

---

## **Studi Meta-Analisis: Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dan Penyakit Parkinson**

### *The Association between Vitamin D Deficiency and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis*

**Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri<sup>1</sup>, Irfannuddin Irfannuddin<sup>1\*</sup>, Krisna Murti<sup>1</sup>,  
Yudianita Kesuma<sup>1</sup>, Noriyuki Koibuchi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi Integratif, Universitas Gunma, Japan

([irfan.md@unsri.ac.id](mailto:irfan.md@unsri.ac.id), Jalan Dokter Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kota Palembang,  
Sumatera Selatan 30114)

---

#### **ABSTRAK**

Latar Belakang: Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi kadar 25(OH)D pada pasien penyakit Parkinson. Namun, hasil penelitian ini tidak konsisten. Penelitian ini melakukan meta-analisis terhadap kadar 25(OH)D pada pasien dengan penyakit Parkinson. Metode: Database PubMed digunakan untuk melakukan pencarian literatur secara sistematis. Meta-analisis dilakukan dengan menggunakan model efek acak untuk menghitung perkiraan efek gabungan. Hasil: Tujuh belas artikel dimasukkan dalam penelitian ini. Meta-analisis mengungkapkan bahwa pasien dengan penyakit Parkinson memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Temuan dari artikel prospektif dan retrospektif sebagian besar konsisten. Kesimpulan: Besarnya respon nocebo dalam uji coba terkontrol acak yang dirancang paralel pada penyakit Parkinson sangat penting dan harus dipertimbangkan dalam interpretasi hasil keamanan dan dalam desain dan interpretasi uji klinis masa depan.

Kata kunci: *25(OH)D, penyakit Parkinson, meta-analysis*

---

#### **ABSTRACT**

*Background: Several studies have been conducted to evaluate 25(OH)D levels in patients with Parkinson's disease. However, the results of these studies are inconsistent. This study performed a meta-analysis of 25(OH)D status in patients with Parkinson's disease. Methods: The PubMed database was used to conduct a systematic literature search. The meta-analysis was performed using a random-effects model to calculate the combined effect estimates. Results: Seventeen articles were included in this study. The meta-analysis revealed that patients with Parkinson's disease had lower 25(OH)D levels compared to controls. Findings from prospective and retrospective articles are largely consistent. Conclusion: The magnitude of the nocebo response in a parallel designed randomized placebo trial in Parkinson's disease is very important and should be considered in the interpretation of the safety results and in the design and interpretation of future clinical trials.*

*Keywords: 25(OH)D, Parkinson's Disease, Meta-Analysis*

## **PENDAHULUAN**

Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang bersifat kronis, progresif, dan tidak dapat disembuhkan, sehingga menimbulkan dampak sosial yang signifikan (Sleeman et al., 2017). Prevalensi penyakit Parkinson meningkat dari tahun 1990 hingga 2019 dengan jumlah terbesar pasien penyakit Parkinson terlihat pada kelompok usia lebih dari 65 tahun, dan persentasenya meningkat pesat pada populasi usia lebih dari 80 tahun (Ou et al., 2021). Penelitian terkait untuk mengetahui mekanisme yang mendasari perkembangan penyakit Parkinson telah banyak dilakukan (Petersen, Bech, Christiansen, Schmedes, & Halling, 2014; van den Bos et al., 2013)

Bukti yang berkembang dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit Parkinson memiliki kadar 25-hidroksivitamin D / (25(OH)D) yang lebih rendah (Evatt et al., 2008). Jumlah 25(OH)D tidak hanya terlibat dalam kesehatan tulang, tetapi juga berperan dalam sistem non-rangka melalui reseptor vitamin D (Mohseni et al., 2017). Reseptor vitamin D dan enzim yang mengubah 25-hidroksivitamin D menjadi vitamin D aktif, ditemukan di seluruh otak (Eyles, Burne, & McGrath, 2013). Vitamin D berperan dalam perkembangan otak dan penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Parkinson, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami dengan baik (Zhao, Sun, Ji, & Shen, 2013). Telah dilaporkan juga bahwa fungsi motorik pasien dengan penyakit Parkinson meningkat secara signifikan akibat pemberian vitamin D (Pignolo et al., 2022; Wiryawan, 2023).

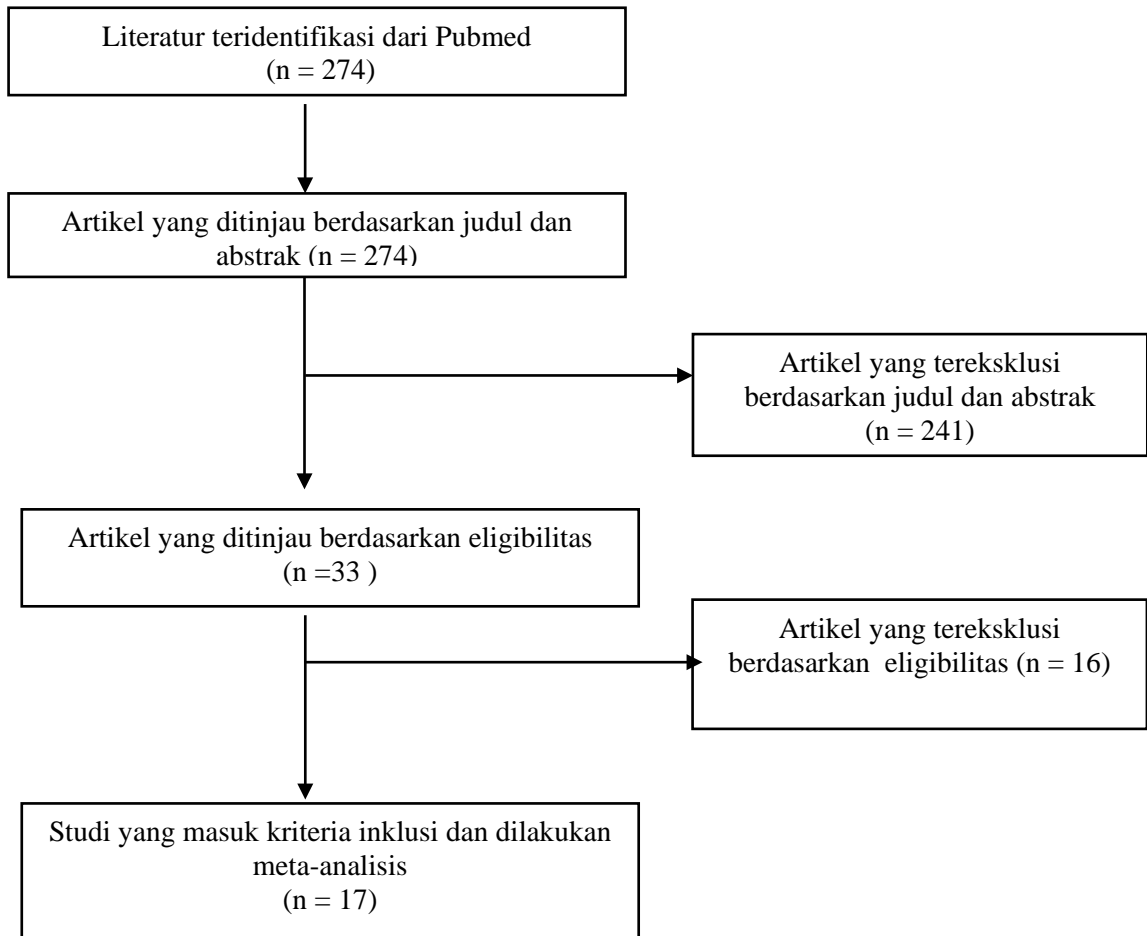
Vitamin D mampu menangkal radikal bebas dengan menurunkan peroksidasi lipid (Sepidarkish et al., 2019). Beberapa faktor pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan saraf, faktor neurotropik dan neurotrophin diproduksi oleh sel-sel otak sebagai hasil stimulasi vitamin D (Peitl et al., 2020). Karena sifat neutrofik dan neuroprotektifnya, vitamin D mungkin dapat meningkatkan pertumbuhan dan perlindungan sel saraf (Creed & Goldberg, 2018). Perkembangan gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson diasumsikan dapat ditunda oleh vitamin D (Sleeman et al., 2017).

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi kadar 25(OH)D pada pasien Parkinson. Namun, hasil penelitian ini tidak konsisten. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kuhn dkk, dilaporkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara defisiensi Vitamin D dan penyakit Parkinson (Kuhn, Karp, & Müller, 2022), sedangkan pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Wu, kadar serum 25(OH)D menurun secara signifikan pada pasien Parkinson (Wu et al., 2022). Oleh karena itu, studi ini bertujuan melakukan meta-analisis terhadap kadar 25(OH)D pada pasien penyakit Parkinson.

## **METODE**

Metode yang digunakan dalam studi ini dengan *systematic literature review* yang dilanjutkan meta-analisis. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed di tanggal 6 November 2022 menggunakan istilah pencarian “Parkinson” AND “Vitamin D”. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah sebagai berikut: (1) target populasi adalah pasien dengan diagnosis penyakit Parkinson; (2) pasien tanpa gangguan kognitif digunakan sebagai kontrol; (3) Secara eksplisit menyajikan nilai rata-rata 25-(OH)D dan standar deviasi; (4) literatur menggunakan desain studi kohort, cross-sectional dan kasus-kontrol. Setelah kriteria inklusi ditetapkan, proses tinjauan sistematis dilakukan dengan memeriksa judul, abstrak dan teks lengkap dari setiap literatur (Riwu & Wibowo, 2021). Perbedaan pendapat di antara peneliti dalam proses tinjauan diselesaikan secara konsensus.

Dalam penelitian ini, *weighted mean difference* (WMD) digunakan sebagai ukuran besar efek. Random efek model akan digunakan dalam proses analisis. Heterogenitas dinilai menggunakan statistik  $I^2$  index. Nilai- $P \leq 0,05$  dianggap sebagai signifikansi statistik. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan STATA 16.0.



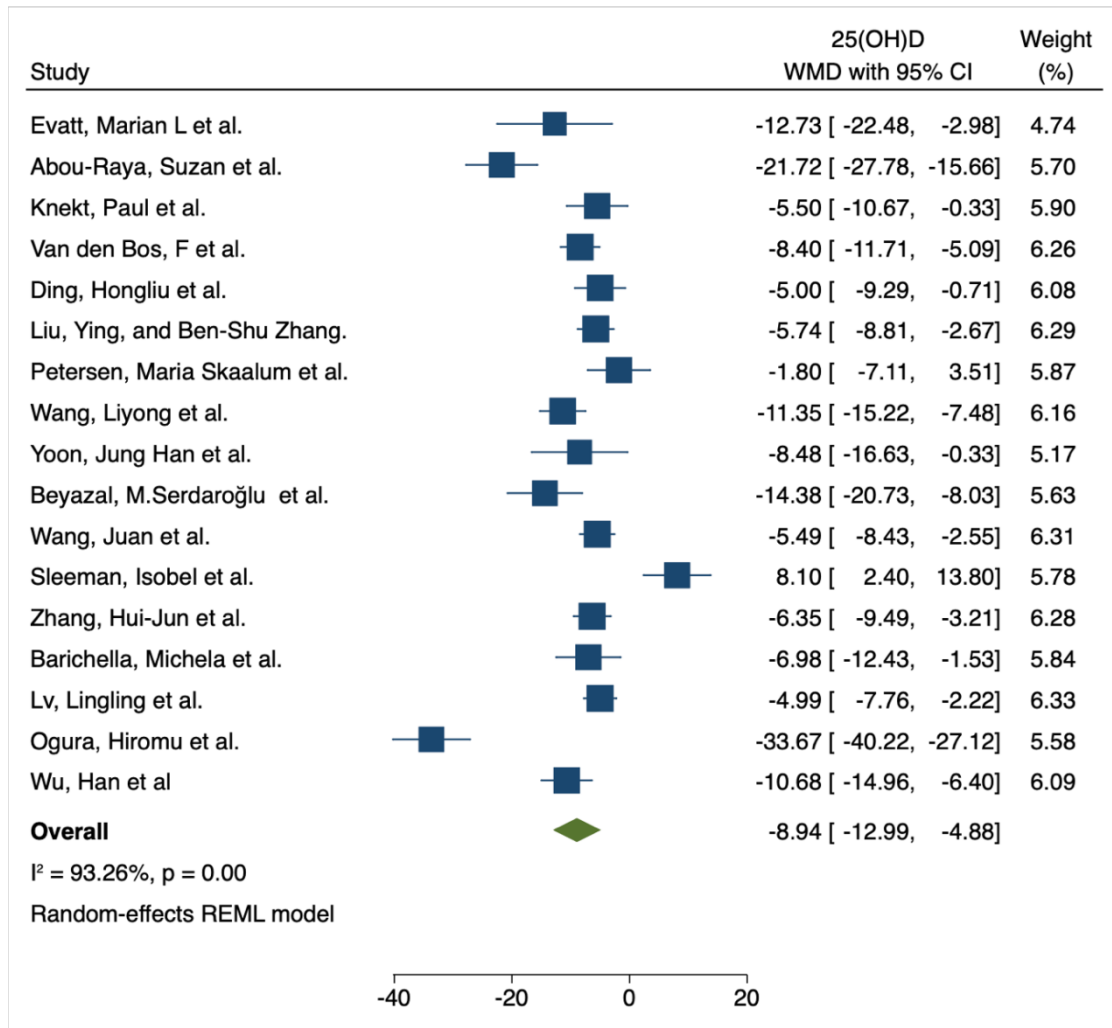
Gambar 1. Proses seleksi literatur

Tabel 1. Karakteristik Studi

Studi	Tahun	Negara	N		Usia		Jenis Kelamin (% Laki-laki)	
			Penyakit Parkinson	Kontrol	Penyakit Parkinson	Kontrol	Penyakit Parkinson	Kontrol
Evatt, Marian L et al.	2008	Amerika	100	99	65.4 (37-88)	65.7 (39-89)	57	57.57
Abou-Raya, Suzan et al.	2009	Mesir	82	68	67.5 ± 7.5	67.0 ± 6.9	52.43	52.94
Knekt, Paul et al.	2010	Finlandia	50	3123	60.4 ± 6.5	61.8 ± 8.0	43.1	47.2
Van den Bos, F et al.	2013	Belanda	186	802	64.1 ± 7.7	63.3 ± 8.9	71	50
Ding, Hongliu et al.	2013	Amerika	388	283	65.7 ± 6.9.6	68.0 ± 10.4	64.4	37.5
Liu, Ying, and Ben-Shu Zhang.	2013	Cina	229	120	65.0 ± 12.1	65.0 ± 12.0	66.4	66.7
Petersen, Maria Skaalum et al.	2014	Kepulauan Faroe	121	235	74.5 ± 9.9	75.0 ± 9.9	60.33	60.42
Wang, Liyong et al.	2015	Amerika	478	431	64 ± 12	70 ± 8.00	63	35
Yoon, Jung Han et al.	2015	Korea selatan	81	52	67.4 ± 8.1	68.7 ± 6.70	46.9	48.1
Beyazal, M.Serdaroğlu et al.	2016	Turkiye	52	39	64.5 ± 9.7	65.4 ± 5.60	48.07	41.02
Wang, Juan et al.	2016	Cina	201	199	65.1 ± 8.8	64.1 ± 8.7	31.84	38.69
Sleeman, Isobel et al.	2017	Inggris	94	145	66.2 ± 11.7	68.2 ± 8.1	64.8	53.2
Zhang, Hui-Jun et al.	2019	Taiwan	182	185	65.38 ± 10.16	64.75 ± 6.15	49.45	52.97
Barichella, Michela et al.	2020	Italia	500	100	70.8 ± 7.3	70.6 ± 7.1	68.2	64
Lv, Lingling et al.	2021	Cina	330	209	59.09 ± 9.97	60.72 ± 13.00	54.54	60.76
Ogura, Hiromu et al.	2021	Jepang	27	61	67.8 ± 6.6	74.4 ± 7.7	33.33	54.09
Wu, Han et al	2022	Cina	112	70	65.0 ± 8.0	66.7 ± 8.7	54.28	61.6

## HASIL

Secara total, 274 artikel diidentifikasi (Gambar 1). Setelah proses tinjauan sistematis, 17 artikel yang terdiri dari data 9434 pasien dimasukkan dalam analisis (Tabel 1). Dari proses analisis, hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar 25(OH)D antara pasien Parkinson dan pasien tanpa gangguan kognitif (WMD = -8.94 [95% CI: -12.99, -4.88], p = 0.00) seperti terlihat pada Gambar 2. Hal ini juga menunjukkan bahwa pasien tanpa gangguan kognitif cenderung memiliki kadar 25(OH)D yang lebih tinggi daripada pasien Parkinson. Selain itu, perbedaan durasi paparan sinar matahari (Zhao et al., 2013) dapat menjelaskan mengapa terdapat heterogenitas yang tinggi di antara penelitian [ $I^2 = 93,26\%$ ].



Gambar 2.  
Forest plot kadar 25(OH)D pada pasien dengan penyakit Parkinson

## **PEMBAHASAN**

Tujuan utama dari penelitian ini adalah melakukan studi meta analisis untuk menilai kadar vitamin D pada pasien dengan penyakit Parkinson. Hasil penyelidikan saat ini mengungkapkan bahwa kadar 25(OH)D pada penyakit Parkinson secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Penelitian ini juga menunjukkan terdapat heterogenitas yang tinggi di antara penelitian.

Hasil meta-analisis ini dapat terkait dengan imobilitas yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit Parkinson (Luis-Martínez et al., 2021). Hal ini menyebabkan pengurangan paparan sinar matahari dan akibatnya kurangnya sintesis vitamin D di kulit (Wang, Yang, Yu, Shao, & Wang, 2016). Lebih dari 15 menit paparan sinar matahari per minggu dikatakan menurunkan risiko pengembangan Parkinson meskipun tidak jelas bagaimana vitamin D mencegah penyakit Parkinson (Zhao et al., 2013). Namun, banyak penelitian menjelaskan peran vitamin D sebagai agen neuroprotektif pada penyakit Parkinson (Zhao et al., 2013) (Luo et al., 2018). Pertama, vitamin D dapat melindungi neuron dari kerusakan terkait stres oksidatif dengan bertindak sebagai antioksidan (Tagliaferri et al., 2019). Kedua, mengingat keterlibatannya dalam produksi faktor pertumbuhan, vitamin D berperan penting dalam pencegahan penuaan otak (Peitl et al., 2020). Ketiga, ada bukti bahwa vitamin D dapat melindungi tubuh dari peradangan yang dimediasi sel glia (Barichella et al., 2022). Mekanisme ini terjadi karena konsentrasi vitamin D yang rendah berkorelasi dengan peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP) sebagai penanda inflamasi (Foroughi, Maghsoudi, Ghiasvand, Iraj, & Askari, 2014). Selain itu, penurunan vitamin D juga mengakibatkan kematian neuron dopaminergik yang dapat meningkatkan perkembangan penyakit Parkinson (Peitl et al., 2020).

Meskipun hasil meta-analisis ini menggambarkan keseluruhan hubungan vitamin D dengan penyakit Parkinson, tetap terdapat limitasi dalam studi ini. Kelemahan dalam studi ini terkait adanya potensi bias publikasi, termasuk perbedaan dalam metode yang digunakan untuk mengukur kadar vitamin D dan perbedaan etnik pada masing-masing studi. Penelitian lebih lanjut yang lebih

komprehensif dapat dilakukan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih terkait hubungan vitamin D dan penyakit Parkinson.

## **SIMPULAN**

Menurut temuan meta-analisis ini, penyakit Parkinson dikaitkan dengan kadar vitamin D serum yang lebih rendah. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki dan mengklarifikasi potensi efek neuroprotektif vitamin D. Studi tambahan diperlukan untuk mengeksplorasi lebih lanjut dan menjelaskan efek neuroprotektif potensial dari vitamin D pada penyakit Parkinson.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Barichella, M., Garrì, F., Caronni, S., Bolliri, C., Zocchi, L., Macchione, M. C., ... Pezzoli, G. (2022). Vitamin D status and Parkinson's disease. *Brain Sciences*, *12*(6), 790. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060790>
- Creed, R. B., & Goldberg, M. S. (2018). New Developments in Genetic rat models of Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *33*(5), 717–729. <https://doi.org/10.1002/mds.27296>
- Evatt, M. L., DeLong, M. R., Khazai, N., Rosen, A., Triche, S., & Tangpricha, V. (2008). Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *65*(10), 1348–52. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1348>
- Eyles, D. W., Burne, T. H. J., & McGrath, J. J. (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *34*(1), 47–64. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.07.001>
- Foroughi, M., Maghsoudi, Z., Ghiasvand, R., Iraj, B., & Askari, G. (2014). Effect of vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver. *International Journal of Preventive Medicine*, *5*(8), 969–975. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25489444>



- Kuhn, W., Karp, G., & Müller, T. (2022). No vitamin D deficiency in patients with Parkinson's Disease. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 12, 127–31. <https://doi.org/10.2147/DNND.S362511>
- Luis-Martínez, R., Di Marco, R., Weis, L., Cianci, V., Pistonesi, F., Baba, A., ... Antonini, A. (2021). Impact of social and mobility restrictions in Parkinson's disease during COVID-19 lockdown. *BMC Neurology*, 21(1), 332. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02364-9>
- Luo, X., Ou, R., Dutta, R., Tian, Y., Xiong, H., & Shang, H. (2018). Association between serum Vitamin D levels and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 9(NOV), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00909>
- Mohseni, H., Hosseini, S. A., Amani, R., Ekrami, A., Ahmadzadeh, A., & Latifi, S. M. (2017). Circulating 25-Hydroxy vitamin D relative to vitamin D receptor polymorphism after vitamin D3 supplementation in breast Cancer Women: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 18(7), 1953–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.7.1953>
- Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global trends in the incidence, prevalence, and years lived With disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*, 9, 776847. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.776847>
- Peitl, V., Silić, A., Orlović, I., Vidrih, B., Crnković, D., & Karlović, D. (2020). Vitamin D and Neurotrophin Levels and Their Impact on the Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 79(3), 179–185. <https://doi.org/10.1159/000504577>
- Petersen, M. S., Bech, S., Christiansen, D. H., Schmedes, A. V., & Halling, J. (2014). The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neuroscience Letters*, 561, 74–79. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.053>

- Pignolo, A., Mastrilli, S., Davì, C., Arnao, V., Aridon, P., Dos Santos Mendes, F. A., ... D'Amelio, M. (2022). Vitamin D and Parkinson's disease. *Nutrients*, *14*(6), 1220. <https://doi.org/10.3390/nu14061220>
- Riwu, S. L., & Wibowo, A. (2021). Penilaian kinerja rumah sakit dengan menggunakan pendekatan balanced scorecard: Systematic review. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS.Dr. Soetomo*, *7*(2), 267. <https://doi.org/10.29241/jmk.v7i2.638>
- Sepidarkish, M., Farsi, F., Akbari-Fakhrabadi, M., Namazi, N., Almasi-Hashiani, A., Maleki Hagiagha, A., & Heshmati, J. (2019). The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological Research*, *139*, 141–52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.011>
- Sleeman, I., Aspray, T., Lawson, R., Coleman, S., Duncan, G., Khoo, T. K., ... Yarnall, A. (2017). The role of vitamin D in disease progression in early Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *7*(4), 669–75. <https://doi.org/10.3233/JPD-171122>
- Tagliaferri, S., Porri, D., De Giuseppe, R., Manuelli, M., Alessio, F., & Cena, H. (2019). The controversial role of vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutrition Research Reviews*, *32*(1), 99–105. <https://doi.org/DOI: 10.1017/S0954422418000197>
- van den Bos, F., Speelman, A. D., van Nimwegen, M., van der Schouw, Y. T., Backx, F. J. G., Bloem, B. R., ... Verhaar, H. J. J. (2013). Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *Journal of Neurology*, *260*(3), 754–760. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6697-x>
- Wang, J., Yang, D., Yu, Y., Shao, G., & Wang, Q. (2016). Vitamin D and sunlight exposure in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Nutrients*, *8*(3), 142. <https://doi.org/10.3390/nu8030142>
- Wiryawan, M. F. (2023). Vitamin D dan perannya pada pasien penyakit Parkinson dengan SARS-CoV-2 infeksi. Retrieved from Universitas Airlangga website: <https://fkm.unair.ac.id/vitamin-d-dan-perannya-pada-pasien-penyakit-parkinson-dengan-sars-cov-2-infeksi/>

Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, Irfannuddin Irfannuddin, Krisna Murti, Yudianita Kesuma, Noriyuki Koibuchi  
: *Jurnal Studi Meta-Analisis: Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dan Penyakit Parkinson*

Wu, H., Khuram Raza, H., Li, Z., Li, Z., Zu, J., Xu, C., ... Cui, G. (2022). Correlation between serum 25(OH)D and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, 100, 192–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.04.015>

Zhao, Y., Sun, Y., Ji, H.-F., & Shen, L. (2013). Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. *Nutrition*, 29(6), 828–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.018>

Submission	31 Januari 2023
Review	14 Februari 2023
Accepted	04 April 2023
Publish	28 April 2023
DOI	10.29241/jmk.v9i1.1430
Sinta Level	3 (Tiga)