



Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Penggunaan Vitamin D3 Oral Dosis Tinggi

**Esther Kristiningrum**Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk.  
Jakarta, Indonesia**ABSTRAK**

Vitamin D merupakan salah satu vitamin larut lemak yang berperan penting untuk berbagai fungsi fisiologis tubuh, baik fungsi skeletal maupun non-skeletal. Defisiensi vitamin D banyak ditemukan di berbagai negara termasuk di Indonesia, dan telah dikaitkan dengan risiko berbagai penyakit. Untuk mempertahankan atau mencapai status vitamin D yang optimal, seringkali diperlukan suplementasi vitamin D atau bahkan terapi vitamin D dosis tinggi, khususnya jika memerlukan koreksi cepat status vitamin D dan/atau sebagai terapi tambahan penyakit lain. Berbagai uji klinik menunjukkan bahwa vitamin D3 oral dosis tinggi efektif dan relatif aman diberikan pada pasien defisiensi vitamin D.

**Kata kunci:** Vitamin D dosis tinggi, vitamin D3 oral**ABSTRACT**

Vitamin D is a fat-soluble vitamin with an important role in various skeletal and non-skeletal physiological functions. Vitamin D deficiency has been found in many countries including Indonesia, and has been associated with an increased risk of various diseases. Vitamin D supplementation or even high-dose vitamin D therapy is often necessary to maintain or to achieve optimal vitamin D status, especially if rapid correction is required and/or as adjunctive therapy for other diseases. Various clinical trials have shown that high-dose oral vitamin D3 therapy is effective and relatively safe for vitamin D deficiency patients. **Esther Kristiningrum. High-Dose Oral Vitamin D3 Therapy.**

**Keywords:** High dose vitamin D, oral vitamin D3

Merclin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

**PENDAHULUAN**

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak dan *secosteroid* yang mengatur berbagai proses fisiologi lain selain homeostasis kalsium dan metabolisme tulang.<sup>1-3</sup> Efek vitamin D ini, baik efek skeletal maupun non-skeletal atau ekstraskelatal dapat dipengaruhi oleh kadar *25-hydroxyvitamin D* atau 25(OH)D;<sup>1</sup> diperlukan kadar 25(OH)D dalam sirkulasi lebih dari 30 ng/mL untuk mempertahankan fungsi vitamin D yang optimal.<sup>2</sup>

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global dan banyak ditemukan baik di negara maju maupun berkembang. Sekitar satu miliar orang di dunia mengalami defisiensi vitamin D, sedangkan 50% populasi mengalami insufisiensi vitamin.<sup>2</sup> Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan

risiko berbagai penyakit, seperti *rickets*/osteomalasia, osteoporosis, diabetes melitus, obesitas, penyakit kardiovaskular, *stroke*, asma, penyakit autoimun, dan jenis kanker tertentu.<sup>1-3</sup>

Untuk mempertahankan atau mencapai status vitamin D yang optimal, seringkali diperlukan suplementasi vitamin D, karena pada kebanyakan individu, paparan sinar matahari dan asupan makanan saja dapat tidak mencukupi.<sup>4</sup> Diperlukan vitamin D dosis tinggi untuk mengoreksi status vitamin D secara cepat dan/atau sebagai terapi tambahan untuk penyakit-penyakit yang dapat dimodifikasi oleh terapi vitamin D.<sup>5</sup>

**VITAMIN D**

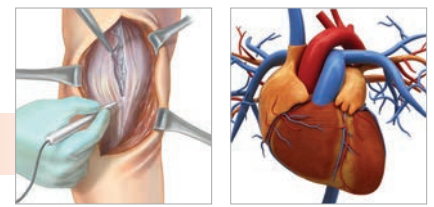
Vitamin D merupakan salah satu vitamin

larut lemak yang berperan penting dalam berbagai fungsi fisiologis tubuh.<sup>2,3</sup> Vitamin D dalam makanan atau suplemen terdapat dalam bentuk vitamin D2 (*ergocalciferol*) yang bersumber dari tumbuhan dan vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang bersumber dari hewan.<sup>2-4</sup>

**Sumber Vitamin D**

Vitamin D bisa didapatkan dari beberapa sumber, yaitu:

- Sintesis Vitamin D3 di Kulit Manusia  
Bentuk vitamin D yang disintesis di kulit manusia adalah vitamin D3. Sinar UVB menembus ke dalam lapisan kulit dan mengkonversi provitamin D3 (*7-dehydrocholesterol*) di kulit menjadi pre-vitamin D3 yang kemudian menjadi vitamin D3.<sup>3,4</sup>



Sintesis vitamin D di kulit merupakan sumber utama vitamin D, namun dapat dipengaruhi oleh durasi dan waktu paparan radiasi UVB, musim, awan, kabut, kandungan melanin, serta penggunaan tabir surya.<sup>3,4</sup>

■ Makanan Sumber Vitamin D

Beberapa makanan mengandung vitamin D, seperti ikan berlemak (salmon, sarden, tuna, dan *mackerel*), minyak hati ikan, hati sapi, susu, keju, mentega, dan kuning telur.<sup>3,4</sup> Dalam makanan tersebut, vitamin D terutama dalam bentuk vitamin D<sub>3</sub>; sedangkan vitamin D<sub>2</sub> dapat ditemukan dalam beberapa jenis sayuran, ragi, dan jamur.<sup>3,4</sup> Namun, makanan hanya menyumbang tidak lebih dari 5-10% dari kebutuhan total vitamin D harian.<sup>7</sup>

■ Suplemen Vitamin D

Suplemen vitamin D tersedia dalam bentuk vitamin D<sub>2</sub> atau D<sub>3</sub>; hasil penelitian menunjukkan bahwa efek vitamin D<sub>3</sub> lebih poten dan bertahan lebih lama dibanding vitamin D<sub>2</sub> dalam meningkatkan kadar vitamin D dalam darah.<sup>7,8</sup>

Absorpsi, Transportasi, dan Penyimpanan Vitamin D

Vitamin D diabsorpsi di usus halus bersama lemak dengan bantuan cairan empedu dan enzim pankreas. Setelah diabsorpsi, vitamin D akan diangkut oleh *D-plasma binding protein* (DBP) melalui sistem limfe ke organ-organ penyimpanan di hati, kulit, otak, tulang, dan jaringan lain dan biasanya tidak dikeluarkan melalui urin.<sup>3,10</sup>

Metabolisme Vitamin D

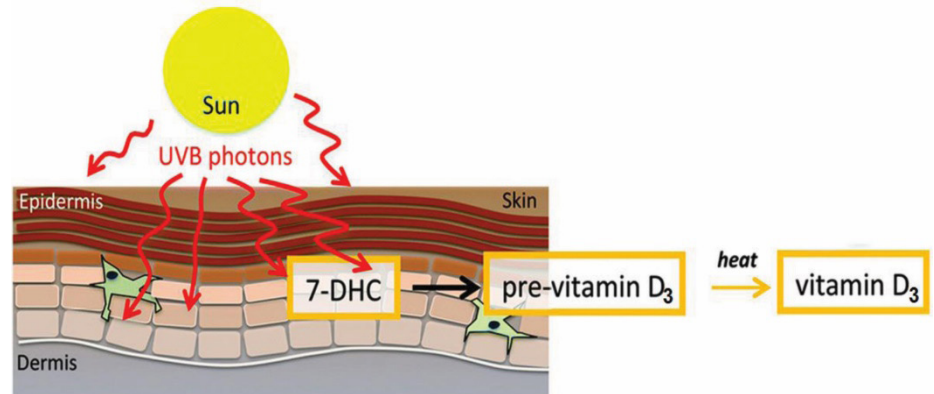
Vitamin D yang disintesis di kulit ataupun yang berasal dari makanan atau suplemen secara biologi masih belum aktif, senyawa tersebut harus mengalami dua kali hidroksilasi di dalam tubuh agar terbentuk metabolit aktifnya.<sup>3,4,7,9,10</sup>

Hidroksilasi pertama terjadi di hati; enzim *25-hydroxylase* mengkatalisis konversi vitamin D menjadi *25-hydroxyvitamin D* atau 25(OH)D atau *caldiol* yang merupakan bentuk vitamin D utama dalam sirkulasi darah. Hidroksilasi kedua terutama terjadi di ginjal; enzim *25(OH) D-1-α-hydroxylase* mengkatalisis konversi *caldiol* menjadi *1,25-dihydroxyvitamin D* atau 1,25(OH)<sub>2</sub>D atau *calcitriol* yang merupakan bentuk vitamin D yang paling aktif.<sup>3,4,7,9,10</sup>

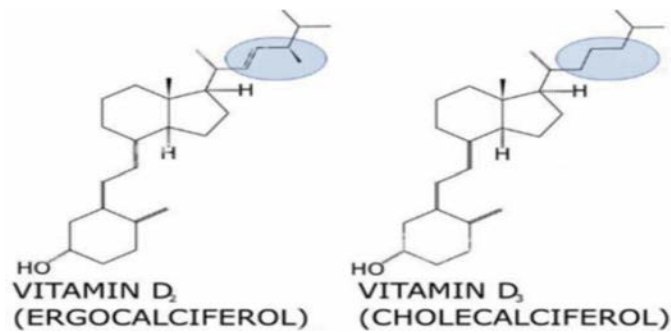
Peranan Vitamin D

Vitamin D telah diketahui secara luas berperan dalam homeostasis kalsium dan metabolisme tulang. Bukti ilmiah juga menunjukkan bahwa vitamin D ikut berperan dalam berbagai fungsi

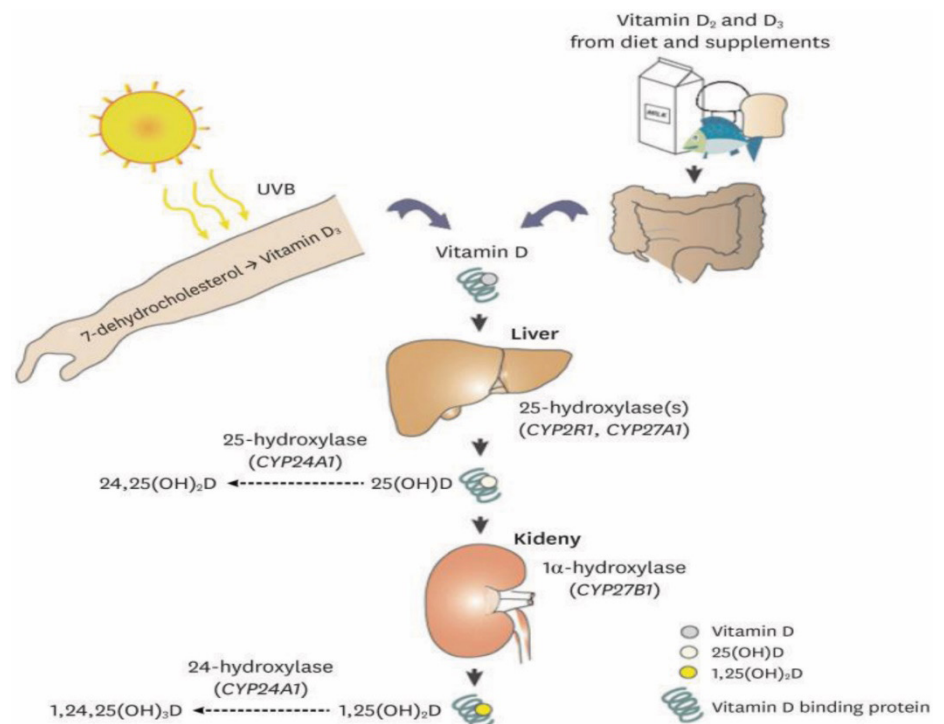
organ tubuh, seperti fungsi kardiovaskular, neurologi, regulasi glukosa, sistem imun, dan fungsi plasenta.<sup>1-3,11</sup>



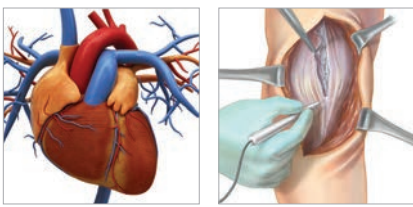
Gambar 1. Sintesis vitamin D dalam kulit<sup>6</sup>



Gambar 2. Struktur molekul vitamin D<sub>2</sub> dan vitamin D<sub>3</sub><sup>9</sup>



Gambar 3. Metabolisme vitamin D<sup>10</sup>



Vitamin D dalam bentuk aktifnya (*calcitriol*) akan berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR), dan VDR tersebut terdapat di berbagai organ tubuh (tulang, otak, saraf, pembuluh darah, jantung, paru, ginjal, hati, sel-sel imun, kulit, dll), sehingga vitamin D dapat bermanfaat pada fungsi berbagai organ tubuh.<sup>4,11</sup> Konversi 25(OH)D menjadi *calcitriol* ternyata juga tidak hanya di ginjal, tetapi juga di sel plasenta, pankreas, prostat, payudara, dan sel imun seperti makrofag yang mendukung fungsi ekstraskeletal vitamin D.<sup>11</sup>

**Kebutuhan dan Keamanan Suplementasi Vitamin D**

Rekomendasi asupan harian vitamin D untuk orang Indonesia menurut Angka Kecukupan Gizi (AKG) 2019 adalah 10 mcg (400 IU) untuk bayi (0-11 bulan), 15 mcg (600 IU) untuk anak usia ≥1 tahun, remaja, dewasa, ibu hamil (semua trimester) dan ibu menyusui, serta 20 mcg (800 IU) untuk usia ≥65 tahun.<sup>13</sup> Rekomendasi ini sama dengan rekomendasi

dari *Institute of Medicine*.<sup>3,14</sup> Jika paparan sinar UVB rendah, anak dan dewasa memerlukan asupan vitamin D 800-1000 IU/hari.<sup>15</sup>

Toksistasitas vitamin D sangat jarang; risiko toksistasitas terjadi jika kadar 25(OH)D darah lebih dari 100 ng/mL. Batas maksimal asupan yang dapat ditoleransi pada dewasa menurut *Institute of Medicine* adalah 4.000 IU/hari dan menurut Holick adalah 10.000 IU/hari (**Tabel 1**).<sup>14</sup> Jika terjadi hipervitaminosis D, meskipun jarang, dapat terjadi hiperkalsemia dengan gejala mual, muntah, konstipasi, pusing, pengapuran atau kalsifikasi jaringan organ seperti jantung, pembuluh darah, dan ginjal.<sup>2,4</sup>

**Defisiensi Vitamin D**

Kriteria status vitamin D menurut *Endocrine Society* tampak pada Tabel 2.<sup>16</sup>

Di Indonesia, banyak orang yang mengalami kekurangan vitamin D. Berdasarkan studi Maryantoro, dkk. prevalensi defisiensi vitamin

D pada wanita berusia 45-55 tahun sebesar 50%.<sup>17</sup> Studi Setiati, dkk. di Jakarta dan Bekasi menunjukkan bahwa 35,1% wanita berusia 60-75 tahun yang diteliti mengalami defisiensi vitamin D.<sup>18</sup> Sedangkan studi kolaborasi Indonesia dan Malaysia oleh Green, dkk. menunjukkan bahwa rata-rata kadar 25(OH) D serum peserta penelitian sebesar 48 nmol/L dan prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia sebesar 63%.<sup>19</sup> Selain itu, Soesanti, dkk. menunjukkan bahwa 75,8% anak berusia 7-12 tahun di Indonesia mengalami insufisiensi vitamin dan 15% anak mengalami defisiensi vitamin D.<sup>20</sup>

Faktor risiko defisiensi vitamin D antara lain meliputi kurangnya paparan sinar UVB matahari, asupan makanan sumber vitamin D yang kurang, gangguan penyerapan makanan, obesitas, usia lanjut, dan terapi obat-obat tertentu (misalnya *corticosteroid* atau antikejang) dalam jangka panjang.<sup>2,4</sup>

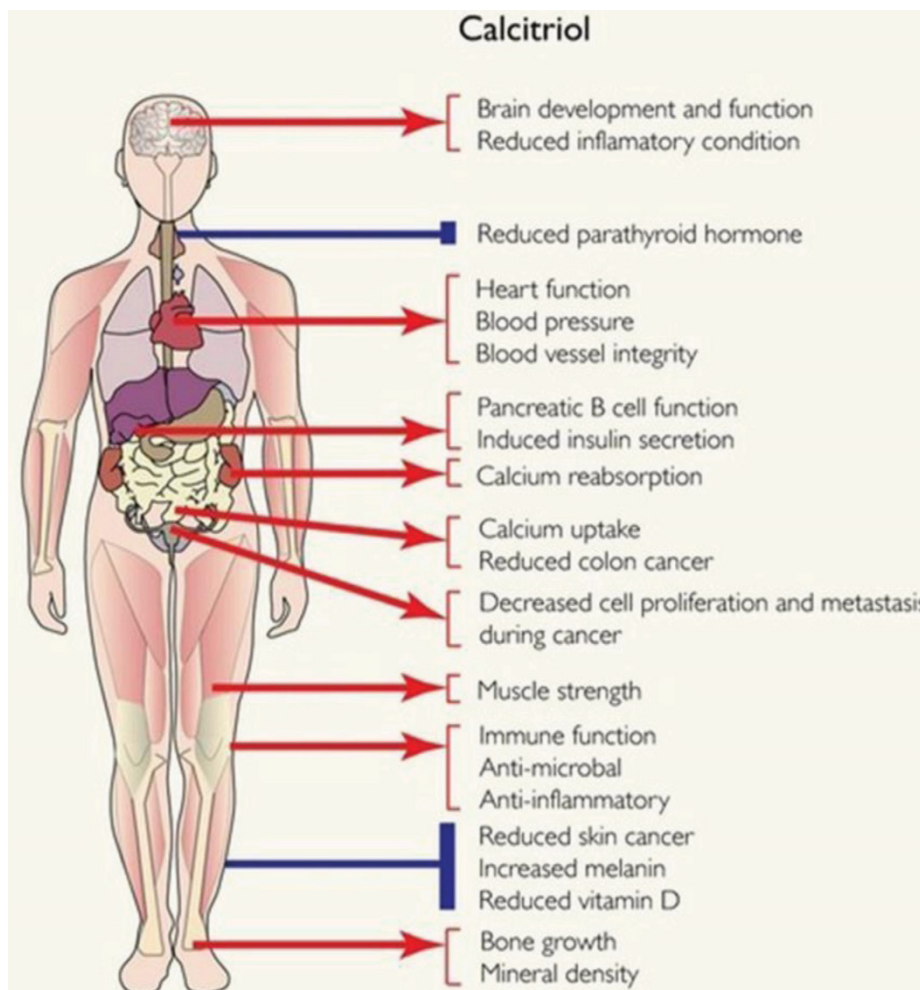
Kadar vitamin D rendah dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit (*rickets/osteomalasia*, osteoporosis, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, *stroke*, asma, penyakit autoimun, kanker tertentu, dll).<sup>1-3</sup>

Pada pasien defisiensi vitamin D, dapat diberikan terapi vitamin D dengan dosis sebagai berikut:<sup>15,16,21,22</sup>

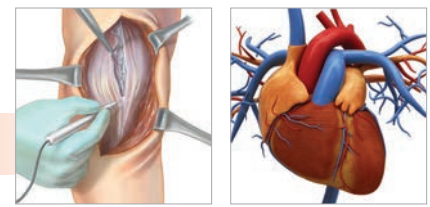
- **Dewasa:** 2.000-5.000 IU/hari atau 50.000 IU/minggu (8 minggu). Dosis pemeliharaan: 1.500-2.000 IU/hari
- Dewasa obesitas, dengan gangguan absorpsi, terapi steroid/antikejang jangka panjang: 6.000-10.000 IU/hari. Dosis pemeliharaan: 3.000-6.000 IU/hari
- **Bayi usia 0-12 bulan:** 2.000 IU/hari atau 50.000 IU/minggu (6 minggu). Dosis pemeliharaan: 400-1.000 IU/hari
- **Anak usia 1-18 tahun:** 2.000-4.000 IU/hari atau 50.000 IU/minggu (6 minggu). Dosis pemeliharaan: 600-1000 IU/hari

**TERAPI VITAMIN D DOSIS TINGGI**

Terapi vitamin D dosis tinggi digunakan untuk mengoreksi status vitamin D secara cepat dan/ atau sebagai terapi tambahan penyakit yang dapat dimodifikasi dengan terapi vitamin D, namun belum ada regimen yang diterima secara universal.<sup>5</sup>



Gambar 4. Berbagai peran *calcitriol* pada organ tubuh<sup>12</sup>



Terapi vitamin D dosis tinggi jangka pendek yang dikenal dengan “*stoss therapy*” pertama kali dilakukan di Jerman pada akhir 1930 untuk pemulihan status vitamin D secara cepat dalam terapi atau pencegahan *rickets*.<sup>5</sup> Sejak saat itu, terapi vitamin D dosis tinggi dimasukkan dalam regimen terapi dan pemeliharaan kondisi yang secara potensial dapat dimodifikasi dengan vitamin D, termasuk *cystic fibrosis*, penyakit ginjal kronis, dan infeksi.<sup>5</sup>

Terapi vitamin D dosis tinggi bisa diberikan secara oral atau injeksi intramuskuler (IM). Pemberian secara injeksi IM cocok untuk pasien dengan gangguan penyerapan makanan.<sup>5</sup>

Hasil studi menunjukkan bahwa dosis tunggal vitamin D 200.000 IU oral dan vitamin D 200.000 IU injeksi IM efektif untuk terapi *rickets* anak usia 6 bulan-3 tahun dan ditoleransi dengan baik. Penurunan *alkaline phosphatase* lebih bermakna pada vitamin D injeksi IM.<sup>23</sup> Studi lain menunjukkan bahwa terapi vitamin D3 300.000 IU oral dalam 6 dosis terbagi selama 3 bulan dan vitamin D3 300.000 IU IM dosis tunggal efektif meningkatkan kadar 25(OH)D secara bermakna dengan perubahan kadar 25(OH)D setelah 6 bulan dari basal yang sebanding tanpa efek samping bermakna.<sup>24</sup>

**Terapi Vitamin D3 Oral Dosis Tinggi**

Vitamin D3 oral tersedia dalam berbagai sediaan seperti 5.000 IU, 10.000 IU, atau 50.000 IU telah digunakan untuk terapi penyakit yang dapat dimodifikasi dengan vitamin D.

■ **Vitamin D3 5.000 IU:**

Terapi vitamin D3 5.000 IU/hari telah direkomendasikan sebagai terapi defisiensi vitamin D, khususnya pada defisiensi berat.<sup>16,21,22</sup>

Vitamin D 5.000 IU telah digunakan dalam beberapa uji klinik, antara lain pada kasus:

- **Diabetes melitus tipe 2:** Terapi vitamin D3 5.000 IU/hari selama 6 bulan pada individu risiko tinggi diabetes atau baru didiagnosis diabetes tipe 2 secara bermakna memperbaiki sensitivitas insulin perifer (p=0,009) dan fungsi sel beta pankreas (p=0,039) dibanding plasebo, sehingga terapi vitamin D3 dapat memperlambat perburukan metabolik individu tersebut.<sup>25</sup>

- **Neuropati diabetik:** Penambahan terapi vitamin D3 5.000 IU/hari terhadap terapi standar (*pregabalin*, *gabapentin*, atau *amitriptyline*) selama 8 minggu secara bermakna mengurangi nyeri (p=0,044) dan rasa terbakar (p=0,047), serta memperbaiki *mood* (p=0,031) pada pasien neuropati diabetik dibandingkan terapi standar saja. Ditemukan hubungan terbalik antara kadar vitamin D dan skor *visual analog scale* (VAS) nyeri (r = -0.403; p= 0,018).<sup>26</sup>

- **Dermatitis atopik:** Terapi vitamin D3 5.000 IU/hari pada pasien dermatitis atopik *plus* terapi basal (*steroid* topikal, pengganti sabun, dan emolien) selama 3 bulan secara bermakna menurunkan derajat gejala dermatitis atopik yang dinilai dengan skor SCORAD dibanding plasebo *plus* terapi basal (p<0,001). Kadar

vitamin D ≥20 ng/mL dikaitkan dengan remisi dermatitis atopik yang lebih baik (p=0,03).<sup>27</sup>

- **COVID-19:** Terapi vitamin D3 5.000 IU/hari selama 2 minggu mempersingkat waktu untuk pulih dari gejala batuk (p=0,039) dan hilangnya sensori indra perasa (p=0,035) pada pasien COVID-19 ringan hingga sedang dengan status vitamin D suboptimal dibanding suplementasi vitamin D3 1.000 IU/hari.<sup>28</sup>

■ **Vitamin D3 10.000 IU:** Pemberian vitamin D3 10.000 IU/hari direkomendasikan selama 4 minggu diikuti 5.000 IU/hari untuk menurunkan risiko orang dengan risiko influenza dan/atau COVID-19.<sup>29</sup> Beberapa uji klinik penggunaan vitamin D3 10.000 IU/hari, antara lain pada kasus:

Tabel 1. Rekomendasi asupan vitamin D.<sup>14</sup>

Age/Condition	Institute of Medicine		Holick	
	Adequate Intake (IU/day)	Upper Limit (IU/day)	Reasonable intake (IU/day)	Safe Upper Limit (IU/day)
0-12 mo	400	1000-1500 <sup>a</sup>	400-1000	2000
1-18 y	600	2500-4000 <sup>b</sup>	1000-2000	5000
19-70 y	600	4000	1500-2000	10.000
>70 y	800	4000	1500-2000	10.000
Pregnancy	600	4000	1500-2000	5000
Lactation	600	4000	1500-2000 (4000-6000) <sup>c</sup>	10.000

<sup>a</sup>0-6 months 1000 IU; 6-12 months 1500 IU.

<sup>b</sup>1-3 years 2500 IU; 4-8 years 3000 IU; 9-18 years 4000 IU.

<sup>c</sup>Mother requirement if breastfeeding in the absence of infant supplementation.

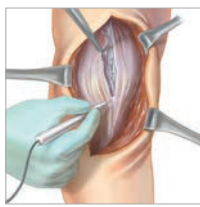
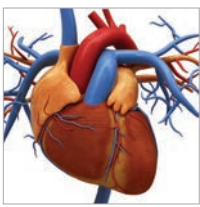
Tabel 2. Status vitamin D berdasarkan kadar 25(OH)D<sup>16</sup>

Kadar 25(OH)D dalam Serum	Status Vitamin D
<20 ng/mL (<50 nmol/L)	Defisiensi
20 - <30 ng/mL (50 - <75 nmol/L)	Insufisiensi
30 - 100 ng/mL (75 - 250 nmol/L)	Normal/sufisiensi
>100 - 150 ng/mL (>250 - 375 nmol/L)	Berlebih/risiko toksik
>150 ng/mL (>375 nmol/L)	Toksik

Tabel 3. Panduan regimen terapi vitamin D berdasarkan kadar vitamin D serum<sup>34</sup>

Serum vitamin D (ng/mL)	Frekuensi Pemberian (per minggu)	Durasi Terapi (minggu)	Total Dosis Koreksi (IU millions)
< 5	100.000 IU, satu dosis; 50.000 dua kali per minggu	14	1,3 hingga 1,5
6-10	50.000 dua kali per minggu	12	1,0 hingga 1,2
11-15	50.000 dua kali per minggu	10	0,8 hingga 1,0
16-20	50.000 dua kali per minggu	8	0,6 hingga 0,8
21-25	50.000 satu kali per minggu	10	0,4 hingga 0,5
26-30	50.000 satu kali per minggu	6	0,2 hingga 0,3
Maintenance regimens	50.000 IU atau	Bulanan	Maintenance
	1.000 hingga 2.000 IU	Harian	Maintenance
	4.000 atau 5.000	Harian	Orang dengan risiko tinggi

\*Easy and practical regimens for normalization of serum and body stores of vitamin D [after Wimalawansa 2012 (221)]



- **Tuberkulosis:** Terapi tambahan vitamin D 10.000 IU/hari selama 6 minggu awal terapi antituberkulosis menyebabkan lebih banyak pasien TB yang mengalami konversi sputum dibanding plasebo (100% vs 76,7%;  $p=0,02$ ).<sup>30</sup>
- **COVID-19:** Terapi vitamin D3 10.000 IU/hari selama 14 hari sebagai tambahan terhadap terapi standar menyebabkan peningkatan kadar vitamin D serum ( $p<0,0001$ ), sitokin antiinflamasi IL-10 ( $p=0,0286$ ) dan *CD4+T cells* ( $p=0,0464$ ), serta respons sitotoksik terhadap sel yang terinfeksi *pseudotyped SARS-CoV-2* yang lebih tinggi pada pasien COVID-19, dan lama rawat inap lebih singkat pada pasien COVID-19 dengan ARDS (8 hari vs 29,2 hari;  $p=0,0381$ ) dibanding terapi vitamin D3 2.000 IU/hari.<sup>31</sup>
- **Gagal jantung:** Terapi vitamin D3 10.000 IU/hari selama 6 bulan memperbaiki kadar  $\beta$ -type natriuretic peptide (BNP) ( $p=0,003$ ), menurunkan petanda inflamasi *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) pada pasien pria ( $p=0,05$ ), serta meningkatkan kualitas hidup ( $p=0,01$ ) dibanding plasebo pada pasien gagal jantung (NYHA II-III) dengan defisiensi/insufisiensi vitamin D.<sup>32</sup>

Vitamin D 50.000 IU:

- Vitamin D 50.000 IU/minggu telah direkomendasikan sebagai terapi defisiensi vitamin D oleh berbagai institusi/asosiasi seperti US Endocrine Society, Italian AME, Saudi Arabia expert consensus, dan GRIO (*Groupe de Recherches et d'Informations sur les Ostéoporoses*).<sup>33</sup> Wimalawansa merekomendasikan dosis vitamin D 50.000 IU menurut kadar vitamin D serum (Tabel 3).<sup>34</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA:

1. Shuler FD, Lycans D, Salloum E. Extraskelatal effects of Vitamin D: Potential impact on WV disease morbidity and mortality. *WV Med J.* 2012;108(3):56-62.
2. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D deficiency [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
3. Vitamin D [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/?print=1>
4. Lappe JM. The role of vitamin D in human health: A paradigm shift. *J Evidence-Based Complementary Alternative Med* 2011;16(1):58-72.
5. Smith EM, Tangpricha V. Driving up the dose: Implications for high-dose vitamin D therapy. *Endocr Pract.* 2015;21(10):1178-80.
6. Gorman S, Lucas RM, Aallen-Hall A, Fleury N, Feelisch N, et al. Ultraviolet radiation, vitamin D and the development of obesity, metabolic syndrome and type-2 diabetes. *Photochem Photobiol Sci.* 2017;16:362-73. Doi: 10.1039/c6pp00274a
7. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1535-41. Doi: 10.2215/CJN.01160308
8. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89(11):5387-91.
9. Télesy IG. Vitamin D-too little, or too much in the elderly and the obese? *Open Acc J Bio Sci.* 2020;2(4):415-20.
10. Nimitphong H, Park E, Lee M. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions. *Nutr Res Pract.* 2020;14(6):553-67. Doi: 10.4162/nrp.2020.14.6.553.
11. Lockau L, Atkinson SA. Vitamin D's role in health and disease: How does the present inform our understanding of the past? *Int J Paleopathol.* 2018;23:6-14. Doi: 10.1016/j.ijpp.2017.11.005.
12. Calcitriol [Internet]. 2022 [cited 2022 June 06]. Available from: <https://vitamindwiki.com/Calcitriol>

Beberapa uji klinik penggunaan vitamin D3 50.000 IU juga telah dilakukan, antara lain pada kasus:

- **Diabetes melitus tipe 2:** Penambahan terapi vitamin D3 50.000 IU/minggu selama 8 minggu memperbaiki kadar gula darah puasa ( $p=0,05$ ), kadar insulin ( $p=0,028$ ), dan resistensi insulin (HOMA-IR;  $p=0,008$ ) pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan modifikasi diet atau terapi obat hipoglikemik oral (*glibenclamide* atau *repaglinide* plus *metformin* atau hanya *metformin*).<sup>35</sup>
- **Neuropati diabetik:** Terapi vitamin D3 50.000 IU/minggu selama 8 minggu menyebabkan perbaikan skor gejala neuropati yang lebih tinggi dibanding plasebo ( $p<0,001$ ) pada pasien DM dengan neuropati perifer dan defisiensi vitamin D.<sup>36</sup>
- **Migrain:** Terapi vitamin D 50.000 IU/minggu selama 10 minggu menurunkan frekuensi nyeri kepala ( $p=0,04$ ) dan *headache diary results* atau HDR, yaitu durasi sakit kepala x frekuensi sakit kepala ( $p=0,006$ ) dibanding plasebo.<sup>37</sup>
- **Osteoarthritis:** Terapi vitamin D3 50.000 IU/minggu selama 8 minggu meningkatkan kadar 25(OH)D serum ( $p=0,007$ ) dan kekuatan otot *Quadriceps* ( $p=0,002$ ), serta mengurangi nyeri lutut berdasarkan *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index* ( $p=0,001$ ) dan skor VAS ( $p=0,001$ ) pada pasien osteoarthritis yang mengalami nyeri lutut minimal satu bulan dan defisiensi vitamin D.<sup>38</sup>
- **Rinitis alergi:** Terapi vitamin D 50.000 IU/minggu selama 8 minggu memperbaiki skor

keparahan gejala rinitis dibanding plasebo ( $p=0,007$ ) pada pasien rinitis alergi dengan defisiensi vitamin D yang mendapat terapi *cetirizine*.<sup>39</sup>

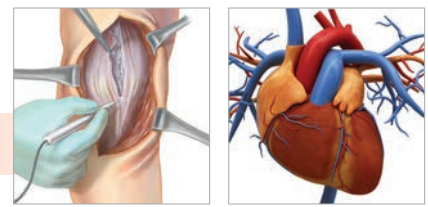
- **Asma bronkial:** Perbaikan *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1) lebih tinggi setelah 2 bulan ( $p=0,04$ ) dan 3 bulan ( $p=0,001$ ) terapi vitamin D3 50.000 IU/hari dibanding plasebo pada pasien asma.<sup>40</sup>

#### Keamanan Terapi Vitamin D3 Oral Dosis Tinggi

Dari pengalaman klinis pemberian vitamin D3 5.000-50.000 IU/hari jangka panjang, tidak ditemukan kasus hiperkalsemia atau efek samping lain terkait vitamin D dengan kadar PTH dalam batas normal dan kadar 25(OH)D rata-rata masih di bawah kadar toksik ( $<150$  ng/mL).<sup>42</sup> Kadar 25(OH)D serum  $>100$  ng/mL lebih sering ditemukan pada terapi vitamin D3 10.000 IU/hari atau lebih dalam jangka panjang, namun tidak dikaitkan dengan hiperkalsemia, nefrolitiasis, atau efek samping lain.<sup>41</sup>

#### SIMPULAN

Vitamin D3 dosis tinggi diberikan untuk koreksi cepat status vitamin D dan/atau sebagai terapi tambahan untuk penyakit yang dapat dimodifikasi dengan terapi vitamin D; dapat diberikan secara oral ataupun injeksi intramuskuler. Berbagai uji klinik terapi vitamin D3 oral dosis tinggi terbukti efektif meningkatkan kadar vitamin D serta memperbaiki gejala berbagai kasus tanpa efek samping yang bermakna. Dosis vitamin D3 yang digunakan bervariasi, antara 5.000 IU hingga 50.000 IU/hari atau lebih tinggi.



13. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 28 tahun 2019 tentang angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk masyarakat Indonesia [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 6]. Available from: [http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk\\_hukum/PMK\\_No\\_\\_28\\_Th\\_2019\\_ttg\\_Angka\\_Kecukupan\\_Gizi\\_Yang\\_Dianjurkan\\_Untuk\\_Masyarakat\\_Indonesia.pdf](http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/PMK_No__28_Th_2019_ttg_Angka_Kecukupan_Gizi_Yang_Dianjurkan_Untuk_Masyarakat_Indonesia.pdf)
14. Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother*. 2011;45(10):e52. Doi: 10.1345/aph.1Q330
15. Yati NP, Batubara JRL, Suryawan IWB. Vitamin D: Panduan praktis klinis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2018.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
17. Oemardi M, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, et al. The effect of menopause on bone mineral density and bone-related biochemical variables in Indonesian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):93-100.
18. Setiati S, Oemardi M, Sutrisna B. The role of ultraviolet-B from sun exposure on vitamin D3 and parathyroid hormone level in elderly women in Indonesia. *Asian J Gerontol Geriatr*. 2007;2(3):126-32.
19. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JEP, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(3):373-8.
20. Soesanti F, Pulungan A, Tridjaja B, Batubara JRL. Vitamin D profile in healthy children aged 7-12 years old in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;(Suppl 1):167-71.
21. Khan QJ, Fabian CJ, Fabian CJ. How I treat vitamin D deficiency. *J Oncol Pract*. 2010;6(2):97-101.
22. Gani LU, How CH. Vitamin D deficiency. *Singapore Med J* 2015;56(8):433-7.
23. Billoo AG, Murtaza G, Memon MA, Khaskheli SA, Iqbal K. Comparison of oral versus injectable vitamin-D for the treatment of nutritional vitamin-D deficiency rickets. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(7):428-31.
24. Zabihyeganeh M, Jahed A, Nojomi M. Treatment of hypovitaminosis D with pharmacologic doses of cholecalciferol, oral vs intramuscular; an open labeled RCT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(2):210-6.
25. Lemieu P, Weisnagel SJ, Caron AZ, Julien A, Morisset A, Carreau A. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: A randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):287-99.
26. Pinzon RT, Wijaya VO, Veronica V. The benefits of add-on therapy of vitamin D 5000 IU to the vitamin D levels and symptoms in diabetic neuropathy patients: A randomized clinical trial. *J Pain Res*. 2021;14:3865-75.
27. Sánchez-Armendáriz K, García-Gil A, Contreras-Ruiz J, Karam-Orante M, Balcazar-Antonio D, Domínguez-Cherit J. Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1516-20.
28. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate Covid-19: A randomized clinical trial. *Nutrients* 2021;13(2170).
29. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infection and deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
30. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2006;38(1).
31. Torres M, Casado G, Vigón L, Rodríguez-Mora S, Mateos E, Ramos-Martín F, et al. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112965.
32. Moretti HD, Colucci VJ, Berry BD. Vitamin D3 repletion versus placebo as adjunctive treatment of heart failure patient quality of life and hormonal indices: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:274.
33. Vidal M, Lane NE. The importance of vitamin D. *Rheumatol Orthop Med* 2020;5:6-9.
34. Wimalawansa SJ. Effective and practical ways to overcome vitamin D deficiency. *J Family Med Community Health* 2021;8(1):1185.
35. Talaie A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:8.
36. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250-6.
37. Mottaghi T, Askari G, Khorvash F, Maracy MR. Effect of Vitamin D supplementation on symptoms and C-reactive protein in migraine patients. *J Res Med Sci* 2015;20:477-82.
38. Heidari B, Javadian Y, Babaei M, Yousef B. Restorative effect of vitamin D deficiency on knee pain and quadriceps muscle strength in knee osteoarthritis. *Acta Med Iran* 2015;53(8):466-70.
39. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasouljan B, Mohebbi M. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(10):2797-801.
40. Iqbal K, Farooq S, Shoaib M. Efficacy of vitamin D in asthma. *WJPMR* 2018;4(5):323-5.
41. McCullough PJ, Lehrera DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 to 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;89:228-39.