



Literature Review: peran vitamin D terhadap inflamasi pada kejadian sindrom ovarium polikistik (SOPK)

Literature Review: *The role of vitamin D on inflammation in the incidence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*

Tri Irawati^{1*}, Yessi Crosita Octaria²

Abstract

Background: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine disorder affecting 5-18% of women of reproductive age, with a high prevalence in Europe and 1,8-15% in Indonesia. PCOS is often associated with chronic inflammation and vitamin D deficiency, which can exacerbate symptoms and increase the risk of cardiovascular disease due to the anti-inflammatory effects of vitamin D.

Objectives: To determine the role and most effective dosage of vitamin D in reducing inflammatory markers through a literature review.

Methods: The methodology employed is a Systematic Literature Review using the PRISMA method. A search in the Google Scholar, ScienceDirect, and Scopus databases yielded 1,046 articles, of which 7 RCT articles were selected for analysis. The selected articles investigate the effects of vitamin D on inflammation in PCOS, with a total population of 434 participants, published between 2019 and 2024, and were deemed suitable using The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal method.

Results: Out of seven randomized controlled trials (RCTs), five showed that vitamin D supplementation reduced levels of inflammatory biomarkers such as hs-CRP in patients with PCOS. Results varied depending on the dosage, but two specific dosages of vitamin D supplementation 4,000 IU and 50,000 IU showed potential as adjunctive therapy for managing PCOS.

Conclusion: Vitamin D supplementation is effective in reducing inflammation in PCOS and has potential as a beneficial adjunctive therapy with positive implications for the long-term health of patients. Dosages of 4,000 IU per day and 50,000 IU every two weeks have been proven effective in reducing PCOS-related inflammation. However, due to the limited number of studies reviewed, the most effective combination of micronutrients to be used alongside vitamin D has yet to be determined.

Keywords

Inflammation, Polycystic Ovary Syndrome, vitamin D

Abstrak

Latar Belakang: *Polycystic Ovarium Syndrome* (PCOS) adalah masalah endokrin yang mempengaruhi 5-18% wanita usia subur, dengan prevalensi tinggi di Eropa, sedangkan di Indonesia 1,8-15%. PCOS sering dikaitkan dengan inflamasi kronis dan kekurangan vitamin D, yang bisa memperburuk gejala serta meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular karena vitamin D memiliki efek anti-inflamasi.

Tujuan: . Untuk mengetahui peran dan dosis vitamin D yang paling efektif dalam menurunkan marker inflamasi melalui literatur review.

Metode: Metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* dengan metode PRISMA. Pencarian di database *Goggle Scholar*, *Sciencedirect*, dan *Scopus* menghasilkan 1.046 artikel, dimana 7 artikel RCT dipilih untuk dianalisis. Artikel yang dipilih menginvestigasi efek vitamin D terhadap inflamasi pada PCOS dengan total populasi 434 orang, diterbitkan antara tahun 2019-2024, dan dinilai layak menggunakan metode *The Joanna Briggs Institute* (JBI) *Critical Appraisal*.

¹ Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan "Veteran" Jakarta, Jakarta, Indonesia.
E-mail: triirawati1992@gmail.com

² Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan "Veteran" Jakarta, Jakarta, Indonesia.
E-mail: yessi@uprvj.ac.id

Penulis Koresponding :

Tri Irawati : Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan "Veteran" Jakarta, Jakarta, Indonesia.
E-mail: triirawati1992@gmail.com

Hasil: Dari tujuh uji klinis acak terkontrol (RCT), lima menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D menurunkan kadar biokamarker inflamasi seperti hs-CRP pada pasien dengan PCOS. Hasil bervariasi tergantung dosis, namun terdapat dua dosis suplementasi vitamin D memiliki potensi sebagai terapi tambahan untuk mengelola PCOS, diantaranya 4.000 IU dan 50.000 IU.

Kesimpulan: Suplementasi vitamin D efektif mengurangi inflamasi pada PCOS, potensial sebagai terapi tambahan bermanfaat dengan implikasi positif untuk kesehatan jangka panjang pasien.

Kata Kunci

Inflamasi, Sindrom Ovarium Polikistik, vitamin D

Pendahuluan

PCOS mempengaruhi 4-18% wanita usia subur di seluruh dunia. Di Eropa pada tahun 2022, prevalensi PCOS di kalangan wanita bervariasi antara 5% hingga 18% (Jenkinson, 2019). Sedangkan, prevalensi di Indonesia berkisar antara 1,8% hingga 15% tergantung pada faktor etnis, latar belakang individu, serta kriteria diagnostik yang digunakan (Saputra, 2019).

Polycystic Ovarium Syndrome (PCOS) adalah penyakit endokrin yang sering terlihat pada wanita usia reproduksi. Faktor terkait inflamasi dan kerusakan stress oksidatif termasuk peran penting yang memainkan dalam perkembangan PCOS (Krentowska & Kowalska, 2022). Kekurangan vitamin D merupakan faktor yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, obesitas, dan sindrom metabolik, yang memperburuk tanda dan gejala dan dapat memperbesar risiko penyakit kardiovaskular pada wanita yang mengalami PCOS dibandingkan dengan wanita tanpa PCOS (Jenkinson, 2019).

Vitamin D dianggap memiliki kemampuan untuk memodulasi sistem kekebalan tubuh dengan cara menurunkan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-6, IL-1, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP), serta meningkatkan regulasi sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 (Barrera et al., 2015). Hingga saat ini, beberapa uji klinis telah dilakukan, termasuk di antaranya pada wanita sehat dalam penelitian sebelumnya yang melakukan meta analisis dengan hasil vitamin D 1.000 IU. Namun, seiring dengan perkembangan terbaru dalam penelitian, ada indikasi bahwa dosis yang lebih tinggi diperlukan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan pada pasien dengan kondisi spesifik seperti PCOS. Karenanya, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran dan dosis vitamin D yang paling efektif dalam menurunkan marker inflamasi. Inovasi penelitian ini menggunakan metode yang lebih komprehensif, yaitu *Systematic Review* dari uji klinis terkontrol acak (RCT) dalam menyaring dan mengevaluasi studi baru,

sehingga dapat memberikan rekomendasi yang lebih kuat mengenai dosis optimal vitamin D untuk terapi pasien PCOS.

Metode

Studi ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* dengan merujuk pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA).

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi mencakup artikel yang memiliki teks lengkap dan berfokus pada penelitian pemberian vitamin D terhadap inflamasi pada kejadian PCOS dibandingkan dengan plasebo atau perlakuan lain dengan penerapan metode *Randomized Controlled Trial* (RCT). Artikel tersebut dapat disajikan dalam bahasa Inggris, dengan rentang tahun 2014 hingga 2024. Intervensi yang dimasukkan dalam kriteria melibatkan pemberian vitamin D sementara hasil pengukuran yang dinilai adalah kadar anti-inflamasi terhadap kesehatan individu.

Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup artikel yang populasinya wanita sedang hamil, menyusui, memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, diabetes, gangguan psikologis, serta artikel yang berbayar, dan buku teks.

Strategi Pencarian

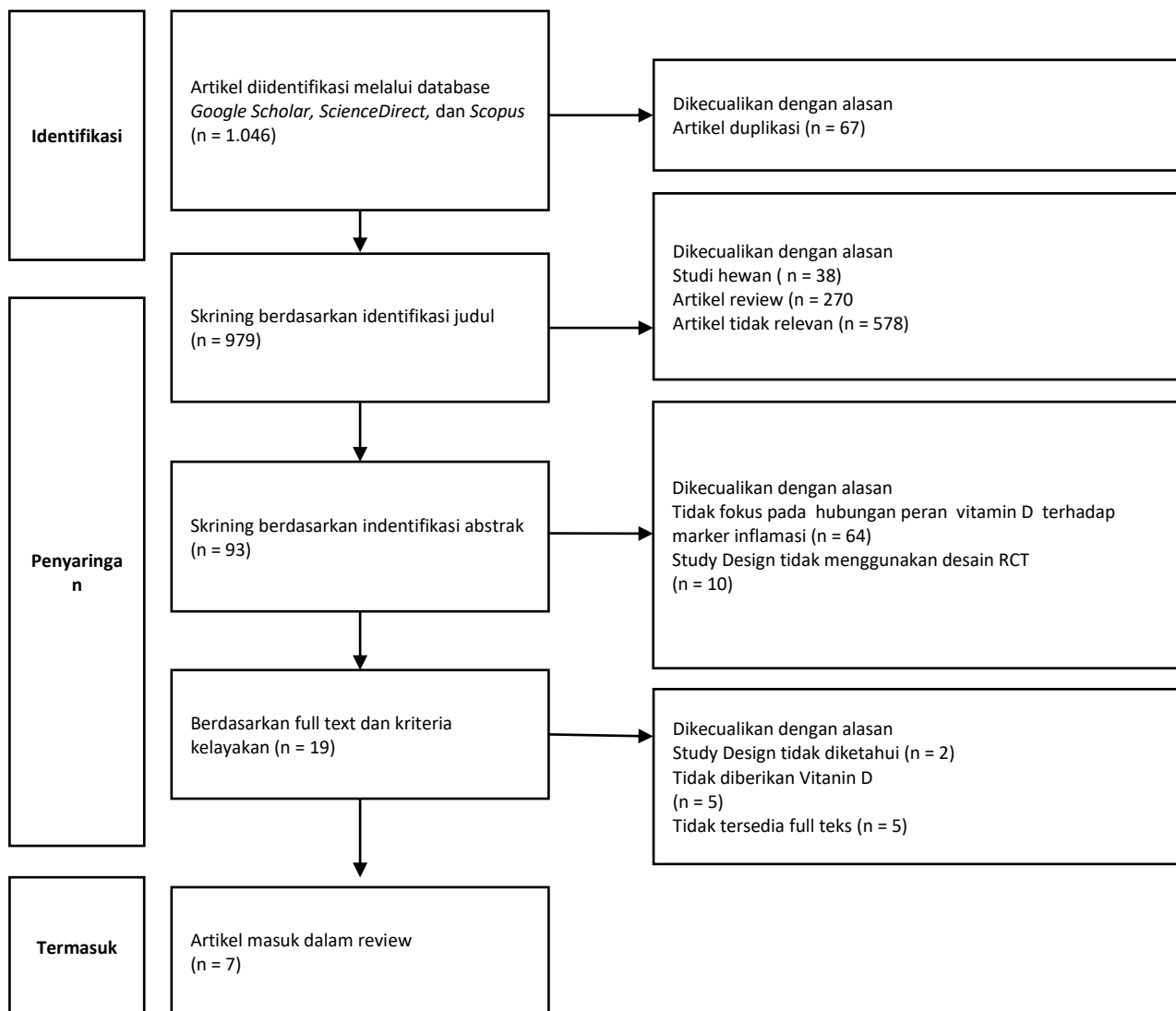
Artikel penelitian dijelajahi melalui database *Google Scholar*, *Scencedirect*, dan *Scopus* mulai dari tahun 2014 hingga 2024, dengan hasil identifikasi sebanyak 1.046 artikel. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Role of Vitamin D" AND "Inflammation" AND "PCOS". Penggunaan kata kunci ini dikombinasikan dengan penerapan sistem yang sesuai dengan *Medical Subject Heading* (MeSH).

Penulis kemudian menilai judul dan abstrak setiap artikel. Jika artikel dianggap memenuhi syarat, penulis melanjutkan dengan skrining lebih lanjut berdasarkan kriteria kelayakan, termasuk penilaian teks lengkap, jenis populasi, intervensi, serta jenis

desain studi. Terdapat tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi untuk di analisis dan memiliki populasi sebanyak 434 orang termasuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Artikel yang dipilih untuk penilaian ini dievaluasi menggunakan penilaian kualitas literatur dengan metode *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal*. Penilaian kualitas ini menggunakan format yang sesuai, yaitu

Randomized Controlled Trials, yang terdiri dari 13 komponen. Artikel dianggap baik dan valid untuk digunakan dalam penelitian jika memperoleh skor lebih dari 50% dalam penilaian tersebut. Dari hasil evaluasi terhadap 7 jurnal, 1 jurnal mendapatkan skor 60-70%, 1 jurnal mendapat skor 70-80%, dan 5 jurnal mendapat skor 80-90%. Berdasarkan penilaian ini, semua jurnal diikutsertakan karena memiliki kualitas yang baik.



Gambar 1. Diagram Flow pencarian literatur

Hasil

Seleksi Studi

Penelitian tentang peran vitamin D dilakukan melalui uji coba acak terkontrol (RCT) yang mengevaluasi peran vitamin D terhadap kadar anti-inflamasi pada pasien dengan *Polycystic Ovarium Syndrome (PCOS)*. Artikel yang relevan

diidentifikasi, studi non-manusia, studi non-intervensi, artikel ulasan, dan artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap dikecualikan. Judul artikel digunakan untuk mengidentifikasi dan mengecualikan studi yang tidak relevan. Abstrak dari artikel yang tersisa kemudian ditinjau untuk menentukan kesesuaiannya. Artikel yang memenuhi syarat kemudian ditinjau dalam teks

lengkap. Akhirnya, tujuh artikel disertakan dalam ulasan ini.

Tabel 1 memberikan gambaran terperinci tentang karakteristik dari ketujuh uji coba, yang semuanya menggunakan pendekatan penelitian *Randomized Controlled Trials* (RCT) yang ketat. Penelitian-penelitian ini difokuskan pada populasi pasien *Polycystic Ovarium Syndrome* (PCOS), dan penelitian dilakukan secara sistematis untuk

mengeksplorasi peran vitamin D dalam mengurangi tingkat inflamasi yang terukur. Rentang usia peserta yang disertakan adalah 18-45 tahun, dan durasi suplementasi yang diberikan adalah selama 12 minggu. Mayoritas penelitian dilakukan di Iran, meskipun beberapa juga berlangsung di Inggris dan Amerika Serikat. Dengan demikian, penelitian ini menyediakan hasil yang lebih dapat diandalkan tentang pengaruh vitamin D terhadap peradangan pada kasus PCOS.

Tabel 1. Karakteristik uji coba yang disertakan

Peneliti & Tahun	Tempat Penelitian	Desain	Intervensi		Hasil	Hasil Kontrol
			Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	
(Ostadmohammadi et al., 2019)	Iran	Randomized double-blinded, placebo-controlled trial	50.000 IU vitamin D3 setiap 2 minggu ditambah 8 × 10 ⁹ CFU/hari probiotik	Diberikan perlakuan yang sama pada kelompok non PCOS	Adanya penurunan kadar hs-CRP yang signifikan. Rerata hs-CRP setelah suplementasi 3.2 dengan standar deviasi ±0.8, dibandingkan dengan rerata sebelum suplementasi 3.8 dengan standar deviasi ±1.1	Adanya penurunan kadar hs-CRP yang signifikan. Rerata hs-CRP setelah suplementasi 3.8 dengan standar deviasi ±1.3, dibandingkan dengan rerata sebelum suplementasi 3.7 dengan standar deviasi ± 1.0
(Rashad et al., 2019)	Mesir	Placebo controlled clinical trial	Vitamin D3 42.000 IU oral perminggu dan 500 mg kalsium karbonat perhari	Kalsium karbonat 500 mg perhari	Vitamin D3 42.000 dengan 500 mg kalsium karbonat memberikan penurunan hs-CRP rerata 4.976 dengan standar deviasi ± 0.952	Menunjukkan adanya penurunan rerata 0.29 dengan standar deviasi ±0.38
(Maktabi et al., 2018)	Iran	A randomized, double blind, placebo controlled trial	100 mg magnesium, 4 mg zinc, 400 mg kalsium, dan 200 IU vitamin D 2x sehari	Diberikan perlakuan yang sama pada kelompok non PCOS	Magnesium, zinc, kalsium, dan vitamin D menghasilkan penurunan hs-CRP rerata -0.7 dengan standar deviasi ± 0.8	Menunjukkan adanya penurunan rerata 0.2 dengan standar deviasi ±0.8

(Jamilian et al., 2017)	Iran	A randomized, double blind, placebo controlled trial	Kelompok 1: Vitamin D3 + metformin (4.000 IU/hari) Kelompok 2: vitamin D3 + metformin (1.000 IU/hari)	Vitamin D3 + metformin perhari	Vitamin D3 dosis 4000 IU/hari lebih menunjukkan penurunan kadar hs-CRP rerata -0.7 dengan standar deviasi ± 1.4 . Sedangkan vitamin D3 1000 IU/hari rerata -0.5 dengan standar deviasi ± 0.9 .	Menunjukkan adanya penurunan rerata 0.5 dengan standar deviasi $\pm 2,4$
(Javed et al., 2019)	Inggris	A randomized, double blind, placebo controlled trial	Vitamin D3 3.200 IU perhari	Diberikan perlakuan yang sama pada kelompok non PCOS	Vitamin D3 menunjukkan adanya penurunan kadar serum hs-CRP, meskipun penurunan ini tidak signifikan hs-CRP dengan P-value 0.69	Vitamin D3 menunjukkan adanya penurunan kadar serum hs-CRP, meskipun penurunan ini tidak signifikan hs-CRP dengan P-value 0.14
(Maktabi et al., 2017)	Iran	A randomized, double blind, placebo controlled trial	Vitamin D3 50.000 IU setiap 2 minggu	Kapsul plasebo yang bentuk dan ukurannya mirip dengan kapsul vitamin D3	Vitamin D3 menunjukkan penurunan hs-CRP rerata -0.7 dengan standar deviasi ± 1.4	Menunjukkan adanya penurunan rerata 0.5 dengan standar deviasi $\pm 2,1$
(Raja-khan, et al., 2014)	Pennsylvania, Amerika Serikat	A randomized, double blind, placebo controlled trial	Vitamin D3 12.000 IU setiap hari	Diberikan perlakuan yang sama pada kelompok non PCOS	Vitamin D3 menunjukkan adanya penurunan pada hs-CRP rerata 0,90 dengan nilai P-value 0.58 bahwa perubahan ini tidak signifikan	Vitamin D3 menunjukkan adanya penurunan pada hs-CRP rerata 2.04 dengan nilai P-value 0.23 bahwa perubahan ini tidak signifikan

Pembahasan

Vitamin D merupakan salah satu jenis vitamin larut lemak yang hadir dalam dua varian biokivalen, yakni

vitamin D2 dan vitamin D3. Vitamin D2, dikenal juga sebagai ergokalsiferol, diperoleh melalui konsumsi makanan nabati dan suplemen yang diminum secara oral. Sedangkan vitamin D3, yang juga

dikenal sebagai kolekalsiferol, utamanya didapat melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) dari paparan sinar matahari, dan dengan mengonsumsi makanan seperti ikan berlemak dan produk makanan yang telah difortifikasi (misalnya margarin, sereal, susu, yogurt, jus, dan produk kedelai), serta suplemen oral (Craveiro et al., 2019).

Berdasarkan rangkuman penelitian yang kami analisis, hanya satu artikel yang tidak menyebutkan jenis vitamin D yang digunakan, sedangkan yang lainnya menggunakan vitamin D3. Selanjutnya, dalam lima penelitian, suplementasi vitamin D3 diberikan dalam bentuk kapsul, sedangkan dua penelitian lainnya menggunakan tablet. Menurut (Maktabi et al., 2018), penggunaan tablet dipilih karena tablet memungkinkan kontrol kualitas dengan dosis yang presisi seperti yang dilakukan di laboratorium *Food and Drug Administration* di Iran, sehingga memudahkan penyeragaman dalam penelitian. Selain itu, tablet lebih mudah ditelan dan lebih disukai oleh banyak pasien dibandingkan kapsul, yang bisa meningkatkan kepatuhan pasien. Tablet juga lebih efisien dalam produksi dan distribusi, serta lebih stabil selama penyimpanan.

Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Perubahan Konsentrasi 25(OH)D

Penelitian Javed dan rekannya, melibatkan subjek yang mengalami kekurangan vitamin D, yaitu kadar vitamin D dalam darah mereka kurang dari 20 ng/mL. Mereka menemukan perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,001$) dalam hasil pengukuran antara kelompok yang menerima vitamin D dibandingkan dengan kelompok plasebo. Sebelum intervensi, rata-rata perbedaan adalah 25,6, sedangkan setelah intervensi, rata-rata nilai mencapai 90,4 (Javed et al., 2019). Hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor ketersediaan vitamin D dalam tubuh, di mana tidak adanya riwayat penyakit seperti obesitas, penyakit hati, dan ginjal dapat meningkatkan bioavailabilitas vitamin D. Kondisi ini mengurangi kemungkinan vitamin D tersimpan dalam jaringan lemak, sehingga lebih banyak vitamin D yang tersedia untuk digunakan oleh tubuh.

Kekurangan vitamin D dapat berperan dalam patogenesis PCOS dengan meningkatkan resistensi insulin, yang pada gilirannya meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2 (T2DM) dan penyakit kardiovaskular. Selain itu, dapat menyebabkan perubahan kalsium intraseluler yang berkontribusi

pada disfungsi ovulasi dan kelainan reproduksi pada PCOS (Raja-Khan et al., 2014). Sehingga, untuk mencegah terjadinya komplikasi, penelitian studi lain mencatat hasil positif dalam pemberian suplementasi vitamin D dengan rata-rata peningkatan sebesar 45,63 dan hasil statistik yang signifikan ($p < 0,001$) (Raja-Khan et al., 2014). Selama periode penelitian selama 12 minggu, tidak ada efek samping yang dilaporkan setelah pemberian suplementasi vitamin D pada wanita dengan PCOS (Maktabi et al., 2017).

Mengingat pentingnya vitamin D dalam berbagai aspek kesehatan, termasuk dalam manajemen PCOS, ketersediaan vitamin D pada tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor. Paparan sinar matahari, khususnya sinar UVB, merupakan faktor utama, di mana intensitas dan durasi paparan bervariasi berdasarkan lintang geografis, musim, dan waktu dalam sehari. Kondisi atmosfer, seperti polusi dan partikel di udara, dapat mengurangi jumlah radiasi UVB yang mencapai kulit. Pakaian, tabir surya, dan pigmentasi kulit juga memengaruhi sintesis vitamin D, dengan Kulit dengan pigmentasi yang lebih gelap memerlukan durasi paparan lebih lama. Usia lanjut juga dapat menghambat kemampuan kulit untuk menghasilkan vitamin D. Wanita dengan PCOS menunjukkan status antioksidan yang buruk, ditunjukkan oleh kadar glutathione, vitamin C, dan vitamin E yang secara signifikan lebih rendah (Fatima et al., 2019).

Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Anti-inflamasi

Untuk membahas pengaruh vitamin D terhadap penanda inflamasi pada pasien PCOS, pembahasan akan dipecah menjadi dua bagian. Bagian pertama akan fokus pada efek pemberian vitamin D dengan berbagai dosis tanpa tambahan mikronutrien lain, membandingkan hasil pada pasien PCOS dengan kelompok kontrol. Pada bagian kedua, akan dibahas mengenai efek pemberian vitamin D yang disertai mikronutrien lain seperti kalsium, magnesium, dan probiotik, untuk melihat apakah kombinasi ini memberikan manfaat tambahan terhadap penanda inflamasi pada pasien PCOS. Subbabnya dibedakan karena variasi intervensi yang dilakukan. Kedua metode ini memiliki mekanisme yang berbeda dan tujuan penggunaan yang spesifik dalam mengelola kondisi atau menjaga kesehatan. Dengan membedakan subbab berdasarkan jenis intervensi ini, tinjauan dapat menyelidiki efek masing-masing dengan lebih terperinci dan memahami bagaimana

pengaruhnya terhadap hasil yang diamati dalam konteks penelitian. Perbedaan program pengobatan, jenis intervensi vitamin D, frekuensi dan dosis suplementasi vitamin D, dapat menurunkan hs-CRP pada pasien PCOS (Zhao et al., 2021).

Pemberian vitamin D pada pasien PCOS menunjukkan fakta bahwa terdapat penurunan marker peradangan yang ditunjukkan dengan penurunan hs-CRP. Penggunaan ini dari dosis 3200 IU hingga 50.000 IU diberikan selama 3 bulan dan pada pasien PCOS dengan mayoritas subjek obesitas. Salah satu indikator inflamasi adalah hs-CRP (*high-sensitivity C-reactive protein*), yang merupakan penanda biologis penting dalam mengidentifikasi tingkat peradangan dalam tubuh. Kadar hs-CRP yang tinggi sering dikaitkan dengan berbagai kondisi inflamasi kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan sindrom metabolik (Banait et al., 2022).

Dalam konteks PCOS, peningkatan kadar hs-CRP mencerminkan adanya peradangan sistemik yang mungkin berkontribusi pada resistensi insulin dan gangguan metabolisme lainnya. Oleh karena itu, memantau dan mengelola kadar hs-CRP dapat menjadi bagian penting dari strategi pengobatan untuk mengurangi risiko komplikasi terkait inflamasi pada pasien dengan PCOS. Meskipun berbagai faktor dapat mempengaruhi kadar hs-CRP, memastikan ketersediaan vitamin D yang memadai melalui paparan sinar matahari, diet, dan suplemen dapat berperan dalam mengurangi peradangan dan memperbaiki profil metabolik secara keseluruhan. Studi kami menunjukkan bahwa kadar serum hs-CRP menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo setelah suplementasi vitamin D3, dengan pemberian Vitamin D3 50.000 IU setiap 2 minggu. Rerata penurunannya adalah $-0,7$ dengan standar deviasi $\pm 1,4$, sedangkan hasil intervensi dan kontrol memiliki nilai P-value 0,009 yang berarti signifikan pada penurunan kadar hs-CRP setelah pemberian vitamin D. Dosis tersebut tidak menimbulkan efek samping pada pasien sehingga bisa diterapkan secara berkelanjutan. Selain itu, lebih praktis bagi pasien dibandingkan dosis harian (Maktabi et al., 2017).

Salah satu target utama vitamin D adalah NF- κ B, yang dihambat oleh vitamin D, sehingga mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi ke hilir. NF- κ B adalah faktor transkripsi yang penting dalam mengatur respons inflamasi (Zuo et al., 2017). Aktivasi NF- κ B tidak hanya menyebabkan

peningkatan CRP endogen tetapi juga meningkatkan aktivitas STAT3. Vitamin D diketahui mampu menurunkan sitokin inflamasi dengan cara menghambat aktivitas NF- κ B (Al-Rasheed et al., 2015). Selain itu, suplementasi vitamin D juga dapat mengurangi produksi hormon paratiroid, yang pada gilirannya dapat mengurangi produksi faktor inflamasi. Dalam sel makrofag yang distimulasi dengan lipopolisakarida dan sel otot polos saluran napas manusia yang tersensitisasi secara pasif, 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D), bentuk aktif biologis dari vitamin D, dapat menghambat aktivasi NF- κ B. Hal ini dilakukan dengan meningkatkan regulasi inhibitor NF- κ B (I κ B- α) dan mengurangi fosforilasi I κ B- α . Oleh karena itu, suplementasi vitamin D yang meningkatkan kadar 1,25(OH)2D dan 25(OH)D dapat mengurangi CRP melalui regulasi sinyal NF- κ B dan STAT3 (Jin et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Javed dan rekannya menunjukkan adanya penurunan kadar serum hs-CRP, meskipun penurunan ini tidak signifikan dengan nilai p 0,69 (Javed et al., 2019). Hal ini mungkin disebabkan oleh dosis vitamin D3 yang diberikan dalam studi tersebut relatif rendah, yaitu 3.200 IU. Penelitian tersebut mencatat bahwa beberapa responden menggunakan metformin. Jumlah pasien yang menggunakan dosis metformin stabil lebih banyak pada kelompok plasebo (n = 8) dibandingkan dengan kelompok vitamin D (n = 3). Setelah mengeluarkan peserta yang memakai metformin, tidak ada perubahan dalam hasil perbandingan antar kelompok, yang menunjukkan bahwa metformin tidak mempengaruhi hasil penelitian. Hasil serupa juga ditemukan dalam studi lain, yang menunjukkan penurunan hs-CRP rerata sebesar 0,90 dengan nilai p 0,58, meskipun diberikan dosis vitamin D3 sebesar 12.000 IU. Dosis tersebut memberikan penurunan pada kadar hs-CRP tetapi tidak signifikan (Raja-Khan et al., 2014).

Semua penelitian yang kami tinjau menggunakan hs-CRP sebagai penanda inflamasi. Metode ini dianggap lebih akurat karena dapat mendeteksi CRP dalam rentang 0,3 hingga 300 mg/L. Selain itu, pemeriksaan hs-CRP dianggap stabil, mudah tersedia di laboratorium, dan telah distandarasi oleh WHO. Meskipun sensitif, hs-CRP tidak memberikan informasi spesifik tentang penyebab inflamasi, memerlukan evaluasi tambahan untuk diagnosis yang akurat. Kemudian respons imun individu bisa berbeda-beda, menyebabkan variasi dalam peningkatan kadar hs-

CRP dalam kondisi inflamasi yang serupa (Al-Rasheed et al., 2015).

Selain itu, ada faktor tambahan yang perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hasil hs-CRP dari studi-studi ini. Subjek dalam penelitian umumnya memiliki kondisi kesehatan yang bervariasi dan menerima perawatan medis yang berbeda selama periode studi, yang dapat mempengaruhi tingkat dan karakteristik inflamasi yang tercermin dalam kadar hs-CRP mereka.

Pengaruh Kombinasi Suplementasi Vitamin D dan Mikronutrien

Kombinasi vitamin D dengan mikronutrien lain lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan vitamin D saja pada pasien dengan PCOS. Penelitian Ostadmohammadi dan rekannya yang menemukan adanya penurunan hs-CRP ($\beta - 0,67$ mg/L; 95% CI, $-0,97, -0,38$; $P < 0,001$) pada kombinasi pemberian 50.000 IU vitamin D setiap 2 minggu ditambah 8×10^9 CFU/hari probiotik (Ostadmohammadi et al., 2019).

Probiotik dapat memperbaiki profil androgen dengan meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan penyerapan dan pencernaan nutrisi, serta memodulasi mikroflora usus dan sumbu usus-otak (Crommen & Simon, 2017). Penelitian tersebut mengindikasikan bahwa terapi kombinasi vitamin D dan probiotik pada pasien PCOS mungkin lebih efektif daripada suplemen tunggal. Kombinasi ini juga mungkin memiliki efek sinergis yang kuat pada profil hormonal serta biomarker peradangan dan stres oksidatif (Ostadmohammadi et al., 2019). Kapsul probiotik yang digunakan dalam penelitian tersebut mengandung empat strain probiotik, yaitu *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, dan *Lactobacillus fermentum*, masing-masing dengan konsentrasi 2×10^9 CFU/g.

Analisis sistematis kami menunjukkan bahwa pemberian oral vitamin D sebesar 42.000 IU per minggu dan 500 mg kalsium secara signifikan dapat menurunkan penanda inflamasi dengan P-value $< 0,001$ (Rashad et al., 2019). Efek ini lebih efektif dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya menerima 500 mg kalsium karbonat per hari. Kurangnya produksi hormon paratiroid setelah suplementasi suplemen kalsium dan vitamin D dapat menyebabkan penurunan produksi faktor inflamasi. Pemberian dosis tinggi vitamin D juga mengarah pada penurunan hiperandrogenisme dan gangguan menstruasi pada wanita dengan PCOS (Rashad et al., 2019).

Penelitian oleh Maktabi dan rekannya juga menggunakan kombinasi 400 mg kalsium dengan vitamin D 200 IU dua kali sehari, serta tambahan 100 mg magnesium dan 4 mg zinc (Maktabi et al., 2018). Efek anti-inflamasi magnesium mungkin disebabkan oleh antagonismenya terhadap kalsium, ion yang berperan penting dalam peradangan. Asupan magnesium dapat mengurangi stres oksidatif melalui penurunan produksi ROS. Selain itu dapat meningkatkan aktivitas glutathione-peroksidase. Usus halus proksimal adalah tempat utama untuk penyerapan magnesium, oleh karena itu, gangguan gastrointestinal mungkin memiliki dampak potensial dalam efek menguntungkan dalam suplementasi magnesium oral (Talebi et al., 2022). Selain itu, asupan zinc mungkin berhubungan dengan regulasi aktivasi faktor nuklir-kB melalui protein anti-inflamasi A20 dan jalur pensinyalan yang diaktifkan proliferasi peroksisom. Zinc dapat menyebabkan penurunan pembentukan OH dari hidrogen peroksida melalui antagonisme logam transisi aktif redoks, seperti besi dan tembaga. Kemudian dapat peningkatan produksi beberapa zat yang merupakan antioksidan utama seperti metallothionein. Peningkatan metabolisme yang berhubungan dengan suplementasi zinc dapat dikaitkan dengan sifat antioksidan yang dimiliki oleh zinc (Calcaterra et al., 2021; Al Rahmad, 2023). Lalu elemen zinc juga telah didokumentasikan menghambat 5 α -reduktase, yang mengkatalisis transformasi testosteron menjadi bentuk *non-aromatisable, di-hydro testaterone* (DHT). Dengan demikian, peningkatan kadar seng dalam sirkulasi juga dapat membantu mengurangi hiperandrogenemia terkait PCOS melalui penghambatan transformasi testosteron menjadi bentuk aktifnya. Dengan demikian, suplementasi zinc telah meringankan patologi metabolik terkait dengan PCOS (ElObeid et al., 2022).

Tidak seperti penelitian sebelumnya, studi yang dilakukan oleh Jamilian dan rekannya, membentuk 2 kelompok intervensi dan 1 kelompok kontrol yang diberikan Vitamin D + metformin (4000 IU/hari), vitamin D + metformin (1.000 IU/hari), serta vitamin D + metformin perhari secara berurutan. Suplementasi vitamin D (4.000 IU), dibandingkan dengan vitamin D (1.000 IU) dan plasebo, menghasilkan peningkatan signifikan dalam nilai hs-CRP ($-0,7 \pm 1,4$ vs. $-0,5 \pm 0,9$ dan $+0,5 \pm 2,4$ mg/L, masing-masing, $p = 0,01$) (Jamilian et al., 2017). Selain dosis mingguan, dosis harian sebesar

4.000 IU juga dapat digunakan secara berkelanjutan. Dosis ini berada dalam rentang aman yang diakui oleh berbagai organisasi kesehatan global, termasuk *Institute of Medicine* (IOM), yang menetapkan batas aman hingga 4.000 IU per hari untuk sebagian anak-anak dan orang dewasa (Vieth & Holick, 2018; Labatjo et al., 2023).

Desain penelitian yang berbeda, durasi intervensi, dan karakteristik pasien dalam penelitian mungkin menjadi beberapa alasan mengapa temuan kami berbeda dengan penelitian lain. Frekuensi pemberian yang lebih sering dapat meningkatkan penyerapan vitamin D di saluran pencernaan, dan dosis kecil yang diberikan setiap hari juga dapat meningkatkan toleransi. Teori ini didukung oleh studi yang menunjukkan bahwa frekuensi pemberian yang lebih tinggi meningkatkan ketersediaan hayati vitamin D, yang berpotensi meningkatkan efek terapinya pada pasien dengan PCOS. Sebagai hasilnya, implikasi praktis dapat diterapkan lebih lanjut mengenai penggunaan dosis vitamin D 4.000 IU dan 50.000 IU, karena kedua dosis ini terbukti aman, serta efektif dalam mengoptimalkan status vitamin D dan menurunkan inflamasi pada pasien PCOS.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat mengurangi kadar hs-CRP, yang menandakan peradangan pada pasien dengan PCOS. Dosis vitamin D 4.000 IU per hari maupun 50.000 IU setiap minggu terbukti aman, efektif, dan signifikan dalam mengurangi peradangan terkait PCOS. Penentuan dosis harus disesuaikan dengan kondisi individu.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis perlu menyatakan dengan jelas dalam manuskrip bahwa tidak terdapat konflik kepentingan, baik dari pihak penulis maupun institusi terkait, yang berhubungan dengan penelitian, penulisan, atau penerbitan artikel ini.

Daftar Pustaka

Al-Rasheed, N. M., Al-Rasheed, N. M., Bassiouni, Y. A., Hasan, I. H., Al-Amin, M. A., Al-Ajmi, H. N., & Mohamad, R. A. (2015). Vitamin D

attenuates pro-inflammatory TNF- α cytokine expression by inhibiting NF- κ B/p65 signaling in hypertrophied rat hearts. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71(2), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0412-1>

Al Rahmad, A. H. (2023). Scoping Review: The Role of Micronutrients (Fe, Zn, Iodine, Retinol, Folate) During Pregnancy. *Jurnal Kesehatan Manarang*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.33490/jkm.v9i1.812>

Banait, T., Wanjari, A., Danade, V., Banait, S., & Jain, J. (2022). Role of High-Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Non-communicable Diseases: A Review. *Cureus*, 14(10), e30225. <https://doi.org/10.7759/cureus.30225>

Barrera, D., Díaz, L., Noyola-Martínez, N., & Halhali, A. (2015). Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients*, 7(8), 6465–6490. <https://doi.org/10.3390/nu7085293>

Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Nutrients, V. M., & 2021, U. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Mdpi.Com*. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/1848?furriel=07223007d0607aeff3ac066f3fb7a891ee2eb216>

Craveiro, V., Araujo, J., Santos, A., & Ramos, E. (2019). Vitamin D - From the pro-hormone to the biological actions. *Acta Portuguesa de Nutrição*, 50–54. <https://doi.org/10.21011/apn.2019.1909>

Crommen, S., & Simon, M.-C. (2017). Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/genes9010010>

ElObeid, T., Awad, M. O., Ganji, V., & Moawad, J. (2022). The Impact of Mineral Supplementation on Polycystic Ovarian Syndrome. *Metabolites*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/metabo12040338>

Fatima, Q., Amin, S., Kawa, I. A., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S. M., & Rashid, F. (2019). Evaluation of antioxidant defense markers in relation to hormonal and insulin parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A case-control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 13(3), 1957–1961. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.032>

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. <https://doi.org/10.3390/nu9121280>
- Javed, Z., Papageorgiou, M., Deshmukh, H., Kilpatrick, E. S., Mann, V., Corless, L., Abouda, G., Rigby, A. S., Atkin, S. L., & Sathyapalan, T. (2019). A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, *11*(1). <https://doi.org/10.3390/nu11010188>
- Jenkinson, C. (2019). The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochemistry and Function*, *37*(6), 408–423. <https://doi.org/10.1002/cbf.3421>
- Jin, A., Tang, X., Zhai, W., Li, Y., Sun, Q., Liu, L., Yang, X., Ren, H., & Lu, S. (2021). TSLP-induced collagen type-I synthesis through STAT3 and PRMT1 is sensitive to calcitriol in human lung fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*, *1868*(10), 119083. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119083>
- Krentowska, A., & Kowalska, I. (2022). Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *38*(1), e3464. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3464>
- Labatjo, R., Tumenggung, I., & Rahmad, A. H. Al. (2023). Insulin resistance, visceral fat, and vitamin D in overweight and obesity adolescents. *Universal Journal of Public Health*, *11*(4), 463–471. <https://doi.org/10.13189/ujph.2023.110411>
- 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, Placebo-Controlled Trial. *Hormone and Metabolic Research*, *49*(7), 493–498. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107242>
- Maktabi, M., Jamilian, M., & Asemi, Z. (2018). Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research*, *182*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1085-0>
- Ostadmohammadi, V., Jamilian, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/S13048-019-0480-X>
- Raja-Khan, N., Shah, J., Stetter, C., Sterility, M. L.-F. and, & 2014, U. (2014). High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028214001745>
- Rashad, N. M., Abd El-Fatah, A. H., Lashin, M. E. B., Abomandour, H. G., & Allam, R. M. (2019). Impact of vitamin D supplementation on cardio-metabolic status and androgen profile in women with polycystic ovary syndrome: placebo-controlled clinical trial. *Middle East Fertility Society Journal*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/S43043-019-0005-Y>
- Saputra. (2019). *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Pada Remaja*. <https://sardjito.co.id/2019/09/30/polycystic-ovary-syndrome-pcos-pada-remaja/%0D>
- Talebi, S., Miraghajani, M., Hosseini, R., & Mohammadi, H. (2022). The Effect of Oral Magnesium Supplementation on Inflammatory Biomarkers in Adults: A Comprehensive Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Biological Trace Element Research*, *200*(4), 1538–1550. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02783-2>
- Vieth, R., & Holick, M. F. (2018). Chapter 57B - The IOM—Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets: In Support of the Endocrine Society Position. In D. Feldman (Ed.), *Vitamin D (Fourth Edition)* (Fourth Edi, pp. 1091–1107). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00059-8>
- Zhao, J., Li, B., Medicine, Q. Z.-A. of P., & 2021, U. (2021). Vitamin D improves levels of hormonal, oxidative stress and inflammatory parameters in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis study. *Apm.Amegroups.Org*. <https://apm.amegroups.org/article/view/615>

38/html

Zuo, T., Zhu, M., Xu, W., Wang, Z., & Song, H. (2017). Iridoids with Genipin Stem Nucleus Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Oxidative Stress by Blocking the NF- κ B Pathway in Polycystic Ovary Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 43(5), 1855–1865. <https://doi.org/10.1159/000484074>