

Peran vitamin D pada multipel sklerosis

The role of vitamin D in multiple sclerosis

Chikita Medika Putri*, Cempaka Thursina Srie Setyaningrum**, Ahmad Asmedi**

*SMF Saraf RSPI Sulianti Saroso, Jakarta

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
vitamin D, multiple sclerosis, DMT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disorder of the central nervous system marked by immune-mediated inflammation and demyelination that can lead to permanent disability, influenced by both genetic and environmental factors. Diagnosis is established using the updated 2024 McDonald criteria. Currently, there is no cure for MS. It remains a major cause of non-traumatic disability in young adults and is associated with a reduced life expectancy of 7–14 years. Treatments of MS include relapse treatment, symptom control, and disease-modifying therapies (DMTs). Vitamin D has emerged as an important immunomodulatory factor that may influence MS susceptibility, disease activity, and progression. Its deficiency is linked to a higher risk of developing MS. This review evaluates recent evidence on the immunological actions of vitamin D and its potential as adjunct therapy. Literature searches through PubMed, Scopus, and Cochrane (2016–2025) identified clinical studies and systematic reviews indicating that supplementation may lower inflammatory biomarkers and modestly reduce disease activity, although clinical benefits and optimal dosing remain uncertain. Overall, vitamin D plays a meaningful role in MS pathophysiology and shows therapeutic promise, warranting further investigation.

ABSTRAK

Kata kunci:
vitamin D, multipel sklerosis, DMT

Multipel sklerosis (MS) adalah penyakit autoimun kronis sistem saraf pusat yang diperantarai imunitas, inflamasi, dan demielinasi yang menyebabkan disabilitas permanen, serta dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gambaran klinis termasuk riwayat dan temuan pemeriksaan menggunakan kriteria McDonald terbaru tahun 2024. Saat ini belum ada obat yang dapat menyembuhkan MS. Penyakit ini menjadi penyebab utama disabilitas non-traumatik pada dewasa muda dengan pengurangan harapan hidup 7 hingga 14 tahun. Pengobatan MS terdiri dari pengobatan eksaserbasi/kekambuhan, penatalaksanaan gejala, dan disease-modifying therapies (DMT). Vitamin D mendapat perhatian sebagai faktor imunomodulator yang berpotensi memengaruhi kerentanan, aktivitas, dan progresivitas MS. Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan meningkatnya kejadian MS. Tinjauan pustaka ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah terbaru mengenai mekanisme vitamin D dalam regulasi imun, serta potensi suplementasi vitamin D sebagai terapi tambahan pada MS. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan Cochrane selama 10 tahun terakhir (2016-2025), mencakup studi klinis dan tinjauan sistematis. Hasil pencarian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menurunkan biomarka inflamasi dan berpotensi mengurangi aktivitas penyakit, meskipun efektivitas klinis dan dosis optimal belum sepenuhnya konsisten. Vitamin D berperan penting dalam patofisiologi MS dan menjanjikan sebagai terapi adjuvan, namun dibutuhkan penelitian lanjutan.

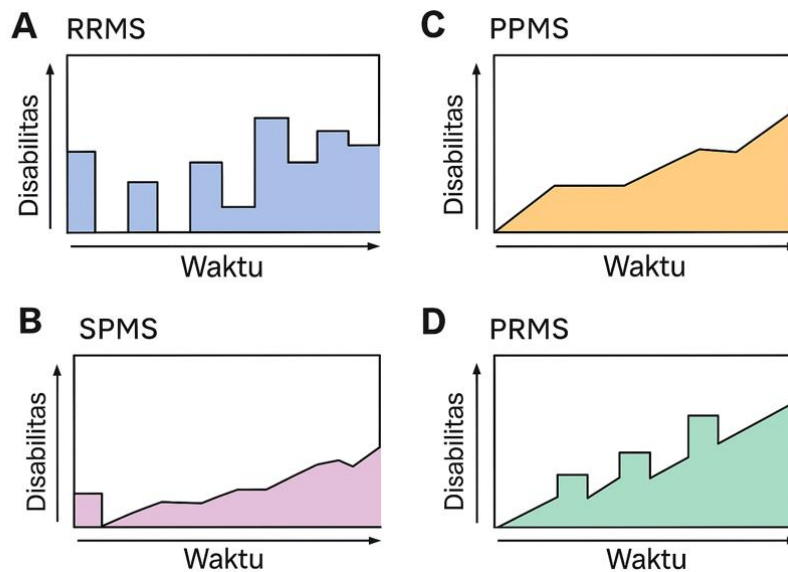
Correspondence:
chikitamedika@yahoo.com

PENDAHULUAN

Multipel sklerosis (MS) adalah penyakit kronis pada sistem saraf pusat (SSP) yang diperantarai imunitas, inflamasi, dan demielinasi, yang menyebabkan disabilitas permanen.¹ Penyakit ini bisa kambuh-kambuhan atau progresif, dan terus menjadi penyebab utama disabilitas non-traumatik pada dewasa muda. Harapan hidup populasi MS berkurang 7 hingga 14 tahun dibandingkan dengan populasi sehat pada umumnya.² Saat ini, belum ada obat yang dapat menyembuhkan MS. Pengobatan terkini MS terutama terdiri dari: (1) pengobatan eksaserbasi/kekambuhan, penatalaksanaan akut terutama terdiri dari kortikosteroid intravena dosis tinggi atau plasmaferesis yang diperuntukkan bagi pasien yang tidak respon terhadap steroid; (2) penatalaksanaan gejala, pasien MS mengalami berbagai gejala, termasuk gangguan kognitif, nyeri, kelelahan, disfungsi kandung kemih, dan spastisitas. Gejala tersebut ditangani secara farmakologis dan nonfarmakologis, memerlukan pendekatan holistik dan multidisiplin; dan (3) *disease-modifying therapies* (DMT), mengurangi kejadian kekambuhan dan menunda perkembangan penyakit.³

Vitamin D diduga berperan penting dalam patogenesis MS. Oleh karena itu, semakin banyak perhatian diberikan pada potensi penggunaannya sebagai terapi tambahan.² Vitamin D adalah imunomodulator kuat, yang berperan pada berbagai efek kekebalan tubuh. Hampir semua sel imun mengekspresikan reseptor vitamin D (VDR) sehingga sel tersebut rentan terhadap modulasi yang dimediasi 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D).⁴ Vitamin D diperkirakan menjadi faktor penting dalam perkembangan MS sejak tahun 1970-an, banyak penelitian eksperimental dan epidemiologi yang telah dilakukan. Data penelitian observasional menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang cukup dapat menurunkan risiko MS dan memengaruhi perjalanan penyakit.⁵

Dari latar belakang di atas, pemahaman mengenai peran vitamin D pada penyakit MS perlu untuk dipelajari lebih lanjut. Hal tersebut dapat membantu klinisi untuk menambah referensi dalam tatalaksana farmakologis pasien MS. Oleh karena itu, dibutuhkan tinjauan pustaka yang diharapkan dapat membahas peran vitamin D lebih mendalam dan secara khusus pada penyakit MS.



Gambar 1. Tipe klinis perjalanan penyakit MS.⁶ Keterangan: RRMS: *relapsing-remitting* MS; SPMS: *secondary progressive* MS; PPMS: *primary progressive* MS; PRMS: *progressive-relapsing* MS.

TINJAUAN PUSTAKA

Karakteristik klinis MS

Penyakit MS dialami oleh 2,3 juta orang di seluruh dunia, dengan prevalensi usia antara 20 dan 50 tahun, lebih sering pada perempuan dibandingkan laki-laki. Penduduk Eropa Utara dan kulit putih memiliki risiko tertinggi mengalami MS, diikuti penurunan prevalensi seiring jarak wilayah menjauh dari garis khatulistiwa.⁶

MS diklasifikasikan berdasarkan progresivitas

perjalanannya, yaitu *relapsing-remitting* MS (RRMS), *secondary progressive* MS (SPMS), *primary progressive* MS (PPMS), dan *progressive-relapsing* MS (PRMS). Istilah *clinically isolated syndrome* (CIS) menggambarkan kejadian klinis pertama yang sangat sugestif pada demielinasi penyakit SSP namun belum memenuhi kriteria penyebaran waktu (*disseminated in time*, DIT) dan penyebaran ruang (*disseminated in space*, DIS).⁷

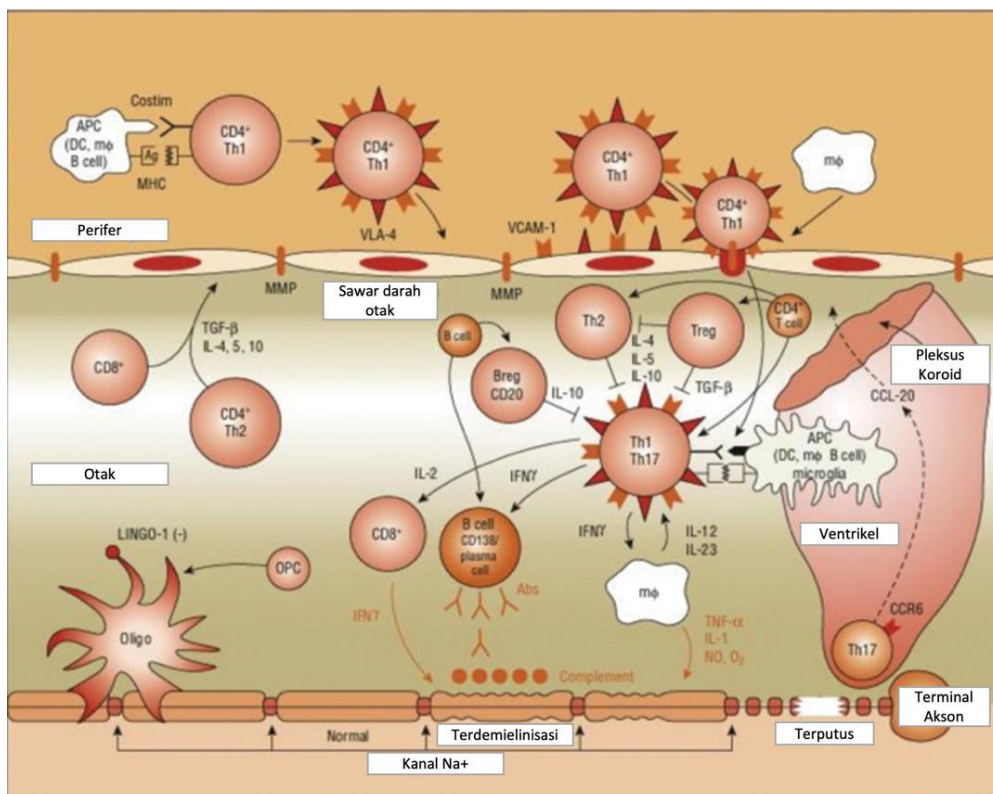
Gambar 1 menunjukkan perjalanan penyakit masing-masing tipe MS. RRMS memiliki ciri khas pemulihan sebagian atau menyeluruh setelah serangan awal, adanya stabilitas neurologis selama periode antar serangan. SPMS didahului RRMS, transisinya ditandai dengan penurunan fungsi terus menerus yang tidak mengalami serangan mendadak. PPMS terjadi penurunan fungsi yang terus memberuk sejak timbulnya gejala tanpa kekambuhan atau remisi di awal. PRMS mengalami penurunan fungsi yang stabil sejak awal penyakit disertai serangan mendadak yang menyertai.⁶

Patofisiologi MS

Inflamasi, demielinasi, gliosis dan hilangnya neuron pada SSP yang bersifat kronis adalah komponen dari penyakit MS.⁸ Inflamasi dari jaringan *white* dan *gray matter* di SSP akibat infiltrasi sel imun fokal dan sitokinnya merupakan penyebab awal kerusakan pada MS.⁹

Gambar 2 menjelaskan sel T dapat menjadi autoreaktif terhadap antigen yang tidak diketahui yang disajikan oleh molekul kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas II, yang menyebabkan peradangan. Sel dendritik dan makrofag adalah *antigen-presenting cell* (APC) utama, namun sel lain seperti oligodendrosit juga berperan. Presentasi antigen

oleh APC, dalam bentuk molekul MHC, kepada sel T mengaktivasi molekul ini. Konsentrasi Na⁺ dapat memengaruhi fungsi APC serta aktivitas matriks metaloproteinase (MMP). Integrin $\alpha 4\beta 1$ (*very late antigen-4/VLA-4*) di sel T berikatan dengan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) di APC, menyebabkan sel T dan APC migrasi ke area antigen. Antibodi imunoglobulin g (IgG) juga dapat berikatan dengan VLA-4 dan menghambat migrasinya. Sel T yang autoreaktif menyebar ke jaringan limfatik dan mengalami ekspansi. Sel T akhirnya memasuki sirkulasi setelah dipicu oleh *sphingosine-1-phosphate*. Saat terstimulasi, sel T menempel pada molekul adhesi dan mulai menghasilkan MMP. MMP menyebabkan rusaknya sawar darah otak. Pada SSP, hasil kerusakan tersebut kontak dengan APC dan mulai membelah. Mielin diserang, dan sel T *helper* berkembang menjadi 2 tipe sel T *helper* 1 (Th1) proinflamatorik, dan sel T *helper* 2 (Th2) antiinflamatorik. Sel Th2 bertanggung jawab terhadap pengeluaran sitokin yang menyerang makrofag dan sel mikroglia. Sel T autoreaktif menginisiasi produksi antibodi sel B yang melintasi sawar darah otak yang rusak, yang mendasari pembentukan autoantibodi mielin. Sel B menginisiasi kaskade komplemen, yang menyerang mielin terus menerus. Proses inflamasi tersebut menyebabkan kekambuhan.



Gambar 2. Patofisiologi MS.⁶ Keterangan: MHC: *major histocompatibility complex*; APC: *antigen-presenting cells*; MMP: *matrix metalloproteinase*; VLA-4: *very late antigen-4*; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*; Th: *T helper*; Treg: *T regulator*; Breg: *B regulator*.

Faktor risiko MS

Beberapa faktor risiko memengaruhi perkembangan MS, yaitu usia, jenis kelamin, ras, genetik, geografis, dan infeksi. MS juga merupakan hasil dari hubungan yang rumit antara genetik, makanan, dan lingkungan. Fenomena lingkungan seperti perbedaan gradien garis lintang, berkaitan dengan kadar vitamin D, dapat menjelaskan kerentanan terjadinya MS pada populasi yang tinggal di wilayah dengan gradien garis lintang tinggi.⁸

Diagnosis MS

Tabel 1 menunjukkan kriteria diagnosis MS yang meliputi serangan klinis dan data tambahan. Diagnosis

MS dapat ditegakkan bila memenuhi salah satu di antara: (1) ditemukan ≥ 2 serangan klinis dan bukti objektif ≥ 2 lesi; (2) ditemukan ≥ 2 serangan klinis dan bukti objektif 1 lesi disertai gambaran DIS; (3) ditemukan 1 serangan klinis dan bukti objektif ≥ 2 lesi disertai DIT atau biomarka CSF *oligoclonal bands* (OCB) atau *kappa-free light chains* (κ -FLC); (4) ditemukan 1 serangan klinis dan bukti objektif 1 lesi disertai DIS atau DIT atau biomarka CSF; (5) tidak ada serangan klinis tetapi didapatkan hasil MRI khas MS disertai DIT atau biomarka CSF positif atau ≥ 6 lesi dengan *central vein sign* (CVS); atau (6) progresi neurologis ≥ 1 tahun (dugaan PPMS) disertai setidaknya 2 dari 3 data tambahan yang diperlukan.¹⁰

Tabel 1. Kriteria diagnosis McDonald 2024.¹⁰

Presentasi klinis	Data tambahan diagnosis (McDonald, 2024)
≥ 2 serangan klinis + bukti objektif ≥ 2 lesi	Tidak diperlukan data tambahan
≥ 2 serangan klinis + bukti objektif 1 lesi	DIS: bukti lesi pada ≥ 2 lokasi khas MS (periventrikular, juxtakortikal/kortikal, infratentorial, medula spinalis, saraf optik) melalui MRI
1 serangan klinis + bukti objektif ≥ 2 lesi	Salah satu dari berikut: <ul style="list-style-type: none"> • DIT: lesi menyengat dan tidak menyengat pada MRI, atau lesi baru pada <i>follow-up</i> • Biomarka CSF: OCB atau κ-FLC positif
1 serangan klinis + bukti objektif 1 lesi (CIS)	Salah satu dari berikut: <ul style="list-style-type: none"> • DIS berdasarkan MRI (≥ 2 lokasi khas MS) • DIT berdasarkan MRI • Biomarka CSF positif
Tidak ada serangan klinis tetapi MRI khas MS (RIS)	Diagnosis dapat ditegakkan jika lesi berada pada ≥ 2 lokasi khas MS dan salah satu dari: <ul style="list-style-type: none"> • DIT berdasarkan MRI • Biomarka CSF positif • ≥ 6 lesi dengan CVS
Progresi neurologis ≥ 1 tahun (dugaan PPMS)	Minimal 2 dari 3 berikut: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesi otak khas MS (periventrikular, kortikal, infratentorial) • ≥ 2 lesi pada medula spinalis • Biomarka CSF positif

Keterangan: DIS: *disseminated in space*; MS: multipel sklerosis; MRI: *magnetic resonance imaging*; DIT: *disseminated in time*; CSF: *cerebrospinal fluid*; OCB: *oligoclonal bands*; κ -FLC: *kappa-free light chains*; CIS: *clinically isolated syndrome*; RIS: *radiologically isolated syndrome*; CVS: *central vein sign*; PPMS: *primary progressive multiple sclerosis*.

Tatalaksana

Prinsip tatalaksana kekambuhan akut dari MS meliputi pelacakan proses yang mendasari, seperti infeksi atau gangguan metabolisme, memberikan pengobatan simptomatik berdasarkan gejala neurologis tertentu, pemberian kortikosteroid jangka pendek, memprogram rehabilitasi yang melibatkan terapi fisik dan okupasi untuk manajemen komprehensif.¹¹ Penggunaan kortikosteroid intravena (metilprednisolon 1000 mg setiap hari selama 3-5 hari) dapat memperpendek durasi serangan, namun tidak memengaruhi luaran disabilitas secara keseluruhan. Prednison oral 1250 mg setiap hari dapat menjadi pengganti 1000 mg metilprednisolon intravena. Pertukaran plasma dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan gejala refrakter terhadap steroid.¹²

Manajemen jangka panjang MS menggunakan

DMT. Per Maret 2023, didapatkan beberapa DMT yang diterima sebagai terapi MS, meliputi injeksi, oral, dan infus. Terapi efikasi ringan meliputi interferon, glatiramer asetat, dan teriflunomide. Terapi efikasi sedang meliputi kladribin, inhibitor *sphingosine-1-phosphate*, dan fumarat. Sedangkan terapi efikasi tinggi meliputi ocrelizumab, ofatumumab, natalizumab dan alemtuzumab.¹² Beberapa obat sering diresepkan sebagai pengobatan *off-label* untuk MS, di antaranya adalah azathioprine, mikofenolat mofetil, rituximab, dan siklofosamid.¹³

Sumber dan metabolisme vitamin D

Vitamin D adalah vitamin larut lemak. Sediaannya didapatkan berupa vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol).¹⁴ Perbedaan antara vitamin D2 dan D3 dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbedaan vitamin D2 dan vitamin D3.¹⁴

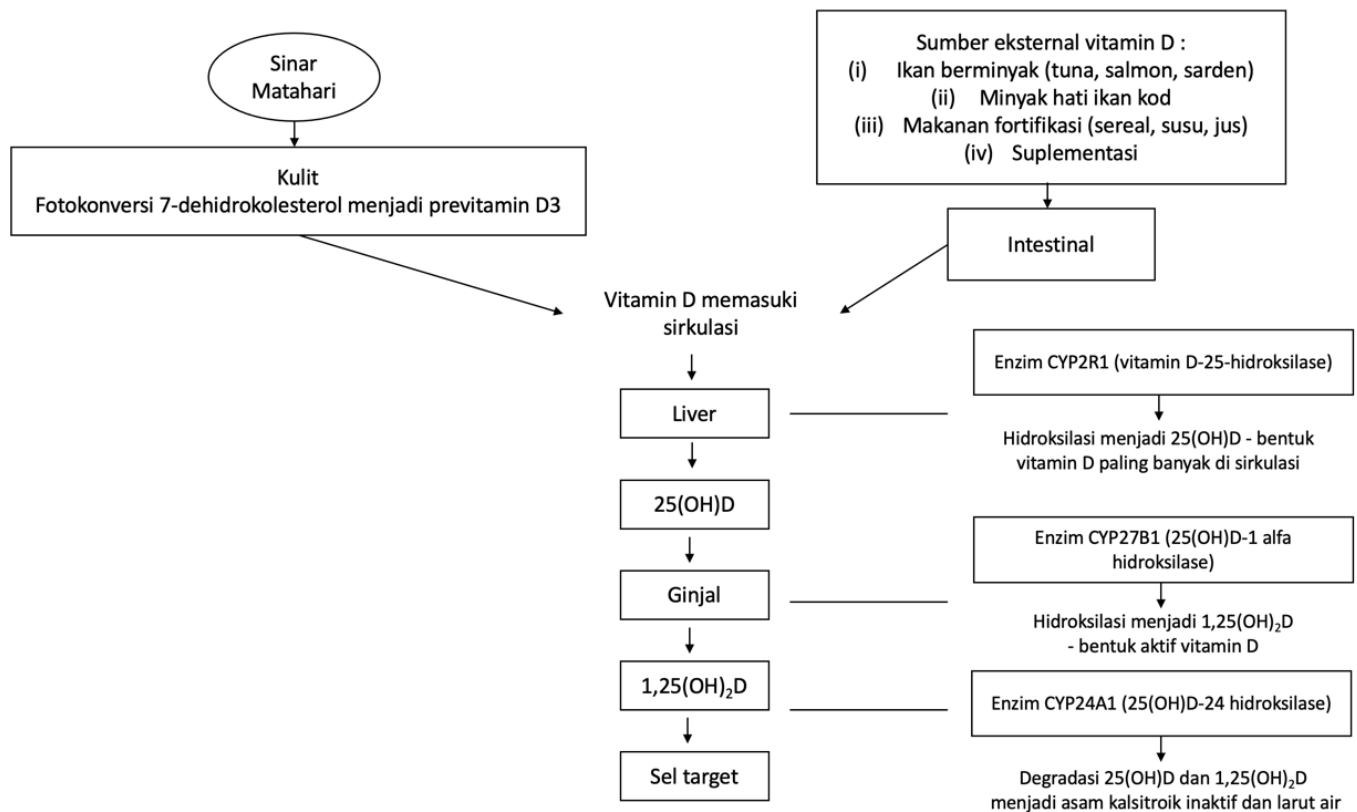
Vitamin D2	Vitamin D3
<ul style="list-style-type: none"> Berasal dari jamur/ragi, dibuat secara sintesis dengan memancarkan senyawa ergosterol dari jamur ergot. Sediaan: 400 dan 50.000 unit dalam kapsul atau bentuk cair (8000 unit/ml). 	<ul style="list-style-type: none"> Berasal dari 7-dehidrokolesterol, konversi kimia untuk membentuk vitamin D3 aktif. Sediaan: 400, 800, 1000, 2000, 5000, 10.000, dan 50.000 unit. Pada pasien tanpa masalah absorpsi: setiap 100 unit vitamin D3 meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D sebesar 0,7–1 ng/ml. Meningkatkan kadar serum 25(OH)D lebih tinggi dan mempertahankan kadar tersebut lebih lama.

Keterangan: 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D.

Gambar 3 menjelaskan sumber vitamin D dapat berasal dari cahaya matahari dan makanan/suplementasi. Cahaya matahari mengalami fotokonversi di kulit dan makanan/suplementasi akan mengalami penyerapan di usus. Vitamin D memasuki sirkulasi darah dan mengalami metabolisme di hati dan ginjal oleh enzim CYP2R1 dan CYP27B1 sebelum memasuki sirkulasi sel target.¹⁵

Peran vitamin D dalam sistem imun

Vitamin D memiliki peran penting dalam patogenesis MS terkait aktivasi dan proliferasi limfosit, diferensiasi sel T *helper*, dan efek regulasinya pada respon imun. Selain itu, respon sistem imun bawaan ditingkatkan dan aktivitas imun adaptif ditahan dengan menekan produksi sitokin inflamasi yang dimediasi oleh sel Th1 oleh vitamin D.¹⁸



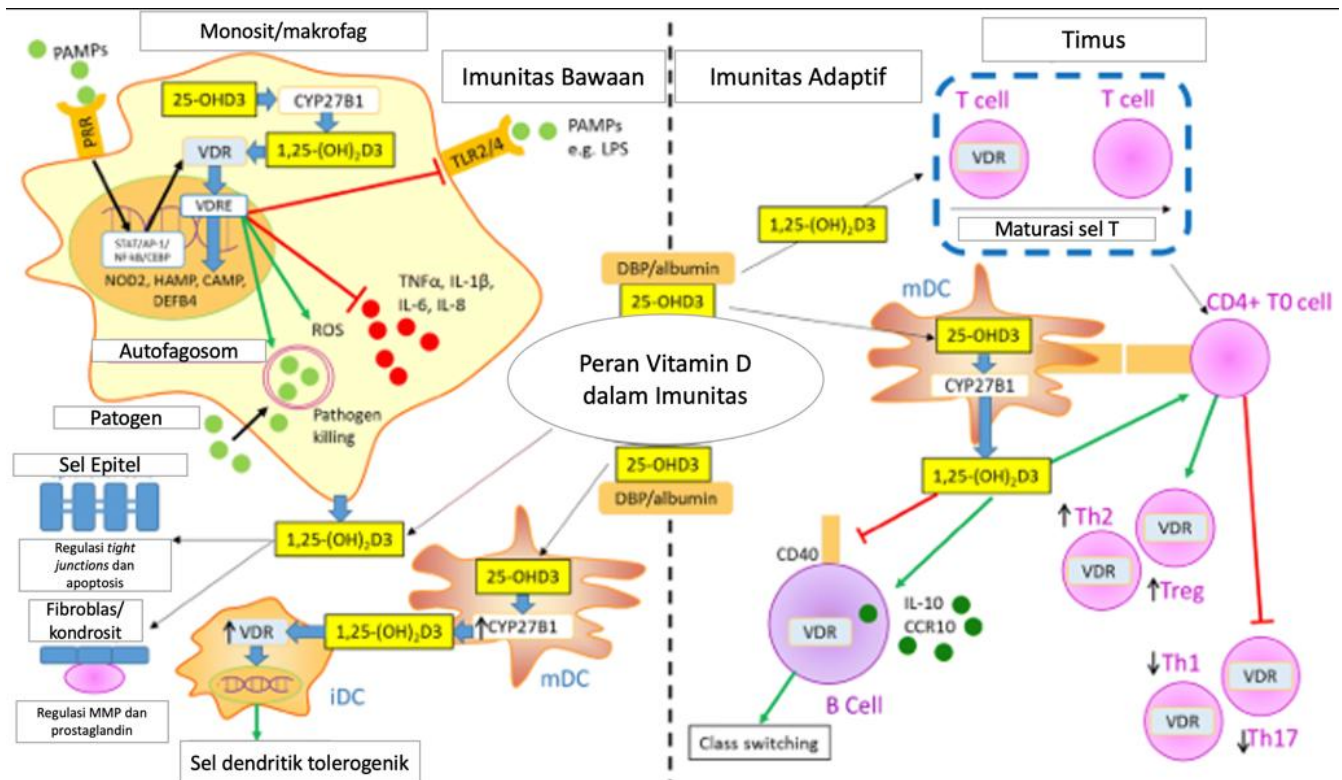
Gambar 3. Metabolisme vitamin D.¹⁵ Keterangan: 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroksivitamin D.

Gambar 4 menjelaskan monosit atau makrofag dari sistem imun bawaan memiliki *pattern recognition receptors* (PRR) yang merespon terhadap *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti lipopolisakarida (LPS). PAMP-PRR ini merespon induksi transkripsi untuk meningkatkan ekspresi VDR dan enzim pengaktif vitamin D, yaitu CYP27B1. Hal ini meningkatkan kapasitas monosit atau makrofag

untuk memetabolisme kalsidiol menjadi kalsitriol yang kemudian berinteraksi dengan VDR untuk mengatur ekspresi gen melalui VDRE. Gen target yang prominen untuk regulasi oleh kalsitriol meliputi *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* (NOD2), *hepcidin antimicrobial protein* (HAMP), *cathelicidin antimicrobial peptide* (CAMP) and β -*defensin 4* (DEFB4). Kalsitriol juga

meningkatkan pembunuhan patogen dengan meningkatkan autofagi dan *reactive oxygen species* (ROS) serta menghambat inflamasi dengan menekan sitokin inflamatorik dan ekspresi *toll-like receptor* (TLR). Monosit atau makrofag juga dapat berkontribusi pada tingkat lokal yang bekerja pada sel non imun seperti fibroblas, kondrosit dan sel epitel. Diferensiasi sel dendritik imatur (IDC) menjadi matur (MDC) berhubungan dengan peningkatan CYP27B1 namun penurunan ekspresi VDR yang menyebabkan konversi lokal kalsidiol menjadi kalsitriol sehingga

menyebabkan efek parakrin untuk pembentukan sel dendritik tolerogenik yang merupakan agen immunosupresif. Sintesis kalsitriol oleh MDC juga memiliki efek parakrin pada sistem imun adaptif seperti sel T, yang apabila teraktivasi, mengekspresikan VDR dan respon terhadap kalsitriol dengan menginduksi Th2 dan T regulator serta menekan sitokin inflamasi Th1 dan Th18. Kalsitriol juga dapat bekerja pada sel B untuk menurunkan ekspresi CD40 dan meningkatkan *class switching*, yaitu perubahan IgM/IgD menjadi IgG/IgE/IgA.¹⁹



Gambar 4. Peran vitamin D dalam sistem imun.¹⁹ Keterangan: PRR: *pattern recognition receptor*; PAMPs: *pathogen-associated molecular patterns*; LPS: lipopolisakarida; VDR: *vitamin D receptor*; NOD2: *nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*; HAMP: *hepcidin antimicrobial protein*; CAMP: *cathelicidin antimicrobial peptide*; DEFB4: β -*defensin 4*; ROS: *reactive oxygen species*; TLR: *toll-like receptor*; IDC: *immature dendritic cell*; MDC: *mature dendritic cell*.

Farmakokinetik dan farmakodinamik vitamin D

Vitamin D memerlukan dua langkah proses aktivasi untuk menjadi aktif secara biologis. Vitamin D3, senyawa dengan waktu paruh sekitar 24 jam, diangkut dalam aliran darah terikat pada protein plasma spesifik, yaitu *vitamin D-binding protein* (VDBP). Ini membutuhkan waktu beberapa jam setelah sintesis atau penyerapan makanan untuk diaktivasi terutama oleh hepar menjadi kalsidiol dan kemudian oleh ginjal menjadi kalsitriol. Kalsidiol memiliki waktu paruh yang cukup panjang, sekitar 2-3 minggu. Kalsitriol adalah suatu metabolit dengan waktu paruh yang sangat singkat, diperkirakan hanya beberapa jam.

Seringkali, jalur oksidasi C24 oleh CYP24A1 dianggap sebagai jalur penghilangan utama 1,25(OH)₂D dan 25(OH)D, dengan konversi masing-masing menjadi 1,24,25-trihidroksivitamin D dan 24,25-dihidroksivitamin D (24,25OH₂D).²⁰

Efek vitamin D terhadap sitokin MS meliputi IL-10, IL-17, IL-6, TGF- β 1, dan IFN- γ . Sitokin anti-inflamatorik meliputi IL-10 dan TGF- β 1, sedangkan pro-inflamatorik meliputi IL-10, IL-17, dan IL-6. Vitamin D akan meningkatkan sitokin anti-inflamatorik dan menurunkan sitokin pro-inflamatorik dalam jangka waktu tertentu.²⁰⁻²³

Efikasi vitamin D

Studi pertama tentang pengaruh vitamin D pada remielinasi dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa remielinasi jauh lebih cepat terjadi pada tikus yang menerima suntikan 1,25(OH)₂D intraperitoneal dibandingkan plasebo.²⁴ Studi berikutnya menyebutkan bahwa vitamin D pada dosis sedang dapat memberikan efek imunoregulasi langsung namun

dosis tinggi terus menerus dapat memperburuk aktivitas penyakit secara klinisi.² Pada beberapa studi uji klinis, didapatkan sebagian besar menunjukkan perbaikan pada gambaran radiologis, tetapi terkait perbaikan secara klinis berdasarkan *annualized relapse rate* (ARR), *expanded disability status scale* (EDSS) dan tingkat kekambuhan didapatkan hasil inkonsisten.²⁵⁻³⁰ Studi yang membahas efikasi vitamin D pada MS dirangkum dalam **Tabel 3**.

Tabel 3. Efikasi vitamin D pada MS.²⁵⁻³⁰

Studi	Hasil utama
Hupperts <i>et al.</i> , 2019	Tidak ada efek konsisten pada ARR atau EDSS; beberapa sinyal perbaikan MRI kecil tetapi tidak konklusif.
Camu <i>et al.</i> , 2019	Ada potensi efek pengobatan terhadap ARR, parameter MRI, dan EDSS pada pasien dengan RRMS yang telah diterapi dengan interferon beta-1a dan memiliki konsentrasi 25(OH)D serum yang rendah.
Cassard <i>et al.</i> , 2023	Tidak ada bukti konsisten bahwa dosis tinggi menurunkan ARR atau EDSS secara signifikan; beberapa luaran pencitraan atau biomarka menunjukkan perubahan kecil.
Mahler <i>et al.</i> , 2024	Tidak ada ada efek signifikan pada EDSS, ARR, atau lesi baru T2 pada rentang waktu 6–24 bulan; penurunan non-signifikan pada lesi T2 tercatat.
Butzkueven <i>et al.</i> , 2024	Beberapa analisis menunjukkan tidak ada manfaat pada risiko konversi menjadi MS pada populasi CIS dengan dosis oral yang diuji.
Thouvenot <i>et al.</i> , 2025	Dilaporkan mengurangi gabungan relaps/lesi baru MRI vs plasebo (signifikan secara statistik) pada populasi awal/CIS; hasil ini masih perlu replikasi dan evaluasi keselamatan jangka panjang.

Keterangan: ARR: *annualized relapse rate*; EDSS: *expanded disability status scale*; MRI: *magnetic resonance imaging*; RRMS: *relapsing-remitting multiple sclerosis*; 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D; MS: *multiple sclerosis*; CIS: *clinically isolated syndrome*.

Interaksi vitamin D dengan obat-obatan lain

Sejumlah obat diketahui memengaruhi status vitamin D melalui mekanisme terkait metabolisme, absorpsi, atau katabolisme, terutama melalui enzim CYP3A4 yang diatur oleh aktivitas *pregnane X receptor* (PXR) sehingga menyebabkan defisiensi vitamin D. Obat-obatan yang merupakan ligan PXR dapat mempercepat pemecahan vitamin D sehingga menurunkan konsentrasinya dalam serum.³¹ Hal ini menunjukkan perlunya kewaspadaan terhadap deplesi vitamin D akibat obat, khususnya pada pasien MS dengan polifarmasi. Daftar obat-obatan yang memiliki

interaksi dengan vitamin D telah dirangkum pada **Tabel 4**.

Risiko keamanan vitamin D

Level toksisitas vitamin D serum berkisar antara 144 hingga 164 ng/ml.³² Gejala klinis toksisitas vitamin D adalah hasil dari hiperkalsemia dan hiperkalsiuria. Gejalanya meliputi manifestasi neuropsikiatri, seperti letargis dan bingung, stupor, koma, gejala gastrointestinal (anoreksia, muntah, konstipasi), manifestasi kardiovaskular, poliuria dan kolik renal akibat batu ginjal.³³

Tabel 4. Obat-obatan yang memiliki interaksi dengan vitamin D.³¹

Kelas obat	Contoh obat	Mekanisme interaksi vitamin D (terkait PXR/CYP3A4)
<i>Calcium channel blockers</i> (CCB) Antimikroba	Nifedipin	Ligan PXR → meningkatkan katabolisme vitamin D.
	Verapamil, Diltiazem	Inhibitor CYP3A4 → menurunkan anabolisme prekursor vitamin D.
	Rifampicin	Induksi kuat PXR → meningkatkan metabolisme vitamin D dan rendahnya 25(OH)D.
ACE inhibitors	Ketokonazol	Menghambat CYP3A4 dan CYP24 → mengganggu metabolisme vitamin D.
	Enalapril, Duinapril	Menurunkan kadar 25(OH)D (mekanisme tidak spesifik PXR, tetapi memengaruhi metabolisme vitamin D).
Antikonvulsan/ antiepilepsi	Fenitoin, Karbamazepin (tidak disebut spesifik tetapi umum terkait CYP3A4)	Induksi enzim CYP → meningkatkan katabolisme vitamin D.
Kemoterapi	Cisplatin, 5-FU, Epirubicin, Oxaliplatin, Irinotecan	Mengubah metabolisme vitamin D, sering menurunkan baseline vitamin D.
<i>Proton pump inhibitor</i> (PPI)	Omeprazole	Inhibitor CYP3A4 dan CYP24 → memengaruhi metabolisme vitamin D.

Keterangan: PXR: *pregnane X receptor*; 5-FU: 5-Fluorouracil.

Rekomendasi suplementasi vitamin D

Pemberian dosis vitamin D memerlukan waktu sekitar 150–180 hari untuk mencapai kondisi stabil.³⁴ Faktor berat badan dan indeks massa tubuh (IMT) memengaruhi konsentrasi 25(OH)D sebagai respon terhadap suplementasi vitamin D. Berat badan memengaruhi volume jaringan adiposa. Pada berat badan dan IMT yang tinggi didapatkan kadar puncak vitamin D yang rendah karena penurunan bioavailabilitas vitamin D akibat pengendapannya di

kompartemen lemak tubuh.³⁵

Beberapa otoritas kesehatan, seperti Endocrine Society Practice Guideline (ESPG), Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), Institute of Medicine (IOM), dan European Food Safety Authority (EFSA) mengeluarkan pendapat masing-masing terkait asupan maksimal sesuai usia yang disarankan dapat dikonsumsi setiap hari selama seumur hidup tanpa risiko kesehatan yang berarti.³⁴ Rekomendasi tersebut disajikan pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Rekomendasi dosis maksimal asupan vitamin D harian menurut berbagai panduan.³⁴

Usia	ESPG	SACN	IOM	EFSA
Bayi	0–6 bulan: 1000 IU 6–12 bulan: 1500 IU	1000 IU	0–6 bulan: 1000 IU 6–12 bulan: 1500 IU	1000 IU
1–10 tahun	1–3 tahun: 2500 IU 4–8 tahun: 3000 IU	2000 IU	1–3 tahun: 2500 IU 4–8 tahun: 3000 IU	2000 IU (anak dan remaja)
11–17 tahun	>8 tahun: 4000 IU	4000 IU	9–18 tahun: 4000 IU	
Dewasa	4000 IU	4000 IU	19–>70 tahun: 4000 IU	4000 IU

Keterangan: ESPG: Endocrine Society Practice Guideline; SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition; IOM: Institute of Medicine; EFSA: European Food Safety Authority; IU: *international unit*.

KESIMPULAN

Vitamin D memiliki peran penting dalam modulasi imun, termasuk regulasi respons limfosit, diferensiasi sel T, serta penekanan sitokin proinflamasi. Defisiensi vitamin D berkaitan dengan peningkatan risiko MS dan dapat memengaruhi aktivitas penyakit. Meskipun penelitian praklinis menunjukkan potensi vitamin D dalam mempercepat remielinasi, hasil uji klinis pada manusia masih bervariasi; sebagian studi menunjukkan perbaikan radiologis, namun dampak pada angka kekambuhan dan progresi disabilitas masih inkonsisten. Selain itu, sejumlah obat dapat memengaruhi metabolisme vitamin D, sehingga status vitamin D perlu dipantau terutama pada pasien dengan polifarmasi.

Suplementasi vitamin D umumnya aman apabila diberikan sesuai batas rekomendasi harian, namun pemantauan tetap diperlukan karena kadar berlebih dapat menimbulkan toksisitas melalui hiperkalsemia. Secara keseluruhan, vitamin D berpotensi sebagai terapi tambahan pada MS, terutama melalui efek imunomodulasinya. Namun, bukti klinis saat ini belum cukup kuat untuk merekomendasikan penggunaannya sebagai terapi utama, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan dosis optimal, manfaat jangka panjang, dan profil keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldschmidt C, McGinley MP. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2021 Feb;39(1):21–33.
2. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical

- Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*. 2020 Mar 16;12(3):783.
3. Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus*. 2022 May 10;14(5).
4. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2017 Jan 20;7(697).
5. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy* [Internet]. 2017 Dec 14;7(1):59–85.
6. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine* [Internet]. 2024 Feb 23;103(8):e37297–7.
7. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 Jan 22;8(9):a028928.
8. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus* [Internet]. 2023 Jan 2;15(1).
9. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal* [Internet]. 2017 Dec 21;19(1):1–10.
10. Montalban X, Lebrun-Frenay C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Amato MP, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct;24(10):850–865.
11. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
12. Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* [Internet]. 2023 May 1;19(3):217–29.
13. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, Cinzia Del

- Giovane, Peryer G, Piggott T, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane library* [Internet]. 2024 Jan 4;2024(1).
14. Srivastava SB. Vitamin D: Do We Need More Than Sunshine? *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2021 Apr 3;15(4):155982762110056.
 15. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International* [Internet]. 2018;2018:1–9.
 16. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* [Internet]. 2017;18(2):153–65.
 17. Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fadiora OE. Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept. *Cureus*. 2022 Jun 22;14(6):e26186.
 18. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappéh P, Rousta AM, Karimi-Kivi M, Noroozi E, Mahjoob A, et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018 Mar;10:37–44.
 19. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International* [Internet]. 2019 Jul 8;106(1):58–75.
 20. Sparaco M, Bonavita S. Vitamin D Supplementation: Effect on Cytokine Profile in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Feb 1;13(3):835–5.
 21. Hashemi R, Morshedi M, Asghari Jafarabadi M, Altafi D, Saeed Hosseini-Asl S, Rafie-Arefhosseini S. Anti-inflammatory effects of dietary vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. *Neurology: Genetics* [Internet]. 2018 Nov 14;4(6).
 22. Galoppin M, Kari S, Soldati S, Pal A, Rival M, Engelhardt B, et al. Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis: mechanisms and therapeutic implications. *Brain Communications*. 2022 Jun 30;4(4).
 23. Mrad MF, El K, Esmerian MO, Kazan JM, Khoury SJ. Effect of vitamin D replacement on immunological biomarkers in patients with multiple sclerosis. *Clinical Immunology*. 2017 May 20;181:9–15.
 24. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2019 Nov 4;33(12):1187–99.
 25. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(20):e1906-e1916.
 26. Camu W, Leher P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet]. 2019 Aug 6;6(5):e597.
 27. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, Emrich SA, Azevedo CJ, Goodman AD, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr 13;59:101957.
 28. Mahler JV, Solti M, Apóstolos-Pereira SL, Adoni T, Silva GD, Callegaro D. Vitamin D3 as an add-on treatment for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Feb;82:105433.
 29. Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, Lucas RM, Mason D, Broadley S, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain*. 2024 Apr 4;147(4):1206-1215.
 30. Thouvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, Derache N, Le Page E, Maillart E, et al. High-Dose Vitamin D in Clinically Isolated Syndrome Typical of Multiple Sclerosis: The D-Lay MS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Apr 22;333(16):1413-1422.
 31. Wakeman M. A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 Aug 14;14:3357-3381.
 32. Galus W, Walawska-Hrycek A, Rzepka M, Krzystanek E. Vitamin D Supplementation Practices among Multiple Sclerosis Patients and Professionals. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Dec 8;11(24):7278.
 33. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2016 Oct;37(5):521–47.
 34. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clinical Biochemist Reviews*. 2020 Dec 8;41(3):103–26.
 35. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, et al. Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism. 2023;6(1):e2250681.