

Peran Vitamin D pada Sirosis Hepatis

IGN Surya Dharma^{1*}, Triyanta Yuli Pramana²

^{1,2}Universitas Sebelas Maret

E-mail: ignsuryadharm@yahoo.com

* Corresponding Author



<https://doi.org/10.31004/jerkin.v3i4.1397>

ARTICLE INFO

Article history

Received: 9 Juny 2025

Revised: 13 Juny 2025

Accepted: 23 Juny 2025

Kata kunci

Sirosis, Kekurangan vitamin D, Penyakit hati

Keywords

Cirrhosis, Vitamin D deficiency, Liver disease



ABSTRACT

Vitamin D adalah hormon sekosteroid yang dikenal karena perannya dalam kesehatan tulang dan metabolisme kalsium. Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko dan perkembangan beberapa penyakit kronis, termasuk sirosis hati. Mekanisme yang menyebabkan sirosis hati dapat terjadi karena kekurangan vitamin D termasuk gangguan sintesis dan metabolisme hati, malabsorpsi karena gangguan sintesis asam empedu, dan penurunan paparan sinar matahari. Kekurangan vitamin D dapat memperburuk sirosis hati melalui disregulasi respon imun, peningkatan resistensi insulin dan disfungsi metabolik yang terkait dengan perkembangan steatosis hati, fibrosis dan gangguan regenerasi hati. Delapan puluh delapan persen dari 25(OH)D terikat pada DBP, protein yang disintesis oleh hati dan anggota keluarga gen albumin, homolog dengan albumin dan α -fetoprotein. 25(OH)D diangkut ke ginjal di mana ia dihidroksilasi ulang secara enzimatik untuk membentuk 1,25(OH)D₃ atau kalsitriol, bentuk aktif vitamin D₃. Mekanisme kerjanya dimulai dengan 1,25(OH)D₂, yang kemudian mengaktifkan VDR. VDR kemudian membentuk heterodimer dengan reseptor retinoid X sebagai faktor transkripsi dan mengikat elemen respons vitamin D di daerah promotor gen target. VDR mengatur ekspresi lebih dari 200 gen dan, mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, imunomodulasi, dan angiogenesis. Komplikasi Kekurangan Vitamin D pada Sirosis dapat menyebabkan osteomalasia, osteoporosis, PBS, dan ensefalopati hati.

Vitamin D is a secosteroid hormone known for its role in bone health and calcium metabolism. Vitamin D deficiency is associated with an increased risk and progression of several chronic diseases, including liver cirrhosis. Mechanisms that lead to liver cirrhosis may occur due to vitamin D deficiency include impaired hepatic synthesis and metabolism, malabsorption due to impaired bile acid synthesis, and decreased exposure to sunlight. Vitamin D deficiency may worsen liver cirrhosis through dysregulation of the immune response, increased insulin resistance and metabolic dysfunction associated with the development of hepatic steatosis, fibrosis and impaired liver regeneration. Eighty-eight percent of 25(OH)D is bound to DBP, a protein synthesized by the liver and a member of the albumin gene family, homologous to albumin and α -fetoprotein. 25(OH)D is transported to the kidney where it is enzymatically re-hydroxylated to form 1,25(OH)D₃ or calcitriol, the active form of vitamin D₃. The mechanism of action begins with 1,25(OH)D₂, which then activates the VDR. VDR then forms heterodimers with retinoid X receptor as a transcription factor and binds vitamin D response elements in the promoter region of target genes. VDR regulates the expression of more than 200 genes and, affects cell proliferation, differentiation, apoptosis, immunomodulation and angiogenesis. Complications Vitamin D deficiency in Cirrhosis can cause osteomalacia, osteoporosis, PBS, and hepatic encephalopathy. Implementation of vitamin D administration is recommended at vitamin D levels <20. The minimum daily dietary recommendation for vitamin D intake for patients at

high risk of vitamin D deficiency, depending on their age group. The scope of recommended examination indications is limited to liver failure and does not cover the entire spectrum of liver disease.



This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

How to Cite: IGN Surya Dharma, et al (2025), Peran Vitamin D pada Sirosis Hepatis , 3(4). 5253-5260
<https://doi.org/10.31004/jerkin.v3i4.1397>

PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan penyakit hati kronis dan progresif yang ditandai dengan perubahan jaringan hati yang sehat menjadi jaringan parut, yang menyebabkan gangguan fungsi hati (Jameson et al., 2018). Kejadian ini mempengaruhi kesehatan global dengan berbagai etiologi seperti konsumsi alkohol, hepatitis virus, penyakit hati berlemak non-alkohol, dan penyakit hati autoimun (Juanola et al., 2024). Meskipun ada kemajuan dalam perawatan medis, sirosis hati tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dan menjadi penyebab kematian keempat dan bertanggung jawab atas lebih dari satu juta kematian (Action, 2012).

Prevalensi sirosis hepatitis di dunia diperkirakan 100 : 100.000 penduduk, tetapi hal tersebut bervariasi menurut negara dan wilayah (Juanola et al., 2024). Tingkat kematian yang disebabkan oleh sirosis hati dan karsinoma di Asia dan Afrika diperkirakan dari 500.000 menjadi 1,2 juta per tahun, selain itu prevalensi di Asia Tenggara adalah 2-8%. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2018 sekitar 170 juta umat manusia terinfeksi sirosis hepatitis. Angka ini meliputi sekitar 3% dari seluruh populasi manusia di dunia dan setiap tahunnya infeksi baru sirosis hepatitis bertambah 3-4 juta orang (Saeian & Shaker, 2017).

Vitamin D adalah hormon sekosteroid yang dikenal karena perannya dalam kesehatan tulang dan metabolisme kalsium. Namun, bukti menunjukkan bahwa vitamin D juga memainkan peran penting dalam berbagai proses fisiologis di luar kesehatan rangka, termasuk modulasi imun, regulasi inflamasi, proliferasi dan diferensiasi sel (Giustina et al., 2022). Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko dan perkembangan berbagai penyakit kronis, termasuk sirosis hati (Barchetta et al., 2020). Defisiensi vitamin D sangat umum terjadi pada pasien dengan penyakit hati kronis terlepas dari etiologinya dan diketahui berhubungan dengan penyakit hati yang parah dan kematian (Zhang et al., 2021).

Beberapa penelitian telah menyelidiki hubungan antara kadar vitamin D serum dan sirosis hati, dan banyak yang melaporkan kadar vitamin D serum yang lebih rendah pada pasien dengan sirosis hati dibandingkan dengan individu yang sehat. Ada bukti yang menunjukkan hubungan dua arah antara sirosis hati dan defisiensi vitamin D (Zhang et al., 2021). Mekanisme yang menyebabkan sirosis hati dapat terjadi defisiensi vitamin D meliputi gangguan sintesis dan metabolisme hati, malabsorpsi karena gangguan sintesis asam empedu, dan kurangnya paparan sinar matahari (Giustina et al., 2022). Di sisi lain, defisiensi vitamin D dapat memperburuk sirosis hati melalui disregulasi respons imun, peningkatan resistensi insulin dan disfungsi metabolik yang berhubungan dengan perkembangan steatosis hati, fibrosis dan gangguan regenerasi hati (Bjelakovic et al., 2015). Hal ini menjadi dasar bahwa kadar vitamin D dalam serum sangat erat kaitannya dengan sirosis hati, dapat menjadi indikator penting tingkat keparahannya, dan berfungsi sebagai target terapi yang potensial (Ravaioli et al., 2022a). Dengan demikian, tujuan penulisan ini untuk mengetahui peran vitamin D pada pasien dengan sirosis sebagai cara untuk mencegah perkembangan dan memburuknya sirosis hati (Tseng & Wang, 2024).

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif untuk memahami mengenai peran vitamin D pada sirosis hepatitis. Sampel penelitian adalah pasien yang didiagnosis dengan sirosis hepatitis yang telah diperiksa kadar vitamin D. Teknik pengambilan sampel melalui pencarian sistematis database menggunakan database akademik seperti PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar untuk mencari artikel yang relevan. Analisis data yang digunakan analisis yaitu kontekstualisasi naratif yang menempatkan temuan dalam konteks yang lebih luas, seperti literatur yang ada tentang peran vitamin D pada sirosis hepatitis, untuk memberikan pemahaman yang lebih dalam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

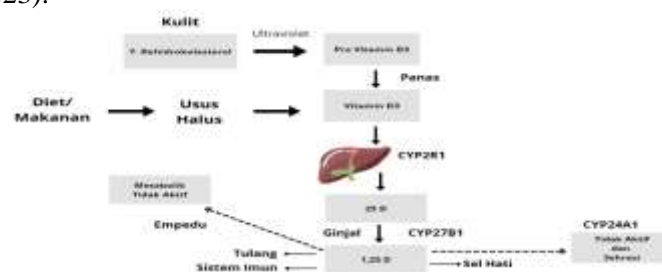
Sumber Vitamin D

Sumber vitamin D yang paling penting adalah paparan sinar matahari. Dimana sintesisnya di kulit sebagai produk paparan sinar matahari. Radiasi ultraviolet-B (UVB) mengubah 7-dehidrokolesterol (metabolit kolesterol dalam membran plasma) menjadi previtamin D₃, yang dengan cepat berisomerisasi menjadi vitamin D₃ dalam proses yang bergantung pada panas epidermis bawah. Setelah disintesis, vitamin D₃ dikeluarkan dari membran plasma ke ruang ekstraseluler, tempat protein pengikat vitamin D diangkut ke dasar kapiler dermal (Giustina et al., 2022). Sintesis vitamin D ditentukan oleh intensitas penyinaran ultraviolet (spektrum 280–320 UVB). Pada saat yang sama, melanin di kulit menghalangi UVB, sehingga membatasi produksi D₃, seperti halnya tabir surya dan pakaian (Bilezikian et al., 2021).

Sebagian kecil Vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan ikan, kuning telur, susu, jamur shiitake, coklat, hati atau jeroan.²⁹ Vitamin D dari sumber hewani adalah kolekalsiferol (D₃), sedangkan ergokalsiferol (vitamin D₂) diproduksi pada tumbuhan dan jamur, kecuali ikan (seperti sarden, herring, tuna, mackerel, salmon, dan minyak hati ikan kod). Jumlah vitamin D yang secara alami terdapat dalam makanan dapat diabaikan kecuali jika difortifikasi, seperti dalam susu (Bouillon et al., 2022).

Mekanisme Kerja Vitamin D

Mekanisme kerja diawali dengan 1,25(OH)₂D, kemudian mengaktifkan reseptor vitamin D (VDR). VDR kemudian membentuk heterodimer dengan reseptor retinoid X sebagai faktor transkripsi dan mengikat elemen respons vitamin D di wilayah promotor gen target. (Barchetta et al., 2020) VDR diekspresikan secara luas di seluruh tubuh manusia. Ketika ligannya mengaktifkannya, ia secara langsung atau tidak langsung mengelola ekspresi gen yang berbeda yang memengaruhi diferensiasi sel, proliferasi, apoptosis, angiogenesis, dan imunomodulasi (melalui aktivasi limfosit T). Aktivitas vitamin D tidak hanya terkait dengan metabolisme tulang (Grover et al., 2023) ia memiliki efek pleiotropik. Misalnya, vitamin D memiliki aktivitas antikanker. Vitamin D dosis tinggi dan kadar serum 25(OH)D yang tinggi mengurangi risiko kanker dan memiliki efek antiinflamasi dan peran penghambatan terhadap sel kanker (seperti kanker kolorektal, pankreas atau prostat). Peran lain dari 1,25(OH)₂D₃ adalah untuk menekan HIF-1, baik pada tingkat protein dan transkripsi, mengurangi ekspresi VEGF dalam berbagai sel kanker manusia (kanker usus besar, prostat dan payudara). Selain itu, Vitamin D dapat menekan aktivitas onkogenik β -catenin dengan mengaktifkan reseptornya VDR dan dapat menginduksi diferensiasi sel. Melalui kontrol sintesis faktor pertumbuhan, Vitamin D juga membantu regulasi neurotrofin, diferensiasi dan pematangan sel saraf. (Saeki et al., 2023) Akhirnya, banyak sel imunologi mengekspresikan reseptor vitamin D (VDR), menunjukkan bahwa vitamin D dapat mengatur sistem imun (Grover et al., 2023).



Gambar 1. Metabolisme Vitamin D pada Tubuh (Saponaro et al., 2020)

Hubungan Vitamin D Dengan Sirosis Hepatis

Fibrosis hati adalah suatu proses yang ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler, sebagai akibat dari cedera atau penyakit hati kronis, termasuk infeksi virus, penyakit hati alkoholik, dan NAFLD, yang dapat berkembang menjadi sirosis, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler. Aktivasi *Hepatic stellate cells* (HSC), suatu proses yang terjadi setelah cedera hati, merupakan pendorong penting fibrosis, di mana sel-sel yang tidak aktif dan menyimpan vitamin A bertransdiferensiasi menjadi miofibroblas fibrogenik yang proliferaatif dalam respons luka yang terganggu. (Roehlen et al., 2020) Sinyal ekstraseluler, termasuk sinyal dari matriks ekstraseluler dan sel inflamasi, mendorong aktivasi HSC dari berbagai mekanisme. Sitokin pro-fibrogenik, termasuk *transforming growth factor- β* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), berperan dalam respons perbaikan luka yang tidak tepat pada hati sehingga menghasilkan produksi kolagen dan jaringan parut yang tidak tepat. TGF- β diproduksi setelah cedera hati dan memediasi perbaikan luka

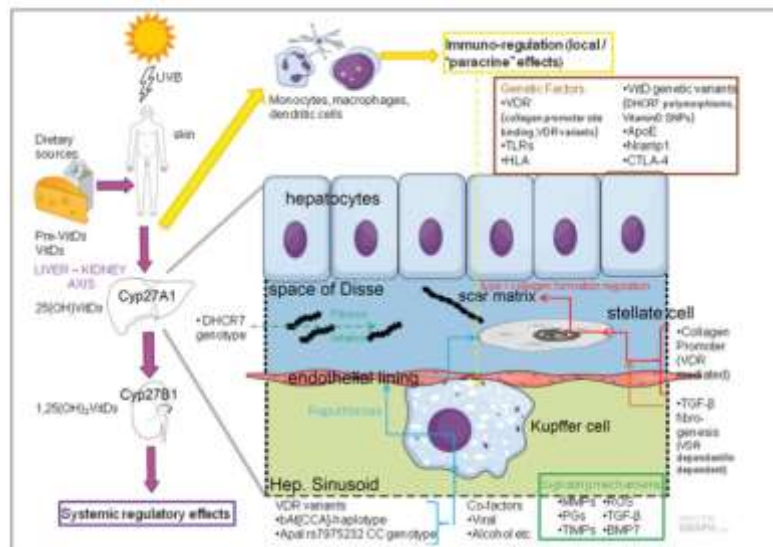
melalui apoptosis sel yang rusak dan regenerasi jaringan. Namun, perbaikan luka yang terganggu terjadi ketika proses ini terganggu, yang menyebabkan kerusakan sel dan apoptosis yang tidak tepat. (Roehlen et al., 2020)

Pola ekspresi spesifik sel VDR menunjukkan bahwa hati dapat responsif terhadap vitamin D selama fibrosis hati melalui sel-sel non-parenkimnya, khususnya, HSC. Ligasi VDR dalam HSC menghambat proliferasi, dan aktivasi mereka dan mengurangi fibrosis hati yang diinduksi *tioasetamid* (TAA). Ligasi VDR dalam sel stellata hati yang diaktifkan memiliki efek anti-fibrotik, yang dimediasi melalui loop pensinyalan VDR/SMAD3/TGF- β .

Ligasi VDR menekan aktivasi HSC manusia yang dikultur, sehingga menghambat perkembangan fibrosis dan juga HCC (Tseng & Wang, 2024). Berdasarkan beberapa penelitian korelasi antara kadar vitamin D serum yang rendah dan tingkat keparahan fibrosis hati, menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D tidak hanya dapat menyebabkan fibrosis hati, tetapi juga bahwa suplementasi vitamin D dapat menunjukkan efek anti-fibrotik pada penyakit hati (Akash & Rehman, 2022; Roehlen et al., 2020).

Agonis VDR, kalsipotriol, memodulasi jalur fibrogenik dan mengurangi fibrosis hati *in-vivo* ketika disuntikkan melalui rute intraperitoneal pada dosis 80 ug/kg. Kalsipotriol meningkatkan fungsi hati dan mengurangi persentase peradangan, nekrosis, dan fibrosis hati, seperti yang terdeteksi oleh analisis histologis (Tseng & Wang, 2024). Teknik ELISA juga menunjukkan bahwa kalsipotriol mengurangi *Collagen-1-Alpha-1* hati (Col1a1), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP), dan protein TGF- β 1 serta aktivitas jalur TGF- β -SMAD. Hal ini menjelaskan bahwa vitamin D menekan sinyal TGF- β fibrogenik pada sel *stellate* hati manusia, baik secara dependen maupun independen terhadap reseptor (Tseng & Wang, 2024).

Hubungan antara kadar 25(OH)D yang rendah dengan fibrosis lanjut telah diteliti pada kedua kelompok yang terinfeksi tunggal HCV dan kelompok yang terinfeksi bersama HCV-HIV. (Roehlen et al., 2020) Dalam penelitian ini, korelasi signifikan kadar 25(OH)D dengan skor fibrosis histologis METAVIR. Dua penelitian genetik terbaru telah lebih jauh mendukung hubungan antara vitamin D dan fibrosis. Kadar serum 25(OH)D dan polimorfisme gen VDR (NR1I1) pada pasien dengan hepatitis C kronis (Roehlen et al., 2020). Demikian beberapa penelitian skala besar (712 pasien) tentang varian genetik yang memengaruhi kadar serum 25(OH)D pada penyakit hati kronis (6,6% pasien F3 dan 57% pasien F4) (Barchetta et al., 2020). Kadar serum 25(OH)D berkorelasi terbalik dengan elastografi transien dan stadium fibrosis. Pembawa homozigot alel DHCR7 langka atau alel CYP2R1 umum memiliki kadar 25(OH)-vitamin D yang berkurang. Varian rs12785878 di lokus DHCR7 berkorelasi dengan kekakuan hati dalam elastografi transien (Roehlen et al., 2020). Hasil ini menjelaskan bahwa vitamin D memiliki dampak yang lebih besar pada inisiasi daripada pada perkembangan fibrosis hati (Roehlen et al., 2020). Hubungan antara fibrosis hati dan varian genetik tertentu yang memengaruhi kadar serum 25(OH)D. Genotipe DHCR7 GG diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk fibrosis parah dan dikaitkan dengan kadar serum vitamin D yang lebih rendah (Roehlen et al., 2020).



Gambar 2. Mekanisme Vitamin D dengan Fibrosis Hati (Roehlen et al., 2020)

Pada gambar 2. menjelaskan Vitamin D dan fibrosis hati. Sumber makanan menyediakan vitamin D₂ dan vitamin D₃, yang diserap di usus. Sumber utama vitamin D adalah biosintesis dari sel epidermis sebagai akibat paparan sinar matahari. Vitamin D₃ ditransfer ke hati, tempat terjadinya 25-hidroksilasi. 25(OH)D diangkut ke ginjal tempat ia kembali dihidroksilasi secara enzimatis untuk membentuk 1,25(OH)D₃ atau kalsitriol (bentuk aktif vitamin D₃). Kalsitriol melalui reseptornya VDR, memberikan efek regulasi sistemik pada banyak organ target yang berbeda. Kumpulan 1,25(OH)D₃ kedua diusulkan (parakrin - sumbu kuning), yang melibatkan sistem imun dan produksi kalsitriol lokal oleh sel imun, yang dapat berkontribusi pada regulasi imun. (Ravaioli et al., 2022b)

Metabolisme vitamin D yang terganggu pada sirosis hati pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 70-an dan terutama disebabkan oleh gangguan hidroksilasi 25(OH)-vitamin D dari prekursor vitamin D akibat fungsi hati yang tidak mencukupi. (Action, 2012) Sebelum tahun 2000, mayoritas penelitian tentang vitamin D pada sirosis berfokus pada hubungan antara insufisiensi hati dengan demineralisasi tulang, osteomalasia, osteoporosis, metabolisme/keseimbangan mineral seperti kalsium dan fosfor, kemungkinan gangguan endokrin seperti hiperparatiroidisme sekunder. Secara umum, dengan homeostasis yang melibatkan aksis hati-ginjal-usus-kalsium. (Tseng & Wang, 2024) Dalam dua dekade terakhir, telah terjadi kemajuan yang cukup besar dalam pemahaman tentang patofisiologi vitamin D dan kemungkinan implikasi klinisnya pada penyakit hati kronis. (Tseng & Wang, 2024)

1. Tingkat Vitamin D pada Sirosis Hepatis

Defisiensi vitamin D pada sirosis terkait dengan disfungsi hati daripada etiologi dan tidak lagi dianggap prevalen hanya pada gangguan kolestatik. (Ravaioli et al., 2022b) Pasien ALC memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien PBC. Sejumlah penelitian telah mendukung prevalensi hipovitaminosis D pada penyakit hati kronis dan sirosis dengan satu penelitian melaporkan prevalensi rendah defisiensi 25(OH)D pada kelompok pasien dengan infeksi HCV kronis genotipe 1 dan penyakit hati terkompensasi (15% pasien sirosis): 48% dan 16% dari kelompok tersebut memiliki kadar vitamin <75 nmol/L dan <50 nmol/L, masing-masing. (Libre-Nieto et al., 2021)

2. Implikasi Pemberian Vitamin D pada Sirosis Hepatis

Pemberian suplementasi vitamin D pasien sirosis hepatitis harus dilakukan pemeriksaan kadar 25(OH)D dalam darah. Ambang pemberian vitamin D pada sirosis meliputi (Pludowski et al., 2023) :

- a. Konsentrasi ≤ 20 ng/ml (50 nmol/L) menunjukkan kekurangan vitamin D, suatu keadaan yang harus segera diobati secara medis dengan penggunaan dosis terapeutik.
- b. Konsentrasi > 20 ng/ml (50 nmol/L) < 30 ng/ml (75 nmol/L) mencerminkan status vitamin D suboptimal yang memerlukan peningkatan dosis sedang.
- c. Konsentrasi ≥ 30 ng/ml (75 nmol/L) hingga 50 ng/ml (125 nmol/L) mencerminkan status vitamin D yang cukup hingga optimal.
- d. Konsentrasi > 50 ng/ml (125 nmol/L) hingga 100 ng/ml (250 nmol/L) menunjukkan pasokan vitamin D yang tinggi.
- e. Konsentrasi yang lebih tinggi dari 100 ng/ml (250 nmol/L) mencerminkan peningkatan risiko keracunan dan perlunya pengurangan/penghentian suplementasi atau pengobatan sampai memperoleh target konsentrasi 25(OH)D. (Pludowski et al., 2023)

Penelitian yang dilakukan di Nigeria menunjukkan kadar vitamin D pada pasien sirosis hepatitis *child pugh* A 38 ng/mL, *child pugh* B 30 ng/mL, dan *child pugh* C 17 ng/mL. Beberapa aplikasi klinis level 25(OH)D telah disarankan, termasuk penggunaannya sebagai penanda fibrosis hati non-invasif pada hepatitis C kronis, sebagai faktor prediksi prognostik untuk mortalitas dan infeksi pada pasien dengan sirosis hati dan sebagai penanda hasil yang tidak baik dan stadium penyakit lanjut pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler (Tseng & Wang, 2024). Pentingnya pemantauan vitamin D pada semua populasi sirosis, terutama mereka dengan sirosis hati alkoholik, dan mengomentari tentang kemanjuran pengobatan pada penyakit tulang terkait insufisiensi hati (Tadokoro et al., 2023). Tentang kemungkinan manfaat ekstraskeletal (fungsi otot, risiko kanker, dan gangguan imun) dan tentang kemungkinan manfaat suplementasi vitamin D dosis lebih tinggi dari standar untuk pengisian ulang (Markotić et al., 2022). Skrining vitamin D pada pasien HCV sangat penting (Asghari et al., 2022; Saeki et al., 2023). Pasien dengan karsinoma hepatoseluler dan suplementasi vitamin D, kadar serum 25(OH)D rata-rata tidak berbeda secara signifikan dari mereka yang tidak menerima suplementasi (Janoušek et al., 2022).

Manfaat yang mungkin dari substitusi vitamin D, sebagai tindakan pencegahan untuk perkembangan fibrosis hati pada pasien dengan hepatitis C kronis, juga telah disarankan. Suplementasi vitamin D untuk semua pasien dengan penyakit hati kronis terlepas dari adanya penyakit tulang (Giustina

et al., 2022). Sebuah meta-analisis baru-baru ini menyarankan batas 30 ng/mL sebagai ambang batas yang tepat untuk mencegah fibrosis dan kegagalan pengobatan pada pasien dengan hepatitis C kronis. Studi lain menyarankan suplementasi vitamin D sebagai strategi pencegahan, pengobatan dini, terhadap fibrosis dalam kelompok pasien yang terinfeksi HCV (Charoenngam & Holick, 2020). Pemantauan berkala 25(OH)D pada pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis, dan terapi substitusi pada pasien dengan kadar <30 ng/mL, yang mencakup pemberian 5000 IU vitamin D3 setiap hari atau 50000 IU vitamin D2 atau D3 setiap minggu selama 3 bulan, diikuti dengan 1000 IU/hari tanpa batas (Aller de la Fuente, 2022; Cao et al., 2020).

Pedoman Praktik Klinis Endocrine Society (ESCPG) merekomendasikan skrining untuk defisiensi vitamin D (nilai ambang <20 ng/mL) pada individu yang berisiko tinggi mengalami defisiensi, termasuk mereka yang mengalami gagal hati, dan merekomendasikan suplementasi vitamin D pada kasus defisiensi (Argano et al., 2023). ESCPG menyarankan bahwa kebutuhan vitamin D mungkin lebih besar pada pasien yang sakit dibandingkan pada individu yang sehat. Bahwa kadar vitamin D serum di atas 30 ng/mL mungkin memiliki manfaat tambahan dalam mengurangi risiko berbagai kondisi penyakit (Calmet et al., 2019). Mereka merekomendasikan agar semua orang dewasa yang mengalami defisiensi vitamin D diobati dengan 50.000 IU vitamin D2 atau vitamin D3 seminggu sekali selama 8 minggu atau setara dengan 6.000 IU vitamin D2 atau vitamin D3 setiap hari untuk mencapai kadar serum 25(OH)D di atas 30 ng/mL, diikuti dengan terapi pemeliharaan 1.500–2.000 IU/hari. Rekomendasi diet harian minimal untuk asupan vitamin D bagi pasien yang berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D, tergantung pada kelompok usia mereka (Ebrahimpour-Koujan et al., 2024). Cakupan indikasi pemeriksaan yang dianjurkan terbatas pada gagal hati dan tidak mencakup seluruh spektrum penyakit hati (Llibre-Nieto et al., 2021).

Asosiasi studi hati internasional (EASL dan AASLD) merekomendasikan substitusi vitamin yang larut dalam lemak untuk penanganan semua pasien dengan penyakit hati kolestatik (Calmet et al., 2019). Rekomendasi ini sebagian besar berfokus pada pencegahan osteoporosis (Saeki et al., 2023). EASL dan AASLD mengusulkan penilaian klinis risiko osteoporosis untuk semua pasien kolestatik dan menekankan pentingnya mengidentifikasi faktor risiko reversibel dan menerapkan perubahan gaya hidup yang tepat (Janoušek et al., 2022). Risiko osteoporosis meningkat pada penyakit dekompensasi dan pada tingkat kolestasis tinggi dan disarankan setidaknya interval skrining tahunan setelah diagnosis. Akhirnya, direkomendasikan bahwa suplementasi kalsium dan vitamin D harus dipertimbangkan pada semua pasien penyakit kolestatik (Bilezikian et al., 2021). Dosis vitamin D (yang didefinisikan sebagai kadar 25-hidroksivitamin D <20 ng/mL), asupan vitamin D sebanyak 50.000 IU setiap minggu selama 8 hingga 12 minggu dianjurkan, dengan target kadar 25-hidroksivitamin D minimal 30 ng/mL (Calmet et al., 2019).

SIMPULAN

Vitamin D adalah hormon sekosteroid yang dikenal karena perannya dalam kesehatan tulang dan metabolisme kalsium. Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko dan perkembangan berbagai penyakit kronis, termasuk sirosis hati. Mekanisme yang menyebabkan sirosis hati dapat terjadi defisiensi vitamin D meliputi gangguan sintesis dan metabolisme hati, malabsorpsi karena gangguan sintesis asam empedu, dan penurunan paparan sinar matahari. Defisiensi vitamin D dapat memperburuk sirosis hati melalui disregulasi respons imun, peningkatan resistensi insulin dan disfungsi metabolik yang berhubungan dengan perkembangan steatosis hati, fibrosis dan gangguan regenerasi hati.

Delapan puluh delapan persen dari 25(OH)D terikat pada DBP, sebuah protein yang disintesis oleh hati dan anggota dari keluarga gen albumin, homolog dengan albumin dan α -fetoprotein. 25(OH)D diangkut ke ginjal di mana ia kembali dihidroksilasi secara enzimatis untuk membentuk 1,25(OH)D3 atau kalsitriol, bentuk aktif dari vitamin D3. Mekanisme kerja diawali dengan 1,25(OH)2D, kemudian mengaktifkan VDR. VDR kemudian membentuk heterodimer dengan reseptor retinoid X sebagai faktor transkripsi dan mengikat elemen respons vitamin D di wilayah promotor gen target. VDR mengatur ekspresi lebih dari 200 gen dan, dengan demikian, mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, imunomodulasi dan angiogenesis.

Komplikasi Defisien vitamin D pada Sirosis Hepatis dapat menimbulkan kejadian osteomalasia, osteporosis, PBS, dan ensefalopati hepatikum. Implementasi untuk pemberian vitamin D direkomendasikan pada kadar vitamin D < 20. Rekomendasi diet harian minimal untuk asupan vitamin

D bagi pasien yang berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D, tergantung pada kelompok usia mereka. Cakupan indikasi pemeriksaan yang dianjurkan terbatas pada gagal hati dan tidak mencakup seluruh spektrum penyakit hati. Pemantauan berkala 25(OH)D pada pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis, dan terapi substitusi pada pasien dengan kadar <30 ng/mL, yang mencakup pemberian 5000 IU vitamin D3 setiap hari atau 50000 IU vitamin D2 atau D3 setiap minggu selama 3 bulan, diikuti dengan 1000 IU/hari tanpa batas

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Sebelas Maret Surakarta atas dukungan yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian ini karena penelitian ini merupakan bagian dari kegiatan penelitian Universitas Sebelas Maret Surakarta.

REFERENSI

- Action, Q. A. (2012). *Liver Diseases: Advances in Research and Treatment* (2011th ed). Scholarly Editions.
- Akash, M. S. H., & Rehman, K. (2022). *Biochemistry of Drug Metabolizing Enzymes: Trends and challenges*. ELSEVIER ACADEMIC PRESS.
- Aller de la Fuente, R. (2022). Nutrition and Chronic Liver Disease. *Clinical Drug Investigation*, 42(Suppl 1), 55–61. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01141-x>
- Argano, C., Mirarchi, L., Amodeo, S., Orlando, V., Torres, A., & Corrao, S. (2023). The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15485. <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>
- Asghari, A., Jafari, F., Jameshorani, M., Chiti, H., Naseri, M., Ghafourirankouhi, A., Kooshkaki, O., Abdshah, A., & Parsamanesh, N. (2022). Vitamin D role in hepatitis B: Focus on immune system and genetics mechanism. *Heliyon*, 8(11), e11569. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11569>
- Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*, 12(11), 3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>
- Bilezikian, J. P., Formenti, A. M., Adler, R. A., Binkley, N., Bouillon, R., Lazaretti-Castro, M., Marcocci, C., Napoli, N., Rizzoli, R., & Giustina, A. (2021). Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 22(4), 1201–1218. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09693-7>
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Bjelakovic, M., & Gluud, C. (2015). Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011564>
- Bouillon, R., Antonio, L., & Olarte, O. R. (2022). Calcifediol (25OH Vitamin D3) Deficiency: A Risk Factor from Early to Old Age. *Nutrients*, 14(6), 1168. <https://doi.org/10.3390/nu14061168>
- Calmet, F., Martin, P., & Pearlman, M. (2019). Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*, 15(5), 248–254.
- Cao, Y., Shu, X.-B., Yao, Z., Ji, G., & Zhang, L. (2020). Is vitamin D receptor a druggable target for non-alcoholic steatohepatitis? *World Journal of Gastroenterology*, 26(38), 5812–5821. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5812>
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- Ebrahimpour-Koujan, S., Sohrabpour, A. A., Giovannucci, E., Vatannejad, A., & Esmailzadeh, A. (2024). Effects of vitamin D supplementation on liver fibrogenic factors, vitamin D receptor and liver fibrogenic microRNAs in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) patients: An exploratory randomized clinical trial. *Nutrition Journal*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12937-024-00911-x>
- Giustina, A., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., Ebeling, P. R., Lazaretti-Castro, M., Lips, P., Marcocci, C., & Bilezikian, J. P. (2022). Vitamin D in the older population: A consensus statement. *Endocrine*, 79(1), 31–44. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03208-3>

- Grover, I., Singh, N., Gunjan, D., Benjamin, J., Ramakrishnan, L., Pandey, R. M., Sati, H. C., & Saraya, A. (2023). Vitamin D status & bone health in patients with liver cirrhosis. *The Indian Journal of Medical Research*, 158(3), 284–291. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1144_20
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2018). In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e (1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190788497
- Janoušek, J., Pilařová, V., Macáková, K., Nomura, A., Veiga-Matos, J., Silva, D. D. D., Remião, F., Saso, L., Malá-Ládová, K., Malý, J., Nováková, L., & Mladěnka, P. (2022). Vitamin D: Sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 59(8), 517–554. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>
- Juanola, A., Pose, E., & Ginès, P. (2024). Cirrosis hepática: Enfermedad antigua, reto nuevo. *Medicina Clínica*, S0025775324007048. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.11.002>
- Llibre-Nieto, G., Lira, A., Vergara, M., Solé, C., Casas, M., Puig-Diví, V., Solé, G., Humanes, A., Grau, L., Barradas, J. M., Miquel, M., & Sánchez-Delgado, J. (2021). Micronutrient Deficiencies in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Nutrients*, 13(4), 1249. <https://doi.org/10.3390/nu13041249>
- Markotić, A., Kelava, T., Markotić, H., Silovski, H., & Mrzljak, A. (2022). Vitamin D in liver cancer: Novel insights and future perspectives. *Croatian Medical Journal*, 63(2), 187–196. <https://doi.org/10.3325/cmj.2022.63.187>
- Pludowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Sieroszewski, P., Peregud-Pogorzelski, J., Lauterbach, R., Targowski, T., Lewiński, A., Spaczyński, R., Wielgoś, M., Pinkas, J., Jackowska, T., Helwich, E., Mazur, A., Ruchała, M., Zygmunt, A., Szalecki, M., ... Misiorowski, W. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*, 15(3), 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>
- Ravaioli, F., Pivetti, A., Di Marco, L., Chrysanthi, C., Frassanito, G., Pambianco, M., Sicuro, C., Gualandi, N., Guasconi, T., Pecchini, M., & Colecchia, A. (2022a). Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9016. <https://doi.org/10.3390/ijms23169016>
- Ravaioli, F., Pivetti, A., Di Marco, L., Chrysanthi, C., Frassanito, G., Pambianco, M., Sicuro, C., Gualandi, N., Guasconi, T., Pecchini, M., & Colecchia, A. (2022b). Role of Vitamin D in Liver Disease and Complications of Advanced Chronic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9016. <https://doi.org/10.3390/ijms23169016>
- Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4), 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- Saeian, K., & Shaker, R. (2017). *Liver disorders: A point of care clinical guide*. Springer.
- Saeki, C., Kanai, T., Ueda, K., Nakano, M., Oikawa, T., Torisu, Y., Saruta, M., & Tsubota, A. (2023). Prognostic significance of sarcopenia and severe vitamin D deficiency in patients with cirrhosis. *JGH Open: An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7(5), 351–357. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12900>
- Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An Update on Vitamin D Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6573. <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- Tadokoro, T., Morishita, A., Himoto, T., & Masaki, T. (2023). Nutritional Support for Alcoholic Liver Disease. *Nutrients*, 15(6), 1360. <https://doi.org/10.3390/nu15061360>
- Tseng, Y.-T., & Wang, C.-H. (2024). Association of vitamin D deficiency with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *Journal of Clinical Oncology*, 42(23_suppl), 77–77. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.77
- Zhang, Z., Wu, L., Wang, G., & Hu, P. (2021). Effect of vitamin D deficiency on spontaneous peritonitis in cirrhosis: A meta-analysis. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 16(1), 10–14. <https://doi.org/10.5114/pg.2020.101632>