

Korelasi Vitamin D terhadap Kadar *Antimullerian Hormone* pada Pasien Sindroma Ovarium Polikistik dengan Obesitas di Kota Palembang

Fatimah Usman¹, Hadrians Kesuma Putra¹, A. Abadi¹, Salmon Charles P T Siahaan^{2*}

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine system disorders affecting women of reproductive age. One of the biomarkers for the diagnosis of PCOS is Anti Mullerian Hormone (AMH). Meanwhile, women with PCOS are at higher risk for vitamin D deficiency. The research aims to examine vitamin D and AMH for PCOS women with obesity. PCOS or also known as hyperandrogenic anovulation (HA), or Stein-Leventhal syndrome, is one of the most common endocrine system disorders affecting women of reproductive age. This study was analytic with a cross-sectional approach. The subjects were women with PCOS who went to Dr. M. Hoesin Sriwijaya University (n=30). Inclusion criteria were patients diagnosed with PCOS using Rotterdam, patients who had not received therapy for insulin resistance, and were obese. The exclusion criteria were that the patient couldn't fulfill Rotterdam criteria and/or option not to participate in this study. The results were that most patients experienced oligomenorrhea (76.7%), the age mean was 31.17 years, and the BMI mean was 33.4 kg/m². The Spearman correlation test showed a negative correlation between AMH and Vitamin D (p=0.011, correlation coefficient=-0.458). There was no correlation between BMI and vitamin D in PCOS patients, but there was a negative correlation between AMH and vitamin D levels.

Keywords: Anti Mullerian Hormone, Obesity, PCOS, Vitamin D

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) atau yang juga disebut sebagai hiperandrogenik anovulasi (HA), atau Sindrom *Stein-Leventhal* adalah salah satu gangguan sistem endokrin yang paling umum yang memengaruhi perempuan dalam usia reproduksi.¹ Skrining sistematis perempuan berdasarkan kriteria diagnostik *National Institutes of Health* (NIH) memperkirakan bahwa 4–10% perempuan usia reproduksi menderita SOPK. Bahkan, menurut kriteria diagnostik Rotterdam, prevalensi SOPK pada remaja bervariasi antara minimal 3% dan maksimum 26%.^{1,2}

Sindrom ovarium polikistik dapat digambarkan sebagai gangguan oligogenik dimana interaksi sejumlah faktor genetik dan lingkungan menentukan fenotip heterogen, klinis, dan biokimia. Salah satu biomarker untuk diagnosis SOPK adalah AMH (Anti Mullerian Hormone). Pada pasien SOPK,

kadar AMH lebih tinggi karena peningkatan jumlah folikel antral dan produksinya yang lebih banyak. Kadar AMH walaupun belum diterima sebagai kriteria diagnostik SOPK, sangat bermanfaat untuk mengantisipasi hiperrespons akibat stimulasi ovarium.³

Perempuan dengan SOPK memiliki risiko lebih tinggi untuk kekurangan vitamin D karena tingginya kadar androgen. Namun hubungan tersebut masih belum jelas apakah kekurangan vitamin D itu sendiri merupakan faktor risiko SOPK, dan apakah status vitamin D dikaitkan dengan gangguan metabolisme pada perempuan SOPK.⁴ Belum ada penelitian serupa yang dilakukan di Indonesia untuk mengecek kadar vitamin D dan AMH. Hal ini menyebabkan peneliti tertarik untuk melakukan pemeriksaan kadar vitamin D dan AMH pada perempuan SOPK dengan obesitas.

METODE

Desain penelitian ini adalah analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini melibatkan seluruh pasien PCOS yang berobat ke RSUP Dr. M.

* Corresponding author: charles.siahaan@ciputra.ac.id

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

² Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

Hoesin Universitas Sriwijaya dari bulan Agustus 2021-November 2021. Data yang diambil adalah data primer berupa sampel darah tepi pasien. Kriteria inklusi berupa pasien yang didiagnosis SOPK menggunakan Rotterdam, pasien belum mendapat terapi untuk resistensi insulin, dan tergolong obesitas. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria Rotterdam dan/atau menolak berpartisipasi dalam penelitian ini. Analisis data dilakukan dengan uji kolerasi spearman menggunakan aplikasi SPSS. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

HASIL

Hasil perhitungan jumlah minimal sampel dengan menggunakan rumus Lemeshow, diperoleh jumlah sampel sebanyak 17,2 dengan kriteria eksklusi 10%, kemudian menjadi 18,9 yang dibulatkan sebanyak 19 pasien PCOS. ($p_1=0,27$ dan $p_2=0,18$). Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 30 pasien perempuan obesitas yang mengalami SOPK. Gambaran karakteristik sosiodemografi dan klinis pasien tercantum pada tabel 1 dan hasil pemeriksaan kadar Vitamin D dan AMH tercantum pada tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografis dan klinis pasien

Usia	
Rerata±SD	31,17±4,48
Minimum-Maksimum	21-43
Lama Menikah	
Rerata±SD	3,47±1,71
Minimum-Maksimum	1-10
Berat Badan	
Rerata±SD	80,23±6,63
Minimum-Maksimum	65-93
Tinggi Badan	
Rerata±SD	154,90±3,84
Minimum-Maksimum	150-164
Index Massa Tubuh	
Rerata±SD	33,45±2,67
Minimum-Maksimum	28,13-39,56

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 76,7% perempuan mengalami oligomenore. Rata-rata pasien berumur 31,17 tahun dan rata-rata IMT adalah 33,4 kg/m

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kadar Vitamin D dan AMH

Vitamin D	
Rerata ± SD	11,65 ± 3,07
Minimum - Maksimum	5,40 - 19,90
AMH	
Rerata ± SD	4,49 ± 1,96
Minimum - Maksimum	0,30 - 10,20

Setelah dilakukan analisa data menggunakan Uji Spearman didapatkan hasil sebagai berikut (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan Vitamin D dengan AMH

Korelasi	p	Koefisien korelasi
Vit D dan AMH	0,011	-0,458

Pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi negatif antara kadar Vitamin D dan AMH ($p=0,011$, koefisien korelasi=-0,458) yang berarti peningkatan kadar vitamin D menurunkan kadar AMH.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, subjek penelitian rerata mengalami kelainan menstruasi berupa oligomenore (siklus haid > 35 hari) yaitu sebesar 76,7%. Sesuai dengan penelitian ini, pada penelitian di Tiongkok yang meneliti prevalensi oligomenore pada usia melahirkan yaitu sebesar 12,3%. Penelitian lain melaporkan bahwa prevalensi oligomenore semakin meningkat dari tahun ke tahun di seluruh dunia, yaitu berkisar 12–15,3% pada populasi umum. Pada individu yang memiliki SOPK, seperti pada penelitian ini, prevalensinya dapat meningkat drastis yaitu mencapai 75–85%.⁵⁻⁷ Prevalensi SOPK pada penelitian ini dilaporkan sebesar 83,3%. Di Indonesia sendiri, belum terdapat angka kejadian pasti SOPK di Indonesia, tetapi sama halnya dengan

global, SOPK biasanya terjadi pada perempuan usia reproduktif, berkisar antara 15 sampai 40 tahun, dan berbeda dengan penelitian ini, angka kejadiannya lebih rendah yaitu sekitar 3–30%. Penelitian lain di Korea melaporkan prevalensi SOPK sebesar 5,2%.⁸

Pada variabel anovulasi dan hiperandrogenisme, penelitian ini memiliki distribusi yang mirip dengan Vadumeme dan Chidi yaitu anovulasi ditemukan pada 62% (18) dan 83% (24) subjek penelitian mengalami hiperandrogenisme. Penyebab tingginya hal ini mungkin dikarenakan tingginya kejadian SOPK pada subjek penelitian. Rerata umur subjek penelitian ini adalah 31,17 dengan usia terendah 21 dan usia tertinggi 43. Hasil ini berbeda dengan penelitian di Korea yang melaporkan rerata usia adalah $21,86 \pm 2,54$ dengan usia terkecil 18 tahun dan usia tertinggi 29 tahun.⁸ Namun, penelitian ini sesuai dengan Panidis dkk., yang menyatakan bahwa semakin meningkat usia, semakin meningkat proporsi menstruasi ireguler dengan usia muda yaitu pada usia 20–30 tahun.⁹ Rerata IMT pada penelitian ini adalah $33,4 \text{ kg/m}^2$ dengan IMT terendah adalah 28,13 dan tertinggi adalah 39,56. Sesuai dengan penelitian ini, dibandingkan dengan perempuan siklus menstruasi reguler, perempuan dengan siklus ireguler banyak memiliki riwayat medis obesitas dan memiliki IMT lebih tinggi pada pemeriksaan fisik.⁵ Perempuan dengan IMT lebih tinggi ditemukan lebih sering mengalami menstruasi ireguler dan infertilitas anovulatori dibandingkan dengan perempuan berat badan normal. Pada perempuan dengan usia reproduktif, risiko relatif infertilitas anovulatori meningkat pada IMT 24 kg/m^2 dan semakin meningkat dengan peningkatan IMT. Hal ini mungkin berkaitan dengan produksi androgen yang semakin meningkat dengan obesitas. Seperti diketahui, pada penyakit dengan menstruasi ireguler seperti SOPK terdapat hiperandrogenisme. Abnormalitas ini diperberat dengan obesitas, khususnya obesitas sentral karena *sex hormone binding globulin* yang menurun dapat menyebabkan hiperandrogenisme.¹⁰

Pada penelitian ini, tidak terdapat korelasi IMT terhadap vitamin D. Berbeda dengan penelitian ini, penelitian Lagunova dkk., menemukan hubungan antara IMT dan vitamin D. Hal ini dijelaskan dalam penelitiannya karena individu dengan IMT tinggi biasanya memiliki kadar lemak yang tinggi sehingga berperan sebagai reservoir dari vitamin D

yang larut lemak. Telah ditunjukkan dalam model hewan sebelumnya bahwa kadar lemak tubuh dapat mengumpulkan sekitar 10–12% dari vitamin D. Pengeluaran vitamin D dari lemak ini sangat lambat dan proporsional terhadap konsentrasi vitamin pada jaringan lemak. Mekanisme biologis ini memiliki tujuan melindungi tubuh dari efek toksik bentuk aktif vitamin D dan menjaga kadar optimal di tubuh. Namun kadar lemak yang lebih menyebabkan sekuestrasi dan biohayat menurun sehingga kadar serum vitamin D juga menurun. Perbedaan hal ini mungkin disebabkan perbedaan alat ukur vitamin D. Pada penelitian tersebut menggunakan *competitive radioimmunoassay* yang memiliki tingkat keakuratan yang tinggi. Selain itu, penelitian tersebut memiliki besar sampel yang cukup besar yaitu sebanyak 2.126 orang. Selain itu, mungkin saja terdapat faktor perancu seperti konsumsi suplemen vitamin D dan paparan sinar matahari yang dapat mempengaruhi kadar vitamin D. Diet juga dapat mempengaruhi kadar vitamin D yaitu konsumsi makanan yang kaya akan vitamin D seperti hati, ikan dan telur dapat meningkatkan kadar vitamin D.^{11,12}

Penelitian ini menemukan korelasi negatif dengan kekuatan cukup dan signifikan secara statistik antara AMH dan vitamin D. Terdapat beberapa penelitian yang secara khusus mengevaluasi hubungan antara vitamin D dan AMH. Sebuah studi yang melibatkan 53 wanita dengan SOPK infertil dan 17 wanita ovulasi sehat, berbeda dengan penelitian ini menunjukkan korelasi negatif namun bukan korelasi signifikan antara vitamin D dengan AMH baik pada kelompok SOPK maupun kontrol ($r = -0,303$).¹³ Sebaliknya, dalam sebuah penelitian besar dari Hongkong yang mencakup 451 perempuan SOPK dan 244 perempuan berovulasi sehat, dinyatakan bahwa kadar 25OH-D serum pada perempuan SOPK berkorelasi positif secara signifikan dengan AMH, rasio AMH/AFC dan parameter metabolisme lainnya. Mereka menemukan bahwa tingkat 25OH-D adalah independen prediktor tingkat serum AMH setelah mengontrol usia, IMT, dan indeks androgen bebas pada perempuan dengan SOPK tetapi tidak pada perempuan ovulasi sehat.¹⁴

Pada *systematic review* dan metaanalisis yang dilakukan oleh Irene dkk., menemukan bahwa pada penelitian intervensional, terdapat hubungan jelas sebab akibat antara vitamin D dan AMH. Suplementasi vitamin D ditunjukkan menurunkan

kadar AMH pada wanita anovulatori dengan SOPK sedangkan suplementasi vitamin D meningkatkan kadar AMH pada perempuan ovulatori non SOPK yang sesuai dengan penelitian ini. Pada SOPK yang mengalami peningkatan AMH abnormal kemungkinan mencerminkan kemampuan vitamin D memperbaiki folikulogenesis. Lebih lanjut, pada *clinical trial* ditunjukkan manifestasi klinis mengalami perbaikan dengan suplementasi vitamin D. Oleh karena AMH diproduksi sel granulosa preantral dan folikel antral kecil tapi bukan folikel premordial, mungkin ini hanya menunjukkan cadangan ovarium. Jadi belum diketahui pasti apakah perubahan AMH karena suplementasi vitamin D benar mencerminkan perubahan folikulogenesis lokal pada lingkungan ovarium atau indikatif terhadap perubahan cadangan ovarium.¹⁵

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan adanya korelasi negatif antara kadar AMH dan suplementasi vitamin D. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk mengonfirmasi kembali hasil temuan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Poly cystic ovarian syndrome: An updated overview. *Frontiers in Physiology*. 2016 Apr 5;7.
2. Kamangar F, Okhovat J-P, Schmidt T, Beshay A, Pasch L, Cedars MI, et al. Polycystic ovary syndrome: Special diagnostic and therapeutic considerations for children. *Pediatric Dermatology*. 2015 Sep;32(5):571–8.
3. Bhide P, Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016 Nov;37:38–45.
4. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, ten Boekel E, ter Wee MM, Louwers Y. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (SOPK): A cross-sectional study. *Plos One*. 2018;13(12).
5. He Y, Zheng D, Shang W, Wang X, Zhao S, Wei Z, et al. Prevalence of oligomenorrhea among women of childbearing age in China: A large community-based study. *Women's Health*. 2020 Jan 7;16:174550652092861.
6. Harris HR, Babic A, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Risch HA, et al. Polycystic ovary syndrome, oligomenorrhea, and risk of ovarian cancer histotypes: Evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2018 Feb;27(2):174–82.
7. Siahaan SC, Henderi H, V AC, P AK. Analysis regarding quality of life of menopausal women on clinical disorders during menopausal period, in suko manunggal sub-district Surabaya in 2019. *Berkala Kedokteran*. 2019; 15.
8. Park Y-J, Shin H, Jeon S, Cho I, Kim Y-J. Menstrual cycle patterns and the prevalence of premenstrual syndrome and polycystic ovary syndrome in Korean young adult women. *Healthcare*. 2021 Jan 7;9(1):56.
9. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki E, Tsoardi E, et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *HORMONES*. 2015 Jun 30;
10. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014;2014:1–17.
11. Damayanti AY, Indarto D, Wasita B, Ardyanto TD. Indeks massa tubuh, asupan vitamin D, dan serum 25-hydroxyvitamin D pada pasien kanker payudara Related papers. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia [Internet]*. 2017;14(2):56–63. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/jgki>
12. Bindaayel IA. Effect of age and body mass index on vitamin D level in children with asthma in Riyadh. *Scientific Reports*. 2021 Dec 1;11(1):11522.
13. Bakeer E, Radwan R, el Mandoury A, el Rahman AA, Gad M, el Maksoud SA. Anti-müllerian hormone as a diagnostic marker in Egyptian infertile polycystic ovary syndrome females:

- correlations with vitamin D, total testosterone, dyslipidemia and anthropometric parameters. *Journal of Medical Biochemistry*. 2018 Dec 1;37(4):448–55.
14. Siahaan SC, Santoso B, Widjiati. Effectiveness of *Moringa oleifera* leaves on TNF- α expression, insulin levels, glucose levels and follicle count in *Rattus norvegicus* PCOS model. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022 Oct 26; 3255-3270.
 15. Siahaan SC, Henderi H, Sudibjo, Safitri NPD, Wakas BE, Pratama MFI. Intervensi ibu hamil dengan kurang energi kalori melalui suplementasi mikronutrien di Surabaya tahun 2019. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2021 Mei; 44 (1):17-27.