



Pokja Vitamin D, Calcium
& Metabolisme Tulang

BUKU PANDUAN KLINIS TERAPI VITAMIN D & KALSIMUM 2024



PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA

Buku Panduan Klinis Terapi Vitamin D & Kalsium

Buku Panduan Klinis Terapi Vitamin D & Kalsium

Tim Penyusun:

Dr. dr. K. Heri Nugroho H.S, SpPD, K-EMD

Dr. dr. RR. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD

Dr. dr. Wira Gotera, SpPD, K-EMD

dr. Olivia Cicilia Walewangko, SpPD, K-EMD

Dr. dr. Sony Wibisono Mudjanarko, SpPD, K-EMD

dr. Roy Panusunan Sibarani, SpPD, K-EMD

dr. Bagus Putu Putra Suryana SpPD-KR

Dr. dr. Fiastuti Witjaksono, MS, SpGK (K)

Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia

2025

Buku Panduan Klinis Terapi Vitamin D & Kalsium

Tim Penyusun:

Dr. dr. K. Heri Nugroho H.S, SpPD, K-EMD

Dr. dr. RR. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD

Dr. dr. Wira Gotera, SpPD, K-EMD

dr. Olivia Cicilia Walewangko, SpPD, K-EMD

Dr. dr. Sony Wibisono Mudjanarko, SpPD, K-EMD

dr. Roy Panusunan Sibarani, SpPD, K-EMD

dr. Bagus Putu Putra Suryana SpPD-KR

Dr. dr. Fiasuti Witjaksono, MS, SpGK (K)

Layout Editor:

PB PERKENI

14,8 x 21 cm

Xii+59 halaman

ISBN

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan dan dalam bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan oleh:

Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas terbitnya Buku Panduan Klinis Terapi Vitamin D dan Kalsium yang telah berhasil disusun oleh tim ahli dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Buku ini hadir sebagai salah satu bentuk komitmen PERKENI dalam menyediakan panduan ilmiah dan aplikatif bagi para tenaga medis di Indonesia, khususnya dalam menangani berbagai kondisi klinis yang berkaitan dengan metabolisme vitamin D dan kalsium.

Vitamin D memiliki peran vital dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang, serta memberikan dampak luas terhadap sistem kekebalan tubuh dan keseimbangan hormonal. Seiring dengan berkembangnya pengetahuan mengenai pentingnya vitamin D, kebutuhan akan panduan yang komprehensif dan berbasis bukti ilmiah pun semakin mendesak. Buku panduan ini diharapkan dapat membantu para dokter dalam menentukan pendekatan yang tepat dan terarah, baik pada kondisi defisiensi vitamin D maupun dalam pengelolaan penyakit yang berkaitan.

Kalsium merupakan mineral esensial yang memegang peranan penting dalam pembentukan dan pemeliharaan kesehatan tulang, fungsi saraf, otot, serta berbagai proses fisiologis lainnya. Keseimbangan kadar kalsium dalam tubuh sangat penting untuk mencegah berbagai gangguan, mulai dari osteoporosis hingga penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, panduan ini dirancang untuk memberikan informasi berbasis bukti ilmiah mengenai

penanganan dan pengelolaan gangguan terkait kalsium, mulai dari diagnosis, terapi, hingga monitoring klinis.

Panduan klinis ini disusun dengan mengacu pada standar internasional, hasil penelitian terkini, serta disesuaikan dengan kondisi medis di Indonesia. Penyusunan ini juga melibatkan berbagai referensi dari lembaga-lembaga global terkemuka di bidang endokrinologi, sehingga diharapkan dapat menjadi sumber referensi yang relevan, praktis, dan mudah diaplikasikan oleh para tenaga medis di berbagai lini pelayanan kesehatan. Kami mengucapkan terima kasih kepada tim penyusun, para ahli, dan seluruh pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku panduan ini tidak hanya memperkaya wawasan klinis, tetapi juga meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan yang diberikan kepada masyarakat Indonesia. Selamat membaca, dan semoga buku ini dapat menjadi acuan yang andal dan bermanfaat dalam praktik klinis sehari-hari.

Hormat kami,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ketut Suastika', is written over a purple square logo. The logo contains the text 'PERKENI' at the top and 'PERGABRIAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA' at the bottom, with a stylized graphic in the center.

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM

Ketua Umum PP PERKENI

Daftar Isi

Kata Pengantar	iv
Daftar Gambar	VIII
Daftar Tabel	IX
Daftar Singkatan	IX
Panduan Terapi Klinis Vitamin D	
Pendahuluan	12
BAB 1. Rekomendasi Untuk Populasi Umum	15
BAB 2. Kebutuhan Vitamin D Pada Kehamilan	18
BAB 3. Populasi Geriatri	24
3.1 Kebutuhan Vitamin D Pada Populasi Geriatri	24
3.2 Rekomendasi Suplementasi Vitamin D Pada Populasi Geriatri	28
BAB 4. Suplementasi Vitamin D Pada Infeksi & Sepsis	34
BAB 5. Peran Vitamin D Pada Infeksi COVID-19	37
BAB 6. Suplementasi Vitamin D Pada Pasien Obesitas	39
BAB 7. Kebutuhan Vitamin D & Kalsium Pada Penyakit Ginjal Kronik	49
BAB 8. Vitamin D Pada Penyakit Hati Kronik	54
BAB 9. Vitamin D Pada Kanker	60
BAB 10. Penyakit Terkait Vitamin D Pada Organ Endokrin ..	62
10.1 Diabetes.....	62
10.2 Hirsutisme	64
10.3 Penyakit Tiroid.....	66
Rangkuman	68

Daftar Pustaka.....	69
Lampiran	80
Panduan Klinis Terapi Kalsium	
Pendahuluan	85
BAB 1. Rekomendasi Untuk Populasi Umum	87
1.1 Kalsium	87
1.2 Fungsi Kalsium	88
1.3 Metabolisme Kalsium	89
1.4 Rekomendasi Harian Kalsium Pada Kondisi Umum..	91
BAB 2. Suplementasi Kalsium Pada Ibu Hamil & Menyusui... 94	
BAB 3. Suplementasi Kalsium Pada Kondisi Sepsis..... 100	
BAB 4. Kebutuhan Vitamin D & Kalsium Pada Kondisi	
Penyakit Ginjal Kronis.....	101
BAB 5. Suplementasi Kalsium Pada Kondisi Kanker	106
BAB 6. Suplementasi Kalsium Pada Pasien Osteoporosis	109
BAB 7. Suplementasi Tambahan Kalsium.....	114
Rangkuman.....	116
Daftar Pustaka.....	118
Lampiran	122

Daftar Gambar

Gambar 1. Presentasi berbagai parameter, faktor perancu dan mekanisme patofisiologis keterkaitan antara obesitas dan vitamin D.....	43
Gambar 2. Peran vitamin d pada penyakit hati kronis	59
Gambar 3. Peran defisiensi vitamin D pada patofisiologi PCOS.....	65
Gambar 1. Proses digesti, absorpsi, & transportasi kalsium	91
Gambar 2. Ilustrasi tulang pada kondisi normal & osteoporosis.....	110

Daftar Tabel

Tabel 1. Rekomendasi Kadar Serum 25(OH)D	17
Tabel 2. Dietary Reference Values (DRV) Vitamin D	17
Tabel 3. Angka Kecukupan Vitamin yang Dianjurkan.....	82
Tabel 4. Angka Kecukupan Mineral yang Dianjurkan	83
Tabel 5. Rekomendasi Vitamin D Pada Berbagai Usia	84
Tabel 1. Rekomendasi Harian Kalsium Kondisi Umum.....	92
Tabel 2. Rekomendasi Harian Kalsium Berdasarkan Jenis Kelamin	93
Tabel 3. Rekomendasi Harian Kalsium Bagi Ibu Hamil Dan Menyusui.....	99
Tabel 4. Perbandingan Garam Kalsium Pada Suplementasi Kalsium	115

Daftar Singkatan

1,25(OH) ₂ D	: <i>1,25-dihydroxy vitamin D</i>
25(OH) D	: <i>25-hydroxy vitamin D</i>
AADMD	: <i>American Geriatrics Society, American Academy of Developmental Medicine and Dentistry</i>
ACLD	: <i>Acute on Chronic Liver Disease</i>
AI	: <i>adequate intake</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DRI	: <i>Dietary Reference Intake</i>
DBP	: <i>Vitamin D Binding Protein</i>
DRV	: <i>Dietary Reference Value</i>
EFSA	: <i>European Food Safety Authority</i>
EMAS	: <i>European Menopause and Andropause Society</i>
ESPG	: <i>Endocrine Society Practice Guideline</i>
ESCEO	: <i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IU	: <i>International Unit</i>
IOM	: <i>Institute of Medicine</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice</i>
KHA-CARI	: <i>Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment</i>
LASA	: <i>Longitudinal Aging Study Amsterdam</i>

MAFLD	: <i>Metabolic Associated Fatty Liver Disease</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
RDA	: <i>Recommended Daily Allowance</i>
RI	: <i>recommended intake</i>
RNI	: <i>reference nutrient intake</i>
SACN	: <i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i>
SGA	: <i>Small for Gestational Age</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>

Panduan Klinis Terapi Vitamin D

Pendahuluan

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang ada dalam bentuk 2 bentuk yaitu, kolekalsiferol atau vitamin D3 yang merupakan bentuk utama pada manusia, disintesis di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet, ergkalsiferol atau vitamin D2 merupakan bentuk utama yang didapatkan dari makanan, utamanya dari tumbuhan. Kedua bentuk tidak aktif secara biologis hingga dikonversi di hati menjadi turunan 25-OH dan di ginjal dikonversi menjadi 1,25-OH. Vitamin D 1,25(OH)₂ merupakan bentuk aktif dan mengontrol kadar kalsium di plasma dengan memodulasi absorpsi kalsium dari usus halus, ekskresi fosfat di ginjal dan pelepasan kalsium dari tulang. Vitamin D juga memiliki efek lain yang tidak terkait dengan metabolisme kalsium.¹

Penelitian epidemiologi menunjukkan tingginya prevalensi kekurangan vitamin D di berbagai populasi, dengan lansia sebagai kelompok yang sangat rentan. Vitamin D penting untuk homeostasis kalsium dan fosfor, serta kesehatan tulang. Meskipun beberapa studi mengaitkan kekurangan vitamin D dengan berbagai masalah kesehatan non-skeletal,

bukti sebab-akibat dari studi terkontrol masih terbatas.^{2,3} Sumber utama vitamin D adalah paparan sinar ultraviolet B (UVB) dan makanan, namun banyak negara Eropa, paparan sinar matahari selama musim dingin tidak cukup untuk produksi vitamin D yang memadai.

Asupan vitamin D dari makanan umumnya rendah, sehingga suplemen dan makanan yang diperkaya menjadi sumber penting.⁴ WHO merekomendasikan asupan vitamin D sebesar 10-15 ug/hari tergantung usia, sementara EFSA dan D-A-CH merekomendasikan 15-20ug/hari. Namun, asupan harian vitamin D di banyak populasi Eropa masih di bawah 10ug.^{5,6} Status vitamin D biasanya diukur dengan kadar serum 25-OH vitamin D, dengan defisiensi didefinisikan sebagai kadar serum di bawah 30 nmol/L dan kadar yang tidak mencukupi di bawah 50 nmol/L.⁵⁻⁷

Kekurangan vitamin D telah dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas kardiovaskuler dan diabetes. Pada pasien diabetes, kekurangan vitamin D berhubungan dengan komplikasi seperti retinopati dan nefropati. Data menunjukkan insufisiensi vitamin D berperan dalam patogenesis albuminuria dan penurunan proteinuria dengan terapi paricalcitol. Meskipun ada minat besar terhadap suplementasi vitamin D manfaatnya dalam berbagai bidang terapeutik masih kontroversial.^{8,9} Panduan ini bertujuan untuk

merangkum kemajuan terbaru dalam pengetahuan tentang suplementasi vitamin D pada populasi umum dan populasi khusus.

BAB 1

Rekomendasi untuk Populasi Umum

Hingga akhir 2000-an antara 1990—2000, sebelum publikasi *US Institutes of Medicine* (IOM) pada tahun 2010, kebutuhan harian vitamin D (RDA) yang direkomendasikan hingga usia 50 tahun adalah 200 IU/hari (5 mg/hari). Rekomendasi ini didasarkan pada keyakinan bahwa 200 IU/hari cukup untuk mencegah rakhitis. Namun, asumsi ini mengabaikan semua efek menguntungkan fisiologis lainnya dari vitamin D. Bahkan baru-baru ini, sebagian besar sediaan multivitamin di Eropa dan di banyak negara lain, hanya mengandung 5 mg (200 IU) cholecalciferol yang diberi label "100% dari RDA". Pada tahun 2010, IOM mengakui 200 IU/hari tidak memadai, dan merekomendasikan 400 IU/hari (10 mg) untuk bayi, 600 IU/hari (15 mg) untuk anak-anak, remaja dan dewasa, dan 800 IU/hari (20 mg) untuk orang dewasa berusia di atas 70 tahun untuk mempertahankan konsentrasi 25(OH)D yang diinginkan. Namun, sebagian besar penelitian yang menyertakan konsentrasi 25(OH)D untuk menganalisis hubungan antara kesehatan dan risiko penyakit menunjukkan konsentrasi 25(OH)D yang lebih tinggi, yaitu dalam kisaran 30–50 ng/mL (75–125 nmol/L) atau 40–60 ng/mL (100–150 nmol/L), bukan pada 20 ng/mL (50 nmol/L) sebagai

konsentrasi minimal yang diperlukan untuk kesehatan manusia.¹⁰

Endocrine Society di AS membuat rekomendasi untuk mengobati dan mencegah kekurangan vitamin D; itu merekomendasikan untuk mencapai konsentrasi serum 25(OH)D lebih dari 30 ng/mL (>75 nmol/L), dengan kisaran pilihan 40–60ng/mL (100–150 nmol/L) juga direkomendasikan bayi hingga 1 tahun, 400–1000 IU/hari (10–25 mg), untuk anak di atas 1 tahun 600–1000 IU/hari (15–25 mg) dan untuk semua orang dewasa 1500–2000 IU/hari (37,5–50 mg). Untuk orang gemuk (IMT > 30 kg/m²) dosis vitamin D harian ditetapkan tiga kali lebih besar dari dosis yang dianjurkan untuk subjek dengan berat badan normal. Oleh karena itu, untuk populasi umum, jika tidak dianggap sehat, pemilihan pedoman suplementasi vitamin D harus spesifik untuk kelompok umur, berat badan, etnis atau jenis kulit, dan garis lintang tempat tinggal.¹⁰

Tabel 1. Rekomendasi Kadar Serum 25(OH)D¹¹

Country (Health Authority)	USA and Canada (IOM)		Europe (EFSA)	Germany, Austria and Switzerland (DACH)	UK (SACN)	Nordic European Countries (NORDEN)
DRV/DRI	EAR	RDA	AI	AI	RNI	RI
Target 25(OH)D in nmol/L	40	50	50	50	25	50
Vitamin D intakes international units per day (40 international units = 1 µg)						
Age group	400		400	400	340 to 400	400
0-6 months	400		400	400	340 to 400	400
7-12 months	400		400	400	340 to 400	400
1-3 years	400	600	600	800	400	400
4-6 years	400	600	600	800	400	400
7-8 years	400	600	600	800	400	400
9-10 years	400	600	600	800	400	400
11-14 years	400	600	600	800	400	400
15-17 years	400	600	600	800	400	400
18-69 years	400	600	600	800	400	400
70-74 years	400	800	600	800	400	400
75 years and older	400	800	600	800	400	800
Pregnancy	400	600	600	800	400	400
Lactation	400	600	600	800	400	400

ESPG (*Endocrine Society Practice Guidelline*); SACN (*Scientific Advisory Committee on Nutrition*); IOM (*Institute of Medicine*), EFSA (*European Food Safety Authority*)

Tabel 2. Dietary Reference Values (DRV) Vitamin D¹²

	ESPG	SACN	IOM	EFSA	Australian Working Group
Vitamin D deficiency	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	<25 nmol/L (<10 ng/mL)	Persons are at risk of deficiency relative to bone health at serum 25OHD levels <30 nmol/L (<12 ng/mL)		Severe <12.5 nmol/L (<5 ng/mL); Moderate 12.5-29 nmol/L (5-11.6 ng/mL)
Vitamin D insufficiency	52.5-72.5 nmol/L (21-29 ng/mL)		Some, but not all, persons are potentially at risk of inadequacy at serum 25OHD levels 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL)		30-49 nmol/L (12-19.6 ng/mL) Mild deficiency
Sufficient	75-250 nmol/L (30-100 ng/mL)		50 nmol/L (20 ng/mL) (covers the requirements of 97.5% of population)*	≥50 nmol/L (≥20 ng/mL)	≥50 nmol/L (≥20 ng/mL) (at the end of winter) *

IOM, *Institute of Medicine*; EFSA, *European Food Safety Authority*; DACH, *Germany, Austria and Switzerland*; SACN, *Scientific Advisory Committee on Nutrition*; EAR, *estimated average requirement*. RDA, *recommended dietary allowance*; AI, *adequate intake*; RNI, *reference nutrient intake*; RI, *recommended intake*; 25(OH)D, *25-hydroxy vitamin D*.

BAB 2

Kebutuhan Vitamin D pada Kehamilan¹³

Beberapa aspek metabolisme vitamin D memiliki relevansi fisiologis pada kehamilan. Dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, terdapat peningkatan yang signifikan pada konsentrasi 1,25(OH)₂D dengan peningkatan 2 kali lipat pada trimester pertama kehamilan dan peningkatan lebih lanjut hingga peningkatan 2 hingga 3 kali lipat selama kehamilan, perjalanan kehamilan dan penurunan yang cepat setelah melahirkan. Ginjal adalah tempat produksi utama serum 1,25(OH)₂D, tetapi mengingat konsentrasi *Parathyroid Hormone* (PTH) lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil, masih ada beberapa kesenjangan pengetahuan mengenai regulasi serum 1,25(OH)₂D.

Hormon lain seperti misalnya peptida terkait PTH, mungkin juga berperan dalam pengaturan konsentrasi serum 1,25(OH)₂D pada kehamilan. Sebagai catatan juga bahwa korelasi positif antara konsentrasi serum 1,25(OH)₂D dan 25(OH)D lebih kuat pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil yang menunjukkan bahwa sintesis 1,25(OH)₂D lebih bergantung pada substrat, lebih ditentukan oleh konsentrasi serum 25(OH)D, pada kehamilan. Plasenta juga memproduksi 1,25(OH)₂D pada tingkat lokal atau

jaringan tanpa kontribusi signifikan terhadap konsentrasi serum 1,25(OH)₂D yang bersirkulasi. Beberapa studi observasional melaporkan peningkatan *Vitamin D Binding Protein* (DBP) selama kehamilan dengan puncak sekitar 40%—50% konsentrasi serum DBP lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak hamil pada awal trimester ketiga dan menurun saat masa aterm. Hati biasanya merupakan tempat produksi utama DBP, tetapi mengingat bahwa trofoblas plasenta manusia mengekspresikan DBP pada permukaan selnya, telah dispekulasikan bahwa peningkatan konsentrasi DBP mungkin sebagian merupakan hasil dari tingkat pergantian trofoblas yang tinggi. Meskipun terjadi perubahan besar pada metabolisme vitamin D selama kehamilan seperti peningkatan produksi 1,25(OH)₂D, tidak ada perubahan yang pasti pada konsentrasi serum total 25(OH)D pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil, meskipun beberapa penelitian menunjukkan bahwa serum 25(OH)D mungkin lebih rendah pada kehamilan. Hal ini tidak secara jelas ditetapkan tetapi tampaknya ada sedikit penurunan 25(OH)D bebas selama kehamilan yang setidaknya sebagian dapat dijelaskan dengan peningkatan konsentrasi serum DBP. Satu poin utama dalam kehamilan adalah bahwa janin sangat bergantung pada status vitamin D ibu yang menjelaskan korelasi yang sangat tinggi antara konsentrasi 25(OH)D darah

ibu dan darah tali pusat. Sementara 25(OH)D melintasi plasenta, 1,25(OH)₂D tidak, tetapi diproduksi oleh ginjal janin. Secara umum, konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat adalah sekitar 50%—80% dari konsentrasi 25(OH)D serum ibu. Ini menggarisbawahi pentingnya pasokan vitamin D yang cukup untuk wanita hamil.

Dari sudut pandang fisiologis, sistem vitamin D sangat penting untuk homeostasis tulang, kalsium, kehamilan dan menyusui adalah pengaturan yang membutuhkan status vitamin D yang memadai untuk menghindari gangguan metabolisme tulang dan mineral. Suplementasi vitamin D dapat mencegah hipokalsemia neonatal yang dapat menyebabkan pelunakan tulang misalnya, *craniotabes* dan berbagai patologi rakhitis dan pada kasus yang parah, kejang dan kardiomiopati dilatasi. Sementara banyak pertanyaan tetap terbuka mengenai peran fisiologis vitamin D untuk homeostasis kalsium selama kehamilan dan menyusui. Data menyebutkan bahwa dalam kehamilan, peran sistem vitamin D menjadi sangat penting untuk imunomodulasi antar ibu dan janin. Fungsi lain dari vitamin D mungkin stimulasi sekresi hormon seks, implantasi atau plasentasi dan maturasi pernafasan. Vitamin D mungkin juga penting untuk pencegahan pre-eklamsia misalnya dengan menstabilkan endotelium melalui mekanisme non-genomik. Selain itu, vitamin D dapat menginduksi perubahan epigenetik

dan mengerahkan banyak efek lain yang relevan karena ekspresi vitamin D reseptor (VDR) dan enzim metabolisme vitamin D di seluruh saluran reproduksi pria dan wanita.

Rangkuman bukti yang tersedia dari RCT tentang suplementasi vitamin D pada kehamilan, kami menyimpulkan bahwa vitamin D aman dan meningkatkan status vitamin D dan kalsium, sehinggamelindungi kesehatan tulang. Data RCT dan meta-analisis RCT menunjukkan beberapa efek menguntungkan lainnya tetapi tidak konsisten pada apakah suplementasi vitamin D meningkatkan hasil klinis neonatal atau maternal seperti SGA, pertumbuhan janin atau bayi, kematian bayi atau neonatal, asma atau mengi, pre-eklampsia atau diabetes melitus gestasional. Namun, harus ditekankan bahwa untuk sebagian besar hasil ini setidaknya secara numerik dan dengan kecenderungan mendukung efek vitamin D yang menguntungkan. Sementara hasil meta-analisis yang tidak konsisten sebagian dapat dikaitkan dengan masalah metodologis seperti pemilihan studi tidak memiliki data RCT yang cukup tentang efek potensial suplementasi vitamin D selama minggu-minggu pertama kehamilan. Namun, pada minggu-minggu pertama kehamilan ini diketahui sangat penting dan sensitif terhadap defisiensi mikronutrien lain seperti, folat atau defisiensi hormon seperti hipotiroidisme.

Oleh karena itu, RCT pada suplementasi vitamin D prakonsepsi diperlukan.

Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa konsentrasi 25(OH)D dibawah 50 dan 25 nmol/L selama kehamilan dilaporkan pada 64% dan 9% orang Amerika, 57% dan 23% orang Eropa. Prevalensi kekurangan vitamin D sangat tinggi selama musim dingin. Sebuah penelitian di Jerman menunjukkan bahwa 67% wanita hamil memiliki konsentrasi serum 25(OH)D dibawah 25 nmol/L pada musim ini. Tidak ada jawaban yang jelas untuk pertanyaan ini tetapi mengikuti panduan nutrisi biasanya dianjurkan untuk mencapai asupan vitamin D mulai dari 400 hingga 800 IU vitamin D per hari untuk mencapai konsentrasi target serum 25(OH)D minimal 25 hingga 50 nmol/L. Namun, pada kehamilan, harus diperhatikan bahwa konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat hanya sekitar 50 sampai 80% dari konsentrasi 25(OH)D serum. Oleh karena itu, dapat dihipotesiskan bahwa ibu mungkin membutuhkan lebih banyak 25(OH)D selama kehamilan untuk mentransfer cukup 25(OH)D ke janin. Dalam konteks ini, RCT baru-baru ini di Irlandia telah menunjukkan bahwa asupan vitamin D secara keseluruhan vitamin D tambahan plus nutrisi hampir 1200 IU vitamin D per hari diperlukan untuk memastikan bahwa konsentrasi serum tali pusat 25(OH)D berada di atas 30 nmol/L pada 95%, dan masing-masing diatas 25 nmol/L pada 99%

bayi. Mempertimbangkan bahwa rata-rata asupan vitamin D biasanya tidak lebih dari 200 IU per hari di banyak negara, asupan vitamin D tambahan sekitar 1000 IU per hari diperlukan untuk memastikan pasokan vitamin D yang cukup. Namun, beberapa ahli berpendapat bahwa sementara asupan vitamin D yang relatif rendah cukup untuk kesehatan muskuloskeletal, kebutuhan vitamin D mungkin jauh lebih tinggi untuk melindungi hasil kesehatan ekstraskeletal pada kehamilan. Oleh karena itu, beberapa pedoman suplementasi vitamin D merekomendasikan untuk wanita hamil dan wanita yang merencanakan kehamilan asupan vitamin D harian 1500—2000 IU untuk mendapatkan dan mempertahankan konsentrasi 25(OH)D setinggi 75 nmol/L. Namun, belum terbukti dengan jelas bahwa konsentrasi 25(OH)D serum sebesar 75 nmol/L memberikan manfaat kesehatan tambahan dibandingkan kadar 50 nmol/L. Apakah dosis vitamin D yang tinggi atau bahkan lebih tinggi memberikan efek menguntungkan tambahan pada hasil kesehatan ekstraskeletal saat ini dievaluasi dalam beberapa RCT vitamin D pada kehamilan.

BAB 3

Populasi Geriatri

3.1 Kebutuhan Vitamin D Pada Populasi Geriatri

Produksi dan metabolisme vitamin D berubah seiring bertambahnya usia. Penyebabnya antara lain penurunan paparan sinar matahari dan penurunan kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D. Di kulit, 7-dehydrocholesterol diubah menjadi previtamin D₃ oleh sinar ultraviolet matahari (UV-B) dengan panjang gelombang 290—315 nm. Seperti yang ditunjukkan pada sampel kulit, konsentrasi 7-dehydrocholesterol menurun lebih dari 50% dari usia 20 hingga 80 tahun. Selain itu, kulit tua yang terisolasi menghasilkan sekitar 40% lebih sedikit vitamin D daripada kulit yang lebih muda. Sebuah studi menghitung pengurangan terkait usia dalam produksi vitamin D sebesar 13% per dekade menunjukkan produksi pada 70 tahun menjadi setengahnya pada 20 tahun. Masalah-masalah ini bahkan lebih terlihat pada lansia yang tinggal di rumah dan penghuni panti jompo.¹⁴

Faktor tambahan yang menjelaskan risiko defisiensi vitamin D pada populasi yang lebih tua berhubungan dengan resistensi vitamin D relatif terhadap stimulasi penyerapan kalsium di saluran cerna dan penurunan fungsi ginjal terkait

usia. Ginjal yang menua juga kurang mampu menghasilkan 1,25-dihidroksivitamin D dari 25-hidroksivitamin D (25[OH]D). Terlepas dari masalah yang berkaitan dengan penuaan, paparan sinar matahari selama 15 menit (>40% area tubuh) menghasilkan produksi vitamin D yang cukup banyak di kulit, tidak hanya pada sukarelawan yang lebih muda tetapi juga pada orang yang lebih tua. Para penulis menyimpulkan bahwa usia menyumbang hanya 20% dari variasi dalam produksi D₃. Jadi, meskipun penuaan dapat mengurangi sintesis kulit, paparan sinar matahari masih merupakan sumber vitamin D₃ yang signifikan. Studi lain pada penghuni panti jompo mendukung kesimpulan ini. Telah dibuktikan bahwa penyinaran dengan sinar UV buatan dengan setengah dosis eritematosa minimal tiga kali per minggu pada permukaan punggung 1000 cm² meningkatkan serum rata-rata 25(OH)D dari 25 nmol/l menjadi 60 nmol/l dalam waktu 3 bulan, mirip dengan suplemen harian vitamin D₃ 400 IU. Pengamatan ini menunjukkan bahwa pada kondisi tersebut, 1000 cm² paparan kulit setiap hari dapat mengakibatkan peningkatan serum 25(OH)D sebanding dengan suplementasi harian sekitar 800 IU vitamin D, seperti rekomendasi harian untuk >70 tahun. Karena permukaan kulit berjumlah lebih dari 15.000 cm², jumlah teoritis vitamin D yang dapat diproduksi di kulit berpotensi tinggi. Misalnya, dalam penelitian lain dari pusat

yang sama, delapan pasien defisiensi vitamin D psikogeriatrici menjalani radiasi UV setengah tubuh seminggu sekali dengan setengah dari dosis eritematosa minimal 2 menit selama 8 minggu. Median serum 25(OH)D meningkat dari 26,5 nmol/l atau kisaran 12–5 pada awal menjadi 43,5 nmol/l atau kisaran 36—71. Dengan demikian, paparan sinar UV secara efektif memicu sintesis vitamin D kulit bahkan pada pasien yang lebih tua. Potensi produksi vitamin D di kulit tentu saja bergantung pada serangkaian faktor terkenal yang dapat memfasilitasi atau mengurangi proses ini. Musim, waktu, garis lintang, ketinggian, kekeruhan, polusi udara, jenis kulit, pakaian, tabir surya, dan gaya hidup semuanya dapat memengaruhi kemampuan energi UV-B matahari untuk merangsang sintesis vitamin D pada kulit.¹⁴

Faktor lain yang memengaruhi kadar vitamin D pada populasi lansia. Misalnya, merokok dapat menurunkan konsentrasi serum 25(OH)D, meskipun mekanismenya tidak diketahui. Persentase lemak tubuh total yang lebih tinggi juga menghasilkan tingkat sirkulasi 25(OH)D yang lebih rendah. Kandungan lemak tetap menjadi variabel bahkan setelah penyesuaian usia, musim, dan merokok pada pria dan wanita. Kedua mekanisme tersebut tampaknya adalah penurunan produksi dan volume distribusi vitamin D yang lebih tinggi. Karena populasi yang menua mengalami peningkatan *Body*

Mass Index (BMI) di seluruh dunia, terutama di daerah pedesaan, obesitas menjadi faktor yang semakin penting untuk memperhitungkan penurunan kadar 25(OH)D. Seiring dengan peningkatan BMI, tren dari *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) juga menunjukkan penurunan aktivitas fisik sekuler pada pria dan wanita, yang mungkin menjadi faktor lain. Memang, aktivitas fisik berhubungan positif dengan kadar serum 25(OH)D. Berkenaan dengan jenis kelamin, diketahui bahwa kekurangan vitamin D lebih banyak terjadi pada pria daripada wanita pada populasi umum. Hal ini juga berlaku pada populasi yang lebih tua, meskipun perbedaan antara pria dan wanita yang lebih tua tampaknya semakin kecil. Singkatnya, meskipun penurunan produksi vitamin D dengan penuaan, kapasitas cadangan kulit untuk produksi harus cukup. Oleh karena itu, mungkin sebagian besar orang lanjut usia dapat menghasilkan vitamin D yang cukup dari matahari. Meskipun demikian, memenuhi kebutuhan vitamin D untuk orang yang tinggal di rumah hampir selalu membutuhkan suplemen vitamin D. Faktor-faktor yang dapat membatasi ketersediaan vitamin D harus dihindari, terutama pada individu yang lebih tua.¹³

3.2 Rekomendasi Suplementasi Vitamin D Pada Populasi Geriatri

Mempertimbangkan pilihan ini, suplementasi vitamin D tampaknya menjadi cara termudah untuk mencapai kecukupan vitamin D dengan cara yang efisien, terutama untuk populasi yang lebih tua. Sebagian besar dari berbagai rejimen yang telah diuji menunjukkan peningkatan kadar serum 25(OH)D yang tergantung dosis, tetapi ada variabilitas individu yang besar. Karena beberapa penelitian yang menggunakan suplementasi vitamin D dosis tinggi intermiten telah menggambarkan peningkatan risiko jatuh dan patah tulang, dosis harian atau mingguan lebih disukai. Namun, studi ViDA yang memberikan 100.000 IU vitamin D setiap bulan tidak melaporkan peningkatan patah tulang atau jatuh. Untuk menjelaskan lebih lanjut tentang suplemen vitamin D, Cashman dkk., menghitung dosis harian untuk mencapai level serum target 25(OH)D dalam darah, berdasarkan analisis meta-regresi peserta individu dari tujuh RCT berbasis musim dingin, termasuk 882 pasien berusia 4 sampai 90 tahun, mereka menyimpulkan bahwa dosis harian untuk menghindari defisiensi berat yaitu, mencapai 25 nmol/l pada 97,5% individu adalah 400 IU. Sebagai perbandingan, 1000 IU setiap hari dibutuhkan untuk mencapai tingkat yang lebih aman yaitu, 50 nmol/l; namun, 1000 IU

setiap hari adalah dosis yang lebih tinggi dari yang sebelumnya direkomendasikan oleh *Institute of Medicine* (IOM) dan badan pengatur lainnya. Sementara suplementasi vitamin D adalah pilihan terbaik untuk dilembagakan karena mereka cenderung mendapatkannya secara bebas, pada populasi umum, terutama pada kelompok berpenghasilan rendah dan beragam budaya dan bahasa, termasuk migran dan pengungsi, suplementasi mungkin menantang, bahkan dengan distribusi gratis. Sebaliknya, fortifikasi makanan akan meningkatkan status vitamin D pada populasi secara keseluruhan, mencegah defisiensi parah dan menghindari rakhitis dan osteomalasia pada populasi besar, terutama untuk negara dengan garis lintang tinggi atau pada kelompok berisiko tinggi. Idealnya, kombinasi fortifikasi dan suplemen diperlukan untuk mengatasi kekurangan vitamin D dan meningkatkan kadar serum 25(OH)D menjadi 50 nmol/L di seluruh populasi.¹¹

Sumber makanan yang mengandung vitamin D relatif jarang. Kebanyakan orang tua yang frail mengikuti diet barat memiliki asupan makanan yang rendah yaitu, sekitar 150 IU vitamin D setiap hari. Seperti disebutkan di atas, mereka terbatas pada paparan sinar matahari dan kapasitas untuk sintesis vitamin D kulit. Mereka juga mungkin mengonsumsi makanan yang mengandung kalsium dalam jumlah yang tidak mencukupi. Oleh karena itu, orang dewasa yang lebih tua

cenderung berisiko kekurangan vitamin D dan asupan kalsium yang tidak mencukupi. Oleh karena itu, sebagian besar orang yang lebih tua harus mendapat manfaat dari suplementasi vitamin D dan kalsium. Meta analisis uji coba terkontrol acak (RCT) telah menunjukkan bahwa vitamin D, bila dikombinasikan dengan kalsium dan tingkat kepatuhan >80%, menurunkan kejadian patah tulang pinggul dan patah tulang non-tulang belakang lainnya masing-masing sebesar 16% dan 14%. Efek suplementasi pada patah tulang lebih besar pada usia 70->80 tahun dibandingkan dengan usia 60—70 tahun dan di institusional daripada populasi lansia yang tinggal di komunitas.

Sebuah meta analisis yang lebih baru oleh Yao dkk., menghasilkan kesimpulan yang sama, vitamin D menunjukkan penurunan 6% dalam risiko patah tulang dan penurunan 16% dalam risiko patah tulang pinggul, tetapi hanya jika dikonsumsi bersamaan dengan suplementasi kalsium. Berdasarkan pengetahuan kami saat ini, ada kesepakatan umum bahwa serum 25(OH)D < 30 nmol/L pada populasi yang lebih tua harus dihindari, karena efek kekurangan vitamin D pada tulang, seperti penurunan *Bone Mineral Density* (BMD), hiperparatiroidisme sekunder, dan mineralisasi. Cacat osteomalacia tampaknya paling jelas, dan kemungkinan besar terjadi, dibawah ambang batas. Tujuan pengobatan harus

difokuskan untuk menghindari kadar serum 25(OH)D < 30 nmol/l, dengan tujuan untuk mencapai kadar > 50 nmol/l untuk memastikan bahwa efek merugikan dari kekurangan vitamin D dapat dihindari. Untuk mengurangi patah tulang pada lansia diperlukan kecukupan vitamin D dan kalsium.¹⁵

IOM menggunakan bukti untuk hasil kesehatan tulang untuk mendasarkan nilai referensi untuk kecukupan kalsium serta vitamin D. Sebagian besar bukti untuk rekomendasi berasal dari studi dosis tunggal dan karenanya, hubungan dosis-respons untuk kalsium tidak dijelaskan. Membedakan efek kalsium saja tidak sepenuhnya mungkin dengan data yang tersedia karena di sebagian besar penelitian, kalsium dan vitamin D diberikan bersama. Juga tidak ada cukup data untuk merekomendasikan kebutuhan kalsium yang berbeda untuk etnis yang berbeda. Dasar untuk rekomendasi berasal dari data yang diperoleh dari 19 studi pemberian makanan yang dilakukan oleh Departemen Pertanian AS (USDA) pada 155 wanita dan pria tidak hamil di Amerika antara usia 20—75 tahun dan yang memiliki asupan kalsium harian 415—1740mg. Asupan 741 mg/hari ditemukan cukup dalam analisis ini untuk mencapai keseimbangan kalsium netral. Nilai ini diperkirakan mencapai 800mg/hari dan diadopsi sebagai perkiraan kebutuhan rata-rata EAR-sesuai dengan kebutuhan rata-rata populasi untuk laki-laki di atas usia 50 tahun oleh IOM.

Sedangkan, batas atas interval prediksi 95% (1035 mg/hari) dibulatkan menjadi 1000 mg/hari dan diadopsi sebagai perkiraan kebutuhan rata-rata untuk wanita diatas usia 50 tahun. Tambahan 200 mg/hari sebagai tunjangan tambahan diberikan dan total diadopsi sebagai tunjangan diet yang direkomendasikan (RDA) pada pria dan wanita antara usia 51—70 karena ini akan memenuhi kebutuhan 97,5% atau lebih dari populasi sesuai dengan dua standar deviasi diatas EAR. Oleh karena itu, RDA untuk pria dan wanita antara usia 51—70 ditetapkan masing-masing sebesar 1000 mg/hari dan 1200 mg/hari. Untuk orang dewasa di atas 70 tahun baik pria maupun wanita, kadar 1000 mg/hari diadopsi secara sewenang-wenang sebagai EAR, dan karenanya, 1200 mg/hari ditetapkan sebagai RDA.¹⁵

Terlepas dari rekomendasi ini, diketahui bahwa asupan kalsium sangat bervariasi secara geografis. Pada 74 negara yang memiliki data dan dari mana studi dimasukkan dalam tinjauan sistematis yang menarik perhatian ke wilayah di mana asupan kalsium perlu dinilai, ditunjukkan bahwa rata-rata asupan kalsium makanan nasional berkisar antara 175 hingga 1233 mg/hari. Tinjauan ini membentuk dasar untuk pengembangan Peta *International Osteoporosis Foundation's Global Calcium*. Peta ini mengungkapkan bahwa banyak negara di Asia memiliki rata-rata asupan kalsium kurang dari

500mg/hari. Negara-negara di Afrika dan Amerika Selatan kebanyakan memiliki asupan kalsium yang rendah antara sekitar 400 dan 700mg/hari. Hanya negara-negara Eropa Utara yang memiliki asupan kalsium nasional rata-rata lebih dari 1000 mg/hari. Pengamatan ini bisa memiliki implikasi penting. Populasi seperti orang Kaukasia yang memiliki risiko lebih tinggi untuk patah tulang osteoporosis, kebiasaan asupan kalsium di bawah nilai referensi Inggris dan UE yang lebih rendah dari 400mg/hari dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang ini. Dalam studi dari Amerika Serikat, Italia, Inggris dan Hong Kong, telah ditunjukkan bahwa dimana asupan makanan rata-rata rendah, risiko patah tulang pinggul meningkat pada asupan dibawah rata-rata, tetapi tidak ada penurunan risiko lanjutan pada asupan lebih tinggi dari rata-rata. Di negara-negara dengan asupan rata-rata yang lebih tinggi, tidak ada bukti gradien risiko patah tulang dengan asupan kalsium. Asupan kalsium makanan biasa juga dapat mempengaruhi efek kardiovaskular yang merugikan dari suplementasi kalsium. Seperti disebutkan sebelumnya, dalam uji coba terkontrol acak asli yang dilakukan oleh Bolland *et al.*, kelompok yang diteliti menerima asupan tambahan 1000mg kalsium per hari memiliki asupan kalsium rata-rata 860 mg/hari.¹⁶

BAB 4

Suplementasi Vitamin D pada Infeksi & Sepsis

Studi telah membuktikan bahwa 25(OH)D memiliki beberapa efek perlindungan pada sistem kekebalan tubuh, mengatur sekresi hormon, dan proliferasi dan diferensiasi sel. Dengan membatasi pelepasan beberapa mediator pro-inflamasi, 25(OH)D dapat meminimalkan respons inang terhadap infeksi bakteri dan mengurangi efek keseluruhan pada tubuh.¹⁷ Chen dkk., menemukan bahwa pasien septik di ICU dengan defisiensi vitamin D memiliki waktu kelangsungan hidup rata-rata yang lebih pendek daripada pasien dengan kadar serum 25(OH)D yang cukup (>30 ng/mL).¹⁸ Hasil ini didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa konsentrasi serum 25(OH)D yang adekuat memiliki efek antimikroba dan modulasi imun.¹⁹ Selain itu, penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa vitamin D dapat mengaktifkan *cathelicidin*, peptida anti mikroba yang terdapat dalam makrofag dan leukosit polimorfonuklear yang membantu memerangi infeksi gram negatif dan gram positif.²⁰ Namun, ada penelitian yang menunjukkan tidak ada manfaat suplementasi vitamin D dalam mengurangi lama rawat inap di rumah sakit atau angka kematian 6 bulan. Amrein dkk., menilai apakah menerima vitamin D akan mengurangi lama tinggal di

rumah sakit untuk pasien ICU. Mereka diberikan dosis bolus 540.000 IU vitamin D3 (n=249) atau plasebo (n=243). Mereka yang menerima vitamin D parenteral rata-rata tinggal di rumah sakit 20,1 hari (IQR, 12,9—39,1) dibandingkan 19,0 hari untuk plasebo (IQR, 11,6-33), menunjukkan bahwa dosis supra-farmakologis mungkin bukan jawabannya. untuk masalah ini.²¹

Suplementasi vitamin D secara nyata mengurangi pembentukan sitokin pro-inflamasi oleh sel parenkim selama infeksi. Ini dapat menurunkan produksi prokalsitonin oleh sel-sel inflamasi, sehingga meredam produksinya. Selain itu, jumlah vitamin D yang cukup meningkatkan pembentukan limfosit T matang (sel T) dari monosit. Hal ini sebagian mungkin disebabkan oleh penghambatan IL-12 dan IL-10 oleh 1,25(OH)2D3. Hal ini kemungkinan akan menghasilkan sel T pengatur yang mempromosikan toleransi yang memiliki sifat anti-inflamasi. Jumlah yang lebih besar dari sel-T ini, dapat secara langsung mengurangi peningkatan konsentrasi serum PCT yang diinduksi oleh bakteri. Dengan mengurangi kadar PCT serum, vitamin D dapat menutupi nilai diagnostik dan prognostik PCT dalam pengobatan pasien dengan sepsis dan juga pengelolaan infeksi bakteri lainnya.²¹

Berdasarkan penelitian, diketahui bahwa ada kecenderungan antara status vitamin D pasien dan kadar PCT masing-masing saat masuk ke ICU, dengan pasien yang

defisiensi cenderung menunjukkan kadar PCT yang lebih tinggi. Tidak jelas apakah ini merupakan korelasi atau penyebab dengan kekurangan vitamin. Namun, perlu disebutkan bahwa hipomagnesemia sering diamati pada sebagian besar pasien sepsis karena magnesium merupakan kofaktor penting untuk aktivasi vitamin D, efektivitas suplementasi vitamin D pada pasien sepsis dengan hipomagnesemia masih belum jelas. Ada bukti yang menunjukkan sifat anti inflamasi dari peningkatan konsentrasi PCT, tetapi datanya tetap tidak mencukupi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membangun hubungan kausatif dan untuk lebih memahami efek kekurangan vitamin D, dan suplementasi selanjutnya terhadap kadar PCT pada pasien ICU yang didiagnosis dengan sepsis.²¹

BAB 5

Peran Vitamin D Pada Infeksi COVID-19

Penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran penting dalam mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan dan memiliki manfaat potensial bagi sistem kekebalan tubuh yang mungkin bermanfaat dalam konteks COVID-19. Temuan menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi dikaitkan dengan gejala yang lebih ringan, sementara kadar yang lebih rendah berhubungan dengan gejala yang lebih parah.^{22,23} Selain itu, tinjauan oleh Grant *et al.*, menekankan bahwa mempertahankan kadar vitamin D yang optimal (40—60µg/mL) dapat menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan akut, termasuk yang disebabkan oleh virus corona. Mereka menyarankan bahwa suplementasi vitamin D3 dosis tinggi 10.000 IU per hari selama sebulan, diikuti dengan 5.000 IU per hari mungkin diperlukan untuk mencapai kadar protektif dan memperingatkan agar tidak memberikan suplementasi kalsium dosis tinggi untuk mencegah hiperkalsemia²⁴. Sebaliknya, sebuah studi uji acak terkontrol yang menemukan bahwa suplementasi vitamin D3 dosis tinggi tidak memberikan manfaat signifikan dibandingkan dengan plasebo pada pasien kritis dengan defisiensi vitamin D. Hal ini menekankan perlunya penelitian lebih lanjut yang lebih

spesifik untuk menjelaskan peran vitamin D dalam manajemen COVID-19 dan menetapkan strategi suplementasi yang optimal.²⁵

BAB 6

Suplementasi Vitamin D Pada Pasien Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan jumlah lemak tubuh dan merupakan masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia. Hubungan antara defisiensi vitamin D dan obesitas serta dengan penyakit terkait obesitas telah dikonfirmasi oleh banyak penelitian, namun keberadaan hubungan sebab akibat masih belum jelas. Ada banyak penjelasan yang mungkin mengenai hubungan terbalik antara peningkatan adipositas terutama obesitas perut, dan konsentrasi vitamin D plasma yang rendah, tetapi sejauh ini tidak ada hipotesis yang dapat sepenuhnya menjelaskan hubungan ini. Oleh karena itu, ada kemungkinan beberapa mekanisme berdampak pada interaksi antara vitamin D, obesitas, dan penyakit terkait. Namun sejauh ini, penelitian menunjukkan hasil yang tidak konsisten mengenai implikasi klinis suplementasi vitamin D yang menimbulkan pertanyaan utama apakah defisiensi vitamin D hanya merupakan temuan kebetulan pada subjek obesitas atau dapatkah itu benar-benar memiliki peran penting dalam perkembangan dan perkembangan obesitas dan penyakit kronis.²⁶ Reservoir vitamin D yang lebih besar pada orang gemuk mungkin dapat bertindak sebagai suplai permanen yang akibatnya

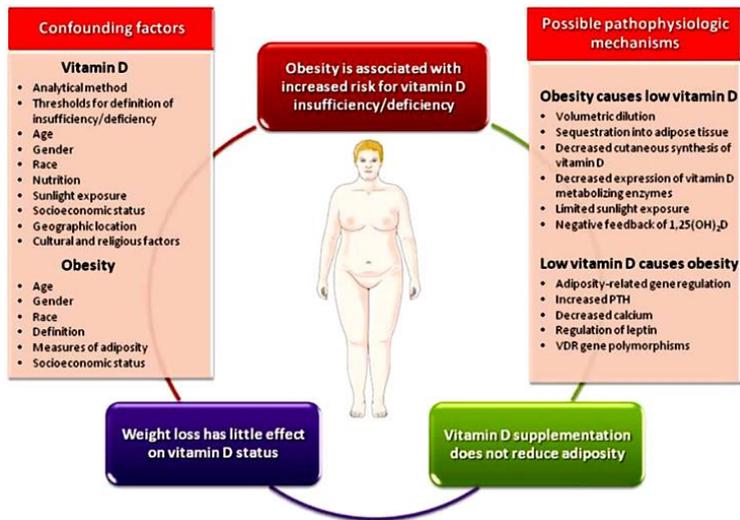
mempertahankan pergantian tulang. Disisi lain, pemuatan kerangka yang lebih besar dan aksi hormon seperti estrogen, leptin, dan adiponektin dapat mengkompensasi defisiensi vitamin D yang akhirnya menyebabkan BMD lebih besar. Saat ini, pengenceran volumetrik vitamin D adalah mekanisme yang paling mungkin dari hubungan terbalik antara kadar serum vitamin D dan BMI. Meskipun subjek obesitas dan kurus memiliki jumlah vitamin D yang sama pada orang yang kelebihan berat badan, vitamin D didistribusikan ke dalam volume yang lebih besar sehingga membuat konsentrasi serum menjadi lebih rendah yaitu, 25(OH)D didistribusikan secara dominan ke dalam serum, otot, lemak, dan hati merupakan kompartemen yang meningkat pada obesitas. Penjelasan untuk hal ini dapat ditemukan dalam fakta bahwa variasi musim memiliki dampak yang besar pada konsentrasi serum 25(OH)D antara kelompok berat badan normal dan kelompok obesitas. Menurut Bolland *et al.*, perbedaan lebih besar pada musim panas, karena peningkatan kadar serum 25(OH)D akibat paparan sinar matahari lebih sedikit pada orang obesitas dibandingkan dengan kelompok berat badan normal karena distribusi ke kompartemen selain serum. Selain itu, penelitian lain melaporkan peningkatan serum 25(OH)D yang lebih kecil pada obesitas dibandingkan orang dengan berat badan normal sebagai respons terhadap suplementasi vitamin D. Dengan

demikian, Drincic *et al.*, menyarankan bahwa suplementasi vitamin D perlu disesuaikan dengan ukuran tubuh untuk menghapus kenaikan serum antara subjek obesitas dan kurus. Selain itu, dalam penelitian mereka, respon 25(OH)D setelah suplementasi vitamin D kira-kira 30% lebih rendah pada kelompok obesitas. Carelli *et al.*, mengukur konsentrasi vitamin D dalam plasma dan jaringan omentum dan subkutan pada individu obesitas dan kelompok kontrol, dan mereka menemukan bahwa hubungan antara vitamin D plasma dan konsentrasi vitamin D pada kompartemen lemak subkutan dan omentum serupa antara kedua kelompok dan bahwa pola distribusi vitamin D antara kedua jaringan lemak tersebut juga serupa, menunjukkan bahwa jaringan adiposa (AT) memang bertindak sebagai reservoir vitamin D.²⁶ Namun, jika pengenceran volumetrik adalah penyebab utama rendahnya 25(OH)D pada orang obesitas, hal ini menunjukkan bahwa penurunan berat badan akan meningkatkan kadar serum vitamin D. Studi penurunan berat badan menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Beberapa melaporkan peningkatan kadar serum 25OHD; sementara, di sisi lain, yang lain menunjukkan peningkatan kadar serum yang tidak signifikan. Mason dkk., melakukan studi penurunan berat badan pada sejumlah besar peserta obesitas pascamenopause (n=398) yang menjalani rencana penurunan berat badan selama 12 bulan yang

melibatkan pembatasan kalori dan olahraga dan menunjukkan bahwa penurunan berat badan meningkatkan kadar serum 25(OH)D secara tidak signifikan. Namun, pada kelompok wanita yang kehilangan lebih dari 15% berat badannya, 25(OH)D meningkat secara signifikan (7,7 ng/mL), yang menunjukkan bahwa mungkin ada ambang batas penurunan berat badan yang dapat mengubah serum vitamin D secara positif.²⁶

Di sisi lain, sekuestrasi vitamin D dalam hipotesis jaringan adiposa diperkenalkan oleh Wortsman *et al.*, yang menunjukkan bahwa meskipun sintesis dermal vitamin D tidak berbeda antara dua kelompok, subjek obesitas memiliki peningkatan kadar plasma 25(OH)D yang lebih rendah setelah paparan sinar matahari dan suplementasi vitamin D oral dibandingkan dengan subjek dengan berat badan normal. Mereka menyarankan bahwa vitamin D sebagai vitamin yang larut dalam lemak, terakumulasi dan dipertahankan dalam jaringan adiposa, yang menyebabkan kadar vitamin D plasma lebih rendah pada orang dengan jaringan adiposa dalam jumlah besar. Hipotesis sekuestrasi ini menjadi dasar hipotesis pengenceran volumetrik yang telah dibahas sebelumnya. Namun, dibandingkan dengan pengenceran volumetrik, sekuestrasi prohormon ergokalsiferol (VD2) dan cholecalciferol (VD3) tidak hanya mengacu pada sifat

hidrofobiknya dan kecenderungan untuk larut dalam AT tetapi juga mengacu pada ketidakmampuannya untuk mundur ke dalam sirkulasi sebagai substrat untuk hati. 25-hidroksilase, yang mengubah prohormon ini menjadi 25(OH)D setelah disimpan.²⁶



Gambar 1. Presentasi berbagai parameter, faktor perancu & mekanisme patofisiologis keterkaitan antara obesitas dan vitamin D²⁷

Mekanisme lain yang mungkin untuk menurunkan 25(OH)D adalah gangguan 25-hidroksilasi hepatic. Targher *et al.*, melaporkan bahwa 25-hidroksilasi terganggu pada pasien dengan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD), suatu kondisi yang sangat umum pada obesitas. Selain itu, mereka menemukan bahwa penurunan konsentrasi serum 25(OH)D berhubungan erat dengan tingkat keparahan steatosis, peradangan, dan nekrosis hati yang terbukti secara histologis. Namun, baru-baru ini NAFLD telah menjadi bentuk paling umum dari penyakit hati kronis dan akibatnya menjadi penyebab utama sirosis hati. Karena sangat terkait dengan obesitas dan sindrom metabolik, uji acak terkontrol plasebo besar diperlukan untuk mengkonfirmasi hubungan antara kondisi ini dan 25OHD rendah dan untuk mengevaluasi kemungkinan efek positif suplementasi vitamin D.²⁶

Zittermann *et al.*, menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D tidak mempengaruhi berat badan, tetapi secara signifikan dapat meningkatkan beberapa penanda risiko kardiovaskular. Studi lain juga menunjukkan tidak ada efek pengobatan vitamin D pada penurunan berat badan dan komposisi tubuh. Temuan ini menunjukkan bahwa, meskipun konsentrasi vitamin D yang rendah dikaitkan dengan obesitas, hubungannya tidak dua arah. Studi menunjukkan bahwa peningkatan vitamin D plasma tidak terkait dengan

peningkatan tekanan darah yang signifikan. Terapi vitamin D telah menunjukkan temuan yang tidak konsisten dalam mengelola profil lipid yang merugikan, yaitu trigliserida yang lebih tinggi, konsentrasi kolesterol total dan LDL dan konsentrasi HDL yang lebih rendah. Satu uji klinis acak terkontrol plasebo menunjukkan tidak ada efek peningkatan 25(OH)D pada profil lipid pada pasien obesitas, sementara studi lain mencatat dampak peningkatan suplementasi vitamin D pada penurunan trigliserida serum pada pasien obesitas yang sehat. selama penurunan berat badan. Studi epidemiologis, eksperimental, dan klinis juga menunjukkan kemungkinan peran kunci peradangan tingkat rendah kronis dalam perkembangan fitur sindrom metabolik, seperti diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Dua studi tentang kultur jaringan adiposa menunjukkan efek anti-inflamasi 1,25(OH)₂D dalam kondisi percobaan. Jika efek anti-inflamasi dapat dibuktikan secara *in vivo*, ini akan menunjukkan bahwa vitamin D rendah adalah penyebab dan/atau peningkatan konsentrasi vitamin D plasma dapat mengurangi peradangan tingkat rendah, seperti yang terlihat sebagai penurunan penanda inflamasi peredaran darah.²⁶

Pada subjek obesitas, selama percobaan penurunan berat badan, suplementasi harian 3332 IU vitamin D selama setahun menambah penurunan TNF, tetapi penurunan CRP dan IL-6

tidak diamati dibandingkan dengan plasebo, dan pada pasien dengan gagal jantung kongestif, mengonsumsi 2000 UI vitamin D setiap hari selama 9 bulan menurunkan plasma TNF, meningkatkan IL-10, dan tidak mempengaruhi CRP. Sebaliknya, Pittas *et al.*, menunjukkan bahwa pengobatan harian 700 IU vitamin D dan 500 mg kalsium selama 3 tahun tidak mempengaruhi tingkat sirkulasi sitokin. Selain itu, Wamberg *et al.*, melaporkan bahwa dosis vitamin D harian 7000 UI selama 26 minggu tidak memengaruhi ekspresi penanda inflamasi pada AT, maupun konsentrasi sitokin yang bersirkulasi. Karena studi klinis, berlawanan dengan studi eksperimental, tidak menunjukkan penurunan tingkat penanda inflamasi, atau setidaknya hasilnya tidak konsisten, suplementasi vitamin D tidak direkomendasikan untuk hal itu, meskipun diperlukan lebih banyak penelitian.²⁶

Resistensi insulin adalah kondisi yang umum terlihat pada orang gemuk dan mempengaruhi individu untuk berkembangnya diabetes tipe 2. Temuan yang tidak konsisten telah dilaporkan mengenai efek suplementasi vitamin D pada resistensi insulin. Beberapa studi *cross-sectional* telah menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan hiperglikemia, hiperinsulinemia, gangguan fungsi sel, dan resistensi insulin. Von Hurst dkk., menemukan penurunan HOMA-IR setelah pengobatan vitamin D pada wanita yang

kelebihan berat badan dan resisten insulin, tetapi juga tidak menemukan efek yang mempengaruhi kadar glukosa puasa, profil lipid, dan penanda inflamasi. Namun, percobaan lain telah menunjukkan kurangnya efek pengobatan vitamin D pada resistensi insulin. Wamberg *et al.*, tidak menemukan efek pada resistensi insulin setelah 26 minggu pengobatan dengan 7000 UI *cholecalciferol*, sementara studi observasional prospektif lainnya benar-benar melaporkan hubungan antara vitamin D rendah dan perkembangan diabetes tipe 2, yang menjadi tidak signifikan setelah penyesuaian untuk IMT.

Pada pria dengan defisiensi vitamin D, pengobatan jangka pendek dengan dosis tinggi *cholecalciferol* tidak memperbaiki resistensi insulin yang diukur dengan HOMA-IR. Temuan kontras ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah suplementasi vitamin D adalah pengobatan yang mungkin untuk orang yang cenderung terkena diabetes tipe 2. Wamberg *et al.*, juga menjelajahi efek suplementasi vitamin D pada akumulasi lemak ektopik dengan mengukur kandungan lipid hati dengan spektroskopi MR dan melaporkan bahwa konsentrasi lipid intrahepatik berkorelasi kuat dengan resistensi insulin dan akibatnya dengan perkembangan diabetes tipe 2 dan insiden kardiovaskular. Temuan ini konsisten dengan penelitian lain yang menemukan korelasi antara keparahan NAFLD berdasarkan analisis

histopatologis dan konsentrasi vitamin D plasma yang rendah. Namun demikian, dalam penelitian mereka, Wamberg *et al.*, tidak ditemukan penurunan akumulasi lemak intrahepatik setelah pengobatan vitamin D. Berdasarkan temuan mereka, mereka berpendapat bahwa hati steatotik, gambaran umum pada obesitas, dikaitkan dengan penurunan kapasitas hidroksilasi prohormon menjadi 25(OH)D.²⁶

Sebuah penelitian dengan subjek orang Arab merekomendasikan suplementasi vitamin D dengan dosis fleksibel 125 IU/kg/m² untuk mempertahankan tingkat optimal 25OHD untuk kesehatan. Penelitian menyarankan dengan kuat agar dosis vitamin D didasarkan pada IMT. Hal ini diusulkan terutama pada pasien obesitas yang berisiko menderita suatu penyakit yang dipengaruhi oleh kadar vitamin D yang rendah.²⁸

BAB 7

Kebutuhan Vitamin D dan Kalsium Pada Penyakit Ginjal Kronik

KDOQI dan KDIGO merekomendasikan pemeriksaan dan penambahan kadar serum 25(OH)-VD yang rendah pada pasien CKD dan dialisis. Dalam pembaruan terbaru dari pedoman KDIGO tentang gangguan mineral tulang, disarankan berdasarkan bukti berkualitas rendah bahwa pasien dengan CKD stadium 1–5 memiliki kadar 25(OH)-VD yang terukur, dan pengujian berulang harus disesuaikan dengan nilai dasar dan intervensi. Namun demikian, tidak ada saran yang jelas tentang seberapa sering kadar 25(OH)-VD harus ditinjau. Sehubungan dengan tunjangan diet vitamin D yang direkomendasikan pada populasi umum, *Institute of Medicine* dari AS dan Kanada merekomendasikan bahwa orang dewasa hingga usia 70 tahun memerlukan 600 IU/hari vitamin D, sedangkan orang dewasa berusia 71 tahun ke atas membutuhkan 800 IU/hari. Rekomendasi ini mencakup kebutuhan >97,5% populasi dan mengasumsikan paparan sinar matahari minimal atau tidak sama sekali, sehingga memberikan keamanan lebih lanjut untuk individu dengan sintesis vitamin D endogen yang lebih rendah.²⁹

Pedoman saat ini menyarankan bahwa pasien dengan CKD stadium 1-5 dan VDD atau VDI harus menerima suplementasi menggunakan strategi yang sama seperti yang direkomendasikan untuk populasi umum. Namun, bahkan untuk populasi umum, dosis suplementasi yang optimal bervariasi di antara pedoman utama. KDOQI menyarankan 1000-2000 IU/hari VD3 untuk replisi vitamin D, tetapi mengakui bahwa pasien dengan CKD mungkin memerlukan rencana terapi yang lebih agresif. Institut Nasional untuk Keunggulan Klinis (NICE) di Inggris menyarankan bahwa orang berusia 65 tahun yang tidak banyak terpapar sinar matahari harus mengonsumsi 400 IU VD3 setiap hari, namun pedoman ini tidak membahas suplementasi vitamin D pada individu dengan *Vitamin D Deficiency* (VDD) atau *Vitamin D Insuficiency* (VDI). Di Australia dan Selandia Baru, *Kidney Health Australia Caring for Australasians with Renal Impairment* (KHA-CARI) tidak menyarankan dosis spesifik untuk replisi vitamin D.³⁰⁻³²

Masalah perdebatan lainnya adalah seputar bentuk vitamin D mana yang harus digunakan. VD2 dan VD3 mengalami proses hidroksilasi yang identik dan secara teori sama-sama digunakan oleh tubuh untuk menghasilkan 1,25(OH)₂-VD. Armas *et al.*, membandingkan potensi dosis tunggal 50.000 IU VD2 dan VD3 pada 30 subjek sehat. Kedua

analog vitamin D menghasilkan peningkatan awal yang serupa pada serum 25(OH)-VD, tetapi individu yang diobati dengan VD3 memiliki respon yang lebih berkelanjutan dengan perbedaan tiga kali lipat pada area di bawah kurva pada hari ke-28. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan perbedaan antara kedua kalsiferol. VD3 mungkin memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap VDR dan 25-hidroksilase. Studi lain telah menyarankan afinitas VD2 yang lebih rendah untuk VDBP dibandingkan dengan VD3, menghasilkan pembersihan yang lebih tinggi dan selanjutnya waktu paruh sirkulasi yang lebih pendek. Baru-baru ini, sebuah meta-analisis termasuk tujuh studi heterogen menunjukkan bahwa terlepas dari dosis, frekuensi atau pemberian oral atau intramuskula, VD3 lebih efektif dalam meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)-VD dibandingkan dengan VD2. Empat studi yang menerapkan dosis bolus juga menyukai VD3 daripada VD2. Sedangkan, tidak ada perbedaan statistik antara VD3 dan VD2 dalam data yang ditarik dari studi yang menggunakan suplementasi harian. Meskipun VD3 mungkin lebih efektif daripada VD2, dokter pada akhirnya harus menggunakan presentasi yang tersedia secara komersial dalam konteks praktik klinis mereka. Misalnya, VD2 paling banyak digunakan di Amerika Serikat, sedangkan di negara lain, seperti Australia dan Brasil, VD3 adalah presentasi yang paling umum.³³⁻³⁵

PTH bekerja pada sistem ginjal dengan mengaktifkan adenilil siklase dan 1 alfa-hidroksilase untuk meningkatkan reabsorpsi kalsium dan ekskresi fosfat. *Adenylyl cyclase* meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus kontortus distal. Enzim *1alpha-hydroxylase* meningkatkan konversi vitamin D menjadi bentuk aktifnya, 1,25-dihidroksi vitamin D, yang menghasilkan peningkatan penyerapan kalsium di usus. Pada penyakit ginjal kronis, efek PTH dapat diredam, menyebabkan hipokalsemia, hiperfosfatemia, dan hiperparatiroidisme sekunder.³⁶

Selama penyakit ginjal kronis, efek PTH dapat menurun karena respon ginjal yang buruk. Dengan demikian, hipokalsemia, hiperfosfatemia, dan hiperparatiroidisme sekunder dapat terjadi. Karena kadar fosfat serum yang meningkat, kelenjar paratiroid akan diaktifkan untuk mengeluarkan lebih banyak PTH, dan ginjal yang sakit akan tetap tidak responsif. Pengikat fosfat yang mengandung kalsium dapat digunakan untuk menurunkan kadar fosfat. Kalsifilaksis adalah komplikasi yang jarang terjadi dari kompleks kalsium-fosfat karena kalsifikasi jaringan subkutan yang cepat menyebabkan ulkus kulit nekrotik, dan paling sering terjadi selama gagal ginjal lanjut. Penggunaan kalsium sitrat harus dihindari pada pasien tersebut karena peningkatan

penyerapan aluminium usus menyebabkan neurotoksisitas dan timbulnya osteomalacia.³⁶

Dokter harus mempertimbangkan konsekuensi potensial dari asupan kalsium oral di antara pasien dengan penyakit ginjal kronis. Peningkatan asupan kalsium oral dikaitkan dengan peningkatan risiko kalsifikasi vaskular, terutama di antara pasien dialisis yang menerima pengikat fosfat yang mengandung kalsium dibandingkan pengikat fosfat yang tidak mengandung kalsium. Menurut analisis penelitian, pengobatan dengan pengikat kalsium fosfat meningkatkan perkembangan kalsifikasi koroner dan aorta pada pasien dengan penyakit ginjal kronis secara bersamaan menjalani hemodialisis.³⁶ Dua studi keseimbangan kalsium telah menemukan bahwa asupan oral 800 sampai 1000 mg kalsium pada orang dewasa dengan PGK menyebabkan keseimbangan kalsium netral, padahal jumlahnya lebih besar dari itu menyebabkan keseimbangan kalsium positif. Pada pasien dengan CKD, penentu utama dari keseimbangan kalsium positif adalah asupan dan kurangnya ekskresi kalsium urin.³⁷

BAB 8

Vitamin D Pada Penyakit Hati Kronik

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D adalah ciri umum pada mereka menderita ACLD, terlepas dari etiologi. Diperkirakan bahwa kejadian insufisiensi vitamin D pada pasien sirosis adalah antara 64 dan 92%, lebih tinggi daripada populasi umum. Berbagai faktor dapat menjelaskan kekurangan vitamin D pada ACLD. Pasien yang terkena ACLD telah mengurangi paparan sumber vitamin D melalui paparan sinar matahari yang rendah dan malnutrisi; apalagi, ada hormon usus yang rendah penyerapan dan penurunan produksi protein pengikat (DBP dan albumin), yaitu bertanggung jawab untuk mentransfer vitamin D ke hati dan ginjal sehingga dapat diaktifkan. Akhirnya, hidroksilasi vitamin D yang tidak efektif menyebabkan kadar hormon aktif yang lebih rendah katabolisme vitamin meningkat.³⁸

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) adalah penyakit hati kronis yang paling umum di seluruh dunia. Menurut analisis histologis, NAFLD ditandai dengan akumulasi lemak hati yang berlebihan, terkait dengan resistensi insulin dan ditentukan oleh adanya steatosis pada >5% hepatosit. Diagnosis NAFLD membutuhkan pengecualian

penyebab sekunder dan konsumsi alkohol yang tinggi. Untuk hubungan antara penyakit metabolik dan NAFLD, baru-baru ini diusulkan untuk menggantikan NAFLD dengan Disfungsi Metabolik Terkait dengan Penyakit Hati Berlemak (MAFLD), serta menetapkan kriteria baru untuk diagnosis positif MAFLD yang melibatkan kelebihan berat badan/ obesitas, adanya diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), atau bukti disregulasi metabolik, selain bukti histologis atau biopsi, pencitraan atau biomarker darah dari akumulasi lemak di hati.³⁸

Beberapa dekade terakhir, bukti eksperimental telah membuktikan keterlibatan vitamin D dalam banyak proses imunoinflamasi dan metabolisme, khususnya bentuk aktif 1,25(OH)₂D dan VDR. Sifat vitamin D telah ditunjukkan secara eksperimental pada tingkat hati, dengan kepekaan insulin langsung, aksi anti-inflamasi dan anti-fibrotik. Tingkat vitamin D yang rendah telah dikaitkan dengan penyakit terkait resistensi insulin, seperti diabetes, sindrom metabolik, dan MAFLD. Dua studi *cross-sectional* baru-baru ini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan dengan risiko steatosis yang lebih tinggi, yang diwakili oleh skor *Fatty Liver Index* (FLI) pada pasien obesitas; pada wanita, hubungan ini tetap ada terlepas dari profil metabolik dan berat badan. Sebuah studi kohort retrospektif menunjukkan bahwa kadar vitamin D serum yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan risiko NAFLD

yang ditentukan parameter atenuasi terkontrol (CAP), dibandingkan dengan kadar vitamin D serum yang rendah.³⁸

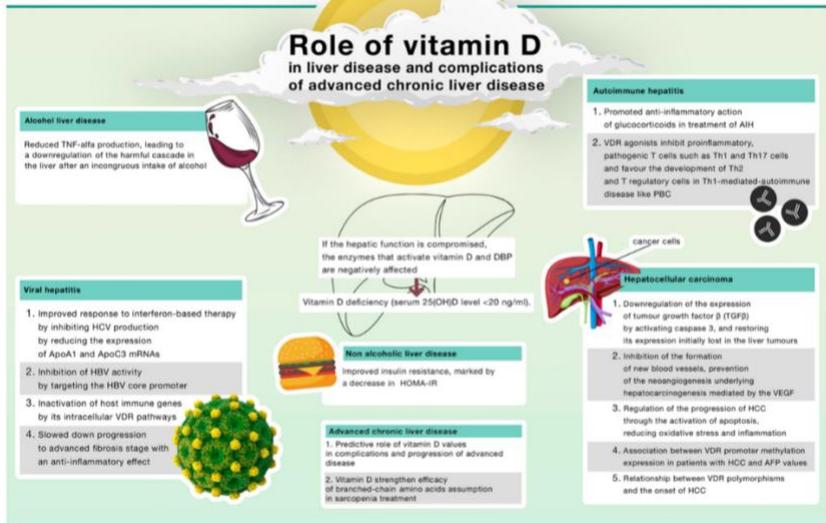
Peningkatan asam lemak bebas dan jaringan adiposa serta penurunan adiponektin menyebabkan perkembangan resistensi insulin pada NAFLD. Mekanisme mendasar antara vitamin D dan resistensi insulin masih belum diketahui. Situs penyimpanan vitamin D utama dalam tubuh adalah jaringan adiposa yang menghasilkan adipokin dan sitokin yang terlibat dalam menghasilkan peradangan sistemik. Selain itu, bukti saat ini menunjukkan bahwa vitamin D mengatur sekresi insulin sel pankreas. Mengingat bukti tersebut, uji coba terkontrol secara acak (RCT) telah menemukan bahwa pengobatan vitamin D tambahan dapat meningkatkan resistensi insulin, ditandai dengan penurunan *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) pada pasien dengan NAFLD. Studi-studi ini dimasukkan dalam meta-analisis baru-baru ini yang menganalisis resistensi insulin dan kadar serum ALT. Dalam uji coba *double-blinded*, acak, terkontrol plasebo, pengobatan vitamin D3 50.000 IU selama 12 minggu meningkatkan HOMA-IR, ALT serum, AST, PCR, dan adiponektin tetapi tanpa efek pada berat badan atau lipid serum. Selain itu, sepuluh percobaan independen dimasukkan dalam meta-analisis yang memberikan bukti substansial bahwa vitamin D bisa menjadi tambahan dalam farmakoterapi NAFLD. Di sisi

lain, dalam studi prospektif lain dari 13 pasien dengan NASH yang menjalani suplementasi dengan vitamin D3 dosis tinggi 25.000 IU selama 24 minggu tidak ada perubahan pada enzim hati, HOMA-IR, profil adipositokin atau histologi hati. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa suplementasi vitamin D tidak mempengaruhi FPG, insulin, HOMA-IR, trigliserida, kolesterol total, LDL dan HDL, AST, kadar ALT, dan IMT.³⁸

Sebagai kesimpulan, uji klinis tidak melaporkan efek menguntungkan yang jelas dari suplementasi vitamin D pada penanda hati pada pasien yang didiagnosis dengan NAFL atau MAFLD. Selain itu, penyelidikan sejauh ini melibatkan populasi kecil dan heterogen mengenai kriteria inklusi dan pengaturan hasil. Meskipun demikian, bukti menunjukkan efek positif dari pengobatan vitamin D dosis rendah jangka panjang pada populasi termuda subjek MAFLD, tanpa fibrosis lanjut dan penyakit penyerta, seperti diabetes. Penelitian lebih lanjut diperlukan pada populasi yang lebih besar dengan kriteria standar untuk menentukan peran potensial suplementasi vitamin D pada pasien dengan penyakit hati berlemak.³⁸

Beberapa studi prospektif yang diterbitkan telah meneliti efek suplemen pada penyakit hati kronis, dan hasilnya sampai saat ini bertentangan, kemungkinan besar karena masalah dengan desain studi, jumlah vitamin D yang diberikan, pengukuran sebelum atau sesudah perawatan yang digunakan

dan adanya polimorfisme genetik yang memengaruhi aktivitas biologis vitamin D. Meskipun demikian, suplemen vitamin D saat ini direkomendasikan untuk mengurangi efek kekurangan vitamin D pada tulang. Faktanya, rekomendasi terbaru menyatakan bahwa kadar 25(OH)D lebih dari 20 ng/mL sudah cukup untuk memenuhi kebutuhan vitamin D. Namun, Pedoman Praktek Klinis Masyarakat Endokrin (ESCPG) menyarankan bahwa kebutuhan vitamin D mungkin lebih besar untuk pasien yang sakit daripada individu yang sehat dan kadar darah di atas 30 ng/mL mungkin memiliki manfaat kesehatan tambahan dalam mengurangi risiko berbagai kondisi penyakit. Selain itu, ESCPG menyarankan bahwa 25(OH)D harus diukur pada pasien penyakit hati kronis untuk mengidentifikasi pasien dengan kadar di bawah 20 ng/mL yang akan mendapat manfaat dari suplemen vitamin D untuk mengurangi risiko patah tulang. Demikian pula, pedoman Asosiasi Eropa untuk Studi Hati merekomendasikan suplemen kalsium (1000—1200 mg/hari) dan vitamin D (400800 UI/hari) untuk pasien penyakit hati kolestatik, walaupun penggunaan suplemen didukung oleh klinis yang terbatas.³⁹



Gambar 2. Peran vitamin d pada penyakit hati kronis³⁸

BAB 9

Vitamin D Pada Kanker

Studi ekologi vitamin D dan kanker menunjukkan adanya hubungan terbalik antara iradiasi UVB terhadap 15 tipe kanker: kandung kencing, payudara, mulut rahim, usus besar, endometrium, esofagus, lambung, paru, ovarium, pankreas, rektum, ginjal, vulva, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin. Manson *et al.*, menyatakan bahwa studi asosiasi berkenaan penyebab antara status vitamin D dan risiko kanker yang menurun memiliki keterbatasan karena adanya faktor perancu misalnya obesitas dan kurangnya aktivitas.^{40,41}

Studi lain menunjukkan suplementasi kalsium (1400—1500 mg/hari) dan vitamin D3 (1100 IU/hari) menurunkan risiko relatif kanker sampai 60% ($p < 0,01$).¹⁵ 1,25[OH]₂D menunjukkan efek antiproliferasi sel kanker melalui sintesis *inhibitor cyclin-dependent kinase* (CDK) dan beberapa faktor pertumbuhan dan jalur signaling seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), TGF- β , Wnt/ β -catenin, MAPK5, dan NF- κ B. Efek anti-karsinogenik 1,25[OH]₂D juga diduga terjadi melalui mekanisme proapoptosis seperti menurunkan regulasi gen anti-apoptosis Bcl-2 dan meningkatkan regulasi ekspresi onkogen c-myc, menekan invasi tumor dan metastasis, serta

meregulasi signaling reseptor androgen dan estrogen serta menurunkan enzim aromatase.⁴¹

BAB 10

Penyakit Terkait Vitamin D Pada Organ Endokrin

10.1 Diabetes

Vitamin D mengatur sekresi insulin dengan mengikat reseptor Vitamin D yang ada pada sel beta pankreas. Vitamin D bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin karena meningkatkan ekspresi reseptor insulin melalui pengikatannya pada elemen respons vitamin D yang ada dalam promotor gen reseptor insulin manusia. Ini juga mempengaruhi metabolisme asam lemak di jaringan yang responsif terhadap insulin melalui aktivasi faktor transkripsinya, serta memainkan peran protektif terhadap apoptosis yang diinduksi sitokin. Oleh karena itu, terdapat hubungan terbalik yang terlihat antara vitamin D dan komplikasi diabetes mellitus. Sebagai contoh, penelitian yang menilai neuropati mengungkapkan bahwa keberadaan reseptor vitamin D di neuron dan sel glial berperan dalam pembentukan faktor neurotropik dan neurotransmitter sintetase.⁴² Banyak penelitian telah mengungkapkan hubungan yang kuat antara kekurangan vitamin D dan nyeri neuropatik pada pasien dengan DM II. Pada retinopati diabetik, vitamin D dianggap sebagai antioksidan yang melindungi retina dari stres oksidatif yang menginduksi kerusakan sel retina. Sesuai penelitian, retinopati diabetik lebih tinggi diantara pasien dengan DM II dengan

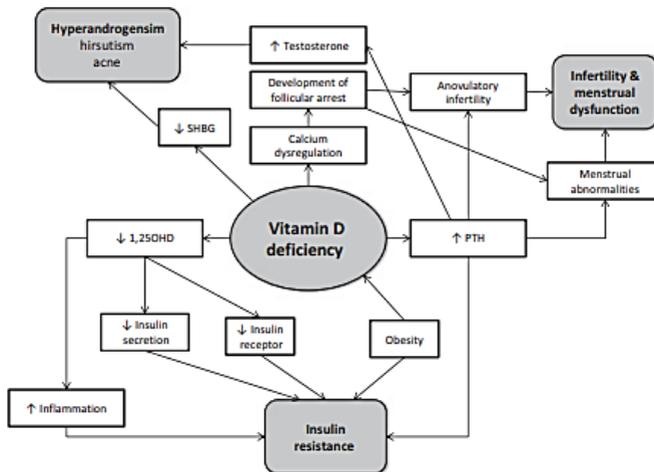
defisiensi vitamin D dibandingkan dengan homeostasis Vitamin D.⁴³ Dari perspektif nefrologi, vitamin D meningkatkan kerusakan endotel, yang pada akhirnya menurunkan proteinuria dan fibrosis ginjal.^{44,45}

Sekresi insulin dimediasi oleh beberapa proses kompleks, masuk dan keluarnya kalsium adalah dua diantaranya. Selain itu, vitamin D adalah pengatur kalsium utama, yang secara tidak langsung mengatur sekresi insulin. Reseptor vitamin D terdapat pada sel B pankreas, meningkatkan kerja vitamin D sebagai respons terhadap kadar glukosa untuk menginduksi sekresi insulin. Kehadiran enzim 1-alfa hidroksilase dalam sel B pankreas menekankan kapasitasnya untuk mengaktifkan Vitamin D. Kalsitriol bentuk aktif Vitamin D mempercepat konversi pro-insulin menjadi insulin. Adanya reseptor vitamin D pada jaringan otot rangka diduga berperan dalam homeostasis glukosa pada otot rangka. Hemoglobin A1c (HbA1c) didefinisikan sebagai glikosilasi non-enzimatik hemoglobin akibat hiperglikemia. Ini dianggap sebagai tes yang paling penting untuk menilai kontrol glikemik selama periode yang tidak terpengaruh melalui agen diabetes jangka pendek.⁴⁵ Sebuah tinjauan pasca-meta-analisis dari 19 uji klinis acak (RCT) menilai 747 pasien diabetes dengan terapi vitamin D yang dibandingkan dengan 627 pasien plasebo.

Disimpulkan bahwa suplementasi Vitamin D jangka pendek dapat mencegah peningkatan HbA1c.⁴⁶

10. 2 Hirsutisme

Sejumlah penelitian telah menunjukkan hubungan antara kadar vitamin D dan berbagai gejala PCOS, termasuk resistensi insulin, infertilitas, dan hirsutisme. Vitamin D diperkirakan mempengaruhi perkembangan PCOS melalui transkripsi gen, dan modulasi hormonal mempengaruhi metabolisme insulin dan regulasi kesuburan. Bukti menunjukkan bahwa kadar vitamin D serupa pada wanita dengan dan tanpa PCOS. Namun, ada laporan tingkat yang lebih rendah dan tingkat yang lebih tinggi¹⁸ terlihat pada wanita dengan PCOS. Beberapa penelitian telah melaporkan kadar vitamin D yang rendah pada wanita dengan PCOS, dengan rata-rata kadar 25-hidroksi vitamin D (25OHD) antara 11 dan 31 ng/ml, dengan mayoritas memiliki nilai <20 ng/ml (67—85%).⁴⁷



Gambar 3. Peran defisiensi vitamin D pada patofisiologi PCOS.²⁹

Telah dikemukakan bahwa korelasi antara status vitamin D dan hiperandrogenisme mungkin disebabkan oleh penurunan SHBG yang diakibatkan oleh obesitas. Studi terbatas telah melihat efek suplementasi vitamin D pada ukuran hiperandrogenisme, dan mereka tidak menunjukkan perubahan kadar testosteron, SHBG dan FAI.^{48,49} Satu studi kecil yang tidak terkontrol (n=13) di mana wanita dengan PCOS dilengkapi dengan vitamin D yang dikombinasikan dengan kalsium untuk meningkatkan kadar 25OHD ke dalam kisaran normal (30—40ng/ml) juga melaporkan perbaikan klinis akne vulgaris pada ketiga wanita yang datang. Tidak ada perbaikan klinis lain pada tanda-tanda hiperandrogenisme lainnya yang

diukur (hirsutisme, akantosis nigrikans dan alopecia).⁵⁰ Uji coba terkontrol secara acak diperlukan untuk menyelidiki efek suplementasi vitamin D pada hirsutisme dan kadar androgen pada wanita dengan PCOS.

10. 3 Penyakit Tiroid

Tiroiditis Hashimoto ditandai dengan infiltrasi limfositik hemopoietik dan penghancuran folikel tiroid yang dimediasi autoimun selanjutnya menghasilkan presentasi klinis yang bervariasi, mulai dari eutiroid hingga subklinis hingga keadaan hipotiroid yang jelas dengan atau tanpa gondok yang jelas. Jenis klinikopatologi yang berbeda telah dilaporkan dan dicirikan oleh antibodi yang bersirkulasi terhadap peroksidase tiroid (TPO) dan tiroglobulin (Tg). TPO terutama terlibat dalam sintesis hormon tiroid (T4 dan T3) sementara Tg menyerap hormon tiroid di dalam folikel tiroid. Secara epidemiologis, insiden lebih sering terjadi pada wanita daripada pria dan lebih rendah pada pecandu alkohol dan perokok. Etiopatogenesis melibatkan predisposisi genetik dan faktor lingkungan yang baru dikaitkan dengan defisiensi vitamin D dan selenium. Vitamin D memiliki fungsi imunoregulator dan anti inflamasi seperti mengatur aktivitas sistem imun adaptif, terutama diferensiasi sel dendritik rendah,

meningkatkan pematangan sel pembantu Th2 (pergeseran dari sel pembantu Th1 ke Th2), dan aktivasi sel T regulator (Treg).⁵¹

Bukti klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa *Graves Disease* (GD) disebabkan oleh interaksi rumit faktor genetik dan ekologi yang berujung pada kurangnya toleransi imunologis terhadap antigen tiroid dan inisiasi respons imun. Vitamin D sering disebut sebagai salah satu elemen lingkungan yang terlibat dalam imunopatogenesis AITD. Sebuah meta-analisis termasuk 27 studi yang dilakukan oleh Xu *et al.*, menegaskan bahwa kekurangan vitamin D dapat meningkatkan risiko penyakit Graves. Pasien dengan GD, khususnya, lebih mungkin dibandingkan kontrol untuk kekurangan vitamin D (OR = 2,24, 95% CI: 1,31—3,81). Sebagian besar informasi yang ada menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit *graves* memiliki peningkatan prevalensi kadar vitamin D serum yang rendah dan defisiensi.¹⁵

Rangkuman

Terdapat berbagai sejumlah besar publikasi mengenai berbagai aspek vitamin D, dari bidang fisiologis hingga terapeutik. Akan tetapi, sebagai konsekuensi dari bidang ilmiah yang berkembang sangat cepat ini, dimana beberapa masalah mengenai pemberian suplementasi vitamin D pada kasus tertentu masih dihadapkan oleh ketidakpastian, tanpa kesepakatan akhir yang dicapai dari konsensus terkini.

Vitamin D sangat penting untuk metabolisme tulang dan mineral, dan diketahui bahwa kekurangan vitamin D dapat menyebabkan rakhitis dan osteomalasia. Sementara banyak pedoman merekomendasikan target serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) konsentrasi 50 nmol/L (20 ng/mL), konsensus minimum dalam komunitas ilmiah adalah bahwa konsentrasi serum 25(OH)D dibawah 25– 30 nmol/L (10–12 ng/mL) harus dicegah dan diobati. Dengan menggunakan ambang batas terakhir konsentrasi 25(OH)D serum ini, telah didokumentasikan bahwa ada prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi di seluruh dunia yang mungkin memerlukan tindakan kesehatan masyarakat seperti fortifikasi makanan vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shenkin A, Thibault R. Vitamin D. Physiology Functions and Deficiency STATE of Trace Element and Vitamins. Nutritional Physiology and Biochemistry. Galen Basic in Clinical Nutrition 5th Edition. 2019. In.
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Jun;18(2):153–65.
3. Kiely M, Cashman KD. Summary Outcomes of the ODIN Project on Food Fortification for Vitamin D Deficiency Prevention. Int J Environ Res Public Health. 2018 Oct 24;15(11):2342.
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and contribution to the normal function of the immune system pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2015;13(5):4096.
5. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, *et al.*, The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides

- vitamin D sufficiency. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020 Mar;39(3):976–84.
6. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 2019 Sep;98:112–20.
 7. Bleizgys A, Kurovskij J. Vitamin D Levels of Out-Patients in Lithuania: Deficiency and Hypervitaminosis. *Med Kaunas Lith*. 2018 Apr 26;54(2):25.
 8. Carlberg C. Molecular Approaches for Optimizing Vitamin D Supplementation. *Vitam Horm*. 2016;100:255–71.
 9. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, *et al.*, Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125–35. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V,
 10. Lerchbaum E, Keppel MH, *et al.*, Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Dec 12];8(2):R27–43. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/8/2/EC-18-0432.xml>

11. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2022 Dec 22];41(3):103–26. Available from: <https://www.aacb.asn.au/clinical-biochemist-reviews/area?command=record&id=325&cid=114>
12. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, *et al.*, Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2022 Dec 22];9:373. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00373/full>
13. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, *et al.*, The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2022 Dec 22];15(10):2241. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/10/2241>
14. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, *et al.*, Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine* [Internet]. 2022 Oct 26 [cited 2022 Dec 24]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12020-022-03208-3>

15. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, *et al.*, Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2023 Jan;79(1):31–44.
16. Chandran M, Tay D, Mithal A. Supplemental calcium intake in the aging individual: implications on skeletal and cardiovascular health. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jun;31(6):765–81.
17. Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr Osteoporos Rep*. 2022 Jun 1;20(3):186–93.
18. Chen DJ, Kuo JC, Wright AJ, Chuang AZ, Chan W, Feldman RM, *et al.*, Determining Risk Factors That Affect Progression in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2021 Nov 30;2021:e6064525.
19. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, *et al.*, Update on vitamin D role in severe infections and sepsis. *J Anesth Analg Crit Care*. 2024 Jan 23;4(1):4.
20. Gombart AF. Regulation of Antimicrobial Peptide Gene Expression by Vitamin D. In: Harder J, Schröder JM, editors. *Antimicrobial Peptides: Role in Human Health and Disease* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2024 Jun 24]. p. 101–13.

Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24199-9_7

21. Wolf TA, Wimalawansa SJ, Razzaque MS. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis: Effects of vitamin D supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Dec 11];193:105428. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076019300755>
22. Hosseini B, El Abd A, Ducharme FM. Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Jan;14(10):2134.
23. Sartini M, Del Puente F, Oliva M, Carbone A, Bobbio N, Schinca E, *et al.*, Preventive Vitamin D Supplementation and Risk for COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024 Jan;16(5):679.
24. 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 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988.
25. Domazet Bugarin J, Dosenovic S, Ilic D, Delic N, Saric I, Ugrina I, *et al.*, Vitamin D Supplementation and Clinical

- Outcomes in Severe COVID-19 Patients—Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023 Feb 28;15(5):1234.
26. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Mex)* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2022 Dec 12];55(9):541. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/9/541>
27. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Dec 13];10(2):162–80. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13679-021-00433-1>
28. Sadat-Ali M, AlTabash KW, Al-Turki HA, AlMousa SA, AlSayed HN. Time out: should vitamin D dosing be based on patient's body mass index (BMI): a prospective controlled study. *J Nutr Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 20];10:e106. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2048679021001002/type/journal_article
29. Franca Gois P, Wolley M, Ranganathan D, Seguro A. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Aug 17 [cited 2022 Dec

- 13];15(8):1773. Available from:
<http://www.mdpi.com/1660-4601/15/8/1773>
30. Weckmann GFC, Stracke S, Haase A, Spallek J, Ludwig F, Angelow A, *et al.*, Diagnosis and management of non-dialysis chronic kidney disease in ambulatory care: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC Nephrol.* 2018 Oct 11;19(1):258.
 31. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug;15(8):1773.
 32. Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A. Nutrition Prescription to Achieve Positive Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2014 Jan;6(1):416–51.
 33. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, *et al.*, Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1357–64.
 34. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, *et al.*, Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-

- Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar 1;93(3):677–81.
35. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov 1;89(11):5387–91.
36. Mazzaferro S, De Martini N, Rotondi S, Tartaglione L, Ureña-Torres P, Bover J, *et al.*, Bone, inflammation and chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Dec 30];506:236–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000989812030142X>
37. Moe SM. Rationale to reduce calcium intake in adult patients with chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Jan 20];27(4):251–7. Available from: <http://journals.lww.com/00041552-201807000-00006>
38. Ravaioli F, Pivetti A, Di Marco L, Chrysanthi C, Frassanito G, Pambianco M, *et al.*, Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Aug 12 [cited 2022 Dec 13];23(16):9016. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9016>
39. Iruzubieta P. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan

- 20];6(12):901. Available from:
<http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v6/i12/901.htm>
40. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012;32(1 PART 2):223–36.
 41. Louisa M, Paramita. Berbagai Manfaat Vitamin D. *Dep Farmakol Dan Ter Fak Kedokt Univ Indones Jkt Indones.* 2017;44(10):736–40.
 42. Putz Z, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempler M, Békeffy M, *et al.*, Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther.* 2022 May;44(5):813–23.
 43. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, *et al.*, Vitamin D Insufficiency in Diabetic Retinopathy. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2012;18(2):185–93.
 44. Yang S, Li A, Wang J, Liu J, Han Y, Zhang W, *et al.*, Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem.* 2018 Aug;25(27):3256–71.
 45. Zakhary CM, Rushdi H, Hamdan JA, Youssef KN, Khan A, Abdalla MA, *et al.*, Protective Role of Vitamin D Therapy in Diabetes Mellitus Type II. *Cureus.* 2021 Aug;13(8):e17317.

46. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3097–110.
47. Wang L, Lv S, Li F, Yu X, Bai E, Yang X. Vitamin D Deficiency Is Associated With Metabolic Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study in Shaanxi China. *Front Endocrinol.* 2020 Mar 31;11:171.
48. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, *et al.*, Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009 Oct;161(4):575–82.
49. Garg G, Kachhawa G, Ramot R, Khadgawat R, Tandon N, Sreenivas V, *et al.*, Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Endocr Connect.* 2015 Jun;4(2):108–16.
50. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Sep;77(3):343–50.
51. Khozam SA, Sumaili AM, Alflan MA, Shawabkeh RAS. Association Between Vitamin D Deficiency and

- Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun;14(6):e25869.
52. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2019 Tentang Angka Kecukupan Gizi Yang Dianjurkan Untuk Masyarakat Indonesia.
53. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, *et al.*, Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Front Endocrinol [Internet]*. 2018 May 31 [cited 2022 Dec 22];9:246.

Lampiran

Istilah Kebutuhan Gizi

Estimated average requirement (EAR): Rata-rata tingkat asupan nutrisi harian yang diperkirakan memenuhi kebutuhan setengah dari individu sehat dalam tahap kehidupan dan kelompok gender tertentu

Average requirement (AR): Tingkat asupan (gizi) diperkirakan untuk memenuhi kebutuhan fisiologis atau kebutuhan metabolisme, seperti yang didefinisikan oleh kriteria yang ditentukan untuk kecukupan gizi tersebut, pada setengah dari orang-orang dalam kelompok populasi, diberikan distribusi normal dari kebutuhan

Recommended dietary allowance (RDA): Rata-rata tingkat asupan makanan harian yang cukup untuk memenuhi kebutuhan gizi hampir semua (97,5 persen) individu sehat dalam tahap kehidupan dan kelompok gender tertentu

Population reference intake (PRI): Tingkat asupan (gizi) yang memadai untuk hampir semua orang dalam kelompok populasi. Dengan asumsi bahwa kebutuhan individu untuk nutrisi terdistribusi secara normal dalam populasi dan variasi antar individu diketahui, PRI dihitung berdasarkan AR ditambah dua kali standar deviasinya (s.d.). Ini akan memenuhi persyaratan 97,5% individu dalam populasi

Adequate intake (AI): Rata-rata tingkat asupan nutrisi harian yang direkomendasikan berdasarkan perkiraan atau perkiraan asupan yang diamati atau ditentukan secara eksperimental yang dianggap memadai untuk sekelompok (atau kelompok) orang yang tampak sehat; digunakan ketika RDA tidak dapat ditentukan/Nilai yang diperkirakan saat PRI tidak dapat ditetapkan karena AR tidak dapat ditentukan. AI adalah perkiraan rata-rata yang diamati atau ditentukan secara eksperimental atau perkiraan asupan nutrisi oleh kelompok populasi (atau kelompok) orang yang tampaknya sehat yang dianggap memadai

Tolerable upper intake level (UL): Tingkat asupan nutrisi harian rata-rata tertinggi yang cenderung tidak menimbulkan risiko efek kesehatan yang merugikan bagi hampir semua individu dalam populasi umum. Saat asupan meningkat di atas UL, potensi risiko efek samping dapat meningkat atau tingkat maksimum total asupan nutrisi harian kronis dari semua sumber dinilai tidak mungkin menimbulkan risiko efek kesehatan yang merugikan bagi manusia.

**Tabel 3. Angka Kecukupan Vitamin yang Dianjurkan
(per orang per hari)⁵¹**

Kelompok Umur	Vit A (RE)	Vit D (mcg)	Vit E (mcg)	Vit K (mcg)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (Pantotenat) (mg)	Vit B6 (mg)	Folat (mcg)	Vit B12 (mcg)	Biotin (mcg)	Kolin (mg)	Vit C (mg)
Bayi / Anak														
0 – 5 bulan ¹	375	10	4	5	0.2	0.3	2	1.7	0.1	80	0.4	5	125	40
6 – 11 bulan	400	10	5	10	0.3	0.4	4	1.8	0.3	80	1.5	6	150	50
1 – 3 tahun	400	15	6	15	0.5	0.5	6	2.0	0.5	160	1.5	8	200	40
4 – 6 tahun	450	15	7	20	0.6	0.6	8	3.0	0.6	200	1.5	12	250	45
7 – 9 tahun	500	15	8	25	0.9	0.9	10	4.0	1.0	300	2.0	12	375	45
Laki-laki														
10 – 12 tahun	600	15	11	35	1.1	1.3	12	5.0	1.3	400	3.5	20	375	50
13 – 15 tahun	600	15	15	55	1.2	1.3	16	5.0	1.3	400	4.0	25	550	75
16 – 18 tahun	700	15	15	55	1.2	1.3	16	5.0	1.3	400	4.0	30	550	90
19 – 29 tahun	650	15	15	65	1.2	1.3	16	5.0	1.3	400	4.0	30	550	90
30 – 49 tahun	650	15	15	65	1.2	1.3	16	5.0	1.3	400	4.0	30	550	90
50 – 64 tahun	650	15	15	65	1.2	1.3	16	5.0	1.7	400	4.0	30	550	90

Kelompok Umur	Vit A (RE)	Vit D (mcg)	Vit E (mcg)	Vit K (mcg)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (Pantotenat) (mg)	Vit B6 (mg)	Folat (mcg)	Vit B12 (mcg)	Biotin (mcg)	Kolin (mg)	Vit C (mg)
65 – 80 tahun	650	20	15	65	1.2	1.3	16	5.0	1.7	400	4.0	30	550	90
80+ tahun	650	20	15	65	1.2	1.3	16	5.0	1.7	400	4.0	30	550	90
Perempuan														
10 – 12 tahun	600	15	15	35	1.0	1.0	12	5.0	1.2	400	3.5	20	375	50
13 – 15 tahun	600	15	15	55	1.1	1.0	14	5.0	1.2	400	4.0	25	400	65
16 – 18 tahun	600	15	15	55	1.1	1.0	14	5.0	1.2	400	4.0	30	425	75
19 – 29 tahun	600	15	15	55	1.1	1.1	14	5.0	1.3	400	4.0	30	425	75
30 – 49 tahun	600	15	15	55	1.1	1.1	14	5.0	1.3	400	4.0	30	425	75
50 – 64 tahun	600	15	15	55	1.1	1.1	14	5.0	1.5	400	4.0	30	425	75
65 – 80 tahun	600	20	20	55	1.1	1.1	14	5.0	1.5	400	4.0	30	425	75
80+ tahun	600	20	20	55	1.1	1.1	14	5.0	1.5	400	4.0	30	425	75
Hamil (*an)														
Trimester 1	+300	+0	+0	+0	+0.3	+0.3	+4	+1	+0.6	+200	+0.5	+0	+25	+10
Trimester 2	+300	+0	+0	+0	+0.3	+0.3	+4	+1	+0.6	+200	+0.5	+0	+25	+10
Trimester 3	+300	+0	+0	+0	+0.3	+0.3	+4	+1	+0.6	+200	+0.5	+0	+25	+10

Sumber: Kementerian Kesehatan (2019)

**Tabel 4. Angka Kecukupan Mineral yang Dianjurkan
(per orang per hari)⁵²**

Kelompok Umur	Kalsium (mg)	Fosfor (mg)	Magnesium (mg)	Besi ² (mg)	Iodium (mcg)	Seng ³ (mg)	Selenium (mcg)	Mangan (mg)	Fluor (mg)	Kromium (mcg)	Kalium (mg)	Natrium (mg)	Klor (mg)	Tem baga (mcg)
Bayi /Anak														
0 – 5 bulan ¹	200	100	30	0.3	90	1.1	7	0.003	0.01	0.2	400	120	180	200
6 – 11 bulan	270	275	55	11	120	3	10	0.7	0.5	6	700	370	570	220
1 – 3 tahun	650	460	65	7	90	3	18	1.2	0.7	14	2600	800	1200	340
4 – 6 tahun	1000	500	95	10	120	5	21	1.5	1.0	16	2700	900	1300	440
7 – 9 tahun	1000	500	135	10	120	5	22	1.7	1.4	21	3200	1000	1500	570
Laki-laki														
10 – 12 tahun	1200	1250	160	8	120	8	22	1.9	1.8	28	3900	1300	1900	700
13 – 15 tahun	1200	1250	225	11	150	11	30	2.2	2.5	36	4800	1500	2300	795
16 – 18 tahun	1200	1250	270	11	150	11	36	2.3	4.0	41	5300	1700	2500	890
19 – 29 tahun	1000	700	360	9	150	11	30	2.3	4.0	36	4700	1500	2250	900

Kelompok Umur	Kalsium (mg)	Fosfor (mg)	Magnesium (mg)	Besi ² (mg)	Iodium (mcg)	Seng ³ (mg)	Selenium (mcg)	Mangan (mg)	Fluor (mg)	Kromium (mcg)	Kalium (mg)	Natrium (mg)	Klor (mg)	Tem baga (mcg)
30 – 49 tahun	1000	700	360	9	150	11	30	2.3	4.0	34	4700	1500	2250	900
50 – 64 tahun	1200	700	360	9	150	11	30	2.3	4.0	29	4700	1300	2100	900
65 – 80 tahun	1200	700	350	9	150	11	29	2.3	4.0	24	4700	1100	1900	900
80+ tahun	1200	700	350	9	150	11	29	2.3	4.0	21	4700	1000	1600	900
Perempuan														
10 – 12 tahun	1200	1250	170	8	120	8	19	1.6	1.9	26	4400	1400	2100	700
13 – 15 tahun	1200	1250	220	15	150	9	24	1.6	2.4	27	4800	1500	2300	795
16 – 18 tahun	1200	1250	230	15	150	9	26	1.8	3.0	29	5000	1600	2400	890
19 – 29 tahun	1000	700	330	18	150	8	24	1.8	3.0	30	4700	1500	2250	900
30 – 49 tahun	1000	700	340	18	150	8	25	1.8	3.0	29	4700	1500	2250	900
50 – 64 tahun	1200	700	340	8	150	8	25	1.8	3.0	24	4700	1400	2100	900
65 – 80 tahun	1200	700	320	8	150	8	24	1.8	3.0	21	4700	1200	1900	900
80+ tahun	1200	700	320	8	150	8	24	1.8	3.0	19	4700	1000	1600	900
Hamil (+an)														
Trimester 1	+200	+0	+0	+0	+70	+2	+5	+0.2	+0	+5	+0	+0	+0	+100
Trimester 2	+200	+0	+0	+9	+70	+4	+5	+0.2	+0	+5	+0	+0	+0	+100
Trimester 3	+200	+0	+0	+9	+70	+4	+5	+0.2	+0	+5	+0	+0	+0	+100

Sumber: Kementerian Kesehatan (2019)

Tabel 5. Rekomendasi Vitamin D Pada Berbagai Usia⁵³

Usia	Dosis Vit. D	Keterangan
0—6 bulan	400 IU/hari	sejak hari pertama kehidupan, apapun cara pemberian makannya
6—12 bulan	400—600 IU/hari*	bergantung pada jumlah harian vitamin D yang dikonsumsi bersama makanan
1—10 tahun	600—1000 IU/hari*	Pada anak sehat yang berjemur dengan lengan dan kaki terbuka selama minimal 15 menit, tanpa tabir surya
11—18 tahun	800—2.000 IU/hari*	Pada remaja sehat yang berjemur dengan lengan dan kaki terbuka selama minimal 15 menit, tanpa tabir surya
19—65 tahun	800—2.000 IU/hari*	Pada dewasa sehat yang berjemur dengan lengan dan kaki terbuka selama minimal 15 menit, tanpa tabir surya
65—75 tahun	800—2.000 IU/hari	Karena penurunan efikasi sintesis kulit
>75 tahun	2.000-4.000 IU/hari	Karena penurunan efikasi sintesis kulit, potensi malabsorpsi dan perubahan metabolisme vitamin D

Sumber: *Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency*, 2018.

Panduan Klinis Terapi Kalsium

Pendahuluan

Kalsium sangat penting karena merupakan mineral terbanyak dalam tubuh dan diperlukan pada sebagian besar proses biologis. Kurang lebih 99% terdapat pada tulang rangka dan gigi dalam bentuk Kristal *hydroxyapatite*. Sedangkan, sisanya 1% dalam bentuk ion pada cairan intraseluler dan ekstraseluler, terikat dengan protein dan membentuk kompleks dengan ion organik, seperti sitrat, fosfat dan bikarbonat.

Kalsium sangat penting untuk berbagai metabolisme tubuh termasuk pembentukan tulang, kontraksi otot, metabolisme enzim dan hormon. Pembentukan jaringan baru pada janin mengambil cadangan kalsium pada ibu hamil sehingga diperlukan tambahan asupan kalsium untuk mengurangi risiko kekurangan kalsium. Kekurangan kalsium akan berakibat meningkatkan risiko kram otot, *Intra Uterine Growth Retardation* (IUGR) bayi berat lahir rendah, keracunan kehamilan dan juga ibu akan mengalami pengeroposan tulang dan gigi (WHO, 2020). Suplementasi kalsium selama kehamilan dikaitkan dengan penurunan risiko gangguan hipertensi dalam kehamilan, kelahiran prematur dan

peningkatan berat lahir, serta tidak ada peningkatan risiko batu ginjal.

Lanjut usia (lansia) mulai mengalami penurunan fungsi organ dan sistem, termasuk kemampuan absorpsi usus halus sehingga dapat terjadi kekurangan nutrisi pada lansia. Salah satu nutrisi yang berkurang adalah kalsium karena absorpsi kalsium di usus halus merupakan satu-satunya sumber kalsium dalam tubuh. Kalsium sangat penting dalam berbagai proses biologis. Kurangnya kalsium akibat penurunan absorpsinya di usus halus mengakibatkan gangguan dalam proses-proses biologis salah satunya adalah osteoporosis. Osteoporosis dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup sehingga memberikan beban ekonomi yang besar baik bagi keluarga maupun negara sehingga penyakit ini perlu dicegah. Pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian suplemen kalsium. Buku ini akan membahas mengenai rekomendasi kalsium di kondisi umum dan khusus ibu hamil, ibu menyusui, osteoporosis, dan kanker.

BAB 1

Rekomendasi untuk Populasi Umum

1.1 Kalsium

Kalsium adalah mineral yang paling banyak ditemukan dalam tubuh manusia mencapai jumlah 2% dari berat total tubuh, 99% kalsium tersebut berada dalam jaringan keras, tulang dan gigi. Sedangkan, 1% berada dalam darah dan tersebar luas di dalam tubuh, baik dalam cairan ekstraseluler maupun cairan intraseluler. Kalsium merupakan kation penting bagi tubuh manusia dengan isi 1300 gram atau 33.000 mmol. Kalsium yang beredar dalam darah menjadi patokan keseimbangan kadar kalsium darah terutama ditentukan oleh hormon paratiroid. Kadar kalsium dalam darah yang normal menunjukkan proses mineralisasi dan demineralisasi berlangsung seimbang.

Pada penurunan serum albumin yang diakibatkan penyakit, konsentrasi kalsium yang terukur harus disesuaikan ke atas sebesar 0,02 mmol untuk setiap penurunan 1 g konsentrasi albumin serum antara 40 dan 25 gr/L. Kalsium dalam plasma terdapat dalam bentuk: sekitar 41% (1 mmol/L) kalsium yang bergabung dengan zat anionik plasma dan cairan interstisial karbohidrat dan fosfat oksalat. Sisa 50% kalsium

dalam plasma dapat berdifusi melalui membran kapiler dan terionisasi. Plasma dan cairan interstisial memiliki konsentrasi ion kalsium yang normal sekitar 1,2 mmol/L (2,4 mEq/L) yaitu, kadar yang besarnya hanya separuh dari konsentrasi kalsium plasma total. Usia dewasa memiliki rentang normal konsentrasi kalsium plasma total yaitu 2,2—2,6 mmol/L atau 8,8—10,4 mg/dL. Kecuali untuk 0,8—1,24 mmol/L yang terikat pada protein.

1.2 Fungsi Kalsium

Kalsium adalah kation ekstraselular diperlukan untuk koagulasi darah. Selain itu, kalsium mempunyai peran penting lain bagi tubuh. Manfaat kalsium bagi tubuh yaitu mengaktifkan saraf, melancarkan peredaran darah, melenturkan otot, menjaga keseimbangan cairan tubuh, mencegah osteoporosis, mencegah penyakit jantung, menurunkan risiko kanker usus, mengatasi kram, sakit pinggang, wasir dan reumatik, mengatasi keluhan saat menstruasi maupun menopause, dan meminimalkan penyusutan tulang saat hamil dan menyusui. Melalui sistem regulasi yang kompleks dari beberapa organ seperti ginjal, saluran cerna, dan tulang. Penyerapan kalsium dapat ditingkatkan untuk meningkatkan reabsorpsi kalsium untuk menjaga homeostasis. Ketika serum kalsium rendah, hormon

paratiroid menyebabkan pelepasan kalsium dari tulang dan menstimulasi peningkatan absorpsi dari saluran cerna. Kalsitonin bekerja secara berlawanan yaitu, menghentikan pelepasan kalsium dari tulang dan menurunkan absorpsi di saluran cerna. Vitamin D akan membantu penyerapan di saluran cerna, sedangkan fosfor akan menghambat penyerapan. Pada orang sehat kadar serum kalsium normal berkisar 8,5—10,5 mg/dL, dimana kadar normal untuk kalsium terionisasi adalah 4,5—5,5 mEq/L berbeda untuk masing-masing laboratorium. Kalsium memiliki peran yang penting dalam sistem saraf, sistem jantung, dan fungsi otot skeletal, sehingga keadaan hipokalsemia dan hiperkalsemia dapat menjadi hal yang mengancam nyawa.

1.3 Metabolisme Kalsium

Transpor kalsium dalam usus halus dimediasi oleh proses transpor yang tersusun kompleks dan diregulasi oleh kalsitropik hormon, yaitu: 1,25-(OH)₂D₃ dan hormon paratiroid (PTH). Hormon-hormon lain seperti glukokortikoid, prolaktin dan estrogen berperan sebagai regulator absorpsi kalsium di usus halus. Absorpsi kalsium di usus halus dapat melalui 2 mekanisme, yaitu aktif dan pasif. Transpor kalsium aktif terjadi terutama di duodenum dan jejunum proksimal, sementara transpor pasif terjadi pada seluruh usus halus. Usus

besar juga mampu mengabsorpsi kalsium namun hal tersebut masih kontroversial. Duodenum adalah tempat absorpsi kalsium yang paling efisien karena dapat mengambil kalsium bahkan pada keadaan diet sangat rendah kalsium melalui mekanisme aktif, juga memiliki seluruh komponen bagi transpor kalsium melalui jalur transelular dan paraselular. Proses absorpsi kalsium yang terutama terjadi di dalam bagian atas usus halus ditingkatkan oleh 1,25-dehidroksikolekalsiferol dan metabolit aktif lain dari vitamin D disertai kerja hormon paratiroid yang sinergis. Adanya metabolit aktif di dalam sirkulasi umum dan bukan di dalam lumen usus dapat meningkatkan sintesa protein pengikat kalsium dalam enterosit absorpsi kalsium dapat dikurangi dengan memberikan filtrat per oral ataupun asam lemak atau fosfat berlebihan.

kadar kalsium serum meningkat. Sekitar 2,5 mmol (0,1g) kalsium hilang setiap hari pada kulit dan keringat.

Tabel 6. Rekomendasi Harian Kalsium Pada Kondisi Umum

Kelompok Umur	Kebutuhan Kalsium (mg)
Bayi/anak	
0-5 bulan	200
6-11 bulan	270
1-3 tahun	650
4-6 tahun	1000
7-9 tahun	1000
Laki-laki	
10-12 tahun	1200
13-15 tahun	1200
16-18 tahun	1200
19-29 tahun	1000
30-49 tahun	1000
50-64 tahun	1200
65-80 tahun	1200
80+ tahun	1200
Perempuan	
10-12 tahun	1200
13-15 tahun	1200
16-18 tahun	1200
19-29 tahun	1000
30-49 tahun	1000
50-64 tahun	1200
65-80 tahun	1200
80+ tahun	1200

Sumber: Angka Kecukupan Gizi (AKG), 2020.

**Tabel 7. Rekomendasi Harian Kalsium
Berdasarkan Jenis Kelamin**

Usia	Jenis Kelamin	Kebutuhan Kalsium (mg/hari)
0-6 bulan	Laki-laki, perempuan	200
6-12 bulan	Laki-laki, perempuan	260
1-3 tahun	Laki-laki, perempuan	700
4-8 tahun	Laki-laki, perempuan	1000
9-18 tahun	Laki-laki, perempuan	1300
19-50 tahun	Laki-laki, perempuan	1000
51-70 tahun	Laki-laki	1000
51-70 tahun	Perempuan	1200
>70 tahun	Laki-laki, perempuan	1200

Sumber: *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*, 2020.

BAB 2

Suplementasi Kalsium pada Ibu Hamil dan Menyusui

Konsumsi kalsium penting untuk perkembangan dan pemeliharaan tulang selama kehidupan. Asupan kalsium terutama dibutuhkan saat kehamilan dan menyusui karena potensi efek negatif pada kesehatan tulang yang kehilangan simpanan kalsium selama kehamilan dan menyusui. Selama kehamilan trimester ketiga dan menyusui terjadi penurunan densitas mineral tulang dan peningkatan resorpsi tulang. Hal ini dikarenakan selama janin di dalam uterus dan bayi yang mendapatkan ASI asupan kalsium total sangat tergantung dari ibu. Asupan kalsium yang adekuat pada ibu akan mempengaruhi kesehatan tulang janin dan bayi secara positif. Konsumsi kalsium yang cukup dapat didapatkan dari diet sehari-hari dari *dairy product* dan sayuran hijau ataupun kacang-kacangan. Konsumsi makanan fortifikasi atau suplementasi tersedia untuk produk suplemen yang mengandung kalsium.

Peningkatan penyerapan kalsium berhubungan langsung dengan asupan kalsium ibu. Ritchie et al. melaporkan bahwa wanita dengan asupan kalsium rata-rata harian 1.171 mg selama kehamilan menyerap 57% selama trimester kedua dan 72% selama trimester ketiga. Ekskresi kalsium urin telah

terbukti meningkat sebanyak 43% antara sebelum hamil dan trimester ketiga, mencerminkan peningkatan 50% pada *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang juga terjadi selama kehamilan. Suplementasi kalsium pada kehamilan memiliki potensi untuk mengurangi risiko kehamilan yang merugikan, khususnya dengan mengurangi risiko berkembangnya gangguan hipertensi selama kehamilan, yang berhubungan dengan sejumlah besar kematian ibu dan risiko kelahiran prematur yang cukup besar, penyebab utama kematian bayi baru lahir. Kematian bayi. Wanita yang secara kronis mengonsumsi kalsium dalam jumlah rendah (500 mg/hari) mungkin berisiko mengalami peningkatan pergantian tulang selama kehamilan. Jika diet tidak memberikan cukup kalsium, maka tubuh akan mencurinya dari tulang. Asupan kalsium diet memiliki korelasi negatif dengan penanda resorpsi tulang. Asupan kalsium yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan keseimbangan kalsium, mungkin memberikan efek perlindungan terhadap pengeroposan tulang selama kehamilan. Zeni et al., melaporkan bahwa asupan kalsium meningkat pada wanita dengan asupan yang sebelumnya rendah, produksi 1- α -hidroksilase diregulasi untuk meningkatkan aktivasi 1,25(OH) $_2$ D, menghasilkan peningkatan penyerapan kalsium. Peningkatan penyerapan kalsium ini menurunkan penanda resorpsi tulang. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan

1,25(OH)₂D memungkinkan kerangka ibu untuk menyimpan kalsium sebelum kebutuhan puncak janin di akhir kehamilan.

Survei diet nasional *American Diet Association* telah melaporkan bahwa asupan kalsium rata-rata wanita usia reproduksi adalah 467 mg/hari untuk wanita Afrika dan Amerika, serta 642 mg/hari untuk wanita Kaukasia. Sebuah penelitian yang dilakukan di India Utara pada wanita hamil melaporkan asupan kalsium yang rendah kurang dari 300 mg/hari pada hampir separuh populasi penelitian. Namun, tidak ada hubungan yang dilaporkan antara asupan kalsium harian dan terjadinya hipokalsemia, menghubungkan hal yang sama dengan kebiasaan diet yang salah dan kekurangan vitamin D. Oleh karena itu, disarankan agar wanita dengan asupan kalsium rendah meningkatkan asupan makanan sumber kalsium, seperti susu atau keju, atau menambahkan suplemen yang menyediakan sekitar 600—1000 mg kalsium per hari. Wanita dengan intoleransi laktosa membutuhkan penilaian asupan kalsium yang cermat karena mereka cenderung minum sedikit susu dan memiliki asupan kalsium yang relatif rendah. Wanita juga harus mendapatkan paparan sinar matahari yang cukup dan meningkatkan asupan suplemen vitamin D.

Peningkatan konsentrasi 25(OH)₂D secara langsung berinteraksi dengan VDR di usus yang selanjutnya meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat usus. Hal ini

menyebabkan peningkatan kalsium serum dan fosfat serum yang menghasilkan produk kalsium fosfat yang sangat jenuh, yang kemungkinan disimpan dalam jaringan lunak termasuk ginjal, menghasilkan nefrokalsinosis dan kalsifikasi vaskular aterosklerotik atau hiperparatiroidisme tersier. Hiperkalsemia juga menyebabkan vasokonstriksi yang menyebabkan hipertensi. Hiperkalsemia menyebabkan beberapa gejala nonspesifik lainnya termasuk konstipasi, depresi, kebingungan, poliuria dan polidipsia, dan aritmia jantung. Ada banyak penelitian yang menunjukkan bahwa vitamin D mungkin merupakan salah satu vitamin yang larut dalam lemak yang paling tidak beracun. Dudenkov dkk., mengevaluasi lebih dari 20.000, pengukuran serum 25(OH)D dilakukan di *Mayo Clinic* dari tahun 2002 hingga 2011 untuk menilai potensi toksisitas vitamin D sebagaimana ditentukan oleh adanya hiperkalsemia. Mereka mengamati peningkatan 20 kali lipat dalam jumlah individu dengan serum 25(OH)D > 50 ng/mL (>75 nmol/L) konsentrasi ini dikaitkan dengan konsentrasi kalsium serum yang normal. Mereka menemukan hanya satu orang yang mengalami hiperkalsemia dengan konsentrasi darah 25(OH)D 364 ng/mL (910 nmol/L). Pietra dkk., melaporkan bahwa orang dewasa sehat dalam pengaturan klinis menerima 50.000 IU vitamin D2 setiap 2 minggu sekali setara dengan sekitar 3300 IU setiap hari hingga 6 tahun, mempertahankan konsentrasi

25(OH)D dalam kisaran yang diinginkan 40–60 ng/mL (100–150 nmol/L), tanpa bukti toksisitas vitamin D. Konsisten dengan pengamatan Ekwaru et al., melaporkan bahwa orang dewasa di Kanada, yang mengonsumsi hingga 20.000 IU vitamin D3 setiap hari mengalami peningkatan konsentrasi 25(OH)D yang signifikan, hingga 60 ng/mL (150 nmol/L) tetapi tanpa bukti toksisitas. Konsisten dengan pedoman *Endocrine Society*, mereka juga menegaskan bahwa orang dewasa obesitas memerlukan suplementasi vitamin D 2,5 kali lebih banyak untuk mempertahankan konsentrasi 25(OH)D dalam kisaran yang sama dengan orang dengan berat badan normal.

Suplementasi kalsium pada ibu hamil dengan hipertensi dapat membantu pada mereka yang asupan kalsiumnya rendah. Pada ibu hamil bayi kembar kalsium yang direkomendasikan pada trimester 1 adalah 1500 mg/hari, pada trimester 2 adalah 2500–3000 mg/hari. Dengan batas atas dosis yang dapat ditoleransi adalah 2500 mg/hari jika memiliki riwayat batu ginjal.

**Tabel 8. Rekomendasi Harian Kalsium
Bagi Ibu Hamil dan Menyusui**

Kelompok Umur	Kebutuhan Kalsium (mg)
Hamil (+an)	
Trimester 1	+200
Trimester 2	+200
Trimester 3	+200
Menyusui (+an)	
6 bulan pertama	+200
6 bulan kedua	+200

Sumber: AKG, 2020.

BAB 3

Suplementasi Kalsium Pada Kondisi Sepsis

Kalsium memainkan peran penting dalam hampir semua proses seluler. Dengan demikian, konsentrasi kalsium seluler dan sistemik diatur dengan cermat. Selama sepsis, gangguan dalam regulasi kalsium sering terjadi, dan pengobatan hipokalsemia dengan pemberian kalsium parenteral tetap menjadi pedoman praktik saat ini. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhang (2015) didapatkan bahwa dari 32.551 pasien dewasa, termasuk 28.062 penyintas dan 4489 non penyintas (13,8% mortalitas 28 hari) yang diberikan suplementasi kalsium menunjukkan HR 0,51; 95% CI 0,47—0,56 dengan menyingkirkan faktor perancu. Hasil ini menunjukkan suplementasi kalsium memiliki hubungan dengan peningkatan dengan mortalitas 28 dan 90 hari. Penelitian tersebut mendukung penggunaan suplementasi kalsium pada pasien kritis.

Berdasarkan meta analisis yang dilakukan oleh Asbaghi dkk (2020) didapatkan bahwa suplementasi vitamin D dan kalsium menunjukkan efek yang menguntungkan pada serum CRP, tetapi tidak memberikan efek yang menguntungkan pada IL-6 dan TNF alfa.

BAB 4

Kebutuhan Vitamin D dan Kalsium Pada Kondisi Penyakit Ginjal Kronis

KDOQI dan KDIGO merekomendasikan pemeriksaan dan penambahan kadar serum 25(OH)-VD yang rendah pada pasien CKD dan dialisis. Dalam pembaruan terbaru dari pedoman KDIGO tentang gangguan mineral tulang, disarankan berdasarkan bukti berkualitas rendah bahwa pasien dengan CKD stadium 1–5 memiliki kadar 25(OH)-VD yang terukur, dan pengujian berulang harus disesuaikan dengan nilai dasar dan intervensi. Namun, tidak ada saran yang jelas tentang seberapa sering kadar 25(OH)-VD harus ditinjau. Sehubungan dengan tunjangan diet vitamin D yang direkomendasikan pada populasi umum, *Institute of Medicine* dari AS dan Kanada merekomendasikan bahwa orang dewasa hingga usia 70 tahun memerlukan 600 IU/hari vitamin D. Sedangkan, orang dewasa berusia ≥ 71 tahun membutuhkan 800 IU/hari. Rekomendasi ini mencakup kebutuhan $>97,5\%$ populasi dan mengasumsikan paparan sinar matahari minimal atau tidak sama sekali sehingga memberikan keamanan lebih lanjut untuk individu dengan sintesis vitamin D endogen yang lebih rendah.

Pedoman saat ini menyarankan bahwa pasien dengan CKD stadium 1-5 dan Vitamin D Deficiency (VDD) atau Vitamin D insufficiency (VDI) harus menerima suplementasi menggunakan strategi yang sama seperti yang direkomendasikan untuk populasi umum. Namun, bahkan untuk populasi umum, dosis suplementasi yang optimal bervariasi diantara pedoman utama. KDOQI menyarankan 1000—2000 IU/hari VD₃ untuk replisi vitamin D, tetapi mengakui bahwa pasien dengan CKD mungkin memerlukan rencana terapi yang lebih agresif. Institut Nasional untuk Keunggulan Klinis (NICE) di Inggris menyarankan bahwa orang berusia 65 tahun yang tidak banyak terpapar sinar matahari harus mengonsumsi 400 IU VD₃ setiap hari, namun pedoman ini tidak membahas suplementasi vitamin D pada individu dengan VDD *Vitamin D Deficiency* (VDD) atau *Vitamin D Insufficiency* (VDI). Di Australia dan Selandia Baru, *Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment* (KHA-CARI) tidak menyarankan dosis spesifik untuk replisi vitamin D.

Masalah perdebatan lainnya adalah seputar bentuk vitamin D mana yang harus digunakan. VD₂ dan VD₃ mengalami proses hidroksilasi yang identik dan secara teori sama-sama digunakan oleh tubuh untuk menghasilkan 1,25(OH)₂-VD. Armas *et al.*, membandingkan potensi dosis

tunggal 50.000 IU VD2 dan VD3 pada 30 subjek sehat. Kedua analog vitamin D menghasilkan peningkatan awal yang serupa pada serum 25(OH)-VD, tetapi individu yang diobati dengan VD3 memiliki respon yang lebih berkelanjutan dengan perbedaan tiga kali lipat pada area di bawah kurva pada hari ke-28. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan perbedaan antara kedua kalsiferol. VD3 mungkin memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap VDR dan 25-hidroksilase. Studi lain telah menyarankan afinitas VD2 yang lebih rendah untuk VDBP dibandingkan dengan VD3, menghasilkan pembersihan yang lebih tinggi dan selanjutnya waktu paruh sirkulasi yang lebih pendek. Baru-baru ini, sebuah meta-analisis termasuk tujuh studi heterogen menunjukkan bahwa terlepas dari dosis, frekuensi atau pemberian oral atau intramuskular, VD3 lebih efektif dalam meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)-VD dibandingkan dengan VD2. Empat studi yang menerapkan dosis bolus juga menyukai VD3 daripada VD2. Sedangkan, tidak ada perbedaan statistik antara VD3 dan VD2 dalam data yang ditarik dari studi yang menggunakan suplementasi harian. Meskipun VD3 mungkin lebih efektif daripada VD2, dokter pada akhirnya harus menggunakan presentasi yang tersedia secara komersial dalam konteks praktik klinis mereka. Misalnya, VD2 paling banyak digunakan di Amerika Serikat,

sedangkan di negara lain, seperti Australia dan Brasil, VD3 adalah presentasi yang paling umum.

PTH bekerja pada sistem ginjal dengan mengaktifkan adenilil siklase dan 1 alfa-hidroksilase untuk meningkatkan reabsorpsi kalsium dan ekskresi fosfat. Adenilil siklase meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus kontortus distal. Enzim 1alpha-hydroxylase meningkatkan konversi vitamin D menjadi bentuk aktifnya, 1,25-dihidroksi vitamin D, yang menghasilkan peningkatan penyerapan kalsium di usus. Pada penyakit ginjal kronis, efek PTH dapat diredam, menyebabkan hipokalsemia, hiperfosfatemia, dan hiperparatiroidisme sekunder.

Selama penyakit ginjal kronis, efek PTH dapat menurun karena respon ginjal yang buruk dengan demikian, hipokalsemia, hiperfosfatemia, dan hiperparatiroidisme sekunder dapat terjadi karena kadar fosfat serum yang meningkat, kelenjar paratiroid akan diaktifkan untuk mengeluarkan lebih banyak PTH, dan ginjal yang sakit akan tetap tidak responsif. Pengikat fosfat yang mengandung kalsium dapat digunakan untuk menurunkan kadar fosfat. Kalsifilaksis adalah komplikasi yang jarang terjadi dari kompleks kalsium-fosfat karena kalsifikasi jaringan subkutan yang cepat menyebabkan ulkus kulit nekrotik, dan paling sering terjadi selama gagal ginjal lanjut. Penggunaan kalsium

sitrat harus dihindari pada pasien tersebut karena peningkatan penyerapan aluminium usus menyebabkan neurotoksisitas dan timbulnya osteomalasia.

Dokter harus mempertimbangkan konsekuensi potensial dari asupan kalsium oral diantara pasien dengan penyakit ginjal kronis. Peningkatan asupan kalsium oral dikaitkan dengan peningkatan risiko kalsifikasi vaskular, terutama diantara pasien dialisis yang menerima pengikat fosfat yang mengandung kalsium dibandingkan pengikat fosfat yang tidak mengandung kalsium. Menurut analisis penelitian, pengobatan dengan pengikat kalsium fosfat meningkatkan perkembangan kalsifikasi koroner dan aorta pada pasien dengan penyakit ginjal kronis secara bersamaan menjalani hemodialisis. Dua studi keseimbangan kalsium telah menemukan bahwa asupan oral 800—1000 mg kalsium pada orang dewasa dengan PGK menyebabkan keseimbangan kalsium netral padahal jumlahnya lebih besar dari itu menyebabkan keseimbangan kalsium positif. Pada pasien dengan CKD, penentu utama dari keseimbangan kalsium positif adalah asupan dan kurangnya ekskresi kalsium urin.

BAB 5

Suplementasi Kalsium Pada Kondisi Kanker

Beberapa tipe kanker berasal dari tulang seperti osteosarkoma dan kondrosarkoma. Kanker lain berasal dari bagian tubuh lain dan mengalami metastasis ke tulang seperti payudara, prostat, dan paru-paru. Kanker yang berasal ataupun metastasis ke tulang akan menyebabkan nyeri dan meningkatkan risiko komplikasi termasuk melemahkan tulang, patah, dan hiperkalsemia di darah. Beberapa pengobatan kanker juga berpengaruh terhadap tulang, seperti pengobatan kanker payudara dan prostat dapat menyebabkan tulang menjadi tipis dan rapuh atau osteoporosis. Pengobatan dengan bifosfonat dan denosumab berpotensi menghambat resorpsi tulang. Bifosfonat merupakan analog dari pirofosfat yang berfokus *diremodelling* tulang aktif. Selama resorpsi tulang, osteoklast aktif menelan bifosfonat dengan endositosis dan mengakibatkan kematian sel.

Suplementasi kalsium untuk pencegahan kanker kolorektal tidak didukung data yang cukup. Sebuah penelitian *meta analysis randomized controlled trials* menemukan bahwa suplementasi kalsium >1200 mg menurunkan risiko adenoma secara signifikan. Cara kerja kalsium dalam menurunkan risiko kanker kolorektal belum diketahui secara pasti. Berdasarkan

penelitian epidemiologi sistematis dari *World Cancer Research Fund* (WCRF) yang diterbitkan tahun 2011 menyebutkan bahwa asupan kalsium merupakan faktor protektif yang dapat melawan perkembangan kanker kolorektal. Berdasarkan WCRF terbaru di tahun 2017 disebutkan bahwa produk *dairy* termasuk kalsium dan suplementasi kalsium merupakan faktor protektif yang dapat melawan perkembangan kanker kolorektal. Meskipun efek protektif kalsium tidak konsisten pada kadar asupan tinggi, asupan kalsium dosis rendah secara konsisten menunjukkan hubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa asupan kalsium dengan dosis 200 mg/hari menurunkan risiko kanker kolorektal. Namun, hal tersebut butuh penelitian lebih lanjut untuk menilai kepatuhan dosis yang dibutuhkan untuk memenuhi dosis kalsium yang dibutuhkan pada risiko kanker kolorektal. Sampai saat ini pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan empiris saja karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG).

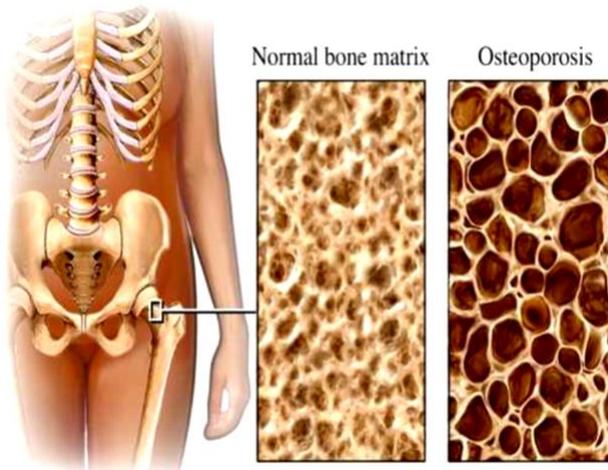
Diperkirakan 50% dari semua pasien kanker mengonsumsi suplementasi vitamin dan mineral tambahan. Kekurangan vitamin D telah dikaitkan dengan kejadian kanker

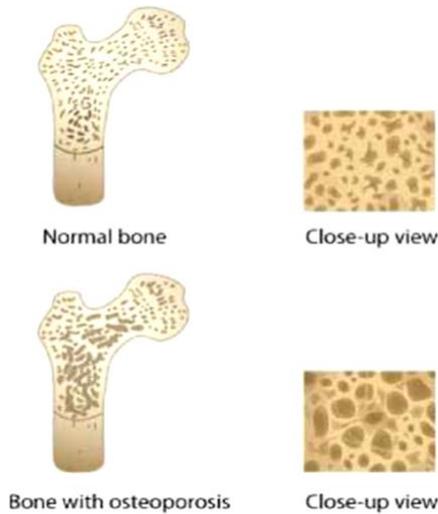
tetapi meta analisis dari 40 uji coba RCT melaporkan suplementasi vitamin D dengan atau tanpa kalsium tidak menurunkan hasil luaran skeletal dan non skeletal pasien.

BAB 6

Suplementasi Kalsium Pada Pasien Osteoporosis

Osteoporosis merupakan keadaan kurangnya masa tulang per unit volume dan mikroarsitektur jaringan tulang yang buruk namun bukan disebabkan oleh defek mineralisasi osteomalasia. Osteoporosis menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh sehingga risiko fraktur meningkat baik pada masa kanak maupun kelak di usia dewasa. Asupan kalsium yang adekuat adalah aspek dasar dari pencegahan atau program pengobatan osteoporosis dan bagian dari gaya hidup untuk tulang yang sehat diberbagai usia.





Gambar 5. Ilustrasi tulang pada kondisi normal dan osteoporosis

Untuk dewasa usia ≥ 50 tahun, rekomendasi asupan kalsium (termasuk diit dan suplementasi yang diperlukan jika asupan makanan kurang) adalah 1200 mg/hari. Menurut ASCO (2019) disebutkan suplementasi kalsium dengan dosis 1000-1200 mg/hari. Untuk wanita yang belum menopause dengan dosis 1000 mg/hari, untuk wanita yang sudah menopause 1200 mg/hari. Suplementasi kalsium telah menunjukkan peningkatan ringan dan densitas sumsum tulang. Asupan kalsium dari diit dan suplementasi yang lebih dari 2100 mg berisiko terjadinya hiperkalsiuria dan nefrolitiasis. Pasien dengan hiperkalsiuria idiopatik dapat diobati dengan diuretika

thiazid. Pasien dengan batu ginjal yang hyperoxaluria seharusnya diterapi dengan kalsium sitrat. Total asupan kalsium baik dari diet maupun suplementasi harusnya tidak melebihi 1500 mg/hari.

Menurut IOM, referensi asupan diet untuk kalsium dan vitamin D yang diberikan adalah sama dengan angka kecukupan rata-rata gizi sehari bagi semua orang sehat. AKG pada remaja usia 9 tahun–19 tahun adalah 1300 mg/hari untuk laki-laki maupun perempuan. Bioavailabilitas kalsium dari makanan secara umum baik, jumlah kalsium dalam makanan lebih penting daripada bioavailabilitasnya. Hal yang perlu diperhatikan dalam efisiensi penyerapan kalsium adalah kebutuhan masing-masing individu untuk kalsium, jumlah kalsium yang dikonsumsi karena efisiensi penyerapan kalsium berbanding terbalik dengan jumlah yang dikonsumsi, asupan makanan sebagai peningkat atau penghambat penyerapan kalsium. Jumlah kalsium dalam makanan bervariasi tergantung dari merek, takaran saji, dan fortifikasi.

Riwayat asupan untuk menilai asupan utama kalsium penting untuk memberikan dosis suplementasi kalsium. Rata-rata asupan kalsium harian orang dewasa Amerika adalah setengah dari yang direkomendasikan, dengan median berkisar 600 mg/hari. Pasien dengan asupan harian yang rendah dapat meningkatkan asupan kalsium hariannya dengan

mengonsumsi makanan kaya kalsium tambahan. Makanan yang kaya kalsium seperti produk susu (*dairy product*), kacang-kacangan, dan biji-bijian. Pada orang yang tidak bisa meningkatkan asupan kalsium hariannya karena intoleransi laktosa atau sulit untuk mendapatkan makanan yang kaya kalsium dapat menggunakan suplementasi kalsium. Suplementasi kalsium juga diperlukan pada mereka yang tidak dapat mencukupi angka kecukupan gizi seperti pada orang-orang yang mengonsumsi kortikosteroid, massa tulang rendah atau osteoporosis, wanita yang akan mendekati menopause atau postmenopause.

Ada berbagai suplementasi kalsium yang tersedia di pasaran. Paling umum dijumpai adalah kalsium karbonat. Kalsium karbonat merupakan jenis yang paling murah dan dibutuhkan jumlah kecil dalam bentuk tablet, karena kandungan kalsium yang cukup besar (40%). Penggunaan kalsium karbonat menimbulkan efek di saluran cerna seperti perut kembung dan konstipasi. Penyerapan terbaik kalsium karbonat membutuhkan asam lambung dan terbaik dikonsumsi saat makan. Kalsium sitrat lebih mahal dan dibutuhkan jumlah banyak dalam bentuk tablet untuk mencapai dosis. Hal ini dikarenakan kandungan kalsium yang lebih rendah yaitu, 21%, tetapi penyerapan kalsium sitrat tidak tergantung oleh asam lambung sehingga efek saluran cerna juga lebih sedikit. Untuk

penyerapan optimal suplementasi kalsium seharusnya tidak lebih dari 500—600 mg/dosis. Pada pasien yang memerlukan suplementasi kalsium harian lebih dari 600 mg harus menggunakan dosis terbagi. Pada pasien yang sedang menjalani pengobatan osteoporosis seperti antiresorptif ataupun anabolik, secara ideal pasien seharusnya tercukupi kebutuhan nutrisinya dari asupan makanan. Tetapi bila diperlukan suplementasi kalsium 1000—1200 mg/hari dan vitamin D3 800 IU/hari dapat digunakan untuk mencukupi kebutuhan pasien. Jumlah ini dipertimbangkan aman dan mencukupi untuk formasi tulang. Berbagai nutrisi diperlukan untuk kesehatan tulang, asupan yang sehat merupakan kunci untuk kesehatan tulang yang optimal. Evaluasi asupan pasien yang dilakukan terkait semua kesehatan tulang harus mencakup selera pribadi pasien, perbedaan kebudayaan, nutrisi yang direkomendasikan, kebutuhan suplementasi, dan strategi untuk meningkatkan kualitas hidup.

BAB 7

Suplementasi Tambahan Kalsium

Mengingat pentingnya kalsium untuk tubuh kita ada beberapa kondisi dimana seseorang membutuhkan suplementasi kalsium tambahan. Ada berbagai suplementasi kalsium yang tersedia di pasaran. Paling umum dijumpai adalah kalsium karbonat. Kalsium karbonat merupakan jenis yang paling murah dan dibutuhkan jumlah kecil dalam bentuk tablet, karena kandungan kalsium yang cukup besar sebesar 40%. Penggunaan kalsium karbonat menimbulkan efek di saluran cerna seperti perut kembung dan konstipasi. Penyerapan terbaik kalsium karbonat membutuhkan asam lambung dan terbaik dikonsumsi saat makan. Kalsium sitrat lebih mahal dan dibutuhkan jumlah banyak dalam bentuk tablet untuk mencapai dosis. Hal ini dikarenakan kandungan kalsium yang lebih rendah yaitu 21%, tetapi penyerapan kalsium sitrat tidak tergantung oleh asam lambung sehingga efek saluran cerna juga lebih sedikit. Berikut adalah tabel perbandingan garam kalsium yang sering digunakan pada suplementasi kalsium.

**Tabel 9. Perbandingan Garam Kalsium
Pada Suplementasi Kalsium**

Garam Kalsium	Kalsium Elemental %	Bioavailabilitas	Keuntungan/Kerugian
Karbonat	40	Tinggi (dibandingkan dengan sitrat)	Membutuhkan asam lambung sebelum penyerapan sehingga menimbulkan keasaman <i>rebound</i> , murah, menyediakan kalsium elemental dalam jumlah besar
Trikalsium fosfat	38	Sedang (absorpsi ditemukan lebih rendah daripada sitrat jika digunakan dalam cairan terfortifikasi)	Kandungan kalsium tinggi
Sitrat	21	Tinggi (lebih tinggi dari laktat/trikalsium fosfat)	Tidak tergantung pada keasaman lambung, membutuhkan banyak tablet untuk mencapai dosis yang diperlukan
Glukonat	9	Tinggi (dibandingkan dengan kalsium karbonat)	Membutuhkan banyak tablet
Laktat	13	Tinggi (dibandingkan dengan kalsium karbonat)	Membutuhkan banyak tablet
Asetat	25	Tinggi (sedikit informasi pada subyek manusia)	Murah, skala luas pH usus untuk penyerapan
Klorida	27	Tinggi (injeksi intravena untuk pengobatan hipokalsemia)	Jarang diresepkan dalam jumlah sedikit untuk kalsium elemental

Sumber: *Institute of Medicine (IOM)*, 2010.

Rangkuman

Kalsium merupakan mineral terbanyak dalam tubuh dan diperlukan pada sebagian besar proses biologis. Kurang lebih 99% terdapat pada tulang rangka dan gigi dalam bentuk Kristal *hydroxyapatite*. Sedangkan, sisanya 1% dalam bentuk ion pada cairan intraseluler dan ekstraseluler. Kalsium sangat penting untuk berbagai metabolisme tubuh termasuk pembentukan tulang, kontraksi otot, metabolisme enzim dan hormon. Rekomendasi asupan kalsium pada orang sehat berbeda-beda tergantung umur dan jenis kelamin pasien. Pada orang dewasa sehat rekomendasi asupan harian kalsium adalah 1000—1300 mg/hari. Pembentukan jaringan baru pada janin mengambil cadangan kalsium pada ibu hamil sehingga diperlukan tambahan asupan kalsium untuk mengurangi risiko kekurangan kalsium. Pada ibu hamil tiap trimester dan menyusui rekomendasi harian kalsium adalah +200 mg/hari. Pada pasien osteoporosis rekomendasi harian kalsium adalah 1000—1200 mg/hari. Pada wanita yang belum menopause adalah 1000 mg/hari dan 1200 mg/hari pada wanita yang sudah menopause. Total asupan kalsium baik dari diet maupun suplementasi tidak boleh melebihi 1500 mg/hari. Pada total asupan kalsium yang melebihi 2100 mg/hari berisiko mengalami hiperkalsiuria dan nefrolitiasis. Pada pasien kanker baik kanker tulang maupun

pasien kanker metastasis ke tulang dan pasien kanker yang menjalani pengobatan kanker dengan agen target tulang memiliki rekomendasi harian kalsium sesuai AKG yaitu, 1000—1200 mg/hari. Bila melalui asupan makanan harian berbahan kalsium tidak terpenuhi bisa ditambah dengan suplementasi kalsium dosis terbagi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Krause, Mahan. 2020. Food and The Nutrition Care Process 15th Edition.
2. WHO. 2020. WHO Recommendation on Calcium Supplementation before Pregnancy for the Prevention of Pre-Eclampsia and Its Complications.
3. Harinarayan, C. V. et al. 2020. Clinical Practice Guidelines on Postmenopausal Osteoporosis: An Executive Summary and Recommendations – Update 2019-2020.
4. Kemenkes. 2019. Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia.
5. Cullers, A., et. al. 2019. Effect of Prenatal Calcium Supplementation on Bone During Pregnancy and 1 Year Postpartum.
6. Camacho, P.M., et. al. 2020. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis – 2020 Update.
7. Coleman. P. et al. 2020. Bone Health in Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.

8. Kemenkes. 2019. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Kolorektal.
9. Sarla, G. S. 2019. Calcium Supplementation: A Review of Oral Calcium Intake on Human Health.
10. Muscaritoli, M. et al. 2021. ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Cancer.
11. Jeeyoo, L., Aesun, S., JiYeob, C., Daehee, K., Jongkoo, L. 2021. Adherence to the Recommended Intake of Calcium and Colorectal Cancer Risk in the HEXA Study.
12. Kluwer, W. 2019. Calcium Supplementation: Why, Which, and How. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.
13. Wasilewski, GB., Vervloet, MG., Schurgers, LJ. 2019. The Bone-Vasculature Axis: Calcium Supplementation and The Role of Vitamin K. Frontiers in Cardiovascular Medicine.
14. Zhang, Z. Chen, K. Ni, H. 2015. Calcium Supplementation Improves Clinical Outcome in Intensive Care Unit Patients: a Propensity Score Matched Analysis of a Large Clinical database MIMIC-II.
15. Asbaghi, O. dkk. 2020. The Effect of Vitamin D-Calcium co supplementation on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Controlled Trial.

16. Sobotka L, Allison SP, Stanga Z, Lobo DN. Water and Electrolyte in Health and Disease. *Nutritional Physiology and Biochemistry*. Galen Basic In Clinical Nutrition. 2019. Hal 121-122.
17. Kumar A, Kaur S. Calcium: A Nutrient in Pregnancy. *J Obstet Gynecol India*. 2017;67(5):313–8.
18. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev*. 2020;41(3):103–26.
19. Franca Gois P, Wolley M, Ranganathan D, Seguro A. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1773.
20. Mazzaferro S, De Martini N, Rotondi S, Tartaglione L, Ureña-Torres P, Bover J, et al. Bone, inflammation and chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020 ;506:236–40.
21. Moe SM. Rationale to reduce calcium intake in adult patients with chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(4):251–7.
22. Menteri Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesi Nomor 28 Tahun 2019 Tentang Angka Kecukupan Gizi Yang Dianjurkan Untuk Masyarakat Indonesia. 2019.

23. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Front Endocrinol.* 2018;9:246.

Lampiran

Istilah Kebutuhan Gizi

Estimated average requirement (EAR): Rata-rata tingkat asupan nutrisi harian yang diperkirakan memenuhi kebutuhan setengah dari individu sehat dalam tahap kehidupan dan kelompok gender tertentu

Average requirement (AR): Tingkat asupan (gizi) diperkirakan untuk memenuhi kebutuhan fisiologis atau kebutuhan metabolisme, seperti yang didefinisikan oleh kriteria yang ditentukan untuk kecukupan gizi tersebut, pada setengah dari orang-orang dalam kelompok populasi, diberikan distribusi normal dari kebutuhan

Recommended dietary allowance (RDA): Rata-rata tingkat asupan makanan harian yang cukup untuk memenuhi kebutuhan gizi hampir semua (97,5 persen) individu sehat dalam tahap kehidupan dan kelompok gender tertentu

Population reference intake (PRI): Tingkat asupan (gizi) yang memadai untuk hampir semua orang dalam kelompok populasi. Dengan asumsi bahwa kebutuhan individu untuk nutrisi terdistribusi secara normal dalam populasi dan variasi antar individu diketahui, PRI dihitung berdasarkan AR ditambah dua kali standar deviasinya (s.d.). Ini akan memenuhi persyaratan 97,5% individu dalam populasi

Adequate intake (AI): Rata-rata tingkat asupan nutrisi harian yang direkomendasikan berdasarkan perkiraan atau perkiraan asupan yang diamati atau ditentukan secara eksperimental yang dianggap memadai untuk sekelompok atau kelompok) orang yang tampak sehat; digunakan ketika RDA tidak dapat ditentukan atau nilai yang diperkirakan saat PRI tidak dapat ditetapkan karena AR tidak dapat ditentukan. AI adalah perkiraan rata-rata yang diamati atau ditentukan secara eksperimental atau perkiraan asupan nutrisi oleh kelompok populasi atau kelompok orang yang tampaknya sehat yang dianggap memadai

Tolerable upper intake level (UL): Tingkat asupan nutrisi harian rata-rata tertinggi yang cenderung tidak menimbulkan risiko efek kesehatan yang merugikan bagi hampir semua individu dalam populasi umum. Saat asupan meningkat di atas UL, potensi risiko efek samping dapat meningkat/Tingkat maksimum total asupan nutrisi harian kronis dari semua sumber dinilai tidak mungkin menimbulkan risiko efek kesehatan yang merugikan bagi manusia.

