

## POTENSI VITAMIN D SEBAGAI OBAT PREVENTIF UNTUK MENGHAMBAT PROGRESIVITAS *TENSION TYPE HEADACHE*

### *THE POTENTIAL OF VITAMIN D AS A PREVENTIVE OBATT TO PREVENT THE PROGRESSIVITY OF TENSION TYPE HEADACHE*

Elvan Wiyarta,\* Stefen Weliadi Ali\*

#### ABSTRACT

*Tension-type headache (TTH) is one of the most common primary headaches. The prevalence of this headache is very high in Indonesia. Even so, many people still ignore this disease and eventually come when it has progressed to chronic. Several drugs have been developed to inhibit the progression of TTH, but they have some drawbacks. As an alternative, vitamin D is alleged to act as an inhibiting drug for TTH progression through its mechanism of muscle spasm. The role of vitamin D is mainly found in muscle contractility disorders that occur in TTH. Several clinical studies also support this theory. Vitamin D also has high applicability as a preventive drug for the progression of TTH in terms of effectiveness, compliance, safety, and cost. Therefore, vitamin D has the potential to act as an inhibiting drug for TTH progression. However, further studies still need to be done.*

**Keyword:** preventive, progressive, tension type headache, vitamin D

#### ABSTRAK

*Tension type headache (TTH) merupakan salah satu nyeri kepala primer yang paling umum. Prevalensi nyeri kepala ini sangat tinggi di Indonesia. Meskipun demikian, banyak orang yang masih mengabaikan penyakit ini dan akhirnya datang saat sudah berprogresi menjadi kronik. Beberapa obat telah dikembangkan untuk menghambat progresivitas TTH, namun memiliki beberapa kelemahan. Sebagai alternatif, vitamin D disinyalir mampu menjadi obat penghambat progresivitas TTH melalui mekanismenya dalam spasme otot. Peran vitamin D terutama banyak ditemukan pada sistem gangguan kontraktilitas otot yang terjadi pada TTH. Beberapa studi klinis juga menunjang teori ini. Vitamin D juga memiliki aplikabilitas yang tinggi sebagai obat preventif progresivitas TTH, ditinjau dari sisi efektivitas, compliance, keamanan, dan biaya. Oleh sebab itu, vitamin D memiliki potensi untuk menjadi obat penghambat progresivitas TTH. Akan tetapi, studi lebih lanjut masih perlu dilakukan.*

**Kata Kunci:** nyeri kepala tipe tegang, preventif, progresif, vitamin D

\*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya Nomor 6, Jakarta, Indonesia. **Korespondensi:** elvan.wiyarta@ui.ac.id

#### PENDAHULUAN

*Tension type headache (TTH) merupakan salah satu nyeri kepala primer yang paling umum. Menurut International Headache Society, prevalensi TTH di dunia berkisar antara 30-78%.<sup>1</sup> Sementara itu, di Indonesia prevalensi TTH mencapai 65,2%.<sup>2</sup> Tingginya prevalensi TTH tidak terlepas dari beberapa faktor risiko yang mendasarinya, terutama posisi tubuh yang buruk. Pada posisi tubuh yang buruk, terjadi kontraksi otot yang berlebihan sehingga memicu terjadinya iskemia jaringan otot. Hal ini akan mengakibatkan pelepasan substansi asam laktat dan asam piruvat yang dapat menginduksi nosiseptor sehingga menimbulkan sensasi nyeri kepala.<sup>3</sup> Mekanisme inilah yang mendasari gejala TTH, seperti penegangan otot-otot di sekitar kepala secara bilateral. Kondisi ini akan sangat mengganggu produktivitas seorang individu. Meskipun demikian,*

banyak orang yang mengabaikan dan bahkan tidak sadar bahwa mereka sebenarnya terkena TTH. Oleh sebab itu, banyak pasien yang datang ke dokter ketika sudah dalam tahap kronik. Padahal, progresivitas TTH sangat mungkin dicegah.<sup>4</sup>

Beberapa obat telah dikembangkan untuk menghambat progresivitas TTH, seperti amitriptilin dan golongan benzodiazepin. Namun, obat-obat ini memiliki beberapa kelemahan, seperti efek samping yang berat dan tidak mudah didapat. Penggunaan amitriptilin memiliki efek samping yang cukup serius, seperti gangguan konduksi jantung, hipotensi ortostatik, pandangan kabur, tremor, disuria, retensi urin, dan masih banyak lagi. Selain itu, obat golongan benzodiazepin memiliki efek samping yang lebih serius seperti depresi pernapasan dan efek adiksi.<sup>5</sup> Amitriptilin dan golongan benzodiazepin juga sulit didapat karena membutuhkan resep dokter untuk

dapat membelinya di apotek. Kekurangan inilah yang menyebabkan obat-obat ini kurang efektif jika digunakan sebagai obat preventif.<sup>6</sup> W. B. Holick, M. F. Sunlight Nutrition and Health Research Center (SUNARC Berdasarkan penjelasan di atas, terlihat jelas bahwa pengembangan obat preventif untuk mencegah progresi TTH masih sangat diperlukan. Pengembangan ini terutama diperlukan untuk menemukan obat yang minim efek samping, efektif, mudah didapat, serta dapat diimplementasikan dalam gaya hidup.

Berdasarkan masalah di atas, penulis melakukan tinjauan pustaka terhadap vitamin D sebagai obat preventif untuk menghambat progresivitas TTH. Bukan tanpa alasan, defisiensi vitamin D diketahui merupakan salah satu gambaran umum pada pasien TTH kronik.<sup>7</sup> Selain itu, vitamin D juga memiliki peran dalam mekanisme spasme otot yang bisa jadi berhubungan dengan patofisiologi TTH.<sup>8</sup> Studi telah menunjukkan pemberian vitamin D pada pasien TTH kronik dengan dosis suplementasi (sebesar 1500 IU/hari) dapat menurunkan tingkat keparahan nyeri kepala dalam kurun waktu 6 minggu.<sup>9</sup> Berdasarkan indikasi ini, penulis merasa perlu untuk menelaah lebih jauh tentang penggunaan vitamin D sebagai obat preventif untuk menghambat progresivitas TTH.

## PEMBAHASAN

### Patogenesis, Patofisiologi, Dan Progresivitas TTH

Patogenesis dan patofisiologi TTH dimulai dari adanya faktor pemicu, yakni posisi tubuh yang buruk dan kondisi stres. Kedua hal tersebut akan meningkatkan pelepasan neurotransmitter glutamat dan mengaktifasi reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA). Aktivasi reseptor NMDA akan meningkatkan depolarisasi otot sehingga menyebabkan spasme otot.<sup>10</sup> Hal ini akan menyebabkan turunnya perfusi darah dan merangsang pelepasan substansi pemicu nyeri, seperti asam laktat dan piruvat. Substansi ini akan menstimulasi saraf yang kemudian menghasilkan sensasi nyeri pada otot dan ligamen yang dipersarafinya.<sup>11</sup> Transmisi nyeri terjadi mulai dari neuron orde 1 yang dibawa oleh serabut C atau A $\delta$  menuju ke kompleks

trigeminoservikal yang selanjutnya diteruskan ke talamus. Neuron orde 3 kemudian mengirimkan impuls dari talamus menuju ke korteks serebri di girus presentral untuk mempersepsikan nyeri yang terjadi.<sup>12</sup> Nyeri yang berkepanjangan akibat spasme otot dapat menyebabkan progresi TTH. Apabila nyeri tidak segera ditatalaksana dan baik, maka dapat terjadi sensitisasi perifer. Sensitisasi perifer inilah yang mengawali progresivitas TTH. Sensitisasi perifer ini akan menurunkan ambang batas nyeri dan memengaruhi sensitisasi sentral sehingga inhibisi nyeri desendens akan berkurang. Mekanisme sensitisasi sentral ini akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia yang memperberat progresivitas TTH.<sup>10,12</sup>

### Vitamin D dan Mekanismenya Terhadap Spasme Otot

Vitamin D merupakan hormon lipofilik yang terdiri dari dua isoform, yaitu D2 dan D3. Vitamin D2 didapatkan dari ergosterol sedangkan vitamin D3 didapatkan secara endogen dan eksogen. Vitamin D3 secara endogen didapatkan melalui aktivasi 7-dehidrokolesterol pada lapisan kulit setelah terpapar dengan sinar UV, sedangkan vitamin D3 secara eksogen didapatkan dari makanan (susu, sereal, jamur shitake, dan minyak ikan) dan suplemen vitamin D.<sup>13</sup> Studi menunjukkan bahwa kedua bentuk isoform, yaitu vitamin D2 dan D3 memiliki efektivitas yang sama.<sup>14</sup>

Di dalam tubuh, vitamin D akan mengalami beberapa tahap farmakokinetik, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Vitamin D bersifat lipofilik sehingga absorpsi dari vitamin D melibatkan beberapa proses dimulai dari emulsifikasi lemak, disolusi dalam misel, dan difusi secara pasif melalui lapisan pada membran enterosit.<sup>15-16</sup> Setelah diabsorpsi di intestinum, vitamin D akan didistribusikan ke seluruh tubuh. Sebagian besar vitamin D (sekitar 35% dari berat badan tubuh), terdistribusi dan tersimpan dalam jaringan lemak. Vitamin D yang telah terdistribusi selanjutnya akan mengalami metabolisme. Proses ini pertama kali terjadi di hati yang mengubah vitamin D menjadi 25(OH)D. Selanjutnya pada ginjal, 25(OH)D akan diubah menjadi 1,25-(OH)<sub>2</sub>D (kalsitriol) yang

merupakan bentuk aktif dari vitamin D. Kalsitriol berikatan dengan *vitamin D receptor* (VDR) yang tersebar di berbagai jaringan di tubuh manusia yang bioaktivitasnya dipengaruhi oleh ion magnesium. Untuk mencegah berlebihnya kadar kalsium di plasma, maka 25(OH)D akan diubah menjadi bentuk inaktif yaitu 24,25(OH)D di ginjal.<sup>13,17</sup> Bentuk inaktif ini akan diekskresikan melalui cairan empedu dan dikeluarkan lewat feces sedangkan sebagian kecil vitamin D inaktif dieliminasi dari tubuh melalui urin.<sup>15</sup>

Selain berperan dalam menurunkan reaksi inflamasi, meningkatkan sistem imun, dan memodulasi pertumbuhan sel, vitamin D juga memiliki peran dalam mekanisme neuromuskular.<sup>18-19</sup> Oleh sebab itu, kondisi defisiensi vitamin D memiliki hubungan dengan patogenesis spasme otot yang menyebabkan nyeri. Studi menunjukkan terdapat korelasi yang erat antara nyeri akibat spasme otot dengan defisiensi vitamin D.<sup>20</sup> Hal ini terjadi karena vitamin D akan mengaktivasi VDR yang banyak terdapat di otot skeletal. Seperti yang kita ketahui, VDR berperan dalam meregulasi keseimbangan ion kalsium untuk kontraksi otot.<sup>21</sup> Oleh sebab itu, pada kondisi defisiensi vitamin D akan terjadi kelemahan kontraksi otot dan terjadi atrofi otot sehingga dapat menginduksi terjadinya gangguan koordinasi otot yang berujung pada spasme otot.<sup>22</sup> Selain itu, vitamin D juga berperan dalam meregulasi nyeri pada otot melalui penurunan prostaglandin, penurunan sitokin proinflamasi, penurunan aktivitas enzim iNOS yang berperan dalam sensitisasi sentral, serta peningkatan sintesis neurotropin yang berperan dalam regulasi nyeri. Apabila terjadi defisiensi vitamin D, maka semua mekanisme tersebut akan mengganggu dan berkontribusi pada spasme otot berkepanjangan.<sup>22-23</sup>

### **Peran Vitamin D dalam Progresivitas *Tension Type Headache***

Dari penjelasan di bagian sebelumnya, terdapat hubungan yang unik antara mekanisme kerja vitamin D dengan spasme otot. Secara umum, mekanisme defisiensi vitamin D yang berhubungan dengan spasme otot diawali dengan gangguan kontraktilitas otot. Mekanisme gangguan kontraktilitas otot

disebabkan oleh adanya penurunan ion magnesium, ketidakseimbangan produksi neurotransmitter serotonin, serta peningkatan produksi prostaglandin dan iNOS yang berujung pada peningkatan sensitisasi perifer. Sensitisasi perifer akan menyebabkan terjadinya sensitisasi sentral dan mengakibatkan penurunan ambang rangsang yang menjadi dasar dalam progresivitas TTH.<sup>24-25</sup> Potensi peran vitamin D dalam mencegah progresivitas TTH juga diperkuat oleh beberapa studi yang menunjukkan hubungan erat antara kadar vitamin D yang rendah dengan kejadian TTH.<sup>8,26</sup> Sebuah laporan kasus Prakash *et al.* menunjukkan bahwa pada kedelapan pasiennya yang mengalami TTH kronik didapatkan kadar vitamin D yang rendah dengan rerata dibawah 8 ng/mL (normalnya >20 ng/mL).<sup>9</sup> Selain itu, studi tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian vitamin D pada pasien TTH kronik dengan dosis suplementasi (sebesar 1500 IU/hari) dapat menurunkan tingkat keparahan nyeri kepala dalam kurun waktu 6 minggu.<sup>9</sup> Akan tetapi, *level of evidence* studi ini masih sangat rendah karena hanya berupa laporan kasus lampau yang dapat dipengaruhi berbagai variabel perancu. Studi lain yang dilakukan oleh Prakash *et al* dengan populasi yang lebih besar juga menunjukkan bahwa sebagian besar populasi yang menderita TTH kronik mengalami defisiensi vitamin D.<sup>20</sup> Hal ini mendukung korelasi yang signifikan antara patogenesis TTH kronik akibat adanya defisiensi vitamin D.

### **Aplikabilitas Vitamin D Sebagai Obat Preventif Progresivitas *Tension Type Headache***

Dari hubungan yang telah dijelaskan sebelumnya, vitamin D memiliki potensi yang kuat untuk menurunkan progresivitas TTH. Akan tetapi, potensinya sebagai obat preventif juga sangat ditentukan oleh aplikabilitasnya dalam masyarakat. Aplikabilitas ini sangat penting untuk dinilai karena sangat menentukan potensi pengembangan vitamin D ini lebih jauh lagi. Faktor-faktor seperti keamanan, efektivitas, biaya, dan tingkat penerimaan (*compliance*) sangat menentukan aplikabilitas obat preventif ini.

Faktor keamanan dari vitamin D dipengaruhi oleh dosis yang diberikan dan juga efek samping yang

ditimbulkan. Beberapa ahli menyarankan pemberian vitamin D dengan dosis *maintenance* 800-1000 IU per hari dianggap aman dan tidak menimbulkan efek samping.<sup>27-28</sup> Selain itu, berdasarkan penelitian kadar maksimum suplementasi vitamin D adalah 3000 IU per hari agar tidak menimbulkan efek samping hiperkalsemia dan hiperurisemia.<sup>29</sup> Selain masalah dosis, faktor keamanan juga dipengaruhi oleh masalah efek samping yang ditimbulkan. Penelitian yang dilakukan di Harvard menunjukkan bahwa profil keamanan pemberian suplemen vitamin D sangat baik asalkan mengkonsumsi sesuai dosis anjuran. Bila melebihi dosis, efek samping yang dapat terjadi mencakup gejala umum ringan, seperti mual dan konstipasi.<sup>8</sup> Efek samping ini jauh lebih ringan daripada obat profilaksis TTH yang umum digunakan, yakni amitriptilin dan golongan benzodiazepin.<sup>5</sup> Selain faktor keamanan, efektivitas vitamin D merupakan faktor yang penting untuk menilai aplikabilitas obat preventif ini. Efektivitas vitamin D berhubungan dengan farmakokinetiknya. Vitamin D dapat diberikan dalam bentuk oral, intramuskular, atau intravena. Studi menunjukkan bahwa ketiga rute tersebut memiliki efektivitas yang sama.<sup>30</sup> Selain itu, bioavailabilitas vitamin D sangat tinggi karena vitamin D tidak berinteraksi dengan obat ataupun zat makanan lain di usus. Setelah diabsorpsi, waktu paruh vitamin D mencapai kadar puncak dalam 15 jam dan dapat bertahan hingga 15 hari.<sup>16</sup> Meskipun dapat bertahan hingga 15 hari, vitamin D terdistribusi luas sehingga tidak menyebabkan akumulasi zat di jaringan yang dapat bersifat.<sup>17</sup> Selanjutnya, vitamin D dimetabolisme di hati dan ginjal untuk kemudian diekskresikan melalui urin atau feses. Mekanisme metabolisme dan ekskresi ini menyebabkan eliminasi vitamin D sangat efektif sehingga tidak menimbulkan toksisitas.<sup>15</sup> Aplikabilitas vitamin D juga perlu dilihat dari segi biaya. Suplemen vitamin D memiliki harga yang ekonomis. Selain itu, suplemen vitamin D juga mudah didapat dan praktis karena tersebar di berbagai apotek serta dapat dibeli secara bebas tanpa memerlukan resep dokter.<sup>6</sup> W. B. </author><author>Holick, M. F.</author></authors></contributors><auth-address>Sunlight Nutrition and Health Research Center (SUNARC

Bahkan, vitamin D dapat diperoleh secara gratis melalui sumber eksogen dan endogen. Sumber eksogen vitamin D dapat diperoleh melalui berbagai makanan dan minuman, seperti susu, sereal, jamur shitake, minyak ikan, dan masih banyak lagi. Sedangkan, sumber endogen vitamin D juga dapat diperoleh secara endogen melalui aktivasi 7-dehidrokolesterol pada lapisan kulit setelah terpapar dengan sinar UV.<sup>13</sup> Tingkat penerimaan masyarakat (*compliance*) juga sangat menentukan aplikabilitas obat preventif ini. Minimnya efek samping vitamin D dapat meningkatkan kepatuhan pasien untuk meminum suplementasi secara rutin. Hal ini akan memaksimalkan pencegahan progresi TTH. Selain itu, pemenuhan kebutuhan vitamin D juga dapat diadopsi sebagai gaya hidup sehari-hari melalui konsumsi makanan yang banyak mengandung vitamin D, seperti ikan tuna, makarel, salmon, susu, dan lain-lain.<sup>13</sup> Aktivitas fisik di luar ruangan juga merupakan gaya hidup yang dapat diadopsi untuk meningkatkan pemenuhan kebutuhan vitamin D. Paparan sinar matahari saat aktivitas fisik di luar ruangan dapat membantu mengaktivasi vitamin D.<sup>7</sup> Oleh sebab itu, kurangnya paparan sinar matahari, seperti masa pandemi COVID-19, membuat seorang individu lebih rentan mengalami defisiensi vitamin D.<sup>31</sup>

## KESIMPULAN

*Tension type headache* merupakan penyebab nyeri kepala tersering yang dapat berprogresi jika tidak ditatalaksana dengan baik. Vitamin D memiliki potensi yang meyakinkan dalam menghambat progresi TTH melalui perbaikan mekanisme sensitisasi dan gangguan kontraktilitas otot. Selain itu, aplikabilitas vitamin D sebagai obat preventif untuk menghambat progresivitas TTH sangat tinggi. Hal ini dikarenakan keamanan, efektivitas, biaya, dan tingkat penerimaan/*compliance* vitamin D yang sangat baik. Oleh sebab itu, vitamin D sangat berpotensi sebagai obat preventif dalam menghambat progresivitas TTH.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. The American Journal of Medicine. 2018;131(1):17-24.
2. Fahmi M, Sugiharto H, Azhar MB. Prevalensi dan faktor risiko nyeri kepala primer pada residen di

- RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2019;2(2):128-35.
3. Aninditha T, Wiratman W. *Buku Ajar Neurologi*. Jakarta: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
  4. Silver N. Headache (chronic tension-type). *Am Fam Physician*. 2007;76(1):114-6.
  5. Syarif A, Estuningtyas A, Setiawati A, Muchtar A. *Farmakologi dan Terapi edisi 6*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
  6. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*. 2005;10(2):94-111.
  7. Kopiczko A, Łopuszańska-Dawid M, Gryko K. Bone mineral density in young adults: the influence of vitamin D status, biochemical indicators, physical activity and body composition. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):45.
  8. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*. 2020;140:55-63.
  9. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: casual or causal association? *Headache*. 2009;49(8):1214-22.
  10. Do TP, Heldarskard GF, Kolding LT, Hvedstrup J, Schytz HW. Myofascial trigger points in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2018;19(1):84.
  11. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20(5):486-508.
  12. Rossi P, Vollono C, Valeriani M, Sandrini G. The contribution of clinical neurophysiology to the comprehension of the tension-type headache mechanisms. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(6):1075-85.
  13. Nowaczewska M, Wiciński M, Osiński S, Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1).
  14. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):3-26.
  15. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochem Funct*. 2019;37(6):408-23.
  16. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;54(12):3753-65.
  17. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients*. 2018;10(4).
  18. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7).
  19. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408.
  20. Prakash S, Rathore C, Makwana P, Dave A, Joshi H, Parekh H. Vitamin D Deficiency in Patients With Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Headache*. 2017;57(7):1096-108.
  21. Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle. *Bone Rep*. 2018;8:163-7.
  22. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(9).
  23. Vieth R. The Paleolithic Nutrition Model in Relation to Ultraviolet Light and Vitamin D. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1268:409-19.
  24. Panzeri M, Rylvlin P, Staeger P, Gautschi R, Amstutz V. [Myofascial approach in tension-type headache management: a scientific assessment]. *Rev Med Suisse*. 2020;16(687):600-5.
  25. Zhou J, Cheng S, Yang H, Lan L, Chen Y, Xu G, et al. The brain structure and function alterations in tension-type headache: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(24):e20411.
  26. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015;2015:904967.
  27. LaValle JB. Vitamin D: A Nutrient To Bring To Light During COVID-19. *Altern Ther Health Med*. 2020;26(S2):46-8.
  28. Gopichandran L, C K, G V, M J, Srivastava A, Vanamail P, et al. Factors Influencing Pain Dimensions in Patients with Chronic Tension-Type Headache: An Exploratory Survey. *Pain Manag Nurs*. 2020;21(5):441-8.
  29. Ghorbani Z, Rafiee P, Fotouhi A, Haghghi S, Rasekh Magham R, Ahmadi ZS, et al. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2020;21(1):22.
  30. Gupta N, Farooqui KJ, Batra CM, Marwaha RK, Mithal A. Effect of oral versus intramuscular Vitamin D replacement in apparently healthy adults with Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):131-6.

31. Carter SJ, Baranauskas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1176-7.
32. Schoenmakers I, Jones KS. Pharmacology and pharmacokinetics. *Vitamin D: Elsevier*; 2018. p. 635-61.