

Pengaruh Vitamin D terhadap Faktor Metabolik pada Perempuan dengan Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK): Systematic Review - Meta Analysis

*Effect of Vitamin D on Metabolic Factors in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS):
Systematic Review - Meta Analysis*

Andriana^{1✉}, Suharyo Hadisaputro², Aris Santjaka³

¹²³Magister Terapan Kebidanan, Poltekkes Kemenkes Semarang, Semarang, Indonesia

✉ undri394@gmail.com

Article history:

Submitted: 28 Mar 2022

Approved: 24 Jul 2022

Published: 31 Oct 2022

Abstract: Deficiency of Vitamin D is one of the causes of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Vitamin D deficiency can affect metabolic factors in women with PCOS. The purpose of this study was to analyze the effect of vitamin D on the metabolic factors of women with PCOS. The method used is the Systematic Review-Meta Analysis study design. The databases used for searching articles are Sciencedirect, PubMed, and Proquest. Keywords combined with Boolean Operators Inclusion criteria: publications with RCT designs from 2015 to 2020, women aged 18 to 49 years with PCOS, type of vitamin D intervention. Outcomes measured were levels of FPG, insulin, triglycerides, total kolesterol, LDL, HDL, and HOMA-IR. The results of the research where 12 studies were analyzed because they met the eligibility criteria. Administration of vitamin D significantly affected total kolesterol (WMD, -7.94; 95% CI, -15.74 to -0.13, $P = 0.05$), and HDL (WMD, -3.24; 95% CI, -4.32 to -2.16, $P < 0.00001$). Vitamin D intervention had no significant effect on FPG, insulin, triglycerides, LDL, and HOMA-IR levels. The conclusions from this study stated that Vitamin D influenced total kolesterol and HDL levels.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome, Randomized Controlled Trial, Vitamin D

Abstrak: Defisiensi Vitamin D merupakan salah satu penyebab terjadinya Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK). Defisiensi vitamin D dapat mempengaruhi faktor-faktor metabolik pada perempuan yang mengalami SOPK. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis pengaruh vitamin D terhadap faktor metabolik perempuan dengan SOPK. Metode yang digunakan yaitu Desain studi Systematic Review-Meta Analysis. Database yang digunakan untuk pencarian artikel adalah Sciencedirect, PubMed, dan Proquest. Kata kunci dikombinasikan dengan Boolean Operators Kriteria inklusi: publikasi dengan desain RCT tahun 2015 sampai 2020, perempuan usia 18 sampai 49 tahun dengan SOPK, jenis intervensi vitamin D. Hasil yang diukur adalah kadar FPG, insulin, triglycerides, total kolesterol, LDL, HDL, and HOMA-IR. Hasil penelitiannya adalah 12 studi dianalisis karena memenuhi kriteria kelayakan. Pemberian vitamin D berpengaruh secara signifikan terhadap kadar total kolesterol (WMD, -7.94; 95% CI, -15.74 to -0.13, $P = 0.05$), dan HDL (WMD, -3.24; 95% CI, -4.32 to -2.16, $P < 0.00001$). Intervensi vitamin D tidak berpengaruh secara signifikan pada kadar FPG, insulin, triglycerides, LDL, dan HOMA-IR. Simpulan dari penelitian ini dinyatakan bahwa Vitamin D berpengaruh terhadap kadar total kolesterol dan HDL.

Kata kunci: Polycystic Ovarian Syndrome, Randomized Controlled Trial, Vitamin D

P-ISSN 2715-7997 E-ISSN 2716-0750 © 2022 The Author(s).

Published by LP2M INSURI Ponorogo. This is an open access article under the [CC BY-SA 4.0](#) license.

doi: <https://10.37680/amalee.v3i1.2759>

Pendahuluan

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah penyakit yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan sistem hormon atau gangguan endokrin. Prevalensi SOPK mencapai 4-12% perempuan usia reproduksi (Hestiantoro et al., 2014). SOPK merupakan gangguan yang terdiri dari beberapa varian klinis dan kecenderungan genetik yang kemudian dikelompokkan bersama menjadi fenotipe SOPK (Sneeringer & Wright, 2018). Diagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam pada tahun 2003 adalah meliputi dua dari tiga hal yaitu disfungsi ovulasi, hiperandrogenisme, atau ovarium polikistik (Rausch & Dokras, 2012).

Sekitar 85% perempuan dengan SOPK mengalami resistensi insulin (masing-masing 75% dan 95% untuk pasien yang tidak obesitas dan obesitas). Resistensi insulin didefinisikan sebagai ketidakmampuan insulin eksogen atau endogen untuk meningkatkan pengambilan glukosa dan pemanfaatannya (Palomba, 2018). Resistensi insulin dapat diukur menggunakan indeks *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR). Indeks HOMA-IR yang mengalami peningkatan lebih dari 3.2 – 3.9 menunjukkan keadaan resistensi insulin (Fritz & Speroff, 2011). Pengukuran HOMA-IR salah satunya menggunakan parameter kadar *fasting plasma glucose* (FPG). Kadar FPG juga mengalami peningkatan pada pasien SOPK. (Zhang et al., 2015) Kejadian resistensi insulin salah satunya dapat disebabkan oleh adanya defisiensi vitamin D.

Dislipidemia merupakan salah satu kelainan metabolik yang paling umum pada SOPK selain resistensi insulin. Prevalensi Dislipidemia pada perempuan dengan SOPK berdasarkan *National Kolesterol Education Programme* (NCEP) *guidelines* mencapai 70% (Macut et al., 2013) Dislipidemia ditandai dengan adanya penurunan serum *High Density Lipoprotein – Kolesterol* (HDL-C) dan peningkatan *Low Density Lipoprotein – Kolesterol* (LDL-C), *Total Kolesterol* (TC) dan trigliserida. (Rocha et al., 2011) Dislipidemia berkaitan erat dengan resistensi insulin. LDL-C merupakan bentuk lipoprotein aterogenik yang dapat meningkat pada pasien SOPK hiperandrogenik dan resisten insulin (Macut et al., 2013).

Sekitar 67-85% perempuan dengan SOPK mengalami defisiensi vitamin D (Thomson et al., 2012) Beberapa komorbiditas SOPK telah dilaporkan berasosiasi positif dengan vitamin D diantaranya yaitu diabetes tipe 2, resistensi insulin, sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular (Groot et al., 2011; Verdoia et al., 2014). Kekurangan vitamin D terlibat dalam patogenesis resistensi insulin dan sindrom metabolik pada SOPK.

Vitamin D memiliki pengaruh positif pada aksi insulin dengan cara menginduksi ekspresi reseptor insulin dan dengan demikian meningkatkan respon insulin untuk transportasi glukosa. Vitamin D juga memodulasi kalsium ekstraseluler dan intraseluler yang diperlukan untuk proses intraseluler yang dimediasi insulin dalam organ *responsive* insulin termasuk otot rangka dan jaringan adiposa. Sehingga kekurangan vitamin D dapat merubah fluks kalsium yang berakibat negatif pada produksi insulin, karena proses produksi insulin juga bergantung pada kalsium (Tehrani & Behboudi-gandevani, 2017).

Metode

Desain studi

Studi ini menggunakan desain systematic review – Meta Analysis berdasarkan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)*.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi meliputi artikel yang menggunakan desain penelitian Randomized Controlled Trial tahun 2015 sampai 2020 berfokus pada perempuan dengan SOPK yang mengalami defisiensi vitamin D maupun tidak. Artikel disajikan dalam bahasa inggris dan full text. Intervensi menggunakan suplementasi vitamin D yang dibandingkan dengan plasebo atau intervensi lain. Hasil pengukuran yang dinilai adalah kadar triglycerides, total kolesterol, LDL, HDL, and HOMA-IR. Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak mengulas tentang perempuan dengan SOPK, intervensi berfokus pada penatalaksanaan farmakologis dan latihan fisik, dan tidak mengukur faktor metabolik pasien SOPK.

Search Strategy and Engines

Pencarian artikel penelitian ditinjau berdasarkan database ProQuest, ScienceDirect dan PubMed dari tahun 2015 sampai 2020. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian artikel adalah “*polycystic ovarian syndrome*,” “*vitamin D*” dan “*Randomized Controlled Trial*” dikombinasikan dengan menggunakan sistem Boolean operators (AND dan OR) dan disesuaikan dengan *Medical Subject Heading (MeSH)*.

Study Selection dan data extraction

Penulis mengevaluasi judul dan abstrak dari setiap artikel. Jika artikel berpotensi memenuhi syarat, penulis melakukan skrining berdasarkan kriteria kelayakan dan *full text*. Penulis mendokumentasikan alasan dari artikel yang dieksklusi berdasarkan jenis populasi, intervensi, outcome atau jenis desain studi yang tidak sesuai. Penulis kemudian melakukan ekstraksi data pada artikel yang memenuhi kriteria kelayakan berdasarkan: nama penulis, tahun publikasi, negara, desain studi, jenis dan jumlah populasi, usia, body mass index, jenis intervensi, comparator, lama intervensi, dan *outcome* yang diukur.

Risiko Bias Studi

Penulis menilai risiko bias dari setiap artikel menggunakan instrumen penilaian risiko bias dari *Cochrane* untuk mengevaluasi *randomization performance and methods, allocation concealment, extent of blinding (participants, data collectors, outcome assessors, and data analysts), incomplete outcome data, selective reporting, and other bias*. Proses evaluasi dinilai sebagai *low*, *unclear*, dan *high risk* dari risiko bias studi menurut penilaian risiko bias dari *Cochrane*.

Statistical analysis

Data yang dianalisis dalam merupakan data continuous yang disajikan dalam bentuk mean dan standar deviasi dari setiap studi yang dianalisis. Hasil dari analisis data continuous berupa nilai weight mean differences (WMD) dengan 95% confidence interval (CI). Data continuous dikombinasikan menggunakan model inverse variance dan dilakukan uji heterogenitas data semua artikel menggunakan Cochran's Q-test dengan $p > 0.05$ dan $I^2 < 50\%$ menunjukkan homogenitas secara statistik. Jika hasil uji Cochran's Q-test menunjukkan data homogenitas maka digunakan fixed effect model untuk menghitung total effect size, namun jika hasil uji menunjukkan data heterogen digunakan random effect model. Hasil analisis dikatakan signifikan secara statistik jika nilai $p < 0.05$ dan 95% CI tidak mengandung angka nol (0). Software yang digunakan untuk melakukan metaanalisis adalah Revman 5.4.1 yang disediakan oleh Cochrane.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Seleksi Studi

Diagram alir pemilihan artikel penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi ditunjukkan pada gambar 1. Pencarian artikel pada tiga database menggunakan kata kunci yang telah ditentukan sebelumnya menghasilkan 1951 artikel. Penulis melakukan pemeriksaan duplikasi dan tersisa 1863 artikel. Selanjutnya penulis melakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak tersisa 117 artikel. Penulis melakukan skrining berdasarkan *full text* dan kriteria kelayakan tersisa 12 artikel yang akan dianalisis kuantitatif.

Karakteristik studi

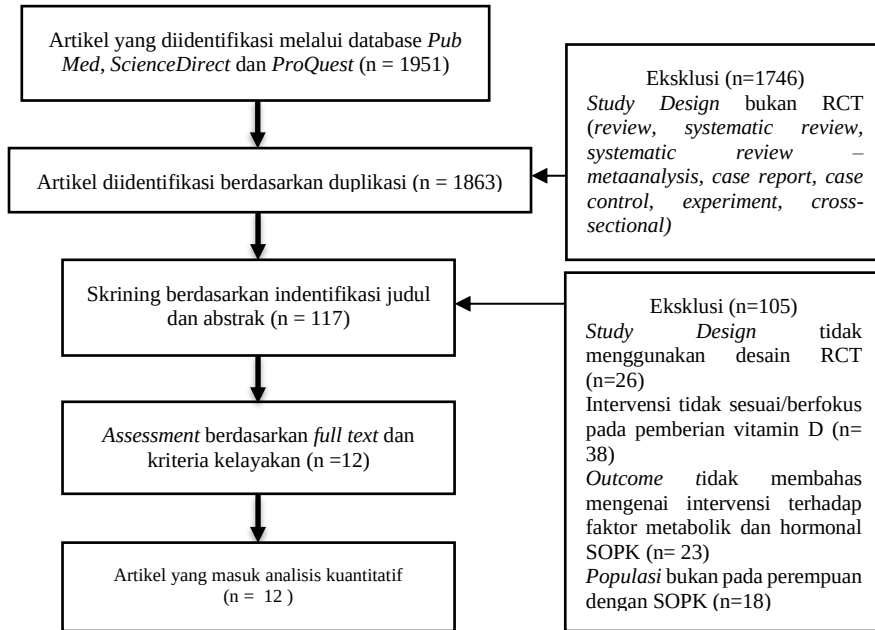
Karakteristik studi yang disertakan dirangkum dalam Tabel 1. Studi dilakukan di antara populasi yang sama yaitu perempuan dengan SOPK. 10 artikel yang menganalisis intervensi vitamin D secara mandiri ataupun kombinasi dengan intervensi lain seperti diet rendah kalori, asam lemak omega-3 dari minyak ikan, metformin, magnesium, zinc, kalsium, probiotik, dan vitamin K2 yang dibandingkan dengan plasebo. 2 artikel menganalisis intervensi vitamin D secara mandiri maupun kombinasi dengan metformin yang dibandingkan dengan metformin. Vitamin D diberikan dengan dosis $1\mu\text{g}/\text{hari} - 50.000 \text{ IU}/1-2 \text{ minggu}$ selama 2 – 6 bulan. 11 studi menggunakan Rotterdam criteria untuk diagnosis SOPK. 1 studi menggunakan diagnosis ESHRE/ASRM. Studi dilakukan di negara Amerika, Iran, Jordan, Austria, dan Inggris.

Penilaian risiko bias studi

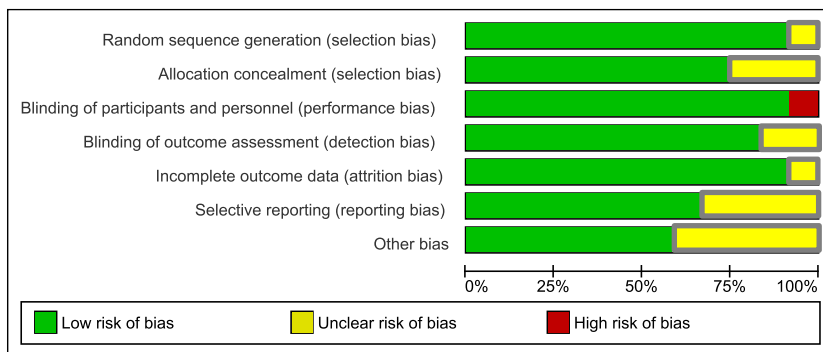
Penilaian risiko bias studi disajikan dalam gambar 2. 11 studi memiliki metode pengacakan yang memadai, dan 9 studi memiliki alokasi tersembunyi yang memadai selama proses penelitian. 11 studi memiliki double blind untuk participant dan personel. 10 studi memiliki blinding pada penilai hasil. 11 studi melaporkan atrisi selama tindak lanjut. 8 studi melakukan

selective reporting. 7 studi memiliki nilai baseline karakteristik yang homogen dan desain studi yang jelas dan beberapa studi melakukan analisis intention to treat.

Gambar 1. Diagram flow pencarian literatur pengaruh vitamin D terhadap faktor metabolik pada pasien SOPK



Gambar 2. Hasil penilaian risiko bias studi untuk *systematic review – Meta Analysis*



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Al - Bayyari 2020	+	+	+	+	+	+	+
Asemi 2015	+	+	+	+	+	+	?
Dastorani 2018	+	+	+	+	+	+	?
Foroozanfard 2017	+	+	+	+	+	+	+
Irani 2015	+	?	-	?	+	?	?
Jamilian 2017	+	+	+	+	+	?	+
Javed 2019	+	?	+	+	+	?	?
Karamali 2017	+	+	+	+	+	+	+
M. Maktabi 2017	+	+	+	+	?	+	+
Nasri 2018	+	+	+	+	+	+	+
Seyyed Abootorabi 2018	?	?	+	?	+	?	?
Trummer 2019	+	+	+	+	+	+	+

Tabel 1. Karakteristik Studi

No	Author & country	Study Design	Population (n)	Age	BMI	Intervention (n)	Control (n)	Time duration	Main Outcome
1	(Asemi et al., 2015)) Iran	randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan VDD + overweight/ obese (n=94)	18 – 40 tahun	≥ 25 kg/m ²	2. 50,000 IU/minggu vitamin D + calcium plasebo (n=26)	1. 1000 mg/hari calcium + vitamin D plasebo (n=26)	8 minggu	FPG, insulin, HOMA-IR, Triglicerid a, total kolesterol, LDL, HDL
						3. 1000 mg calcium/har	4. Calcium plasebo		

Pengaruh Vitamin D terhadap Faktor Metabolik pada Perempuan dengan Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK)
 Andriana, Suharyo Hadisaputro, Aris Santjaka

						i + 50,000 IU/minggu vitamin D (n=26)	+vitamin D plasebo (n=26)		
2	(Irani et al., 2015) Amerika	randomized, placebo-controlled trial.	SOPK (ESHRE/ASRM) dengan VDD (n=53)	18 – 38 tahun	Group 1: 30 ± 1 kg/m ² Group 2: 28 ± 1.6 kg/m ²	1. 50 000 IU vitamin D3 (n = 35)	2. Plasebo (n = 18)	Sekali seminggu dalam 8 minggu	HOMA-IR, trigliserid a, total kolesterol, HDL, LDL
3	(Dastorani et al., 2018)) Iran	randomized, double-blinded, placebo controlled trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan infertil (n=40)	18 – 40 tahun	Group 1: 27.7 ± 3.9 kg/m ² Group 2: 28.4 ± 2.6 kg/m ²	1. Vitamin D 50.000 IU (n=20)	2. Plasebo (n=20)	setiap minggu selama 8 minggu	Metabolik : FPG, insulin, trigliserid a, HOMA-IR, total kolesterol, HDL, LDL
4	(Jamilian et al., 2017) Iran	randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan insulin resistance (n=90)	18 – 40 tahun	Group 1: 33 ± 5 kg/m ² Group 2: 31 ± 6 kg/m ² Group 3: 30 ± 6 kg/m ²	1. 1000 IU/hari + metformin (n=30) 2. 4000 IU/hari +metformin (n=30)	3. Plasebo (n=30)	12 minggu	HOMA-IR
5	(Maktabi et al., 2017) Iran	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan VDD (n=70)	18 – 40 tahun	Data tidak dipaparkan	1. 50.000 IU vitamin D/2 minggu (n=35)	2. Plasebo (n=35)	12 minggu	FPG, insulin, trigliserid a, total kolesterol, LDL, HDL, HOMA-IR
6	(Nasri et al., 2018)) Iran	randomized, double-blind, placebo-controlled trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan VDD (n=60)	18 – 40 tahun	Group 1: 26.4 ± 4.7 kg/m ² Group 2: 26.9 ± 4.9 kg/m ²	1. 1000 IU/hari vitamin D3+1000 mg EPO/hari (n=30)	2. Plasebo (n = 30)	12 minggu	Trigliserid a, total kolesterol, LDL, HDL
7	(Al-Bayyari et al., 2020) Jordan	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan BMI: 25 – 29.9 Kg/m ² + VDD (58)	18 – 49 tahun	Group 1: 27.3 ± 1.9 kg/m ² Group 2: 26.9 ± 1.6 kg/m ²	1. 50.000 IU vitamin D/minggu (n=29)	2. Plasebo (n=29)	12 minggu	FPG, fasting insulin, HOMA-IR

		clinical trial							
8	(Abootorabi et al., 2018)) Iran	randomized placebo-controlled trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan VDD (n=38)	20 – 38 tahun	Data tidak tersedia	1. 50,000 IU vitamin D3/minggu (n=19)	2. Plasebo (n=17)	8 minggu	Fasting serum insulin, FPG, HOMA-IR
9	(Trummer et al., 2019) Austria	single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	SOPK (Rotterdam Criteria) dengan Vit.D insufficiency (n=180)	≥ 18 tahun	Group 1: 27.3 ± 7.4 kg/m ² Group 2: 28.3 ± 7.8 kg/m ²	1. 20,000 IU cholecalciferol/ minggu sama dengan 50 tetes minyak Oleovit D3/ minggu (n = 119)	2. Plasebo (n=61)	6 bulan	FPG, Trigliserida, total kolesterol, HOMA-IR
10	(Foroozani et al., 2017)) Iran	Randomized, Double-Blind, Plasebo Controlled Trial	SOPK (Rotterdam Criteria) + insulin resistance (HOMA-IR > 2.5) (n=90)	18 – 40 tahun	Data tidak diperlihatkan	1. Dosis rendah vitamin D 1000 IU/hari (n = 30) 2. Dosis tinggi vitamin D 4000 IU/hari (n = 30)	3. Plasebo (n=30) 3. Plasebo (n=30)	12 minggu	FPG, insulin, HOMA-IR, trigliserida, LDL, HDL, total kolesterol
11	(Karamali et al., 2017)) Iran	randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	SOPK (Rotterdam Criteria) + VDD (n=55)	18 – 40 tahun	Group 1: 24.2 ± 4.8 kg/m ² Group 2: 24.3 ± 3.9 kg/m ²	1. 500 mg calcium, 200 IU vitamin D dan 90 µg vitamin K (n=28)	2. plasebo (n=27)	2 x/ hari selama 8 minggu	FPG, insulin, HOMA-IR, trigliserida, total kolesterol, LDL, HDL
12	(Javed et al., 2019)) Inggris	Randomized Controlled Trial	SOPK (Rotterdam Criteria) + VDD (n=37)	18 – 45 tahun	Group 1: 35.4 ± 10.6 kg/m ² Group 2: 33.8 ± 7.2 kg/m ²	1. vitamin D 3200 IU/hari (n=18)	2. plasebo (n=19)	3 bulan	LDL

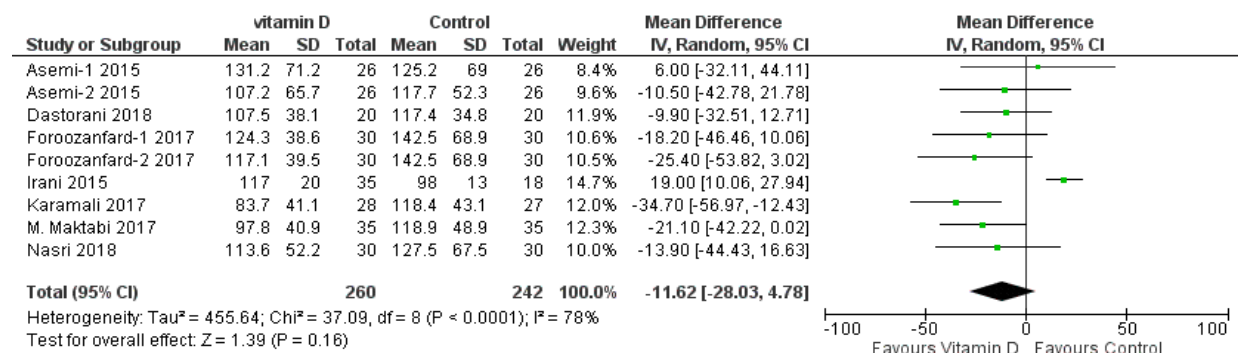
VDD: Vitamin D Deficiency, BMI: Body Mass Index, FPG: Fasting Palsma Glucose, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

Meta Analysis

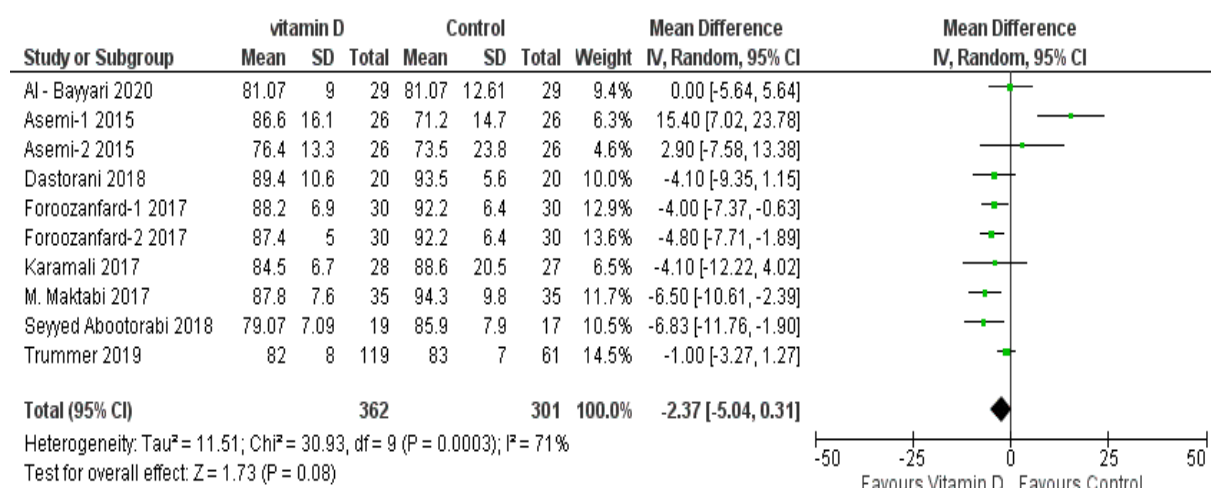
Kadar FPG, Insulin dan Trigliserida

Terdapat 8 studi yang menganalisis intervensi vitamin D terhadap kadar FPG, 7 studi yang menganalisis intervensi vitamin D terhadap kadar insulin dan trigliserida. Hasil uji dari *random effect model* menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan dari intervensi vitamin D terhadap kadar FPG, insulin dan trigliserida seperti yang ditunjukkan pada gambar 3, 4, dan 5.

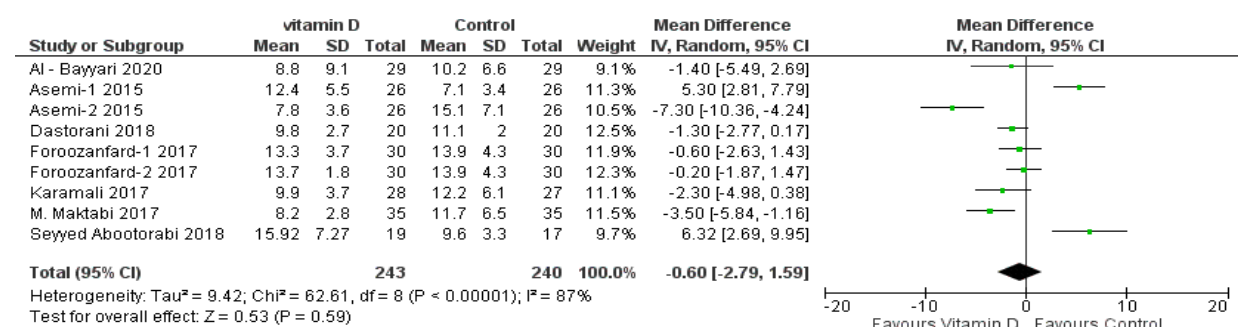
Gambar 3. Kadar FPG



Gambar 4. Kadar Insulin



Gambar 5. Kadar Trigliserida



Kadar Total Kolesterol, LDL dan HDL

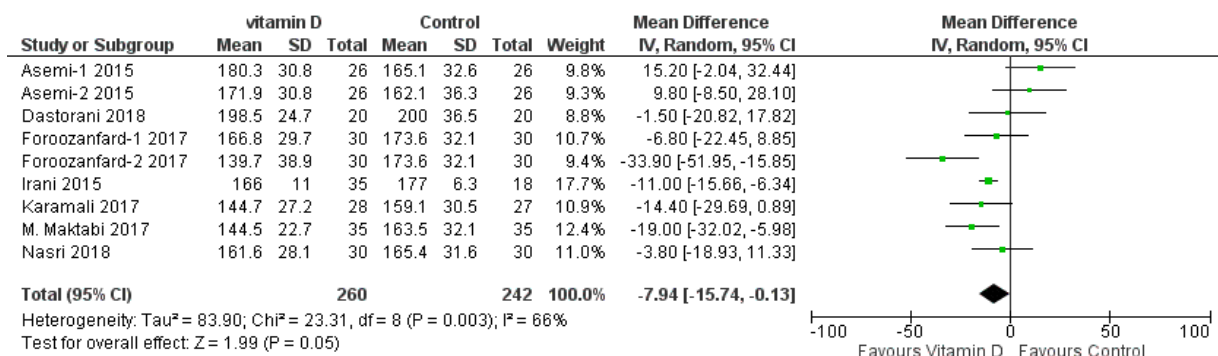
Terdapat 7 studi yang menganalisis intervensi vitamin D terhadap kadar total kolesterol dan kadar HDL. Hasil uji heterogenitas total kolesterol pada gambar 6 menunjukkan bahwa data heterogen dengan nilai $p = 0.003$ dan $I^2 = 66\%$ dan hasil uji *random effect model* menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan dari intervensi vitamin D terhadap kadar *total kolesterol* dengan nilai (WMD, -7.94, 95% CI: -15.74 to -0.13, $P = 0.05$). Hasil uji heterogenitas HDL

pada gambar 8 menunjukkan bahwa data heterogen dengan nilai $p = 0.05$ dan $I^2 = 48\%$ dan hasil uji *random effect model* menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan dari intervensi vitamin D terhadap kadar *total kolesterol* dengan nilai (WMD, -3.24, 95% CI: -4.32 to -2.16, $P < 0.00001$). Sedangkan hasil analisis menunjukkan tidak adanya pengaruh yang signifikan intervensi vitamin D terhadap kadar LDL seperti pada gambar 7.

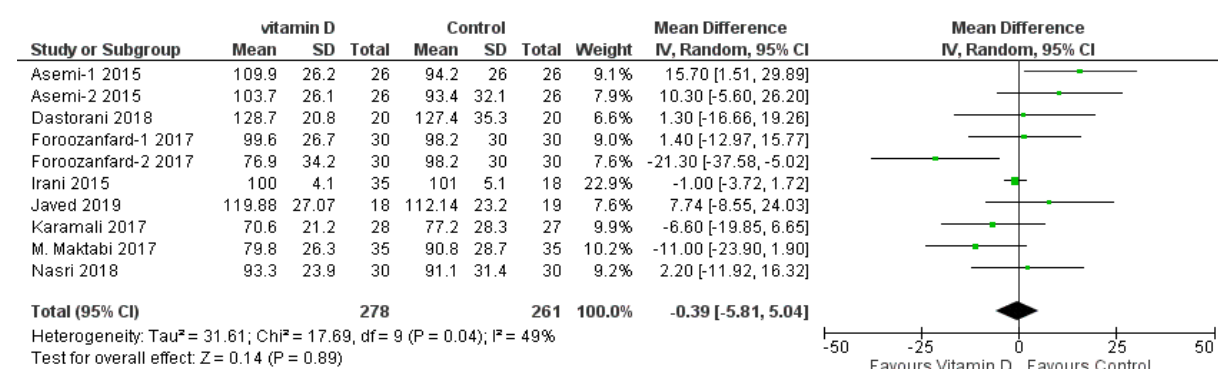
Indeks HOMA-IR

Terdapat 9 studi yang menganalisis intervensi vitamin D terhadap indeks HOMA-IR. Hasil uji dari *random effect model* menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan dari intervensi vitamin D terhadap indeks HOMA-IR yang ditunjukkan pada gambar 9.

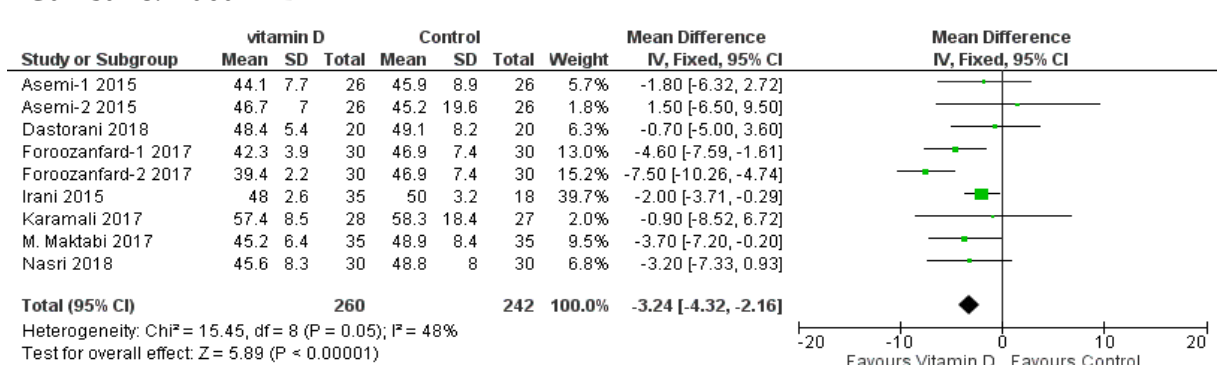
Gambar 6. Kadar Total Kolesterol



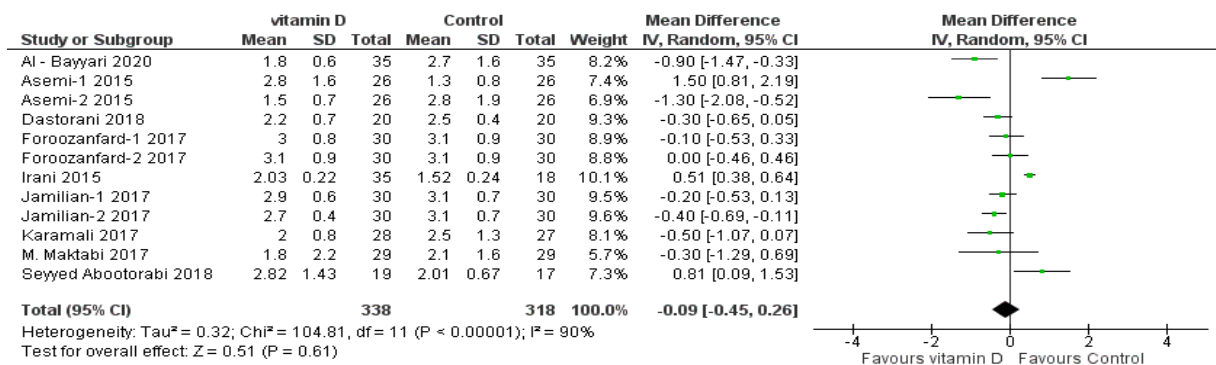
Gambar 7. Kadar LDL



Gambar 8. Kadar HDL



Gambar 9. HOMA-IR index



PEMBAHASAN

Peneliti melakukan systematic review dan meta-analysis of RCTs untuk menentukan efek suplementasi vitamin D terhadap faktor metabolik dari perempuan dengan SOPK. Hasil dari analisis ini menunjukkan suplementasi vitamin D tidak berpengaruh terhadap kadar FPG, Insulin, trigliserida, LDL, dan index HOMA-IR secara signifikan. Namun hasil meta-analysis ini menunjukkan suplementasi vitamin D dapat mempengaruhi kadar total kolesterol dan HDL secara signifikan.

Sindrom yang paling banyak terjadi pada perempuan dengan SOPK adalah dalam bentuk resistensi insulin dan intoleransi glukosa yang tinggi. Perempuan obesitas dengan SOPK berada pada peningkatan risiko masalah kesehatan jangka panjang yang dimulai dari resistensi insulin, termasuk diabetes gestasional (GDM), gangguan toleransi glukosa dan diabetes tipe 2. (Franks, 2018) Pengukuran resistensi insulin dapat dilakukan menggunakan perhitungan HOMA-IR. WHO mendefinisikan bahwa nilai kuartil yang paling tinggi dalam indeks HOMA-IR pada subjek non diabetes sebagai acuan dalam menentukan resistensi insulin dan memiliki nilai batas yang bervariasi dari 1,7 sampai 3,87. (Tang et al., 2015) Kelainan metabolik yang juga paling banyak ditemui pada perempuan dengan SOPK adalah dislipidemia yang ditandai dengan adanya ciri khas pada keadaan resistensi insulin seperti hipertrigliseridemia, penurunan kadar kolesterol HDL, dan peningkatan kolesterol LDL (Macut et al., 2017). Pada perempuan non-hipertensi dan non-diabetes dengan SOPK, berusia awal 20 tahun yang disesuaikan dengan usia perempuan normal, telah ditemukan bahwa kadar trigliserida yang bersirkulasi dua kali lebih tinggi, kadar kolesterol HDL sekitar 60% lebih rendah dan kadar non HDL-kolesterol dua kali lebih tinggi pada perempuan dengan SOPK dibandingkan dengan perempuan normal (Wild, 2012)

Sebuah studi menyebutkan perempuan dengan SOPK memiliki kadar trigliserida 26 mg/dl lebih tinggi, kolesterol HDL lebih rendah, dan kadar kolesterol non-HDL lebih tinggi dari pada perempuan normal. Hasil dari studi ini juga menunjukkan bahwa perempuan dengan SOPK memiliki konsentrasi LDL yang lebih tinggi. Tingkat kolesterol LDL yang lebih tinggi ditemukan pada perempuan dengan SOPK, bahkan ketika perempuan dengan SOPK tidak mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. (Wild et al., 2011)

Salah satu penyebab terjadinya kelainan metabolik pada perempuan dengan SOPK adalah karena kekurangan vitamin D. Kekurangan vitamin D telah dilaporkan memiliki efek negatif pada pelepasan

insulin dan fungsi sel beta. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D mungkin terlibat dalam pathogenesis resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan gangguan metabolisme pada SOPK. (Guducu et al., 2014; E Wehr et al., 2009) Kekurangan vitamin D dapat mempengaruhi metabolisme kalsium intraseluler dan dengan demikian berkontribusi pada anovulasi yang terlihat pada SOPK.

Vitamin D dapat secara langsung meningkatkan sensitivitas insulin sehingga kekurangan vitamin D dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Vitamin D meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara merangsang ekspresi reseptor insulin dalam jaringan perifer. (Sung et al., 2012) Kekurangan vitamin D juga dapat mengganggu keseimbangan kalsium ekstraseluler dan intraseluler sehingga dapat mengganggu proses sekresi insulin. (Ardabili et al., 2012) Perubahan kadar kalsium intraseluler dalam jaringan perifer juga dapat menyebabkan resistensi insulin perifer. (Jorde & Figenschau, 2009) Proses ini terjadi melalui jalur renin-angiotensin-aldosteron. Resistensi insulin dapat dievaluasi menggunakan HOMA-IR, dan HOMA-IR yang tinggi menyebabkan peningkatan resistensi insulin. (Elisabeth Wehr et al., 2011)

Vitamin D berperan dalam pengaturan metabolisme lipid. Vitamin D dapat menurunkan produksi atau sekresi trigliserida melalui efeknya pada asupan kalsium dan meningkatkan pembersihan partikel lipoprotein yang bersirkulasi dengan cara mengaktifkan lipoprotein lipase (LPL). Status vitamin D dapat mengubah keseimbangan sitokin pro-anti-inflamasi sehingga mempengaruhi metabolisme lipid yang kemudian berkorelasi dengan peningkatan resistensi insulin. Sebuah studi observasional juga melaporkan adanya korelasi terbalik antara konsentrasi serum 25-hydroxy cholecalciferol (25 (OH) D) yang lebih tinggi dan konsentrasi yang lebih rendah pada kadar total kolesterol (TC), trigliserida, LDL, serta konsentrasi yang lebih tinggi pada HDL.

Studi yang dilakukan oleh Li (Li et al., 2011) menyatakan bahwa pasien SOPK yang mengalami defisiensi vitamin D berkorelasi positif dengan penurunan kadar HDL-C dan QUICKI (indeks sensitivitas insulin). Perempuan SOPK dengan defisiensi vitamin D yang parah lebih resisten terhadap insulin yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar HOMA-IR, penurunan QUICKI dan kadar HDL-C dibandingkan dengan perempuan dengan status vitamin D (25 (OH)D) paling sedikit 25 nmol/L. Hubungan antara status vitamin D dengan HOMA-IR, QUICKI, dan HDL-C tidak tergantung pada *body mass index* (BMI) dan *waist-to-hip ratio* (WTHR). Selanjutnya, dalam studi ini ditemukan bahwa kadar insulin puasa (*fasting insulin*) lebih tinggi terdeteksi pada perempuan dengan SOPK yang mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan perempuan dengan status vitamin D (25 (OH)D) paling sedikit 25 nmol/L.

Hasil yang sama juga dipaparkan oleh studi yang dilakukan Patra menunjukkan bahwa kadar HOMA-IR yang tinggi (resistensi insulin maksimum) secara signifikan telah diamati pada kelompok perempuan dengan SOPK yang mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan perempuan dengan status vitamin D cukup (Patra et al., 2012). Analisis korelasi yang signifikan tidak hanya ditunjukkan antara status vitamin D dan HOMA-IR saja, namun juga pada kadar *fasting plasma glucose* (FPG). Kadar *fasting insulin*, HOMA-IR, *total kolesterol*, LDL-C ditemukan juga berkorelasi negatif secara signifikan dengan konsentrasi serum 25 (OH) D dalam studi yang dilakukan oleh Wang (Wang et al., 2020). Studi ini juga menemukan bahwa konsentrasi serum 25 (OH)D berkorelasi positif secara signifikan dengan kadar HDL-C.

Beberapa peneliti juga melakukan analisis *systematic review* dan *Meta Analysis* terkait intervensi vitamin D terhadap pasien SOPK. Sebuah studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D mampu menurunkan kadar HOMA-IR, *total kolesterol* dan LDL secara signifikan dengan p value masing-

masing adalah $P = 0.04$, $p < 0.01$, dan $p = 0.001$ (Miao et al., 2020). Shojaeian dalam studinya menyatakan bahwa suplementasi kalsium, vitamin D dan metformin secara bersamaan mampu menurunkan kadar insulin, HOMA-IR, *fasting blood sugar*, trigliserida, kolesterol dan LDL (Shojaeian et al., 2019). He juga menunjukkan bahwa serum 25(OH)D berkorelasi negatif dengan kadar *fasting glucose*, *fasting insulin*, trigliserida, dan HOMA-IR, serta berkorelasi positif dengan kadar HDL (He et al., 2015). Guraya menyebutkan dalam studinya bahwa konsentrasi serum vitamin D yang rendah berperan dalam disregulasi metabolik pasien SOPK (Guraya et al., 2017)

Kekuatan dari studi ini adalah termasuk pencarian literatur yang komprehensif. Studi dengan desain RCT dari tiga database diidentifikasi menggunakan strategi pencarian yang komprehensif. Namun studi juga masih memiliki keterbatasan, karena jumlah penelitian yang terbatas, jumlah populasi yang sedikit, dan dosis suplementasi vitamin D yang bervariasi antara satu studi dengan studi lainnya. Disamping itu, beberapa studi berasal dari negara, benua maupun budaya yang berbeda. Sebagian besar studi dilakukan di negara Muslim yaitu Iran dimana para wanitanya sebagian besar memakai pakaian tertutup sehingga mencegah sinar matahari untuk merangsang produksi vitamin D, yang mungkin akan terkait dengan kekurangan vitamin D. Terlepas dari keterbatasan studi ini, suplementasi vitamin D sebagai pengobatan yang aman dan murah mungkin dapat digunakan sebagai terapi adjuvant atau dikombinasikan dengan terapi pengobatan lini pertama yang dapat menguntungkan bagi perempuan dengan SOPK.

SIMPULAN

Studi meta-analisis ini menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar FPG, Insulin, trigliserida, LDL, dan index HOMA-IR. Namun hasil meta-analysis ini menunjukkan suplementasi vitamin D dapat mempengaruhi kadar total kolesterol dan HDL secara signifikan. Oleh karena itu, perlunya penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang memadai, durasi tindak lanjut yang lebih lama, serta intervensi vitamin D yang tidak terlalu bervariasi untuk mengkonfirmasi efek suplementasi vitamin D terhadap biomarker faktor metabolik pada perempuan dengan SOPK dan untuk menentukan dosis optimal dari suplementasi vitamin D.

REFERENSI

- Abootorabi, M. S., Ayremlou, P., Behroozilak, T., & Nourisaeidlou, S. (2018). The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 34(6), 489–494.
- Al-Bayyari, N., Al-Domi, H., Zayed, F., Hailat, R., & Eaton, A. (2020). Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 1–33.
- Ardabili, H. R., Gargari, B. P., & Farzadi, L. (2012). Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutrition Research*, 32(3), 195–201.

- Asemi, Z., Foroozanfard, F., Hashemi, T., Bahmani, F., Jamilian, M., & Esmailzadeh, A. (2015). Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition*, 34(4), 586–592.
- Dastorani, M., Aghadavod, E., Mirhosseini, N., Foroozanfard, F., Modarres, S. Z., Siavashani, M. A., & Asemi, Z. (2018). The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(94), 1–7.
- Foroozanfard, F., Talebi, M., Samimi, M., Mehrabi, S., Badehnoosh, B., Jamilian, M., Maktabi, M., & Asemi, Z. (2017). Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized , Double-Blind , Plasebo-Controlled Trial. *Hormone and Metabolic Research*, 49(8), 612–617.
- Franks, S. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2nd Edition, 1–5.
- Fritz, M. A., & Speroff, L. (2011). *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility* (8th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Groot, P. C. M. De, Dekkers, O. M., Romijn, J. A., Dieben, S. W. M., & Helmerhorst, F. M. (2011). SOPK , coronary heart disease , stroke and the influence of obesity : a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 17(4), 495–500.
- Guducu, N., Gormus, U., Kutay, S. S., Kavak, Z. N., & Dunder, I. (2014). 25-Hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 30(8), 557–560.
- Guraya, S. S., Alhussaini, K. A., Shaqrun, F. M., Alhazmi, B. H., & Alkabli, R. S. (2017). Correlation of clinical, radiological and serum analysis of hypovitaminosis D with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 12(4), 277–283.
- He, C., Lin, Z., Robb, S. W., & Ezeamama, A. E. (2015). Serum vitamin d levels and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 7(6), 4555–4577.
- Hestiantoro, A., Natadisastira, M., Wiweko, B., Sumapraja, K., & Harzif, A. K. (2014). *Current updates on Polycystic Ovary Syndrome Endometriosis Adenomyosis*. CV Sagung Seto.
- Irani, M., Seifer, D. B., Grazi, R. V., Julka, N., Bhatt, D., Kalgi, B., Irani, S., Tal, O., Lambert-Messerlian, G., & Tal, R. (2015). Vitamin D Supplementation Decreases TGF- β 1 Bioavailability in SOPK: A Randomized Plasebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4307–4314.
- Jamilian, M., Foroozanfard, F., Rahmani, E., Talebi, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2017). Effect of two different doses of vitamin D supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, 9(12), 1–13.
- Javed, Z., Papageorgiou, M., Deshmukh, H., Kilpatrick, E. S., Mann, V., Corless, L., Abouda, G., Rigby, A. S., Atkin, S. L., & Sathyapalan, T. (2019). Supplementation on Cardiovascular Risk Factors , Hormones , and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*, 11(1), 188. <https://doi.org/10.3390/nu11010188>
- Jorde, R., & Figenschau, Y. (2009). Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels.

Eur J Nutr, 48, 349–354.

- Karamali, M., Ashrafi, M., Razavi, M., Jamilian, M., Kashanian, M., Akbari, M., & Asemi, Z. (2017). The Effects of Calcium , Vitamins D and K co-Supplementation on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Vitamin D- - Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 125(5), 316–321.
- Li, H. W. R., Rebecca E. Breretona, Andersona, R. A., Wallace, A. M., & Ho, C. K. M. (2011). Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 60(10), 1475–1481.
- Macut, D., Bjekic-Macut, J., Rahelic´, D., & Doknic´, M. (2017). Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 163–170.
- Macut, D., Macut, B.-, & Radojević, A. S.-. (2013). Dislipidemia and Oxidative Stress in SOPK. *Front Horm Res*, 40, 51–63.
- Maktabi, M., Chamani, M., & Asemi, Z. (2017). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Plasebo-Controlled Trial. *Hormone and Metabolic Research*, 49(7), 493–498.
- Miao, C., Fang, X., Chen, Y., & Zhang, Q. (2020). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19, 2641–2649.
- Nasri, K., Akrami, S., Rahimi, M., Taghizadeh, M., Behfar, M., Mazandaranian, M. R., Kheiry, A., Memarzadeh, M. R., & Asemi, Z. (2018). The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D- deficient women with polycystic ovary syndrome : A randomized, double-blind, plasebo-controlled trial. *Endocrine Research*, 43(1), 1–10.
- Palomba, S. (2018). *Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome Management*. Springer International Publishing Switzerland.
- Patra, S. K., Nasrat, H., Goswami, B., & Jain, A. (2012). Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 6(3), 146–149.
- Rausch, M. E., & Dokras, A. (2012). Polycystic Ovary Syndrome. In S. M. Pfeifer (Ed.), *Obstetrics and Gynecology* (7th ed., p. 273). Lippincott Williams & Wilkins.
- Rocha, M. P., Marcondes, J. A. M., Barcellos, C. R. G., Hayashida, S. A. Y., Curi, D. D. G., Da Fonseca, Â. M., Bagnoli, V. R., & Baracat, E. C. (2011). Dislipidemia in women with polycystic ovary syndrome: Incidence, pattern and predictors. *Gynecological Endocrinology*, 27(10), 814–819.
- Shojaeian, Z., Sadeghi, R., & Roudsari, R. L. (2019). Calcium and Vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(4), 359–369.
- Sneeringer, R. M., & Wright, K. P. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. In S. R. Bayer, M. M. Alper, & A. S. Penzias (Eds.), *The Boston IVF Handbook of Infertility* (4th ed., p. 149). CRC Press Taylor & Francis Group.
- Sung, C., Liao, M., Lu, K., & Wu, C. (2012). Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *Journal OfBiomedicine and Biotechnology*, 2012, 1–11.

- Tang, Q., Li, X., Song, P., & Xu, L. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening : Developments in research and prospects for the future. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9(6), 380–385.
- Tehrani, F. R., & Behboudi-gandevani, S. (2017). Vitamin D and Human Reproduction. In S. Gowder (Ed.), *A Critical Evaluation of Vitamin D: Basic Overview* (p. 247). Intech Open.
- Thomson, R. L., Spedding, S., & Buckley, J. D. (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 77(3), 343–350.
- Trummer, C., Schwetz, V., Kollmann, M., Wölfler, M., Münzker, J., Pieber, T. R., Pilz, S., Heijboer, A. C., Obermayer, B., & Elisabeth, P. (2019). Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in SOPK: a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 58(5).
- Verdoia, M., Schaffer, A., Sartori, C., Barbieri, L., Cassetti, E., Marino, P., Galasso, G., & Luca, G. De. (2014). Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*, 44(7), 634–642.
- Wang, L., Lv, S., Li, F., Yu, X., Bai, E., & Yang, X. (2020). With Metabolic Risk Factors in Women With Polycystic Ovary Syndrome : A Cross-Sectional Study in Shaanxi China. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 171.
- Wehr, E, Pilz, S., Schweighofer, N., Giuliani, A., Kopera, D., Pieber, T. R., & Obermayer-Pietsch, B. (2009). Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 161, 575–582.
- Wehr, Elisabeth, Trummer, O., Giuliani, A., Pieber, T. R., & Obermayer-pietsch, B. (2011). Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 164(5), 741–749.
- Wild, R. A. (2012). Dislipidemia in SOPK. *Steroids*, 77(4), 295–299.
- Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., Ph, D., Carmina, E., & D, M. (2011). Lipid levels in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1073–1079.
- Zhang, J., Liu, Y., Liu, X., Xu, L., Zhou, L., Tang, L., Zhuang, J., Guo, W., & Hu, R. (2015). High intake of energy and fat in Southwest Chinese women with SOPK: A population-based case-control study. *PLoS ONE*, 10(5), 1–13.