



Suplementasi Vitamin D pada Wanita dengan Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)

Vitamin D Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)

Dian Octaviana Aziza¹, Karin Indah Kurniati ²

^{1,2} Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Artikel info

Artikel history:

Received; 30 November 2019
 Revised; 05 Desember 2019
 Accepted; 13 Desember 2019

Abstract. *Polycyctic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common cause of anovulation and anovulation infertility. PCOS can be said to be endocrinopathy that often occurs in women of childbearing age and is associated with metabolic disorders and reproductive dysfunction. If no therapeutic management is performed in women with PCOS, complications can occur. Several pilot studies assess the therapeutic efficacy of vitamin D in metabolic parameters related to PCOS. Vitamin D is an essential steroid hormone that plays a role in maintaining calcium and phosphate hemostasis. Serum vitamin D concentrations are stated to be deficient if the 25(OH)D level is 21-29 ng / mL and vitamin D deficiency is stated if the 25(OH)D level is <20 ng / mL. The effect of vitamin D deficiency are menstrual and fertility dysfunction and also negative effect in cardiovascular system. Vitamin D has a direct effect on the process of folliculogenesis and oocyte maturation. Steroidogenesis in the ovaries that produce progesterone, estradiol and estron assisted calcitriol (vitamin D). Supplementation of vitamin D shows an increase in the action of granulosa cells ie progesterone secretion increases.*

Abstrak. *Polycyctic Ovarian Syndrome (PCOS) adalah penyebab paling sering terjadinya anovulasi dan infertilitas anovulasi. PCOS dapat dikatakan endokrinopati yang sering terjadi pada wanita dengan usia subur dan berkaitan dengan kelainan metabolismik dan disfungsi reproduksi. Apabila tidak dilakukan manajemen terapi pada wanita dengan PCOS dapat terjadi komplikasi. Beberapa studi percontohan menilai efikasi terapeutik vitamin D dalam parameter metabolismik terkait PCOS. Vitamin D adalah hormon steroid esensial yang berperan dalam menjaga hemostasis kalsium dan fosfat. Konsentrasi vitamin D dalam serum dinyatakan kurang jika kadar 25(OH)D 21-29 ng/mL dan dinyatakan defisiensi vitamin D jika kadar 25(OH)D <20 ng/mL. Efek defisiensi vitamin D yang dapat terjadi gangguan fertilitas dan menstruasi serta efek negatif pada sistem kardiovaskuler. Vitamin D memiliki efek langsung*

pada proses folikulogenesis dan maturasi oosit. Steroidogenesis dalam ovarium yang menghasilkan progesteron, estradiol dan estron dibantu calcitriol (vitamin D). Suplementasi vitamin D pada wanita dengan PCOS menunjukkan peningkatan kerja sel granulosa yakni sekresi progesteron meningkat.

Keywords:

*PCOS;
Supplementation;
Vitamin D;
Infertility;*

Coresponden author:

Email: dianoctavianaaziza@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

PENDAHULUAN

Infertilitas adalah suatu keadaan kegagalan untuk mencapai kehamilan setelah 12 bulan melakukan hubungan intim secara teratur tanpa alat kontrasepsi apapun. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2010 menyatakan sebanyak 25% pasangan suami istri mengalami infertilitas dan penyebabnya 64% karena kelainan pada wanita (Munir, 2019). Badan Pusat Statistik tahun 2012 menyatakan kejadian infertilitas di Indonesia meningkat setiap tahun. Prevalensi infertilitas di Indonesia dalam Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 adalah 15-25% dari seluruh pasangan suami istri (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Seorang wanita menjadi infertil disebabkan oleh berbagai faktor risiko salah satunya adalah sindrom ovarium polikistik atau *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) (Saftarina & Putri, 2016). Wanita usia subur yang tersebar di dunia kurang lebih 20% mengidap PCOS. Indonesia belum ada data resmi jumlah wanita pengidap PCOS, namun sebagai gambaran pada Rumah Sakit Dharmais tercatat 30 pasien tiap tahunnya. Data seluruh pasien PCOS di Rumah Sakit St. Elisabeth Medan ada 116 orang wanita usia subur pada tahun 2008-2012 (Dumaris, Hiswani, & Jemadi, 2012).

PCOS merupakan gangguan endokrin paling umum yang menyebabkan infertilitas pada 5-10% pada wanita usia subur. Manifestasi klinis PCOS diantaranya gangguan menstruasi, tanda-tanda androgen berlebih, obesitas, dan beberapa diantaranya mengalami hirsutisme. PCOS ditandai dengan meningkatnya kadar androgen dalam darah, morfologi ovarium polikistik, perkekembangan folikel terhambat, dan infertilitas anovulasi (Mohammad & Seghinsara, 2017). Vitamin D memiliki peran dalam perjalanan penyakit PCOS. Ditemukan pada 67-85% wanita pengidap PCOS memiliki konsentrasi serum vitamin D rendah atau defisiensi vitamin D (Thomson et. al., 2012). Reseptor vitamin D diekspresikan dalam 2776 posisi genomik dan memodulasi ekspresi 229 gen di lebih dari 30 jaringan yang berbeda, seperti skeletal, otak, payudara, pankreas, kelenjar paratiroid, sel imun, kardiomiosit, dan ovarium (Anagnostis et al., 2013; Nandi et al., 2016). Defisiensi vitamin D berkaitan dengan disregulasi kalsium yang berperan dalam *follicular arrest* pada wanita sehingga menyebabkan gangguan menstruasi dan infertilitas (Thomson et al., 2012). Kebutuhan vitamin D hanya terpenuhi 5% dari makanan, sebagian besar vitamin D diperoleh dari paparan sinar ultraviolet matahari. Pada wanita pengidap PCOS terutama yang tinggal di daerah yang kurang paparan sinar matahari perlu diberikan suplementasi vitamin D. Suplementasi vitamin D dapat membantu mengembalikan konsentrasi serum vitamin D sehingga disregulasi endokrin bisa teratasi. (Menichini & Facchinetto, 2019).

Metode

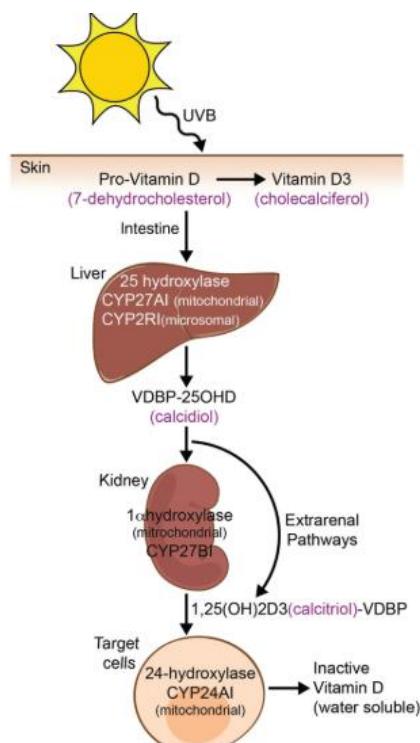
Metode yang digunakan adalah studi literatur yang diambil dari beberapa jurnal nasional maupun internasional dan artikel ahli yang diakses *online*. Metode ini berupaya meringkas pemahaman kondisi terkini mengenai suatu topik. Studi literatur ini menyajikan materi yang telah diterbitkan sebelumnya dan menganalisis suatu fakta baru. Hasil studi literatur ini berupa publikasi yang relevan.

Hasil dan Pembahasan

Metabolisme Vitamin D

Vitamin D adalah hormon steroid esensial yang berperan dalam menjaga hemostasis kalsium dan fosfat. Vitamin D tidak sepenuhnya berasal dari makanan, namun sebagian besar dihasilkan di epidermis kulit dengan paparan radiasi ultraviolet B (UVB). Hanya sebagian kecil atau 5 % vitamin D berasal dari sumber makanan. Di daerah dengan paparan sinar matahari lebih sedikit, kebutuhan vitamin D harus dipenuhi dengan suplemen eksternal dan makanan yang diperkaya vitamin D. Ada dua bentuk vitamin D yang berbeda dari sumber makanan yakni vitamin D2 (ergocalciferol) berasal dari tanaman dan D3 (cholecalciferol) berasal dari hewan. Prekursor kutaneus vitamin D, provitamin D3 (7-dehydrocholesterol) berasal dari kolesterol dalam makanan. Paparan UVB mengubah 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D3 (cholecalciferol). Vitamin D masuk ke sirkulasi berikatan dengan *Vitamin D Binding Protein* (VDBP) bawa ke hati dan ginjal untuk mengalami hidroksilasi. Hidroksilasi pada hati dimodulasi oleh mitokondria CYP27A1 atau microsomal CYP2R1 menjadi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D). Hidroksilasi selanjutnya terjadi di tubulus kontortus proksimal ginjal oleh CYP27B1 menjadi bentuk aktif 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3). Meskipun Vitamin D aktif berikatan dengan VDBP dan ditransportasikan ke sel target. Meskipun 1 α hidrosilase predominan diekspresikan pada ginjal, ditemukan pula ekspresi mRNA ekstra-renal pada tulang, payudara, otak, kolon, endothelium, otot polos vascular, Langerhans, plasenta, dan prostat (Anagnostis et al., 2013; Nandi et al., 2016)

Gambar 1. Proses Metabolisme Vitamin D (Nandi et al., 2016)



Konsentrasi vitamin D dalam serum dinyatakan kurang jika kadar 25(OH)D 21-29 ng/mL dan dinyatakan defisiensi vitamin D jika kadar 25(OH)D <20 ng/mL. *Vitamin D Receptor* (VDR) tersebar pada banyak jaringan dengan 3 jaringan utama terdiri dari ontestinal, tulang, dan kelenjar paratiroid. Vitamin D aktif yang berikatan dengan VDBP diangkut ke sel target. Setelah kompleks mencapai sel target, vitamin D dilepaskan dari VDBP dan 1,25(OH)2D3 berikatan dengan VDR yang ada di sitoplasma sel. VDR mengangkut vitamin D ke nukleus. Ekspresi VDR juga ditemukan pada jaringan lain seperti sel imun, pankreas, sistem kardiak, dan

muskuloskeletal. Hal ini menunjukkan efek defisiensi vitamin D dapat timbul berupa diabetes melitus, prediabetes, sindrom metabolik. Vitamin D memiliki peran penting pula pada regulasi sistem reproduksi (Dede, 2013; Voulgaris et al., 2017).

Peran fisiologis vitamin D pada organ reproduksi wanita

VDR diekspresikan dalam jaringan ovarium hewan dan manusia (misalnya sel granulosa dan kumulus oophorus), dalam sel epitel endometrium dan falopi, serta dalam desidua dan plasenta (Anagnostis et al., 2013; Barrera et al., 2008; Voulgaris et al., 2017; Zarnani, Ph, Shahbazi, Salekmoghaddam, & Ph, 2010) Tabel 1. Ekspresi ini meningkat selama kehamilan (Anagnostis et al., 2013; Voulgaris et al., 2017). Syncytiotrophoblast yang dikultur manusia mengekspresikan VDR, serta enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, seperti CYPB1 (Anagnostis et al., 2013; Tuan et al., 1991). Molekul 1,25(OH)2D3 terlibat dalam regulasi laktogen plasenta dan ekspresi dan sekresi chorionic gonadotropin manusia, transportasi kalsium dalam plasenta, serta desidualisasi endometrium. Ini dapat berkontribusi pada pembentukan dan pemeliharaan unit feto-plasenta, karena sifat imunosupresifnya (Anagnostis et al., 2013; Barrera et al., 2008; Belkacemi et al., 2003; Lerchbaum & Obermayer-pietsch, 2012). Akhirnya, ada bukti keberadaan CaBP28k dalam trofoblas plasenta manusia, yang mungkin memainkan peran dalam transportasi kalsium atau pengembangan sel (Anagnostis et al., 2013; Kinuta et al., 2014)

Tabel 1. Aksi genomik dan non-genomik vitamin D pada saluran reproduksi wanita

Aksi genomik dan non-genomik	Referensi
Ekspresi VDR dalam jaringan ovarium, endometrium, sel epitel falopi, desidua, dan plasenta	(Anagnostis et al., 2013; Lerchbaum & Obermayer-pietsch, 2012; Zarnani et al., 2010)
Ekspresi enzim kunci metabolisme vitamin D (mis. CYPB1) dalam syncytiotrophoblast	(Tuan et al., 1991)
Regulasi laktogen dan ekspresi dan sekresi hCG plasenta, transportasi kalsium dalam plasenta dan desidualisasi endometrium	(Barrera et al., 2008; Belkacemi et al., 2003; Ross & Handwerger, 2014)
Kehadiran CaBP _{28k} di trofoblas	(Kinuta et al., 2014)
Stimulasi steroidogenesis ovarium	(Wojtusik & Johnson, 2012)
Regulasi ekspresi hormon anti-Mullerian	(Echchgadda et al., 2004)
Induksi dehydroepiandrosterone sulfotransferase	(Somjen et al., 2007)

Vitamin D merangsang steroidogenesis ovarium. Telah ditunjukkan bahwa 1,25(OH)2D3 menginduksi progesteron, estestrol dan produksi estron *in vitro* (Anagnostis et al., 2013; Wojtusik & Johnson, 2012). Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa vitamin D sangat penting untuk sintesis estrogen pada kedua jenis kelamin, suatu tindakan yang dimediasi oleh pemeliharaan konsentrasi kalsium ekstraseluler dalam kisaran normal, serta oleh regulasi langsung ekspresi gen aromatase (Anagnostis et al., 2013; Wojtusik & Johnson, 2012). Penelitian dengan pemberian vitamin D3 menunjukkan peningkatan kerja sel granulosa yakni sekresi progesteron meningkat. Selanjutnya, pada penelitian yang dilakukan *in vitro* menunjukkan bahwa vitamin D menginduksi dehidroepiandrosteron sulfotransferase (SULT2A1), enzim yang memediasi sulfo-kojugasi hidroksisteroid endogen. Dalam ini berperan dalam proses maturase folikel (Le et al., 2019; Voulgaris et al., 2017).

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) adalah penyebab paling sering terjadinya anovulasi dan infertilitas anovulasi. PCOS dapat dikatakan endokrinopati yang sering terjadi pada wanita dengan usia subur dan berkaitan dengan kelainan metabolismik dan disfungsi reproduksi. Disfungsi ovarium yang terus berlanjut mengakibatkan sindroma ini menjadi penyebab utama anovulasi yang berdampak pada infertilitas (Mohammad & Seghinsara, 2017). Sindroma ini meningkatkan risiko morbiditas multiple meliputi obesitas, resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, infertilitas, kanker, dan gangguan psikologis (Hayek et al., 2016). Wanita dengan PCOS mengalami abnormalitas metabolisme androgen dan estrogen serta kontrol sekresi androgen. Pasien umumnya akan memiliki kadar androgen serum yang tinggi meskipun ada variasi individu pada beberapa individu kadar androgen serum tetap normal. PCOS berkaitan dengan resistensi insulin perifer dan hiperinsulinemia. Resistensi insulin terjadi sebagai defek sekunder dari *insulin receptor signaling pathway* dan peningkatan insulin dapat berefek pada gonadotropin dan fungsi ovarium. Hiperinsulinemia bisa menyebabkan supresi Sex Hormon-Binding Globulin (SHBG) di hati sehingga terjadi peningkatan androgenisitas (Lucidi, 2019).

Ada beberapa faktor risiko PCOS diantaranya gangguan menstruasi, riwayat infertilitas dan diabetes dalam keluarga, ibu mengalami gangguan menstruasi, gangguan mood, dan kurang aktivitas fisik. Sebagian besar pasien PCOS memiliki riwayat gangguan menstruasi dan anovulasi. Riwayat penyakit diabetes dalam keluarga dan ibu mengalami gangguan menstruasi juga meningkatkan risiko PCOS cukup signifikan. Kurangnya aktivitas fisik berakibat pada penumpukan lemak yang menyebabkan obesitas. Obesitas menjadi salah satu faktor risiko terjadinya PCOS. Berdasarkan evaluasi mental atau gangguan psikologis pada wanita dengan PCOS menunjukkan bahwa gangguan mood juga dapat meningkatkan risiko PCOS. Hal yang dapat dilakukan untuk mencegah PCOS dengan diet yang tepat dan rajin beraktivitas fisik atau berolahraga (Shan, 2015). Diagnosis dan manajemen PCOS penting dalam mempertahankan dan mengembalikan fertilitas, mengurangi gejala, dan mencegah komplikasi yang bisa berkembang pada wanita pengidap PCOS. Kriteria diagnosis PCOS memiliki variasi pada tiap individu berikut kriteria diagnosis dari *the National Institute of Health (NIH)*, *the European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM)*, dan *the Androgen Excess ad PCOS Society (AE-PCOS Society)* pada tabel 1 (Dennet & Simon, 2015)

Tabel 2. Kriteria Diagnosis PCOS

NIH	ESHRE/ASRM	AE-PCOS Society
Kedua kriteria :	Dua dari tiga kriteria:	Kedua kriteria :
1. Anovulasi kronik 2. Manifestasi klinik dan/atau biokimia hiperandrogen (eksklusikan etiologi lain)	1. Oligo-ovulasi anovulasi 2. Manifestasi klinis dan/atau biokimia hiperandrogen 3. Ovarium polikistik	1. Manifestasi klinis dan/atau biokimia hiperandrogen 2. Disfungsi ovarium (oligo-ovulasi dan/atau anovulasi)

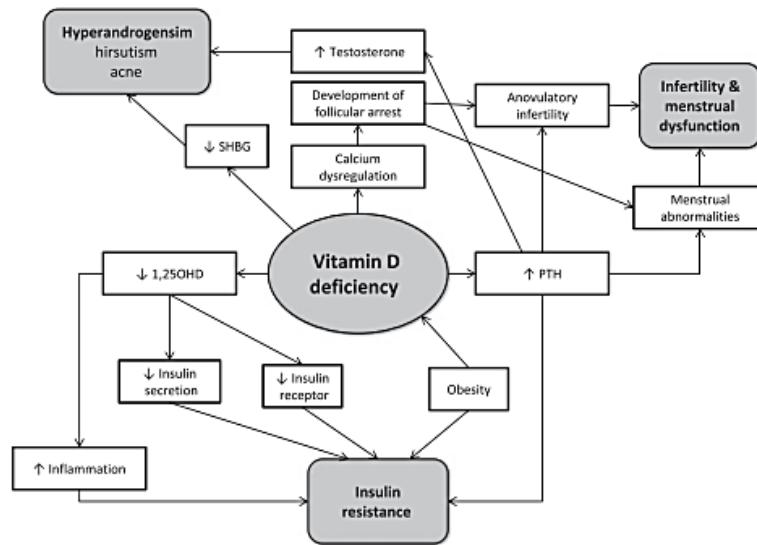
Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dinyatakan berperan sinergis dengan hiperandrogenisme dalam perkembangan dan pemeliharaan gangguan metabolic dan anovulasi atau gangguan siklus menstruasi. Dengan demikian target utama terapi pada pasien PCOS adalah mengurangi resistensi insulin dan konsekuensi untuk mencapai reduksi kompensasi dari hyperinsulinemia, memperbaiki metabolic tubuh dan ovulasi. Farmakoterapi lini pertama yang direkomendasikan adalah golongan *insulin-sensitizer* untuk wanita dengan PCOS dan abnormalitas metabolismik untuk memperbaiki fertilitas. Pasien juga disarankan untuk memodifikasi gaya hidup dan rajin aktivitas fisik untuk menurunkan berat badan (Laganà, Vitale et al., 2018)

Apabila tidak dilakukan manajemen pada wanita dengan PCOS dapat terjadi komplikasi yang dikelompokkan menjadi komplikasi jangka pendek dan panjang. Komplikasi jangka pendek meliputi infertilitas dan komplikasi obstetri sedangkan komplikasi jangka Panjang meliputi risiko penyakit kardiovaskular, metabolik, dan onkologi. Infertilitas adalah komplikasi yang paling dekat dengan gejala PCOS berupa anovulasi dan oligo-ovulasi sehingga meningkatkan risiko infertilitas. Wanita dengan PCOS dilaporkan 50% mengalami infertilitas primer dan 25% mengalami infertilitas sekunder (Saftarina & Putri, 2016). Komplikasi obstetri yang sering terjadi adalah abortus, wanita dengan PCOS dilaporkan lebih sering mengalami abortus dibandingkan dengan wanita normal. Wanita dengan PCOS yang tidak mendapatkan manajemen dan terapi dalam waktu lama akan menimbulkan komplikasi jangka panjang berupa penyakit kardiovaskular (hipertensi, dislipidemia, diabetes, dan obesitas), gangguan metabolismik (berat badan berlebih : IMT >25 kg/m², obesitas :IMT >30 kg/m²), dan risiko berkembang menjadi kanker ovarium, endometrium, maupun payudara (Palomba, Santagni et al., 2015)

Defisiensi Vitamin D pada Wanita PCOS

Penelitian menunjukkan hasil pemeriksaan serum vitamin D wanita dengan PCOS cenderung rendah (25(OH)D 21-29 ng/mL) dan bahkan defisiensi vitamin D (25(OH)D <20 ng/mL) (Trummer et al., 2019). Vitamin D memiliki peran penting dalam fungsi reproduksi. VDR ditemukan pada ovarium, endometrium, dan plasenta. Defisiensi vitamin D berdampak pada disregulasi kalsium yang berkontribusi dalam *follicular arrest* pada wanita dengan PCOS yang menyebabkan disfungsi fertilitas dan menstruasi. Defisiensi vitamin D juga memiliki hubungan dengan hiperandrogenisme karena adanya supresi SHBG di hati sehingga dapat memperberat kondisi PCOS. Penelitian lanjutan juga menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D dapat memberikan efek negatif pada sistem kardiovaskular. VDR terdapat pada otot halus vascular dan endothelium sehingga defisiensi vitamin D ini dapat berdampak pada inflamasi vascular dan resistensi insulin perifer (Le et al., 2019; Thomson et al., 2012; Voulgaris et al., 2017)

Gambar 2. Efek Defisiensi Vitamin D pada Wanita PCOS (Thomson et al., 2012)



Suplementasi Vitamin D pada Wanita PCOS

Beberapa studi percontohan menilai efikasi terapeutik vitamin D dalam parameter metabolismik terkait PCOS. Studi pertama dilakukan pada tahun 1999 mengamati normalisasi siklus menstruasi pada 7 dari 9 wanita oligomenore dengan PCOS yang menjalani suplementasi dengan vitamin D dan kalsium selama periode 6 bulan (Anagnostis et al., 2013; Thys-jacobs

et.al., 1999). Hasil ini dikonfirmasi oleh studi kemudian di mana 60 wanita subfertile dengan PCOS secara acak menjadi tiga kelompok, ditambah dengan kalsium dan vitamin D, metformin atau keduanya (Anagnostis et al., 2013; Rashidi et al, 2009). Wanita dalam kelompok kombinasi menunjukkan jumlah folikel dominan yang lebih tinggi dalam periode follow-up 3 bulan. Efek suplementasi vitamin D pada metabolisme glukosa, lipid dan insulin juga telah diselidiki dalam penelitian selanjutnya. Efek suplementasi dengan 1,0 lgof1a (OH)D pada indeks sensitivitas insulin, dihitung dengan tes toleransi glukosa intravena melalui analisis mode minimal, dievaluasi pada 15 wanita gemuk dengan PCOS (Yovos & Ph, 2009). Peningkatan insulin fase pertama sekresi diamati, sedangkan kolesterol-tinggi-lipoprotein (HDL) -kolesterol dan trigliserida menurun secara signifikan, tanpa perubahan IMT. Sebuah studi 24 minggu menggantikan 57 wanita dengan PCOS dan rata-rata IMT 25,4 kg/m² dengan regimen mingguan 20.000 IU cholecalciferol (Anagnostis et al., 2013; Wehr et al., 2011). Konsentrasi rata-rata 25(OH)D posttreatment adalah 52,2 ng/ml. Penurunan yang signifikan dalam puasa dan menstimulasi konsentrasi glukosa dan C-peptida dicatat. Sekitar 50% dari wanita yang sebelumnya oligo atau amenore melaporkan normalisasi atau peningkatan siklus menstruasi setelah suplementasi vitamin D. Studi percontohan melaporkan peningkatan resistensi insulin, dievaluasi oleh HOMA-IR, pada 11 wanita gemuk dengan PCOS, tiga minggu setelah suplementasi dengan 300.000 IU vitamin D (Anagnostis et al., 2013; Selimoglu et al., 2010). Temuan ini tidak dikonfirmasi dalam penelitian terkontrol plasebo di mana tidak ada perbedaan yang signifikan dalam parameter sensitivitas insulin yang diamati dibandingkan dengan kelompok plasebo, setelah periode pengobatan 2 bulan (Anagnostis et al., 2013; Ardabili et al., 2012). Dalam studi ini, konsentrasi 25(OH)D setelah suplementasi vitamin D dapat dianggap tidak memadai ($23,4 \pm 6,1$ ng / ml). Sebagai kesimpulan, sementara beberapa data berkumpul menuju efek menguntungkan dari vitamin D dalam gangguan metabolisme pada wanita dengan PCOS, kesenjangan pengetahuan yang signifikan menghalangi pembentukan hubungan sebab-akibat yang jelas. Ketidakjelasan ini terutama berasal dari penelitian dengan ukuran dan durasi yang kecil, kurangnya kelompok kontrol plasebo dan tidak adanya konsentrasi terputus terapi vitamin D yang diterima secara luas. Penelitian yang lebih besar, prospektif, plasebo dan IMT terkontrol dengan periode perawatan yang lebih lama diperlukan untuk mengklarifikasi kemungkinan efek yang menguntungkan dari suplementasi vitamin D pada wanita resisten insulin dengan PCOS (Anagnostis et al., 2013).

Simpulan

Suplementasi vitamin D dapat membantu atasi defisiensi vitamin D pada wanita dengan *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS). Efek dari suplementasi vitamin D ini dapat mencegah kejadian infertilitas pada wanita dengan PCOS.

Daftar Pustaka

- Anagnostis, P., Karras, S., & Goulis, D. G. (2013). Vitamin D in human reproduction : a narrative review. *International Journal Clinical Practice*, 67(March), 225–235. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12031>
- 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. *J Nutrition Research*, 32(3), 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.02.001>
- Barrera, D., Avila, E., Hernández, G., Méndez, I., González, L., Halhali, A., ... Díaz, L. (2008). Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *J Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-3>

- Belkacemi, L., Garie, G., Mounier, C., Simoneau, L., Lafond, J., & Materno-foetale, L. D. P. (2003). Expression of Calbindin-D28k (CaBP28k) in Trophoblasts from Human Term Placenta 1. *J Biology of Reproduction*, 1950(December 2002), 1943–1950. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.009373>
- Dedea, L. (2013). Understanding vitamin D formulations. *Journal American Academy of Physician Assistants*, 26(10), 2–3. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000435258.26357.4c>
- Dennet, C. C., & Simon, J. (2015). The Role of Polycystic Ovary Syndrome in Reproductive and Metabolic Health: Overview and Approaches for Treatment. *J Spectrum Diabetes*, 28(2), 116–120. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.2.116>
- Echchgadda, I., Song, C. S., Roy, A. K., & Chatterjee, B. (2004). Dehydroepiandrosterone Sulfotransferase Is a Target for Transcriptional Induction by the Vitamin D Receptor. *J Molecular Pharmacology*, 65(3), 720–729.
- Hayek, S. El, Bitar, L., Hamdar, L. H., & Mirza, F. G. (2016). Poly Cystic Ovarian Syndrome : An Updated Overview. *J Frontiers in Physiology*, 7(April), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00124>
- Kinuta, K., Tanaka, H., Moriwake, T., & Aya, K. (2014). Vitamin D Is an Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads *. *J Endocrinology*, 141(4), 1317–1324.
- Laganà, A. S., Vitale, S. G., Noventa, M., Vitagliano, A., & Vitale, S. G. (2018). Editorial Current Management of Polycystic Ovary Syndrome : From Bench to Bedside. *International Journal of Endocrinology*, 2018. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2018/7234543>
- Le, A. R. T. I. C., Butts, S. F., Seifer, D. B., Koelper, N., Senapati, S., Sammel, M. D., ... Diamond, M. P. (2019). Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(February), 369–378. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00750>
- Lerchbaum, E., & Obermayer-pietsch, B. (2012). Vitamin D and fertility : a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 166, 765–778. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0984>
- Lucidi, R. (2019, September 19). Polycystic Ovarian Syndrome. Retrieved from www.Emedicine.Medscape.com: <http://www.emedicine.com/article/256806-overview#a3>
- Menichini, D., & Facchinetti, F. (2019). Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome : a review Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome : a review. *J Gynecological Endocrinology*, 0(0), 1–5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625881>
- Mohammad, M. B., & Seghinsara, A. M. (2017). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria , and AMH. *Asian Pasific Journal of Cancer Prevention*, 18, 17–21. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
- Munir, M. (2019, September 02). Infertilitas. Retrieved from [http://www.yankes.kemkes.go.id/read-infertilitas-7872.html](http://www.yankes.kemkes.go.id: http://www.yankes.kemkes.go.id/read-infertilitas-7872.html)
- Nandi, A., Sinha, N., Ong, E., Sonmez, H., & Poretsky, L. (2016). Is there a role for vitamin D in human reproduction ? *J Horm Mol Biol Clin Invest*, (Figure 2), 1–14. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0051>
- Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A., Battista, G., & Sala, L. (2015). Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome : current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 7, 745–763. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
- Rashidi, B., Haghollahi, F., Shariat, M., & Zayerii, F. (2009). THE EFFECTS OF CALCIUM -VITAMIN D AND METFORMIN ON POLYCYSTIC OVARY SYNDROME : *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 48(2), 142–147. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60275-8](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60275-8)
- Ross, R., & Handwerger, S. (2014). Regulation of Human 1,25=Dihydroxyvitamin. *J Endocrinology*, 135(6), 2651–2656.
- Selimoglu, H., Duran, C., Kiyici, S., Ersoy, C., Guclu, M., Ozkaya, G., ... Imamoglu, S. (2010). The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in

- women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol. Invest.*, 33, 234–238. <https://doi.org/10.3275/6560>
- Somjen, D., Katzburg, S., Stern, N., Kohen, F., Sharon, O., Limor, R., ... Weisman, Y. (2007). 25 hydroxy-vitamin D₃ -1 α -hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 107, 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.03.048>
- Thomson, R. L., Spedding, S., & Buckley, J. D. (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *J Clinical Endocrinology*, 77, 343–350. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x>
- Thys-jacobs, S., Donovan, D., Papadopoulos, A., Sarrel, P., & Bilezikian, J. P. (1999). Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *J Steroids*, 64, 430–435.
- Trummer, C., Schwetz, V., Kollmann, M., Wölfler, M., Münzker, J., Pieber, T. R., ... Elisabeth, P. (2019). Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS : a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 58(5), 2019–2028. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1760-8>
- Tuan, R. S., Moore, C. J., Brittingham, J. W., Kirwin, J. J., Akins, R. E., & Wong, M. (1991). In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Journal of Cell Science*, 98, 333–342.
- Voulgaris, N., Papanastasiou, L., Piaditis, G., Angelousi, A., Kaltsas, G., Mastorakos, G., & Kassi, E. (2017). Vitamin D and aspects of female fertility. *J Hormones*, 16(1), 5–21.
- Wehr, E., Pieber, T. R., & Obermayer-pietsch, B. (2011). Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women : A pilot study. *J Endocrinol. Invest.*, 34, 757–763. <https://doi.org/10.3275/7748>
- Wojtusik, J., & Johnson, P. A. (2012). Vitamin D Regulates Anti-Mullerian Hormone Expression in Granulosa Cells of the. *J Biology of Reproduction*, 86(August 2011), 1–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.094110>
- Yovos, J. G., & Ph, D. (2009). POLYCYSTIC OVARY SYNDROME Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 92(3), 1053–1058. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757>
- Zarnani, A. H., Ph, D., Shahbazi, M., Salek-moghaddam, A., & Ph, D. (2010). Vitamin D₃ receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertility and Sterility*, 93(8), 2738–2743. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.045>