



# Efek Suplementasi Vitamin D terhadap Kejadian Dermatitis Atopik pada Anak

## Laporan Kasus Berbasis Bukti

Talita Clarissa Sinatra, Krisna Ariaputra, Ratna Mustika Sari  
RS Panti Waluya Sawahan, Malang, Indonesia

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Dermatitis atopik (DA) merupakan kelainan kulit yang paling sering dijumpai pada bayi dan anak. Terapi konvensional memiliki efek samping dan kepatuhan yang kurang baik, sehingga diperlukan terapi alternatif. Suplementasi vitamin D diperkirakan dapat memperbaiki luaran klinis DA pada anak karena adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan derajat DA anak serta peran vitamin D dalam memperbaiki sistem imun, fungsi *barrier* kulit, serta meregulasi proses inflamasi pada DA. Studi ini bertujuan untuk menganalisis efikasi suplementasi vitamin D terhadap penurunan derajat eksaserbasi DA pada anak dibandingkan dengan terapi konvensional tanpa vitamin D. **Metode:** Pencarian literatur di MEDLINE dan Cochrane berdasarkan pertanyaan klinis, kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel terpilih ditelaah kritis untuk menilai validitas, kepentingan, dan penerapannya. **Hasil:** Dari 5 studi *randomized control trial* (RCT) dengan validitas sama, 3 studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D mampu menurunkan skor derajat serangan DA pada anak dibandingkan kelompok plasebo, 2 studi lainnya menunjukkan penurunan nilai, namun tidak signifikan. Pada kelima studi tidak ditemukan efek samping atau komplikasi suplementasi vitamin D pada anak dengan dermatitis atopik. **Simpulan:** Suplementasi vitamin D dinilai dapat bermanfaat pada anak dengan dermatitis atopik yang merupakan kelompok risiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D. Dosis vitamin D 500-1000 IU/hari per oral selama 1-3 bulan aman untuk anak. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menilai dosis dan durasi suplementasi vitamin D terbaik dengan efektivitas tinggi pada anak dengan DA.

**Kata kunci:** Dermatitis atopik anak, vitamin D.

### ABSTRACT

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is the most common skin disorder found in infants and children. Conventional therapy has major side effects and poor compliance, so alternative therapies are needed. Vitamin D supplementation is expected to improve the clinical outcome of AD in children because of the relationship between vitamin D deficiency and the severity of AD in children and the role of vitamin D in improving the immune system, skin barrier function, and regulating inflammatory processes in AD. This study aimed to analyze the efficacy of vitamin D supplementation in reducing the severity of AD exacerbation compared to children receiving conventional therapy without vitamin D. **Methods:** Literature search in MEDLINE® and Cochrane® based on clinical questions, inclusion and exclusion criteria. Selected articles were critically reviewed to assess their validity, importance and applicability. **Results:** Of the 5 randomized control trials (RCTs) with the same validity, 3 studies showed that vitamin D supplementation was able to reduce the severity of AD in children compared to the placebo group, the other 2 studies showed a decrease in scores, but not significantly. In the five studies, no side effects or complications of vitamin D supplementation were found in children with atopic dermatitis. **Conclusion:** Vitamin D supplementation is considered to be beneficial in children with atopic dermatitis who are a high-risk group for vitamin D deficiency. The dose of vitamin D is 500-1000 IU/day orally for 1-3 months is safe for children. However, further research is needed to assess the best dose and duration of vitamin D supplementation with high effectiveness in children with AD. **Talita Clarissa Sinatra, Krisna Ariaputra, Ratna Mustika Sari. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Atopic Dermatitis in Children.**

**Keywords:** Atopic dermatitis in children, vitamin D.



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

### PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) merupakan kelainan kulit yang paling sering dijumpai, terutama pada bayi dan anak. Prevalensi DA global mencapai 15-30% pada anak, meskipun onsetnya bervariasi, DA biasanya muncul sebelum 5 tahun pertama kehidupan.<sup>1</sup> Di Indonesia, prevalensi kasus DA menempati peringkat

pertama dari 10 besar penyakit kulit anak, yaitu sebanyak 23,67%, dan 45% di antaranya pada usia 6 bulan pertama kehidupan.<sup>2</sup> Dermatitis atopik dapat mengakibatkan gangguan proses tumbuh kembang bayi dan anak, tekanan atau beban pada keluarga, gangguan pola makan dan tidur bayi, serta meningkatnya biaya kesehatan

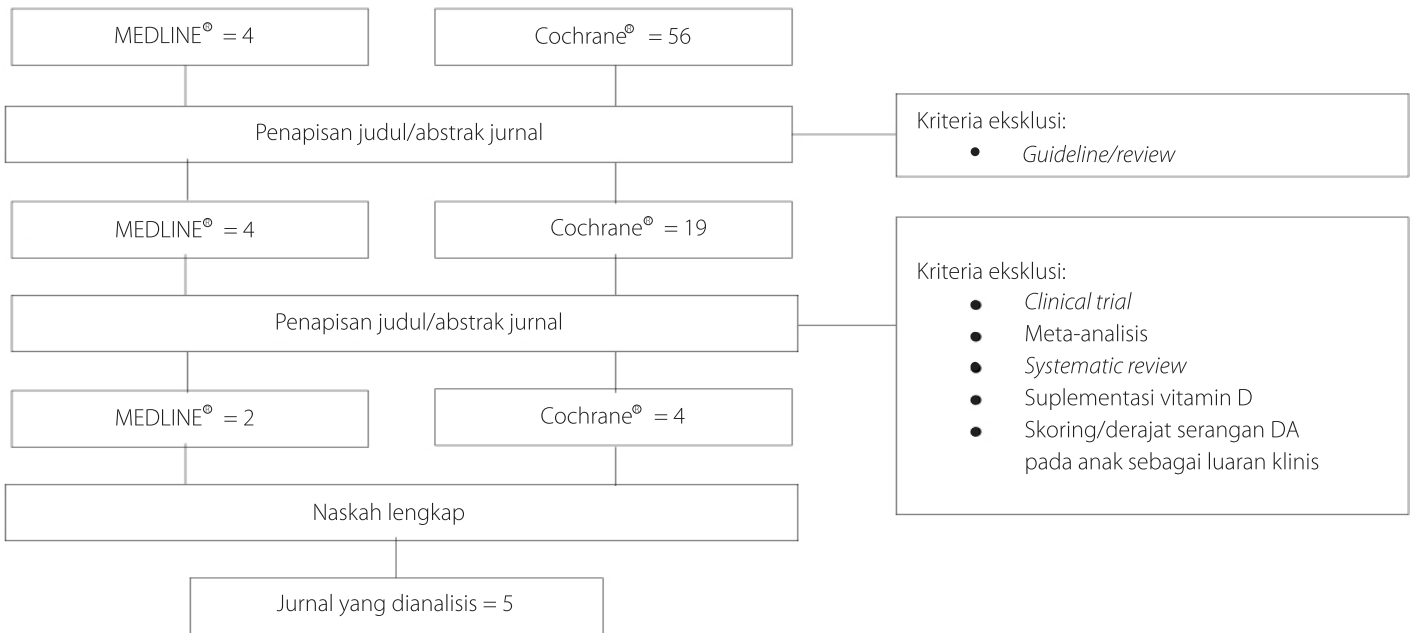
dan pengobatan.<sup>3</sup> Di Asia Tenggara, biaya kesehatan untuk DA diperkirakan 7-15 juta rupiah per tahun untuk satu anak; sedangkan di Indonesia diperkirakan mencapai 10 juta rupiah per tahunnya.<sup>4</sup>

Efek samping dan kurangnya kepatuhan terhadap terapi konvensional masih menjadi

**Alamat Korespondensi** email: talitaclarissadr@yahoo.com



# ANALISIS



Gambar. Bagan metode pencarian jurnal

masalah dalam tata laksana serangan DA pada anak, yang jika tidak ditangani dengan baik, hampir 30% anak dengan DA berisiko mengalami penyakit alergi lain (*atopic march*), seperti asma dan rinitis alergi di kemudian hari.<sup>5</sup> Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif untuk membantu memperbaiki luaran klinis pasien DA anak.<sup>6</sup>

Suplementasi vitamin D diperkirakan dapat menurunkan angka kekambuhan dan memperbaiki luaran klinis DA pada anak. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D dengan kejadian dan derajat serangan dermatitis atopik pada anak.<sup>7-9</sup> Hubungan ini erat kaitannya dengan fungsi vitamin D dalam meregulasi sistem imunitas dan *barrier* kulit, serta berperan dalam menekan proses inflamasi DA pada anak.<sup>10</sup> Di Indonesia, risiko ini meningkat mengingat tingginya angka defisiensi vitamin D pada anak; diketahui 1 dari 3 anak mengalami defisiensi vitamin D.<sup>9,11</sup>

Meskipun pengaruh suplementasi vitamin D terhadap DA masih kontroversial, vitamin D berpotensi menjadi salah satu pilihan terapi yang aman, efektif, dan mudah diperoleh bagi anak dengan DA. Studi ini menganalisis apakah suplementasi vitamin D dapat menurunkan derajat berat serangan DA dibandingkan dengan pada anak yang menerima terapi konvensional tanpa suplementasi vitamin D.

## SKENARIO KLINIS

Anak perempuan usia 8 tahun dirujuk karena kecurigaan *hyperthyrotropinemia* (peningkatan TSH) dan gambaran *cushingoid* karena konsumsi *prednisolone* oral yang diresepkan untuk tata laksana dermatitis atopik. Pasien termasuk status gizi *overweight* dengan BMI 25,56 kg/m<sup>2</sup>. Sejak usia 6 bulan, pasien didiagnosis dermatitis atopik ringan dan berhasil ditatalaksana dengan *emollients*, namun setelah usia 5 tahun gejala dermatitis memberat, lesi mencapai seluruh bagian tubuh dengan *SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)* 70. Penggunaan antibiotik topikal, *corticosteroid*, dan histamin oral kurang berhasil. Anak mulai mengalami gangguan tidur, menyebabkan stres bagi anak dan keluarga. Seluruh tata laksana berdasarkan terapi dan protokol tata laksana dermatitis atopik, namun obat sistemik dan lokal, seperti *calcineurin inhibitor* dan *methotrexate*, gagal menekan gejala dermatitis atopik. Fototerapi dengan ultraviolet B tidak direkomendasikan bagi pasien dengan usia <18 tahun. Pemeriksaan menunjukkan defisiensi vitamin D; kadar 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> = 15,7 (normal = 18–80 pg/mL), kadar 25(OH)D<sub>3</sub> = 14 (normal = 30–100 ng/mL). Adanya temuan tersebut membuat dokter memberikan suplementasi vitamin D. Hasilnya, setelah suplementasi vitamin D selama 2 bulan anak mengalami perbaikan dan selama 3 tahun bebas serangan DA.

## RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan kasus klinis di atas: apakah suplementasi vitamin D dapat membantu menurunkan derajat serangan dermatitis atopik pada anak dibandingkan dengan pada anak yang menerima terapi dermatitis atopik konvensional tanpa suplementasi vitamin D?

P : Pasien anak dengan dermatitis atopik

I : Suplementasi vitamin D

C : Pasien anak dermatitis atopik dengan terapi konvensional

O : Menurunkan derajat serangan dermatitis atopik

Jenis pertanyaan klinis: terapi

## METODE

Pencarian literatur dilakukan pada 15 Juni 2021 pada 2 *database*, yaitu MEDLINE<sup>®</sup> dan Cochrane<sup>®</sup>. Kata kunci yang digunakan adalah “*vitamin D*” “*atopic dermatitis*” “*children*” dengan sinonim kata kunci yang berkaitan. Strategi pencarian, hasil, dan kriteria inklusi-eksklusi ditunjukkan pada Gambar. Setelah pemilihan literatur, dilakukan *critical appraisal* menggunakan *Randomized Controlled Trials (RCT) Critical Appraisal Sheet Center of Evidence-Based Medicine, University of Oxford*.<sup>12</sup>

## HASIL

Berdasarkan strategi pencarian, diperoleh 5 studi yang layak untuk *evidence-based case*



# ANALISIS



report ini. Desain dan rangkuman hasil masing-masing studi terdapat pada **Tabel 1** dan telaah kritis ditunjukkan pada **Tabel 2**. Seluruh studi merupakan studi *randomised control trial* (RCT) dengan klasifikasi jurnal 1B. Studi Camargo, *et al*, memiliki jumlah subjek paling besar (n=107).<sup>13</sup> Studi dilakukan di berbagai negara, yaitu Mesir, USA, dan Kanada. Studi terpilih memiliki subjek anak dengan rata-rata usia 4,5-12 tahun. Seluruh studi memiliki validitas baik, pemilihan dan pemberian intervensi pada sampel dilakukan secara *random* dan *double blind*. *Follow up* selama 1 atau 3 bulan, dengan angka *loss to follow up* <20%. Seluruh studi menjelaskan definisi operasional dengan baik, standarisasi variabel yang dinilai pada penelitian dilakukan sesuai unit, dan alat ukur yang berlaku internasional. Potensi *error* dapat ditemukan karena keterbatasan jumlah sampel studi. Namun, dari sisi kepentingan dan penerapannya, masing-masing studi telah memaparkan signifikansi hubungan. *Size effect* masing-masing penelitian dinilai

secara manual, terangkum pada **Tabel 2**. Seluruh studi dinilai relevan dengan kasus yang dipaparkan karena memiliki kesamaan dengan karakteristik subjek, sehingga dapat diterapkan pada praktik klinis.

## DISKUSI

Dermatitis atopik terjadi karena interaksi multifaktorial, yaitu faktor genetik (keturunan), lingkungan, gangguan fungsi sawar atau *barrier* kulit, faktor imunologik, dan infeksi.<sup>5</sup> Pada umumnya, bayi dan anak yang mengalami DA akan memiliki gejala dan manifestasi klinis berupa kulit kering, kemerahan, bersisik, dan gatal pada satu atau beberapa tempat predileksi seperti di wajah, leher, lipatan siku atau lutut, pergelangan kaki yang hilang timbul dan kronik.<sup>2</sup>

Panduan Diagnosis dan Tata Laksana Dermatitis Atopik di Indonesia menyebutkan bahwa tata laksana DA meliputi penggunaan antihistamin, agen imunomodulator

seperti *corticosteroid* oral atau topikal, dan *calcineurin inhibitor*, disertai penghindaran dan modifikasi faktor pencetus lingkungan/modifikasi gaya hidup, memperkuat dan mempertahankan fungsi sawar kulit yang optimal, menghilangkan penyakit kulit inflamasi, mengendalikan dan mengeliminasi siklus gatal-garuk, edukasi dan *empowerment* pasien serta *caregivers*.<sup>17</sup> Meskipun demikian, beberapa cara tersebut hasilnya belum memuaskan. Di sisi lain, adanya efek samping, rendahnya kompliance dari terapi konvensional akibat penyakit yang kronis, fobia terhadap steroid, serta hambatan rutinitas pengobatan membuat pendekatan tata laksana baru sangat dibutuhkan.<sup>6</sup>

Peran vitamin D dalam memperbaiki luaran klinis anak dengan DA berkaitan erat dengan fungsinya sebagai regulator proliferasi dan diferensiasi keratinosit, meregulasi protein *filaggrin* yang penting dalam pembentukan *barrier* stratum korneum, memproduksi dan

**Tabel 1.** Hasil penelitian hubungan suplementasi vitamin D dengan derajat serangan dermatitis atopik pada anak

Studi	Tahun	Desain Studi. Negara	Populasi	Jumlah Subjek	Dosis Suplementasi Vitamin D	Frekuensi, Durasi	Penilaian Derajat DA	Hasil (Eksperimen vs Kontrol)
Sidbury, <i>et al</i> . <sup>14</sup>	2008	RCT, USA	Anak, median 7 tahun	E=5, K=6	Vitamin D <sub>2</sub> 1000 IU	1 kali/ hari 1 bulan	EASI	Rata-rata selisih EASI (eksperimen vs kontrol) setelah suplementasi vitamin D= -4,6 vs -2,2 Selisih antara perubahan rata-rata EASI tidak signifikan=-2,4 (95% CI (-8,4 - 3,7), p = 0,40) Perubahan Investigator's Global Assessment (IGA) score signifikan, p = 0,04 +1 (memburuk) = 0 % vs 17% (sama) = 20% vs 67% -1 (membaik) = 80% vs 17%
Mansour, <i>et al</i> . <sup>15</sup>	2020	RCT Mesir	Anak, rata-rata 12 tahun	E=47, K=45	Vitamin D <sub>3</sub> 1600 IU	1 kali/ hari 3 bulan	EASI	Rata-rata skor EASI pada kelompok yang diberikan suplemen vitamin D vs plasebo pada akhir studi signifikan= 20,42(14,6) vs 27,47 (10,1), p = 0,035 % perubahan skor EASI dari basal suplementasi vitamin D vs plasebo pada akhir studi, signifikan= 56,4 (29,33) vs 42,0(10,11), p = 0,039
Camargo, <i>et al</i> . <sup>13</sup>	2014	R C T Mongolia	Anak, rata-rata 9 tahun	E= 58, K=49	Vitamin D <sub>3</sub> 1000 IU	1 kali/ hari 1 bulan	EASI	Rata-rata selisih skor EASI kelompok suplementasi vitamin D vs plasebo signifikan = (pre-adjusted) = -6,5 (8,8) vs -3,3(7,6); -3,2 (95% CI= -0,9 - -5,5) p=0,001 Rata-rata selisih skor EASI kelompok suplementasi vitamin D vs plasebo (adjusted with EASI baseline) signifikan= -3,2 (95% CI= -0,2 - -6,2), p=0,04 Rata-rata selisih skor EASI kelompok suplementasi vitamin D vs plasebo (adjusted dengan usia, jenis kelamin, dan obat lainnya) signifikan = -4,4 ( 95% CI= -1,6 - -7,2), p=0,007
Coralles, <i>et al</i> . <sup>6</sup>	2019	RCT Canada	Anak, rata-rata 4,5 tahun	E= 21, K=24	Vitamin D <sub>3</sub> 2000 IU	1 kali/ hari 3 bulan	SCORAD	Rata-rata selisih skor SCORAD setelah suplementasi vitamin D vs plasebo hasilnya tidak signifikan = 15,4 (9,7) vs 15,3 (9,0), p=0,7
Ghanem, <i>et al</i> . <sup>16</sup>	2016	RCT Mesir	Anak, median 4,5 tahun	E= 8, K=8	Vitamin D <sub>3</sub> 500 IU	1 kali/ hari 1 bulan	SCORAD	Median selisih skor SCORAD setelah suplementasi vitamin D vs plasebo hasilnya signifikan = 18,05 (3,7-79,9) vs 25,7 (9,7-62,4), p<0,5 Median selisih skor SCORAD sebelum vs setelah 1 bulan pada kelompok suplementasi vitamin D signifikan= 28,8 (10,7-72,9) vs 18,05 (3,7-79,9), p= 0,05

Keterangan: randomised control trial (RCT); Eczema Area and Severity Index (EASI); SCORing Atopikc Dermatitis (SCORAD).



# ANALISIS



Tabel 2. Telaah kritis jurnal

Jurnal, Tahun	Sidbury, <i>et al</i> , 2008	Mansour, <i>et al</i> , 2020	Camargo, <i>et al</i> , 2014	Coralles, <i>et al</i> , 2019	Ghanem, <i>et al</i> , 2016
Klasifikasi Jurnal	1B	1B	1B	1B	1B
Jumlah Sampel	11	92	107	45	16
Studi Menjawab Pertanyaan Penelitian	+	+	+	+	+
Randomisasi Subjek	+	+	+	+	+
Loss to Follow Up (%)	0	6.5	3	11	0
Blinding pada Subjek	+	+	+	+	+
Blinding pada Pemeriksa	+	+	+	+	+
Blinding pada Analisis Data	+	+	+	+	+
Subjek dan Kontrol Memiliki Karakteristik yang Sama	+	+	+	+	+
Pemberian Intervensi yang Sama	+	+	+	+	+
Hasil dan Effect Size dari Intervensi Dilaporkan secara Komperhensif	-2,4, 95% CI (-8,4 – 3,7) p = 0,40 Cohen's d value= t/a Effect size= t/a	20,42 (14,6) vs 27,47 (10,1) 95% CI p = 0,035 Cohen's d value= 0.6 Effect size=moderate	6,5 (8,8) vs -3,3 (7,6). -3,2, 95% CI= (-0,9 – -5,5) p=0,001 Cohen's d value= 0.4 Effect size=moderate	15,4 (9,7) vs 15,3 (9,0) 95% CI p=0,7 Cohen's d value= 0.01 Effect size = small	18,05 (3,7-79,9) vs 25,7 (9,7-62,4) 95% CI p<0,5 Cohen's d value = <0.2 Effect size = small
Confidence Interval	+	-	+	-	-
Manfaat Lebih Besar Dibandingkan Biaya/ Kerugian Bagi Populasi	+	+	+	+	+
Aplikasi pada Praktik Klinis	+	+	+	+	+
Penelitian Memberikan Manfaat Bagi Pasien pada Praktik Klinis	+	+	+	+	+

mengatur berbagai peptida antimikroba kulit, seperti *catheclidins* dan *b defensins*, serta mampu meningkatkan efek pluripoten sistem imun adaptif melalui aktivasi sel T dan maturasi sel dendritik yang berperan dalam patogenesis DA.<sup>10,18-20</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko kejadian dermatitis atopik pada anak; makin rendah kadar serum vitamin D akan makin tinggi risiko serangan DA derajat berat pada anak.<sup>7-9</sup> Pada *evidence-based case report* (EBCR) kami, terdapat 2 studi yang juga menilai hubungan antara kadar vitamin D dan luaran klinis dermatitis atopik pada anak; berdasarkan studi tersebut diketahui terdapat hubungan terbalik yang kuat dan signifikan antara kadar vitamin D pada anak dan serangan dermatitis atopik derajat berat ( $r = -0,976$ ;  $p < 0,001$ ).<sup>6,16</sup>

Berdasarkan 3 dari 5 studi yang ditelaah, didapatkan adanya perbaikan luaran klinis dermatitis atopik pada anak yang disuplementasi vitamin D.<sup>13,15,16</sup> Hal ini ditunjukkan dari penurunan nilai *Eczema Area and Severity Index* (EASI)/*SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) yang signifikan pada anak yang menerima suplementasi vitamin D; hasil 2 dari 3 studi tersebut memiliki effect

size yang moderate - d value = 0,4 dan 0,6 berurutan,  $p < 0,05$ .<sup>13,15</sup>

Meskipun studi Coralles, *et al*, dan Sidbury, *et al*, menunjukkan hasil yang tidak signifikan secara statistik, skoring penilaian derajat DA turun pada kelompok suplementasi vitamin D.<sup>6,14</sup> Hasil berbeda tersebut diperkirakan karena perbedaan karakteristik populasi studi; kedua studi dilakukan pada negara multikultural dengan perbedaan etnis, jenis kulit, serta paparan ultraviolet; sedangkan iklim dan paparan ultraviolet diketahui berperan penting pada terjadinya dermatitis atopik, sehingga dapat menjadi *confounding factor* pada studi tersebut.<sup>6,14</sup>

Jumlah dosis dan lama suplementasi vitamin D pada anak dengan dermatitis atopik masih belum bisa ditentukan, namun berdasarkan penelitian Mansour, *et al*, Camargo, *et al*, dan Ghanem, *et al*, dosis 500-1600 IU vitamin D selama 1-3 bulan aman pada anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) di tahun 2018 merekomendasikan suplementasi vitamin D pada bayi anak yang berisiko mengalami defisiensi vitamin D, bayi usia 0-1 tahun diberi 400 IU/hari, sedangkan anak berusia lebih dari 1 tahun diberi vitamin D 600 IU/hari. Suplementasi vitamin D dapat

ditingkatkan 2-3 kali lipat pada anak yang berisiko mengalami gangguan metabolisme vitamin D, salah satunya akibat pemberian glukokortikoid dalam kasus dermatitis atopik berat.<sup>21</sup>

## SIMPULAN

Suplementasi vitamin D mampu memperbaiki gejala serangan dermatitis atopik pada anak. Suplementasi vitamin D dinilai dapat bermanfaat pada anak dengan dermatitis atopik yang merupakan kelompok risiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D. Dosis vitamin D 500-1000 IU/ hari per oral selama 1-3 bulan aman pada anak. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menilai dosis dan durasi suplementasi vitamin D terbaik dengan efektivitas tinggi pada anak dengan DA.



### DAFTAR PUSTAKA

1. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metabolism* 2015;66:8-16.
2. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
3. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2006;19:104-7.
4. Bhanegaonkar A, Horodniceanu E, Ji X, Detzel P, Botteman M. Burden of atopic dermatitis in Indonesia, Malaysia, and Singapore: Estimates from a mathematical model. *Value in Health* 2014;17:778.
5. Munasir Z. Tata laksana dermatitis atopik pada anak serta pencegahan terjadinya asma di kemudian hari. *Sari Pediatri* 2016;4:119-24.
6. Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, Rubio-Gomez GA, Posso-De Los Rios CJ, Maguire J, et al. Vitamin D level and supplementation in pediatric atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Cutaneous Med Surg*. 2019;23:44-9.
7. Farajzadeh S, Reghabatpour L, Aflatoonian M, Mohammadi S, Amiri R. Assessment of serum level of 25-hydroxy-vitamin D in Iranian children with atopic dermatitis in Kerman city, an area with high sun exposure. *J Pak Assoc Dermatologists* 2015; 25:96-100.
8. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Pong HN, Wong GW, Leung TF. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allerg Immunol*. 2014; 25:30-5.
9. Anindita AY, Harsono G, Lestari ED. Hubungan antara kadar vitamin D dan derajat keparahan dermatitis atopik. *Sari Pediatri* 2019;20:265-9.
10. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1108:13-23. doi: 10.1007/5584\_2018\_246.
11. Pulungan AB, Soesanti F, Tridjaja B, Batubara J. Vitamin D insufficiency and its contributing factors in primary school-aged children in Indonesia, a sun-rich country. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;26(2):92-8.
12. Center of evidence-based medicine, University of Oxford. Randomised controlled trials (RCT) critical appraisal sheet [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/critical-appraisal-tools>
13. Camargo Jr CA, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allerg Clin Immunol*. 2014;134:831-5.831.
14. Sidbury R, Sullivan A, Thadhani R, Camargo Jr. C. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: A pilot study. *Br J Dermatol*. 2008;159:245-7.
15. Mansour NO, Mohamed AA, Hussein M, Eldemiry E, Daifalla A, Hassanin S, et al. The impact of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy on clinical outcomes in patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Pharmacol Res Perspectives*. 2020;8:e00679.
16. Ghanem BM, Salem HA, Marzouk HF, Ismail AE. Serum vitamin D level in Egyptian children with atopic dermatitis and efficacy of vitamin D supplementation, *J Egyptian Women's Dermatol Soc*. 2017;14:190-6.
17. Diana I, Boediardja S, Sugito T, Lokanata M, Prihianti S, Danarti R. Panduan diagnosis dan tatalaksana dermatitis atopik di Indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2014 p. 11-32.
18. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochemistr Mol Biol*. 2005;97:93-101.
19. Toniato E, Spinasi E, Saggini A, Kritas SK, Caraffa A, Antinolfi P, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D on skin inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29:563-7.
20. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino MI, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Internat Arch Allerg Immunol*. 2015;166:91-6.
21. Yati PN, Batubara JRL, Suryawan IWB. Panduan praktik klinis vitamin D. Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.