

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Defisiensi vitamin D telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia saat ini. Prevalensi defisiensi vitamin D pada perempuan usia subur di Indonesia dilaporkan salah satu penelitian oleh (Herlambang *et al.*, 2021) sebesar 52%. Defisiensi vitamin D sering dikaitkan dengan SOPK. Status vitamin D berhubungan dengan kemampuan reproduksi, perubahan metabolisme, dan kesehatan mental pasien SOPK. Kadar vitamin D berkorelasi negatif dengan kadar androgen serum (Mu *et al.*, 2021). Wang *et al.* (2020) melakukan sebuah studi *cross-sectional* di China, dan mendapatkan konsentrasi serum 25(OH)D (Vitamin D) secara signifikan lebih rendah pada perempuan dengan SOPK dibandingkan kontrol dan tingkat prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D secara signifikan lebih tinggi pada perempuan dengan SOPK dibandingkan kontrol. Namun hasil berbeda dilaporkan oleh beberapa peneliti. Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Moini *et al.* (2015) di Iran menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kadar vitamin D antara pasien SOPK dan perempuan kontrol yang sehat. Sebuah studi kohort prospektif di Finlandia juga menemukan kadar vitamin D yang mirip antara perempuan dengan SOPK dan tanpa SOPK, namun nilai rata-rata kadar vitamin D pada pasien SOPK lebih tinggi dibandingkan kontrol (Lumme *et al.*, 2019).

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) atau *polycystic ovary syndrome* (PCOS) merupakan gangguan endokrin heterogen dengan gambaran utama kista ovarium, anovulasi, dan variasi endokrin yang mempengaruhi kehidupan seorang perempuan. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat sekitar lebih dari 116 juta (3,4%) perempuan mengalami SOPK di seluruh dunia (Bulsara *et al.*, 2021). Prevalensi SOPK di Indonesia tidak diketahui, namun pada penelitian yang dilakukan oleh Sumapraja dkk didapatkan frekuensi tertinggi pada rentang usia 26-30 tahun, yaitu sebesar 45,7% (POGI, 2016).

Berdasarkan kriteria SOPK saat ini, sekitar 4–6% perempuan masa reproduksi menderita SOPK dan pada populasi perempuan infertilitas dengan kausa anovulasi didapatkan 75% disebabkan SOPK. Santoso (2014) melakukan penelitian di Surabaya mendapatkan prevalensi SOPK pada perempuan usia reproduksi sebesar 4,5%. Berdasarkan beberapa laporan di jurnal terakhir menunjukkan kecenderungan prevalensi SOPK yang meningkat, bahkan dalam beberapa jurnal dilaporkan prevalensi mencapai SOPK 8-10%. Hal ini karena peran resistensi insulin munculnya SOPK, dan meningkatnya resistensi insulin disebabkan masyarakat dengan diet tinggi kalori namun dengan *sedentary*



*in vitro* menunjukkan bahwa gen AMH diregulasi oleh vitamin D dan bahwa gen reseptor vitamin D berhubungan dengan peningkatan kadar androgen pada pasien SOPK. Kadar AMH pada perempuan SOPK ditemukan 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol.

kali lebih tinggi daripada perempuan normal. Beberapa laporan menunjukkan hubungan antara AMH dan vitamin D dan dampak suplementasi vitamin D pada kadar AMH. Hal ini mendukung gagasan bahwa vitamin D dapat mempengaruhi kadar AMH pada SOPK (Szafarowska *et al.*, 2019). Sebuah penelitian *case-control* yang dilakukan di India pada perempuan dengan defisiensi vitamin D tanpa SOPK menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar AMH antara perempuan infertil dengan perempuan fertil, dan keduanya memiliki kadar AMH yang normal (Lata *et al.*, 2017).

Perempuan dengan SOPK mempunyai kadar AMH yang tinggi. Hal ini berkaitan dengan salah satu patogenesis SOPK, yaitu hiperandrogenisme. Hiperandrogenisme menyebabkan kelainan maturasi folikel, dimana folikel yang tumbuh tidak dapat berkembang menjadi folikel dominan. Hiperandrogenisme juga merangsang pertumbuhan folikel preantral dan antral dalam ovarium, menghasilkan peningkatan AMH. AMH menghambat folikel primordial keluar dari kumpulan oosit dan dapat menekan aksi hormon perangsang folikel (FSH) sehingga menyebabkan gangguan ovulasi (Rudnicka *et al.*, 2021). Efek hambatan transisi folikel primordial pada diferensiasi sel granulosa tersebut dimediasi oleh reseptor tipe II yang sangat spesifik, yaitu AMHR-II. Oleh karena itu, tingginya kadar AMH dapat menekan pematangan folikel. Vitamin D mempunyai peran untuk menghambat AMHR-II (Bednarska-Czerwinska *et al.*, 2019).

Penelitian observasional yang ada saat ini menunjukkan kemungkinan adanya hubungan antara status vitamin D dengan gangguan metabolisme pada SOPK, tetapi masih sulit untuk menarik kesimpulan yang pasti dalam hubungan sebab akibat karena temuan yang tidak konsisten dari berbagai penelitian. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan peran vitamin D pada patogenesis terjadinya SOPK. Namun, penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kegemukan dan obesitas ditandai dengan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi dibandingkan status gizi normal. Obesitas dinyatakan sebagai penyebab rendahnya kadar vitamin D serum. Hal ini karena vitamin D larut dalam lemak, disimpan di jaringan adiposa, sehingga jumlahnya lebih sedikit dalam sirkulasi. Obesitas juga dapat menekan enzim hati 25-hidroksilasi vitamin D menjadi 25-OHD, sehingga mengurangi bioaktivitas (Tobias *et al.*, 2023). Sementara itu, Indeks Massa Tubuh (IMT) yang lebih tinggi juga dapat menyebabkan SOPK. Jaringan adiposa yang berlebihan di sekitar perut karena obesitas memicu ketidakstabilan metabolik dan endokrin sehingga menyebabkan SOPK. Karena peningkatan produksi androgen di jaringan adiposa, terjadi peningkatan konsentrasi testosteron dalam tubuh, yang menyebabkan hiperandrogenemia terkait obesitas. Umpan balik negatif dari



t oleh peningkatan kadar androgen dalam tubuh, peningkatan on bebas di dalam sel menyebabkan kadar globulin pengikat ) berkurang yang pada akhirnya mengakibatkan terganggunya rmal pada SOPK (Aggarwal dan Chakole, 2023). Apabila ya defisiensi vitamin D pada perempuan dengan SOPK, maka n ini bisa menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya untuk uh suplementasi vitamin D pada perempuan dengan SOPK.

Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan antara kadar vitamin D dengan kejadian sindrom ovarium polikistik.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan kadar vitamin D terhadap kejadian sindrom ovarium polikistik (SOPK)?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui hubungan kadar vitamin D terhadap kejadian sindrom ovarium polikistik (SOPK).

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui kadar vitamin D pada perempuan dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK).
2. Mengetahui kadar vitamin D pada perempuan tanpa sindrom ovarium polikistik (SOPK).
3. Membandingkan kadar vitamin D pada perempuan dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) dengan tanpa sindrom ovarium polikistik.
4. Menganalisa hubungan kadar vitamin D antara perempuan dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) dengan tanpa sindrom ovarium polikistik.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bidang Akademik**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh vitamin D terhadap patogenesis sindrom ovarium polikistik (SOPK).
2. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran vitamin D dalam patogenesis sindrom ovarium polikistik (SOPK).

### **1.4.2 Manfaat Bidang Pelayanan Masyarakat**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu bahan dalam pengambilan keputusan yang berkaitan dengan manfaat vitamin D dalam dan penanganan sindrom ovarium polikistik (SOPK).  
diharapkan dapat menjadi pertimbangan pemberian terapi vitamin D dalam penanganan sindrom ovarium polikistik



## 1.5 Tinjauan Pustaka

### 1.5.1 Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

#### 1.5.1.1 Definisi SOPK

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) atau *polycystic ovary syndrome* (PCOS) adalah suatu sindrom atau kumpulan gejala yang diakibatkan oleh gangguan sistem endokrin dan bukan suatu penyakit endokrin spesifik. SOPK merupakan kelainan endokrin yang sering terjadi pada perempuan pada masa reproduksi (Speroff, 2020).

SOPK digambarkan dengan adanya anovulasi kronik, haid yang tidak teratur, hiperandrogenisme yang dapat disertai dengan hirsutisme, jerawat, seborrhea, dan obesitas, serta adanya ovarium polikistik. *European Society for Human Reproduction and Embryology* dan *American Society for Reproductive Medicine*, yang dikenal dengan konsensus ESHRE/ASRM Rotterdam mendefinisikan SOPK apabila ditemukan 2 dari 3 kriteria berikut disertai ketiadaan dari etiologi lain seperti sindrom cushing, *androgen producing tumors*, dan hiperplasia adrenal kongenital (Homburg, 2008; Rasquin, Anastasopoulou dan Mayrin, 2022):

- a. Oligo/anovulasi
- b. Gejala hiperandrogen baik secara klinik maupun biokimia
- c. Adanya gambaran morfologi ovarium yang polikistik dengan USG (12 atau lebih folikel-folikel dengan ukuran diameter antara 2-9 mm dan/atau peningkatan volume ovarium >10 ml).

#### 1.5.1.2 Epidemiologi SOPK

Sindrom ovarium polikistik merupakan kelainan endokrin dan metabolik yang paling umum dilaporkan pada perempuan usia reproduksi. Prevalensi sindrom ovarium polikistik umumnya diperkirakan antara 3% - 10%, tetapi tidak diketahui secara luas untuk subpopulasi tertentu berdasarkan lokasi geografis, ras, dan etnis. Prevalensi SOPK pada studi potong lintang berbasis komunitas pada lebih dari 3000 perempuan di Asia ditemukan sebanyak 6,3%. Tingkat variabilitas dan inkonsistensi yang tinggi antara kriteria diagnostik yang berbeda menimbulkan tantangan saat menentukan prevalensi sindrom ini. Terdapat persentase besar populasi yang tidak terdiagnosis bahkan setelah mengunjungi banyak penyedia layanan kesehatan (Wolf *et al.*, 2018).

Ovarium polikistik dapat ditemukan dalam 20% populasi perempuan, namun kondisi ini tidak harus menimbulkan gejala klinik seperti SOPK, akan tetapi dalam perjalanan akan menimbulkan gejala klinik bila diprovokasi oleh kenaikan berat badan. Diperkirakan bahwa 50-75% perempuan menyadari bahwa mereka mengidap sindrom ini (Homburg, 2008).

Belum ada data resmi yang menunjukkan jumlah penderita sindrom ovarium polikistik karena tidak adanya kejelasan dalam pelaporan dan diagnosis. Namun, sebagai gambaran di RS Dharmais ditemukan kira-



kira 30 penderita setiap tahunnya. (Saftarina, Nur dan Putri, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sumapraja dkk (2011) di Indonesia didapatkan frekuensi tertinggi pada rentang usia 26-30 tahun, yaitu sebesar 45.7%. Alasan yang paling sering menjadi penyebab pasien dengan sindrom ini datang ke dokter ialah adanya gangguan pada siklus menstruasi (85-90% dengan oligomenorea dan 30-40% dengan amenorea sekunder), infertilitas (90%–95%), serta kelainan lainnya seperti hirsutisme (70%) dan akne (15-30%). Berdasarkan hasil penelitian Sumapraja, terdapat sebanyak 44.8% pasien SOPK yang memiliki fenotip gangguan ovulasi dan ovarium polikistik (POGI, 2016).

### 1.5.1.3 Etiologi SOPK

Etiologi dari SOPK masih belum diketahui secara pasti sampai saat ini. Faktor risiko yang berkontribusi terhadap perkembangan dari SOPK antara lain genetik, neuroendokrin, gaya hidup/ lingkungan, dan obesitas. (Bulsara, 2021). SOPK sering dikaitkan dengan resistensi insulin, disfungsi sel  $\beta$  pankreas, dan obesitas. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang terjadi berperan menyebabkan hiperandrogenisme dan disfungsi ovulasi (Hayes *et al.*, 2015).

Dasar genetik baik multifaktorial maupun poligenik dicurigai sebagai penyebab SOPK. Sindrom ini ditemukan dalam keluarga dan rerata prevalensi dalam *first-degree relative* adalah 5 sampai 6 kali lebih tinggi dari pada populasi secara umum. Kebanyakan kasus ditransmisikan secara genetik. Faktor lingkungan juga dapat terlibat pada SOPK yakni adanya paparan terhadap androgen yang berlebihan pada saat tertentu dalam masa fertil. Sumber dari kelebihan androgen *in utero* masih belum diketahui (Homburg, 2008).

### 1.5.1.4 Patogenesis SOPK

Ovarium polikistik berkembang ketika keadaan anovulasi kronis menetap untuk waktu yang cukup lama. Terdapat banyak penyebab anovulasi, sehingga banyak penyebab ovarium polikistik. Lingkungan endokrin yang mempengaruhi keadaan anovulasi kronis dapat diakibatkan oleh berbagai penyebab. Varian genetik dan faktor lingkungan saling berinteraksi dan berkontribusi pada patofisiologi SOPK. Empat kelainan utama yang terlibat dalam patofisiologi dari SOPK (Homburg, 2008; Speroff, 2020):

#### 1. Resistensi Insulin



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Sindrom metabolik, yang merupakan gabungan dari kondisi seperti resistensi insulin, obesitas sentral, hipertensi, dan dislipidemia. Beberapa teori mendukung teori bahwa hiperinsulinemia disertai resistensi insulin merupakan faktor primer yang menyebabkan hiperandrogenisme. Terdapat juga bukti unik pada perempuan dengan SOPK yakni pada post-reseptor yang terlibat pada transport glukosa. Resistensi insulin secara bermakna dikaitkan dengan obesitas dan merupakan faktor utama dalam patogenesis

anovulasi dan hiperandrogenisme. Kelainan fungsi dari sel beta pankreas juga ditemukan pada SOPK. Hiperinsulinemia dan resistensi insulin terjadi pada lebih kurang 80% perempuan dengan SOPK dan obesitas sentral, dan juga pada lebih kurang 30-40% perempuan dengan SOPK yang berbadan kurus (Homburg, 2008).

## 2. Morfologi ovarium yang abnormal

Folikel pre-antral dan *small* antral pada SOPK terdapat 6 – 8 kali lebih banyak dibandingkan dengan ovarium normal. Folikel ini tertahan pertumbuhannya pada ukuran 2-9 mm, mempunyai rerata atresia yang lambat dan sensitif terhadap FSH eksogen. Hampir selalu terdapat pembesaran volume stroma yang menyebabkan volume total dari ovarium > 10 ml (Homburg, 2008).

Penyebab kelainan dari morfologi ini diduga disebabkan oleh adanya androgen yang berlebihan. Androgen merangsang pertumbuhan folikel primer sampai dengan stadium folikel pre-antral dan *small* antral, dan proses ini dipercepat dengan adanya androgen yang berlebihan dibandingkan dengan ovarium yang normal. Faktor lain yang ditemukan pada SOPK yang ikut berpengaruh pada morfologi ovarium adalah kelebihan beberapa faktor yang menghambat kerja dari FSH endogen (seperti follistatin, *epidermal growth factor*, dan lain-lain), kelebihan *factor anti-apoptotic* (BCL-2) yang dapat memperlambat *turnover* dari folikel yang terhambat ini. Kombinasi dari faktor-faktor tersebut yang menyebabkan morfologi ovarium yang karakteristik pada ovarium polikistik (Homburg, 2008).

## 3. Produksi androgen ovarium yang berlebih

Testosteron adalah bentuk utama androgen. Dalam keadaan normal, ovarium dan kelenjar adrenal berkontribusi sama terhadap produksi testosteron. Sekitar setengah dari testosteron berasal dari sekresi testosteron langsung oleh ovarium dan kelenjar adrenal, sedangkan setengahnya diproduksi oleh konversi perifer androstenedion yang bersirkulasi. Sekitar setengah dari testosteron muncul dari metabolisme perifer dari prekursor yang disekresikan di hati, kulit, dan lemak (Rosenfield dan Ehrmann, 2016).

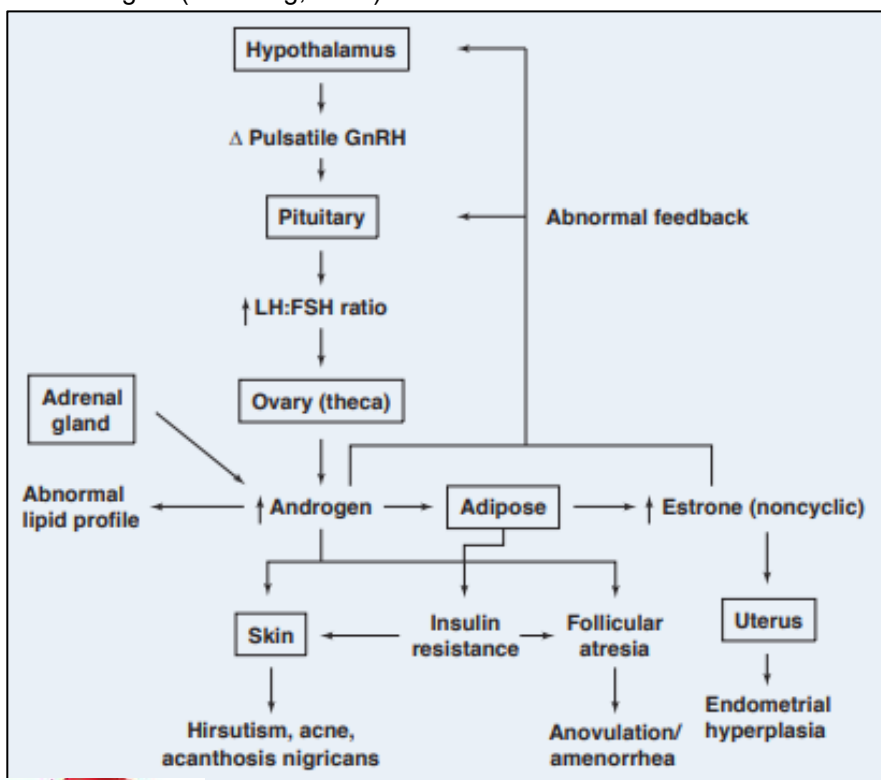
Produksi harian rata-rata dari androgen dan estrogen meningkat pada perempuan dengan SOPK, yang tercermin dari peningkatan konsentrasi serum testosteron, androstenedion, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17a-hydroxyprogesterone (17-OHP), dan estrone. Hasil pengobatan dengan agonis GnRH (bertujuan untuk mengurangi produksi steroid ovarium yang bergantung pada gonadotropin) menunjukkan bahwa peningkatan testosteron serum, androstenedion, dan estrone berasal dari ovarium dan bergantung pada LH, sedangkan pada DHEA-S berasal dari adrenal. Konsentrasi estron serum sedikit meningkat karena konversi perifer dari peningkatan jumlah androstenedion (Rosenfield dan Ehrmann, 2016).



Perubahan biokimia atau klinis dari hiperandrogenisme merupakan elemen penting dari SOPK. Produksi androgen ovarium yang berlebih adalah penyebab utama dari SOPK. Hampir semua mekanisme enzimatik pada SOPK yang merangsang produksi androgen meningkat. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa androgen menyebabkan SOPK dengan menginduksi hiperinsulinemia. Peningkatan insulin atau LH atau kombinasi keduanya akan meningkatkan produksi androgen (Homburg, 2008).

#### 4. Peningkatan kadar serum LH

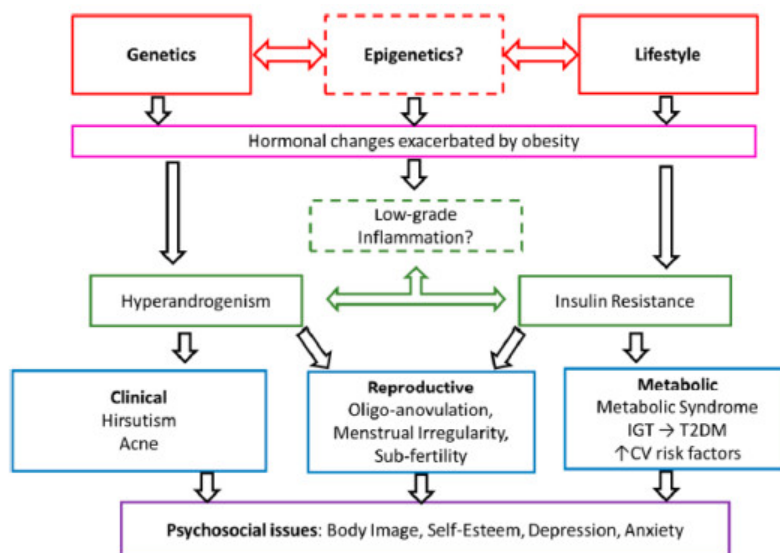
Peningkatan kadar serum LH dapat dideteksi dalam sampel darah pada satu kali pemeriksaan ditemukan pada lebih kurang 40-50% perempuan dengan SOPK. Tingginya kadar LH lebih banyak dijumpai pada perempuan dengan berat badan yang kurus dibandingkan dengan yang obesitas. Meskipun kadar serum FSH normal, tetapi didapatkan penghambatan intrinsik pada kerja FSH. Pada perempuan dengan SOPK kadar prolaktin juga sedikit meningkat (Homburg, 2008).



sis SOPK  
al. (2020)

### 1.5.1.5 Faktor risiko SOPK

Faktor risiko atau predisposisi SOPK meliputi genetika, neuroendokrin, gaya hidup/ lingkungan, dan obesitas yang berkontribusi terhadap perkembangan sindrom polikistik. Beberapa perempuan memiliki risiko lebih tinggi terkena SOPK karena gen dominan. Beberapa data tentang asosiasi *genome-wide* mengungkapkan lokus dan alel spesifik yang memainkan peran utama dalam identifikasi fenotipe SOPK. Faktor lingkungan termasuk latihan fisik, gaya hidup, dan makanan dapat sangat bervariasi menurut populasi. Faktor lingkungan juga termasuk bahan kimia pengganggu endokrin dan glikotoksin yang dapat menyebabkan varian genetik dan gangguan jalur metabolisme dan reproduksi, yang dapat mengembangkan fenotipe SOPK dan komplikasi terkait. Paparan androgen dapat mengganggu frekuensi pulsasi GnRH yang mempengaruhi proporsi LH:FSH dan menyebabkan gangguan pertumbuhan folikel dan displasia (Bulsara *et al.*, 2021).



Gambar 2. Faktor Risiko SOPK

Sumber: Hiam *et al.* (2019)

Penelitian lain melaporkan bahwa perempuan dari kelas sosial ekonomi atas memiliki kasus SOPK lebih banyak secara signifikan dibandingkan dengan kelas bawah. Hal ini disebabkan oleh perbedaan gaya hidup, kebiasaan makan, dan lain-lain. Selain itu, dilaporkan juga bahwa perempuan yang kurang aktivitas fisik didapatkan SOPK lebih banyak dibandingkan dengan mereka yang berolahraga



1 karena itu, signifikansi kurangnya aktivitas fisik dalam K ditemukan. Hal ini disebabkan oleh efek positif olahraga ehatan dan terkait dengan pengendalian penambahan berat 5% perempuan dengan siklus menstruasi yang tidak teratur SOPK. Imaturitas sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium pada menyebabkan anovulasi karena produksi FSH dan LH yang anovulasi tidak teratur. Anovulasi dapat menetap dan

berlanjut sebagai anovulasi kronis. Hiperestrogenisme yang dihasilkan, menyebabkan hiperandrogenisme, bermanifestasi secara klinis sebagai menstruasi yang tidak teratur (Shinde dan Patil, 2019).

Obesitas juga menjadi faktor risiko SOPK. Hubungan antara obesitas dan SOPK semakin diperkuat oleh fakta bahwa perubahan gaya hidup dan pengendalian berat badan akan mengurangi gejala SOPK dan membantu membalikkan ketidakseimbangan hormon. Ketika rasio pinggang pinggul perempuan dihitung, ditemukan bahwa rasio pinggang pinggul di atas 0,85 menimbulkan risiko 3,59 kali lebih tinggi SOPK. Peningkatan lemak perut secara signifikan terkait dengan perkembangan resistensi insulin yang merupakan salah satu komplikasi utama SOPK (Shinde dan Patil, 2019).

#### 1.5.1.6 Manifestasi Klinis SOPK

SOPK merupakan kelainan pada remaja dan perempuan muda yang dicirikan dengan berbagai macam kondisi, antara lain hiperandrogenisme, resistensi insulin, dislipidemia, dan inflamasi (Hiam *et al.*, 2019).

##### 1. Gangguan haid

Klasifikasi Federasi Internasional Ginekologi dan Obstetri (FIGO) digunakan untuk mengkarakterisasi gangguan haid. Panjang siklus 24-38 hari dianggap normal dan lama > 38 hari dimasukkan ke dalam kelompok oligomenorea. Salah satu gambaran utama pada SOPK menurut kriteria Rotterdam adalah oligo atau anovulasi (Sachdeva *et al.*, 2019).

##### 2. Gejala hiperandrogenisme

Salah satu gambaran utama pada SOPK menurut kriteria Rotterdam adalah hiperandrogenisme. Jerawat dan hirsutisme umumnya dianggap sebagai indikator klinis utama dari kelebihan androgen. Tanda klinis lain dari kelebihan androgen termasuk seborrhea, alopecia androgenik, dan virilisasi. Virilisasi, termasuk klitoromegali, suara yang berat, peningkatan massa otot, dan penurunan ukuran payudara (Yuan *et al.*, 2016).



rsutisme dan Virilisasi  
man *et al.* (2020)



### 3. Infertilitas

Infertilitas merupakan salah satu akibat dari disfungsi ovulasi (Lorena, 2020).

### 4. Sindrom metabolik

Sindrom metabolik yang mencakup resistensi insulin umum ditemukan pada perempuan SOPK. Sindrom metabolik terjadi pada sepertiga remaja SOPK dan hampir setengah dari perempuan dengan SOPK. Sindrom metabolik merupakan hasil dari interaksi resistensi insulin dan obesitas terhadap usia. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa di antara perempuan SOPK dengan obesitas, kelainan metabolik yang berhubungan dengan resistensi insulin lebih berperan dalam mekanisme anovulasi (Rosenfield dan Ehrmann, 2016).

### 5. Obesitas

Terdapat hubungan dua arah antara obesitas dan SOPK. Keduanya memperburuk satu sama lain dalam siklus yang tidak pernah berakhir. SOPK adalah sindrom endokrin terkait obesitas yang paling umum pada perempuan. Perempuan dengan SOPK yang disertai obesitas terjadi penumpukan lemak pada tubuh secara global. Kandungan lemak tubuh yang tinggi akan meningkatkan indeks massa tubuh (IMT). Prevalensi obesitas pada perempuan SOPK dilaporkan 30-75%. Prevalensi obesitas pada kasus SOPK juga dipengaruhi oleh etnis (Sachdeva *et al.*, 2019).

Meskipun obesitas telah diketahui sebagai faktor risiko SOPK, tidak semua perempuan dengan obesitas mengalami SOPK dan tidak semua perempuan dengan SOPK mengalami obesitas. Patogenesis SOPK pada perempuan obesitas dikaitkan dengan resistensi insulin dan peran gonadotropin utama yaitu LH (Rosenfield dan Ehrmann, 2016).

Ada banyak mekanisme yang memediasi dampak penambahan berat badan dan obesitas terhadap perkembangan SOPK meliputi efek metabolik dari resistensi insulin dan efek steroidogenik dan reproduksi dari hiperinsulinemia. Produksi adipokin oleh lemak subkutan dan visceral berperan dalam fungsi metabolisme. Mayoritas perempuan SOPK (50%-90%) mengalami resistensi insulin. Testosteron menyebabkan resistensi insulin pada SOPK (Barber *et al.*, 2019). Resistensi insulin dan ketidakseimbangan steroid seks yang dapat menyebabkan peningkatan risiko ketidakaturan menstruasi dan hiperandrogenemia, mirip dengan gejala SOPK. Hiperinsulinemia dapat secara langsung menekan sekresi SHBG hati. Karena berkurangnya sekresi SHBG yang disebabkan oleh insulin, hiperandrogenemia semakin parah. Akibatnya, hiperinsulinemia

merupakan kontributor signifikan terhadap produksi androgen pada SOPK. Dengan merangsang steroidogenesis langsung pada sel teka dan sel granulosa ovarium, hiperinsulinemia menyebabkan hiperandrogenemia (Rosenberg dan Rosenberg,



### 1.5.1.7 Diagnosis SOPK

Anamnesis lengkap dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk mendiagnosis SOPK. 2 dari 3 kriteria diagnostik bergantung pada riwayat dan pemeriksaan fisik, termasuk riwayat menstruasi dan gambaran hiperandrogenisme. Sebagian besar pedoman masyarakat menetapkan diagnosis SOPK apabila memenuhi dua dari tiga kriteria: anovulasi kronis, hiperandrogenisme klinis atau biologis, dan morfologi ovarium polikistik tanpa adanya patologi lain. Gambaran klinis ini merupakan bagian dari Kriteria Rotterdam. Kriteria *National Institute of Health* juga mensyaratkan hiperandrogenisme klinis atau biokimia dan oligo atau anovulasi. Sedangkan *American Excess PCOS Society* mendiagnosis SOPK dengan adanya hiperandrogenisme dan disfungsi ovarium (Rasquin, Anastasopoulou dan Mayrin, 2022).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis SOPK

| <b>National<br/>Institutes of<br/>Health 1990<br/>(2 dari 2 kriteria)</b>                         | <b>Rotterdam 2003<br/>(2 dari 3 kriteria)</b>                                                                                           | <b>AE-PCOS<br/>Society 2006<br/>(2 dari 2 kriteria)</b>                                              | <b>NIH<br/>2012/International<br/>PCOS Guidelines<br/>2018<br/>(2 dari 3 kriteria)</b>                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenisme</li> <li>• Anovulasi kronik</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenisme</li> <li>• Oligo-dan/atau anovulasi</li> <li>• Ovarium polikistik</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperandrogenisme</li> <li>2. Disfungsi ovarium</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenisme</li> <li>• Oligo-dan/atau anovulasi</li> <li>• Ovarium polikistik</li> </ul> |

Sumber: Rasquin, Anastasopoulou dan Mayrin (2022)

Gangguan lain yang menyerupai gambaran klinis SOPK harus disingkirkan. Gangguan ini termasuk penyakit tiroid, hiperprolaktinemia, dan hiperplasia adrenal kongenital non-klasik dengan defisiensi 21-hidroksilase. Mendiagnosis SOPK pada remaja sangat menantang mengingat masalah perkembangan dalam kelompok ini. Banyak karakteristik SOPK yang umum pada pubertas normal, misalnya jerawat, menstruasi tidak teratur, dan hiperinsulinemia. Ketidakteraturan menstruasi dengan siklus anovulasi terjadi karena ketidakmatangan sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium selama 2 sampai 3 tahun pertama setelah *menarche*. Oligomenorea persisten di luar periode ini dapat memprediksi adanya ketidakteraturan menstruasi yang sedang berlangsung dan adanya kemungkinan lebih tinggi disebabkan oleh disfungsi ovarium atau adrenal yang mendasarinya (Rasquin, Anastasopoulou dan





Gambar 4. Morfologi Ovarium Polikistik  
Sumber: Hoffman *et al.* (2020)

Penilaian morfologi ovarium lebih akurat bila dilakukan dengan USG transvaginal. Ovarium polikistik sering menyerupai pola gambaran kalung (*a necklace-like pattern*) yang diakibatkan oleh peningkatan stroma. Ditemukan setidaknya 12 folikel kecil, berukuran 2 mm hingga 9 mm, di seluruh ovarium memungkinkan diagnosis ovarium polikistik. Ukuran ovarium 10 ml tetap menjadi batas ukuran normal. Kriteria Rotterdam 2003 menunjukkan SOPK dengan adanya setidaknya 12 folikel berukuran 2 mm sampai 9 mm di seluruh ovarium atau peningkatan ukuran ovarium lebih dari 10 ml. Teknologi USG telah maju dan dapat meningkatkan diagnosis SOPK. *Androgen Excess and PCOS Society* telah meninjau data saat ini dan menerbitkan pedoman terbaru untuk diagnosis SOPK, meningkatkan jumlah folikel menjadi 25. Ukuran ovarium belum dimodifikasi. Studi terbaru menunjukkan bukti bahwa mengukur hormon anti-Mullerian (AMH) dapat berguna untuk menentukan diagnosis SOPK ketika tidak tersedia USG ovarium yang akurat (Rasquin, Anastasopoulou dan Mayrin, 2022).

## 1.5.2 VITAMIN D

### 1.5.2.1 Definisi Vitamin D



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak. Vitamin D terdiri dari dua jenis, ergokalsiferol dan vitamin D3 (kholekalsiferol). Ergokalsiferol adalah steroid tanaman, sedangkan kholekalsiferol terdapat pada vitamin D tersebut memiliki struktur kimia berbeda, namun pada manusia, vitamin D diperoleh dari makanan atau disintesis melalui produksi setelah kulit terpapar sinar ultraviolet B (UVB), sehingga dipengaruhi oleh garis khatulistiwa, musim, penggunaan tabir surya, dan lokasi (Rasquin, Anastasopoulou dan Mayrin, 2022).

### 1.5.2.2 Manfaat Vitamin D

Beberapa manfaat vitamin D dijelaskan sebagai berikut:

#### 1. Homeostasis Kalsium dan Mineralisasi Tulang

Vitamin D merupakan hormon steroid yang berhubungan dengan metabolisme kalsium dan struktur tulang (Mu *et al.*, 2021). Telah lama diketahui bahwa vitamin D memiliki peran klasik dalam mineralisasi tulang dan homeostasis kalsium. Vitamin D meningkatkan penyerapan kalsium di usus halus dan menstimulasi diferensiasi osteoklas dan reabsorpsi kalsium tulang. Vitamin D juga meningkatkan mineralisasi matriks kolagen dalam tulang. Kadar vitamin D dibawah optimal dapat menimbulkan berbagai kelainan pada tulang seperti osteoporosis dan rakitis (Aranow, 2011).

Hormon aktif memberikan efeknya pada jaringan dengan mengikat reseptor vitamin D (VDR). Banyak jaringan selain tulang dan usus mengekspresikan VDR termasuk sel-sel di sumsum tulang, otak, usus besar, payudara, sel-sel ganas, dan sel-sel imunitas (Aranow, 2011).

#### 2. Respon Imun

Selain untuk metabolisme tulang, vitamin D memiliki banyak peran dalam tubuh, termasuk modulasi pertumbuhan sel, fungsi neuromuskular, dan respon imun. Berbagai studi terkini memfokuskan peran vitamin D dalam sistem imun (Schwalfenberg, 2011). Beberapa peran vitamin D yang baru-baru ini ditemukan termasuk efek proliferasi dan diferensiasi sel serta efek imunologis yang menghasilkan kemampuan untuk mempertahankan toleransi dan meningkatkan kekebalan protektif. Beberapa penelitian menunjukkan peran penting vitamin D sebagai imunomodulator dan data yang kuat menunjukkan peran  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (kalsitriol) dalam meningkatkan kemampuan sistem kekebalan bawaan (*innate*) untuk melawan patogen. Efek menguntungkan vitamin D pada kekebalan protektif sebagian disebabkan oleh efeknya pada sistem kekebalan bawaan (Aranow, 2011).

#### 3. Perkembangan Folikel Ovarium

Vitamin D juga memiliki peran dalam fisiologi reproduksi termasuk perkembangan folikel ovarium, luteinisasi melalui perubahan sinyal *anti-mullerian hormone* (AMH), sensitivitas *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), dan produksi progesteron di dalam sel granulosa manusia (Lin dan Wu, 2015).



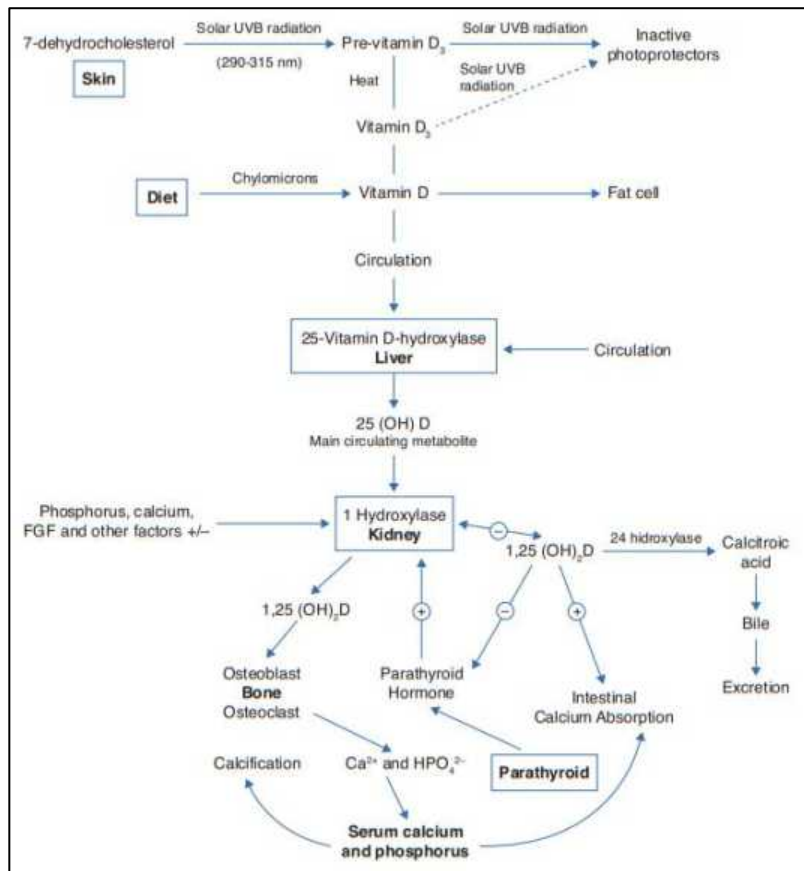
### n Metabolisme Vitamin D

produksi ketika kulit terpapar sinar matahari ultra violet B (UV B) buat pro-vitamin D3 (7-dehydrocholesterol), suatu prekursor di esterol di dalam membran plasma sel epidermis untuk in D3. Pre-vitamin D3 dengan cepat diubah menjadi vitamin D3

(cholecalciferol) dan berpindah ke ruang ekstraseluler dan akan berikatan dengan protein pengikat vitamin D (Baig, Mushtaq dan Ahmed, 2015).

Vitamin D terdiri dari vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) yang berasal dari diet tumbuhan atau suplementasi dan vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) berasal dari diet hewan dan dari paparan matahari pada kulit. Prekursor mirip kolesterol (7-dehydrocholesterol) dalam sel epidermis kulit dapat diubah setelah radiasi UVB (panjang gelombang 290–315 nm) menjadi pre-vitamin D, yang juga mengalami isomerisasi menjadi vitamin D<sub>3</sub>. Baik vitamin D<sub>3</sub> dan D<sub>2</sub> secara biologis tidak aktif sehingga membutuhkan konversi enzimatik lebih lanjut ke bentuk aktifnya. Selanjutnya vitamin D<sub>3</sub> bersama vitamin D<sub>2</sub> akan di transportasikan ke hepar. Di hepar, vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> akan dihidroksilasi oleh enzim CYP27A1 menjadi 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] (calcidiol). 25(OH)D (kalsidiol), bentuk sirkulasi utama vitamin D, dengan waktu paruh 2-3 minggu. Kemudian 25(OH)D masuk ke sirkulasi dan berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP). Di ginjal, dengan bantuan enzim CYP27B1, 25(OH)D diubah menjadi bentuk aktif, 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] yang akan berikatan dengan VDR di ginjal, usus, dan tulang. Kemudian 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR bersama dengan Retinoid X *Receptor* (RXR) berikatan dengan vitamin D *responsive elements* (VDRE) yang menyebabkan stimulasi absorpsi kalsium di usus, resorpsi tulang, dan reabsorpsi kalsium di ginjal (Urrutia-pereira dan Solé, 2015; Chang dan Lee, 2019).





Gambar 5. Metabolisme dan Sintesis Vitamin D

Sumber: Urrutia-pereira dan Solé (2015)

#### 1.5.2.4 Status Vitamin D

Vitamin D merupakan prekursor hormon steroid poten kalsitriol yang dikenal sebagai 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Bentuk sirkulasi hormon dalam darah adalah 25(OH)D dan secara klinis digunakan sebagai indikator utama untuk menetapkan dan memantau status vitamin D. Kadar 25(OH)D serum mencerminkan vitamin D yang diproduksi secara endogen dan yang didapatkan dari makanan dan suplemen makanan. Di dalam serum, 25(OH)D memiliki waktu paruh yang lama mencapai 2-3 minggu. Konsentrasi serum 25(OH)D dilaporkan dalam nanomol per

nogram per mililiter (ng/mL). Satu nmol/L sama dengan 0,4 µL sama dengan 2,5 nmol/L. *Institute of Medicine* (IOM) klasifikasi status vitamin D menjadi defisiensi, insufisiensi, dan sufisien/adekuat (Chang dan Lee, 2019; Davis *et al.*, 2019; Grant *et al.*, 2020). Nilai ambang batas (*cut-off*) yang digunakan untuk menentukan status vitamin D berdasarkan kadar 25(OH)D masih diperdebatkan. Komite Institut Kedokteran (IOM), menetapkan nilai yang lebih rendah dari 20 ng/mL (50 nmol/L) sebagai



indikator defisiensi vitamin D, dengan 10 ng/mL (25 nmol/L) dianggap defisiensi berat, dan 10-19 ng/mL (25-49 nmol/L) dianggap sebagai insufisiensi. Kadar vitamin D < 10 ng/mL berhubungan dengan rakhitis dan osteomalasia pada orang dewasa dan anak-anak. Nilai antara 10-19 ng/mL, terjadi peningkatan kecepatan resorpsi tulang dan peningkatan risiko hipoparatiroidisme sekunder. Dengan demikian, IOM merekomendasikan nilai ambang batas 20 ng/mL sebagai kadar yang cukup untuk menjaga kesehatan tulang pada semua usia (Urrutia-pereira dan Solé, 2015).

*The Endocrine Society* (USA) juga mengkategorikan status vitamin D berdasarkan konsentrasinya menjadi defisiensi, insufisiensi, dan sufisien. Konsentrasi vitamin D dikategorikan menggunakan titik potong yang direkomendasikan oleh *The Endocrine Society*, yaitu defisiensi/ kekurangan bila kadar 25(OH)D:  $\leq 20$  ng/mL (50 nmol/L), insufisiensi/ tidak cukup bila kadar 25(OH)D: 21-29 ng/mL (51-74 nmol/L), dan sufisien/ cukup bila kadar 25(OH)D:  $\geq 30$  ng/mL (75 nmol/L) (Urrutia-pereira dan Solé, 2015).

Perbedaan utama antara IOM dan *Endocrine Society* adalah nilai normal secara keseluruhan. IOM membuat rekomendasi untuk memastikan kesehatan tulang dan menyarankan kurangnya bukti untuk mendukung rekomendasi potensi manfaat non-skeletal dari Vitamin D, mengingat bahwa individu dengan tingkat lebih dari 20 ng/mL tidak mengalami kekurangan karena 97% individu dengan tingkat ini memiliki kesehatan tulang yang memadai. *The Endocrine Society* menganggap bahwa kadar serum yang lebih tinggi dari 30 ng/mL membawa manfaat yang lebih besar bagi kesehatan secara umum, jika dibandingkan dengan kadar 20 ng/mL. Data ini didukung oleh tiga penelitian yang menemukan bahwa peningkatan PTH mencapai *plateau* ketika serum 25(OH)D 30 ng/mL, terdapat penurunan risiko fraktur pada individu dengan kadar 30 ng/mL dan penyerapan kalsium maksimal pada kadar Vit D serum 30 ng/mL (Urrutia-pereira dan Solé, 2015).

### 1.5.2.5 Prevalensi Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D merupakan masalah umum pada perempuan usia reproduksi di negara-negara industri dan prevalensinya mungkin meningkat. Penelitian *cross sectional* yang dilakukan di Indonesia dan Malaysia tahun 2007 pada 504 perempuan yang berusia 18-40 tahun, menemukan prevalensi defisiensi vitamin D sebesar 63% dengan rata-rata konsentrasi serum 25(OH)D adalah 48 nmol/L (Green *et al.*, 2008). Sedangkan pada penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Yosephin *et al.* (2014) pada perempuan usia subur usia 31-44 tahun di Bogor, Jawa Barat tahun 2014 didapatkan prevalensi defisiensi vitamin D sebesar 14,3% dan insufisiensi vitamin D sebesar 66,7%. Pada penelitian *cross sectional* yang dilakukan



a Bandung tahun 2019 didapatkan kadar vitamin D pada reproduksi tidak hamil, yaitu sebanyak 46,7% memiliki kadar vitamin D yang cukup, sedangkan pada perempuan hamil trimester pertama sebanyak 14,3% mengalami defisiensi vitamin D (Sukarsa *et al.*, 2019).

### 1.5.2.6 Faktor Risiko Defisiensi Vitamin D

Terdapat banyak penyebab defisiensi vitamin D, termasuk berkurangnya sintesis kulit, berkurangnya penyerapan vitamin D di usus, gangguan metabolisme, serta gangguan responsivitas vitamin D yang didapat maupun diturunkan. Sumber utama vitamin D adalah paparan sinar matahari, sehingga penyebab utama defisiensi vitamin D adalah penurunan produksi endogen vitamin D. Faktor yang mempengaruhi transmisi radiasi UVB atau mengganggu penetrasi kulit akan menurunkan 25(OH)D. Faktor-faktor tersebut adalah (Urrutia-pereira dan Solé, 2015):

1. Penggunaan tabir surya dengan faktor perlindungan 30
2. Individu dengan kulit lebih gelap. Individu dengan kulit gelap memiliki perlindungan matahari alami, karena melanin menyerap radiasi UVB, dan dengan demikian mereka membutuhkan paparan sinar matahari 3-5 kali lebih lama untuk mensintesis jumlah vitamin D yang sama daripada individu dengan kulit terang. Melanin menyerap radiasi UVB sehingga menghambat sintesis vitamin D dari 7-dihidro kolesterol.
3. Penuaan kulit serta usia menurunkan kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D karena ketersediaan 7-dehydrokolesterol yang lebih rendah
4. Kerusakan kulit seperti luka bakar menurunkan produksi vitamin D
5. Kontaminasi atmosfer dan awan mendung dapat bertindak sebagai tabir surya
6. Musim dan waktu dalam sehari

Penyebab kedua adalah berkurangnya asupan vitamin D, karena hanya sedikit makanan yang mengandung vitamin D dalam jumlah tinggi. Asupan vitamin dapat ditingkatkan dengan produk seperti produk susu, meskipun jumlah vitamin D yang mereka berikan mungkin tidak cukup untuk kecukupan vitamin D (Urrutia-pereira dan Solé, 2015).

Kehamilan merupakan salah satu faktor risiko defisiensi vitamin D. Kelompok risiko tinggi untuk kekurangan vitamin D dalam kehamilan telah diidentifikasi, termasuk vegetarian, perempuan dengan paparan sinar matahari terbatas (perempuan yang tinggal di iklim dingin, garis lintang utara, atau memakai pakaian pelindung matahari), terutama mereka dengan kulit lebih gelap, serta berat badan berlebih (Flood-Nichols *et al.*, 2015).

Obesitas dapat dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Obesitas menyebabkan penurunan bioavailabilitas vitamin D (Sidabutar *et al.*, 2016). Sebagai vitamin yang larut dalam lemak, vitamin D dilarutkan oleh lemak tubuh. Dalam



asional, Li *et al* melaporkan 72% perempuan dengan SOPK vitamin D dan 44% diantaranya dengan defisiensi berat (< 10 µg). Tidak adanya korelasi terbalik antara kadar 25(OH)D dan IMT (Solé, 2015; Sidabutar *et al.*, 2016).

25(OH)D serum rendah pada orang dengan berat badan berlebih juga menunjukkan bahwa vitamin D disimpan dalam jaringan adiposa, sehingga tidak tersedia. Beberapa studi observasional mengidentifikasi korelasi terbalik

antara konsentrasi serum 25(OH)D dan IMT atau resistensi insulin. Studi lain mengungkapkan hubungan antara konsentrasi vitamin D dengan hiperandrogenisme dan gangguan menstruasi pada perempuan dengan SOPK. Studi mengenai status vitamin D pada pasien dengan SOPK menunjukkan korelasi terbalik antara kadar vitamin D dan faktor risiko metabolik seperti resistensi insulin, IMT, rasio pinggang-pinggul, trigliserida, testosteron total dan DHEAS, serta korelasi positif dengan sensitivitas insulin (Sidabutar *et al.*, 2016).

Obesitas, khususnya obesitas visceral, terkait dengan resistensi insulin, penyakit metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Penyebab defisiensi vitamin D pada orang gemuk termasuk rendahnya asupan vitamin D karena pola makan yang buruk, paparan sinar matahari yang lebih sedikit karena kurangnya aktivitas di luar ruangan, defisiensi enzim yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, dan pengenceran volumetrik (Mirza *et al.*, 2022). Obesitas sebagai penyebab rendahnya kadar vitamin D dapat dijelaskan bahwa panjang gelombang sinar UVB sinar matahari berkontribusi lebih dari 80% produksi vitamin D pada manusia. Dengan demikian, rendahnya konsentrasi 25(OH)D yang diamati pada individu dengan obesitas dapat dijelaskan oleh paparan sinar matahari yang lebih rendah karena gaya hidup yang tidak banyak bergerak, penurunan partisipasi dalam aktivitas di luar ruangan, atau lebih banyak pakaian yang menutupi dibandingkan dengan subjek dengan berat badan normal. Orang dengan obesitas memiliki paparan sinar matahari lebih rendah dibandingkan orang dengan berat badan normal, dan bahwa olahraga di luar ruangan dapat melindungi individu dengan berat badan berlebih dari hipovitaminosis D. Kekurangan vitamin D yang berhubungan dengan obesitas kemungkinan besar disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas vitamin D dari jaringan adiposa subkutan dan sumber makanan, karena deposisi vitamin D di berbagai kompartemen lemak tubuh. Vitamin D, sebagai vitamin yang larut dalam lemak, kemungkinan terakumulasi dan diasingkan ke dalam jaringan adiposa dan tidak dapat memasuki sirkulasi untuk menghasilkan 25(OH)D di hati. Hal ini dapat menyebabkan penurunan kadar 25(OH)D plasma pada subjek dengan akumulasi jaringan adiposa berlebih. Vitamin D, sebagai molekul yang larut dalam lemak, didistribusikan dalam lemak, otot, hati, dan serum, kemungkinan melalui difusi sederhana. Karena semua kompartemen ini menunjukkan peningkatan volume pada obesitas, hal ini menghasilkan konsentrasi vitamin D serum yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang kurus (Karampela *et al.*, 2021).

Antikonvulsan, glukokortikoid, dan obat yang digunakan dalam pengobatan HIV juga dapat menyebabkan defisiensi vitamin D dengan meningkatkan ekspresi hepatic sitokrom P-450 dan katabolisme 25(OH)D (Urrutia-pereira dan Solé, 2015).



kit ginjal juga akan mengganggu metabolisme vitamin D. Pada berat, penyakit granulomatosa kronis, limfoma tertentu, dan tumor, pasien mengalami peningkatan metabolisme 25(OH)D, dan dengan demikian berisiko tinggi mengalami defisiensi (Urrutia-pereira dan Solé, 2015; Sidabutar *et al.*, 2016).

Vitamin D juga dipengaruhi oleh paparan matahari. Berdasarkan penelitian RI (2018), pengaktifan vitamin D dapat terjadi dengan

bantuan sinar matahari dari pukul 09.00 sampai pukul 15.00 selama 10 sampai 15 menit minimal selama 3 kali dalam seminggu. Intensitas UVB sinar matahari rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00. Penelitian terkait paparan sinar matahari langsung pada wajah dan lengan selama 25 menit per hari, 3 kali seminggu selama 6 minggu diperoleh hasil bahwa ada perbedaan signifikan status vitamin D antara kelompok terpapar dan tidak terpapar sinar matahari (Setiati, 2008).

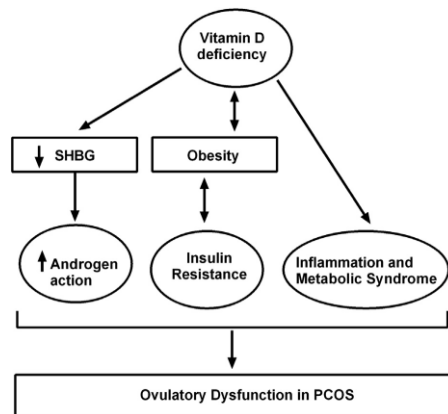
### 1.5.2.7 Peranan Vitamin D dalam SOPK

Defisiensi vitamin D berkaitan dengan SOPK. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada perempuan dengan SOPK dibandingkan dengan perempuan kontrol. Defisiensi vitamin D menjadi faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin, obesitas, dan sindrom metabolik, yang semuanya biasanya diamati pada SOPK dan berhubungan dengan disfungsi ovulasi. Ada hubungan antara vitamin D dan penanda cadangan ovarium. Meskipun AMH adalah salah satu penanda terbaik untuk cadangan ovarium, ekspresi dan kadar serumnya diubah oleh faktor lingkungan, seperti defisiensi vitamin D dan obesitas (Irani dan Merhi, 2014).

AMH diproduksi oleh sel-sel granulosa dari folikel yang tumbuh. AMH menghambat perekrutan folikel awal dan pertumbuhan yang bergantung pada FSH serta pemilihan folikel pra antral dan antral kecil. Selain itu, AMH sangat diekspresikan dalam sel kumulus folikel dewasa (Dumont *et al.*, 2015). AMH diekspresikan oleh sel-sel granulosa pra-antral dan folikel antral kecil di ovarium dan memberi sinyal melalui reseptor AMH tipe-II (AMHR-II) (Kuyucu *et al.*, 2020). SOPK ditandai dengan peningkatan jumlah folikel pada semua tahap pertumbuhan. Peningkatan ini terutama terlihat pada folikel pra-antral dan antral kecil, yang terutama menghasilkan AMH (Dumont *et al.*, 2015). Kadar AMH serum 2-3 kali lebih tinggi pada perempuan dengan SOPK dibandingkan perempuan tanpa SOPK. AMH sebagai faktor penghambat pada folikulogenesis berperan penting dalam patogenesis anovulasi terkait SOPK (Kuyucu *et al.*, 2020). Peningkatan kadar AMH serum pada SOPK juga mencerminkan disregulasi intrinsik sel granulosa, di mana AMH itu sendiri dapat terlibat karena ekspresi berlebih dari reseptor AMH tipe II (AMHR-II) (Dumont *et al.*, 2015).

Defisiensi vitamin D umum terjadi pada perempuan usia reproduksi sehingga ada peran dan efek vitamin D pada banyak penyakit sistem reproduksi yang termasuk kesuburan. Kadar vitamin D pada perempuan dengan SOPK yang sering diamati pada SOPK yang mengakibatkan seperti resistensi insulin, obesitas dan sindrom metabolik, rendahnya kadar vitamin D (Kuyucu *et al.*, 2020).

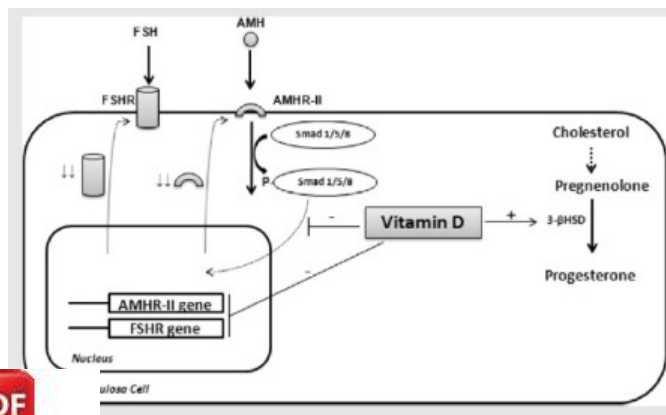




Gambar 6. Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dengan Faktor yang Berhubungan dengan Disfungsi Ovarium pada SOPK

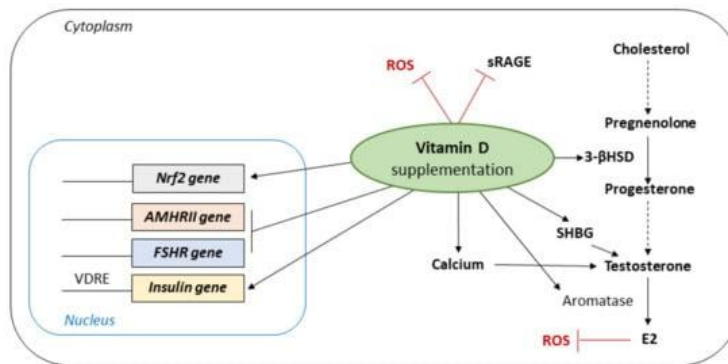
Sumber: Irani dan Merhi (2014)

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek menguntungkan pada gangguan metabolisme pada pasien SOPK. Penurunan ekspresi AMH dan peningkatan ekspresi reseptor hormon perangsang folikel (FSH) telah dilaporkan pada penelitian sebagai akibat dari suplementasi vitamin D. Vitamin D mengatur ekspresi AMH dalam sel granulosa dan dapat mempengaruhi pemilihan folikel (Kuyucu *et al.*, 2020). Vitamin D menurunkan kadar mRNA reseptor FSH (FSHR) dan reseptor hormon antimullerian (AMH) II. Selain itu, vitamin D menginduksi ekspresi mRNA 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenase (3b-HSD) dan meningkatkan produksi dan pelepasan progesterone (Irani dan Merhi, 2014) (Gambar 7).



Vitamin D Dalam Sel Granulosa Terluteinisasi Manusia  
Merhi (2014)

Vitamin D dinyatakan mempunyai peran untuk menghambat AMHR-II. Adanya hambatan AMHR-II dapat mencegah efek hambatan atau represif transisi folikel primordial pada diferensiasi sel granulosa. Sehingga kadar AMH dapat menurun dengan adanya suplementasi vitamin D (Bednarska-Czerwinska *et al.*, 2019).

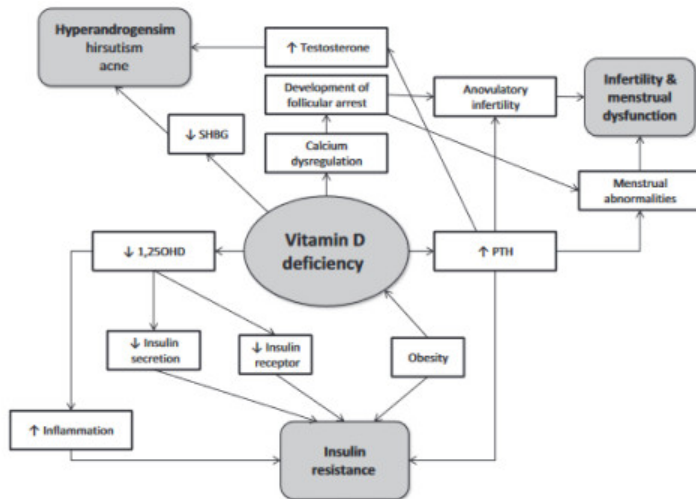


Gambar 8. Peran Vitamin D Terhadap AMHR-II

Sumber: (Morgante *et al.*, 2022)

Defisiensi vitamin D terlibat dalam patogenesis resistensi insulin dan sindrom metabolik pada SOPK. Efek vitamin D dimediasi melalui jalur genetik dan seluler (Gambar 9). Vitamin D mengatur transkripsi gen melalui reseptor vitamin D (VDR) yang terdistribusi di berbagai jaringan, termasuk tulang, kelenjar paratiroid dan ovarium. Patogenesis SOPK telah dikaitkan dengan efek VDR pada kadar LH dan SHBG, kadar testosteron, resistensi insulin, dan kadar insulin serum. Defisiensi vitamin D meningkatkan produksi PTH, yang diatur melalui kadar kalsium serum dan vitamin D, dan peningkatan PTH secara independen terkait dengan SOPK, infertilitas anovulasi, dan peningkatan testosteron. Vitamin D mengatur biosintesis estrogen melalui regulasi langsung dari ekspresi gen aromatase dan dengan mempertahankan homeostasis kalsium ekstraseluler. Dalam jaringan ovarium manusia, 1,25-dihydroxyvitamin D menstimulasi produksi estrogen dan progesteron dan kurangnya efek pada produksi testosteron dapat dijelaskan oleh augmentasi aktivitas aromatase oleh vitamin D. Ekspresi gen aromatase menurun pada folikel SOPK dibandingkan dengan kontrol. Pada SOPK terjadi peningkatan kadar LH, tetapi penurunan produksi progesteron dan estradiol oleh folikel praovulasi. Hal ini diduga karena lingkungan mikro yang hiperluteinisasi dari folikel SOPK. Sebagai defisiensi vitamin D dapat memperburuk gejala SOPK (Thomson, y, 2012).





Gambar 9. Peran Defisiensi Vitamin D Dalam Patologi SOPK

Sumber: Thomson, Spedding dan Buckley (2012)

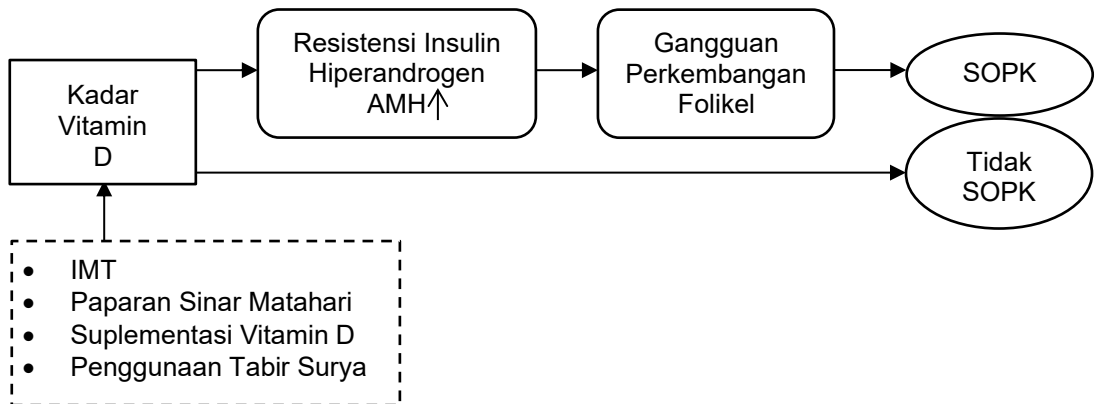
Defisiensi vitamin D dinyatakan sebagai komplikasi umum dari SOPK dan status vitamin D berhubungan dengan kemampuan reproduksi, perubahan metabolisme, dan kesehatan mental pada pasien SOPK. Kadar vitamin D berhubungan negatif dengan kadar serum androgen. Status vitamin D berkorelasi negatif dengan parameter IR dan massa lemak tubuh (Mu *et al.*, 2021). Perempuan usia subur dengan SOPK memiliki kadar vitamin D serum secara signifikan lebih rendah (49,0 nmol/L) dibandingkan dengan kontrol sehat (64,5 nmol/L). Status vitamin D pada perempuan SOPK berhubungan dengan HOMA-IR yang lebih tinggi dan profil lipid berupa kolesterol HDL dan apolipoprotein A1 yang tinggi (Krul-Poel *et al.*, 2018).

Penelitian Moini *et al* tahun 2015 di Cina melaporkan bahwa pada pasien SOPK ditemukan sebanyak 2,4% mempunyai kadar vitamin D normal, 5,6% dengan insufisiensi vitamin D, 26,4% dengan defisiensi vitamin D, dan 65,6% dengan defisiensi vitamin D berat (Moini *et al.*, 2015). Pada suatu penelitian *case control* oleh Davis *et al.* tahun 2019 didapatkan bahwa proporsi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada pasien SOPK (59,9%) dibandingkan kontrol sehat (47,6%). Risiko defisiensi vitamin D pada pasien SOPK ditemukan 2 kali lipat dibandingkan kontrol. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada kasus SOPK dengan kelebihan androgen, tetapi hubungan tersebut berkurang setelah disesuaikan dengan IMT dan ras/etnis (Davis *et al.*, 2019). Penelitian Wang *et al.* tahun 2020 melaporkan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D pada pasien SOPK secara signifikan lebih tinggi (54,4%) dibandingkan dengan kontrol (37,7%).

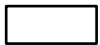




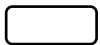
## 1.7 Kerangka Konsep



Keterangan:



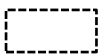
: variabel bebas



: variabel antara



: variabel terikat



: variabel perancu

Gambar 11. Kerangka Konsep

## 1.8 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu defisiensi vitamin D lebih banyak terdapat pada pasien SOPK dibandingkan tidak SOPK.



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## 1.9 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional Penelitian

| Variabel                | Definisi Operasional                                                                                                                                                                            | Alat Ukur                        | Skala Ukur | Kategori                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SOPK</b>             | Suatu kumpulan gejala yang terdiri dari minimal 2 dari 3 kriteria berikut ini: oligo-dan/atau anovulasi, hiperandrogenisme, dan gambaran ovarium polikistik pada USG tanpa adanya etiologi lain | Kriteria Rotterdam               | Nominal    | 0 = Tidak<br>1 = Ya                                                                                                                                                                                              |
| <b>Status Vitamin D</b> | Kadar 25(OH)D dalam serum diukur dengan metode <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA)                                                                                                 | Pemeriksaan laboratorium (ng/mL) | Numerik    |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Usia</b>             | Lama hidup subjek penelitian (tahun) dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan                                                                                                               | Kuesioner                        | Nominal    | 1 = 18 – 20 tahun<br>2 = 21 – 35 tahun                                                                                                                                                                           |
| <b>IMT</b>              | Parameter antropometri yang dihitung dari massa tubuh dalam satuan kilogram dibagi dengan kuadrat dan dalam adrat                                                                               | Timbangan, stadiometer           | Ordinal    | 0 = <i>Underweight</i> : IMT <18,5 kg/m <sup>2</sup><br>1 = Normal: IMT 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup><br>2 = <i>Overweight</i> : IMT 25-29,9 kg/m <sup>2</sup><br>3 = <i>Obesitas</i> : IMT ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> |
|                         | pernikahan cukan bilan data                                                                                                                                                                     | Kuesioner                        | Nominal    | 0 = Belum menikah<br>1 = Menikah                                                                                                                                                                                 |



|                               |                                                                                                                                      |           |         |                                                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|-------------------------------------------------|
| <b>Paritas</b>                | Jumlah anak yang pernah dilahirkan                                                                                                   | Kuesioner | Ordinal | 0 = Nullipara<br>1 = Primipara<br>2 = Multipara |
| <b>Paparan Sinar Matahari</b> | Paparan sinar matahari secara langsung pada lengan dan wajah antara jam 09.00-15.00 selama 15-30 menit minimal 3 kali dalam seminggu | Kuesioner | Ordinal | 0 = Tidak<br>1 = Ya                             |



## BAB II METODE PENELITIAN

### 2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif pada dua populasi tidak berpasangan dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional*.

### 2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di rumah sakit Pendidikan dan jejaringnya Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian dilakukan setelah ada persetujuan dari komite etik hingga jumlah sampel mencukupi.

### 2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua perempuan yang menjalani pemeriksaan di rumah sakit Pendidikan dan jejaringnya Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

### 2.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian ini adalah semua perempuan yang menjalani pemeriksaan di rumah sakit Pendidikan dan jejaringnya Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan diagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam sebagai kelompok kasus dan perempuan yang tidak didiagnosis SOPK sebagai kelompok kontrol yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 1. Besar sampel

Besar sampel yang diperlukan untuk data proporsi yang membandingkan antara dua kelompok dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut (Sathian *et al.*, 2010):

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:



arnya sampel minimal masing-masing kelompok

viat baku alfa pada 95% (1,96)

viat baku beta 80% (0,84)

pori defisiensi vitamin D pada perempuan SOPK = 0,544

g *et al.*, 2020)

pori defisiensi vitamin D pada perempuan tanpa SOPK =

(Wang *et al.*, 2020)

$$P = (P_1 + P_2)/2 = (0,544 + 0,220)/2 = 0,382$$

Berdasarkan rumus dapat dilakukan perhitungan sebagai berikut:

$$n = \frac{2 \times (1,96 + 0,84)^2 \times 0,382 \times (1 - 0,382)}{(0,544 - 0,220)^2}$$

$$n = \frac{2 \times 7,84 \times 0,236}{0,105} = 35,24 \approx 36$$

Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh sampel minimal sebanyak 36 orang untuk masing-masing kelompok. Jumlah minimal sampel keseluruhan sebesar 72 orang.

## 2. Teknik sampling

Sampel diambil dari populasi sampel secara *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel sesuai dengan urutan kedatangan pasien sampai jumlah minimal sampel terpenuhi. Alokasi sampel antara kelompok SOPK dan tanpa SOPK berdasarkan diagnosis sampai jumlah sampel terpenuhi.

## 2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

### 1. Kriteria inklusi

- Perempuan berusia 18-35 tahun
- Terdiagnosis SOPK dan tidak terdiagnosis SOPK
- Menandatangani *informed consent*

### 2. Kriteria eksklusi

- Riwayat mengonsumsi suplemen vitamin D dalam 3 bulan terakhir
- Hamil
- Memiliki kelainan endokrin (tiroid, paratiroid, diabetes mellitus, sindrom Cushing, hiperplasia adrenal kongenital, hiperprolaktin, penyakit ginjal atau hati)
- Riwayat mengonsumsi obat-obat hormonal dalam 3 bulan terakhir
- Riwayat menggunakan tabir surya dalam 3 bulan terakhir
- Riwayat melakukan aktivitas fisik atau olahraga intensif (> 2 jam/hari) dalam 3 bulan terakhir
- Riwayat mengonsumsi obat-obat untuk menurunkan nafsu makan

## 2.6 Alat dan Bahan

- Timbangan Berat Badan
- Meteran
- Sprit 3 ml
- Tabung vacutainer



swab

riksaan 25-Hydroxyvitamin D [25 (OH)D]

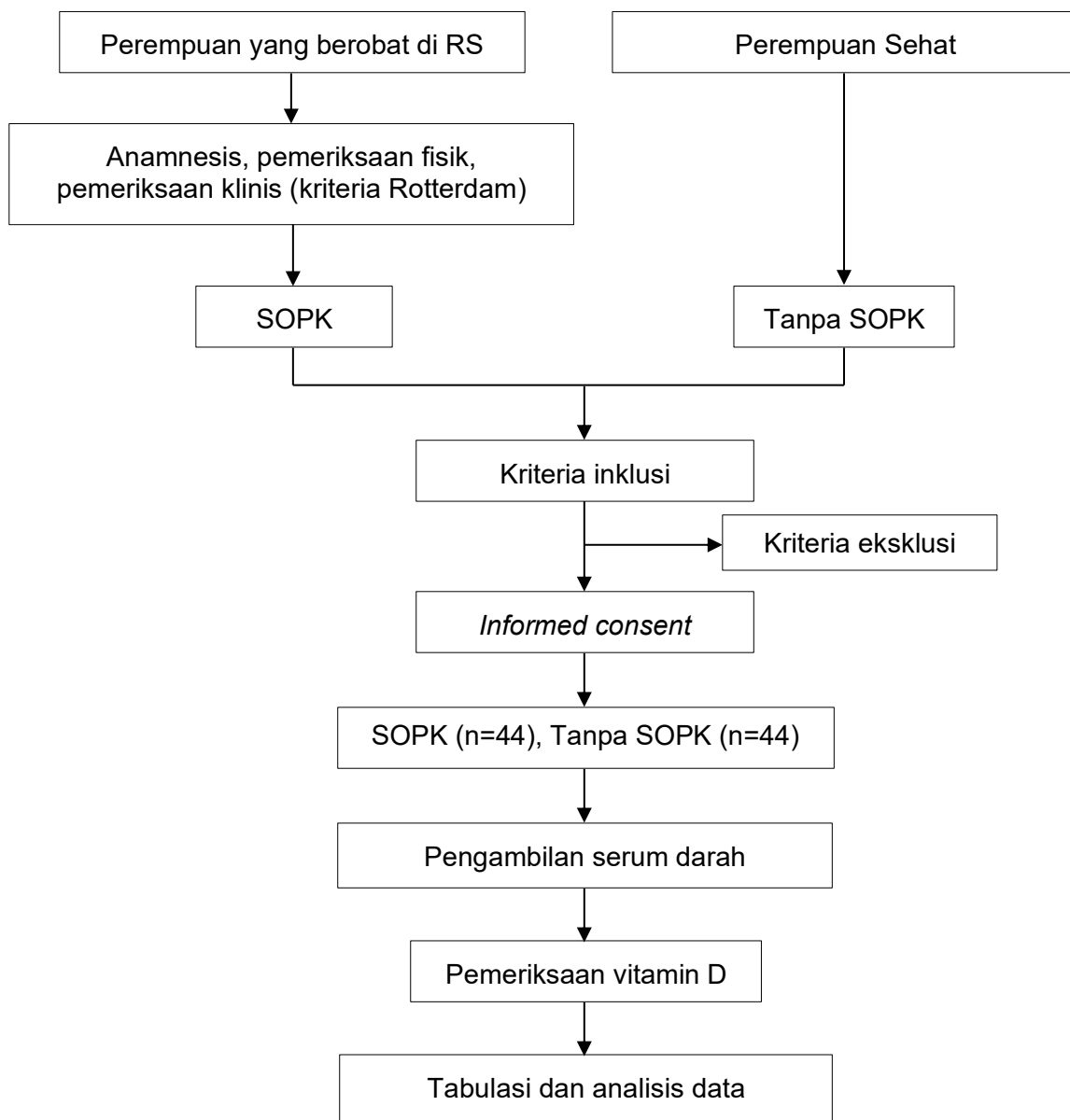
er

## 2.7 Cara Kerja

1. Peneliti mengajukan surat kepada rumah sakit Pendidikan dan jejaringnya Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk mengambil data pasien SOPK dan tanpa SOPK di lokasi penelitian.
2. Peneliti memberikan penjelasan terhadap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia untuk dijadikan subjek penelitian
3. Peneliti mengumpulkan data demografis dan karakteristik klinis subjek yakni usia, IMT, tempat tinggal, status pernikahan, jumlah paritas, lama paparan sinar matahari
4. Peneliti mengelompokkan pasien menjadi 2 kelompok yaitu kelompok terdiagnosis SOPK dan tidak SOPK.
5. Semua perempuan dengan SOPK dievaluasi terhadap kriteria Rotterdam. Oligo dan/atau ovulasi dievaluasi dari anamnesis dan kuesioner. Hiperandrogenisme dievaluasi dengan pemeriksaan fisik dan hirsutisme dievaluasi secara klinis dengan sistem *scoring* Ferriman Gallwey pada 9 area tubuh termasuk atas bibir, dagu, dada, punggung atas, punggung bawah, lengan atas, perut atas, perut bawah, dan paha. Gambaran morfologi ovarium polikistik dievaluasi dengan USG.
6. Sampel darah subjek akan diambil dan selanjutnya dikirim ke laboratorium untuk pemeriksaan kadar vitamin D.
7. Hasil penelitian dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel induk untuk dianalisis.



## 2.8 Alur Penelitian



elitian

## 2.9 Pengolahan dan Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data kontinu dihitung sebagai rata-rata  $\pm$  standar deviasi. Variabel nominal dinyatakan sebagai angka dan persentase. Uji chi-square digunakan untuk membandingkan pasien SOPK dan tanpa SOPK sehubungan dengan variabel nominal. Uji-t *student* untuk dua sampel independen digunakan untuk membandingkan kedua kelompok terkait dengan semua variabel kontinu untuk data berdistribusi normal dan uji Mann Whitney untuk data tidak berdistribusi normal. Uji normalitas data dilakukan dengan uji Saphiro Wilk. Koefisien korelasi Pearson (r) digunakan untuk menguji korelasi antara variabel kontinu. Nilai  $P < 0,05$  sebelumnya dianggap signifikan secara statistik.

### 2.10 Aspek Etis

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Semua subjek yang ikut serta dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud dan tujuan penelitian.
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan.
3. Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan cara-cara etik yang berlaku.

### 2.11 Waktu Penelitian

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Persiapan                | : 2 minggu  |
| Pengumpulan data         | : 24 minggu |
| Pengolahan/analisis data | : 4 minggu  |
| Penulisan laporan        | : 2 minggu  |

### 2.12 Personalia Penelitian

|                      |                                                       |
|----------------------|-------------------------------------------------------|
| Pelaksana            | : dr. Fabian Jaya Junaidi                             |
| Pembimbing I         | : Dr. dr. Sriwijaya, Sp.OG, Subsp. F.E.R              |
| Pembimbing II        | : Dr. dr. Rina Previana A., Sp.OG, Subsp. Obginsos    |
| Pembimbing statistik | : Prof. dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK, Subsp. Bakt. |



#### Penelitian

yang diperlukan dalam penelitian ini seluruhnya ditanggung