, D. 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 13(3), 100–105.
- Lynn Lypert. 2011. *Clinical Kinesiology and Anatomy* 5th Ed, F. A. Davis Company.
- Montava M, Garcia S, Mancini J, Jammes Y, Courageot J, Lavieille JP, Feron F. 2015. Vitamin D3 potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 272(10):2815-23.
- Rastogi, A., A. Bhansali, N. Khare, V. Suri, N. Yaddanapudi, N. Sachdeva, G. D. Puri, dan P. Malhotra. 2020. Short term, high-dose vitamin D supplementation for Covid-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (shade study). *Postgraduate Medical Journal*. 10(1):1–4.
- Selvaraju R, Bernasconi L, Losberger C, Graber P, Kadi L, dkk. 2004. Osteopontin is upregulated during in vivo demyelination and remyelination and enhances myelin formation in vitro. *Mol Cell Neurosci* 25: 707–721.
- R. Najoran dkk., 2021. *Rehabilitasi Medik Cedera Saraf Tepi Pada Tangan Pasca Repair*. Jurnal Medik Dan Rehabilitasi, Vol. 3 No. 3.
- Terada N, BaracsKay K, Kinter M, Melrose S, Brophy PJ, dkk. 2002. The tetraspanin protein, CD9, is expressed by progenitor cells committed to oligodendrogenesis and is linked to beta1 integrin, CD81, and Tspan-2. *Glia* 40: 350–359.
- Yunus, J., Cahyani, D., Sari, R. 2012. Efek Neuroprotektif Vitamin D 3 terhadap Jumlah Sel Purkinje Cerebellum yang Diinduksi Etanol Neuroprotective Effect of Vitamin D3 on Number of Cerebellar Purkinje Cells Induced By Ethanol. *Mutiara Medika* (Vol. 12, Issue 2).
- Zhao C, Fancy SP, Ffrench-Constant C, Franklin RJ. 2008. Osteopontin is extensively expressed by macrophages following CNS demyelination but has a redundant role in remyelination. *Neurobiol Dis* 31: 209–217.