

Artikel Review

Sunlight, Vitamin D, and Depressive Disorders: A Literature Review

Naila Cantika Salsabila¹, Rudi Saputra¹, Siti Khairiah², Muhammad Khairul Nuryanto³, Meiliati Aminyoto^{3,4}, Syaiful Fadilah²

Abstrak

Gangguan depresi diartikan sebagai gangguan emosi dan psikologis yang mengakibatkan kesedihan dan kehilangan minat terus-menerus. Sebesar 6,1% orang di Indonesia mengalami depresi, tetapi hanya 9% di antaranya yang mendapat pengobatan menurut hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018. Terjadi penurunan neurotransmiter di otak pada orang yang mengalami gangguan depresi, yaitu pada serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Mengekspos kulit ke sinar matahari adalah cara terbaik dalam pembentukan vitamin D. Sekitar 90% dari kebutuhan vitamin D manusia dipenuhi oleh paparan sinar matahari. Pembentukan vitamin D₃ di kulit distimulasi oleh ultraviolet B. Vitamin D dalam bentuk 25(OH)D memiliki sifat fungsional dalam pembentukan hormon seks, baik pada perempuan (estrogen dan progesteron) maupun laki-laki (testosteron). Vitamin D juga termasuk dalam kelompok hormon steroid dan mampu melewati sawar darah otak yang berperan dalam regulasi dan modulasi sistem neurotransmitter. Reseptor vitamin D juga terdapat secara luas diseluruh otak dan merangsang pembentukan serotonin dan dopamin. Paparan sinar matahari yang adekuat dapat meningkatkan kadar vitamin D pada manusia. Peningkatan ini merangsang produksi neurotransmitter pada otak yang terlibat dalam gangguan depresi.

Kata kunci: Gangguan Depresi, Paparan Sinar Matahari, Vitamin D

Abstract

Depression disorder is a mood and psychological disorder that causes constant sadness and loss of interest. Sixty-one percent of people in Indonesia experience depression, but only 9% receive treatment, according to the 2018 National Basic Health Research. There is a decrease in neurotransmitters in the brain on someone with depression, such as serotonin, norepinephrine, and dopamine. Exposing the skin to sunlight is the best way to produce vitamin D. About 90% of vitamin D requirements are met from sunlight exposure. The synthesis of vitamin D₃ in the skin is stimulated by ultraviolet B. Vitamin D in the form of 25(OH)D has functional properties in the formation of sex hormones, both in women (estrogen and progesterone) and men (testosterone). Vitamin D is also considered a steroid hormone and can cross the blood-brain barrier, thus having roles in regulating neurotransmitter systems. Vitamin D receptors are also widely distributed throughout the brain and stimulate the production of serotonin and dopamine. Adequate sunlight exposure can increase vitamin D levels in humans. This increment stimulates the production of brain neurotransmitters involved in depression disorders.

Keywords: Depression Disorder, Sunlight Exposure, Vitamin D

Submitted: 26 October 2022

Revised: 7 July 2022

Accepted: 30 December 2024

Afiliasi penulis : 1 Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, 2 Departemen Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, 3 Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, 4 Kelompok Staf Medik Gizi Klinik Rumah Sakit Umum Abdoel Wahab Sjahrane

Korespondensi : "Naila Cantika Salsabila" nailacantikas@gmail.com
Telp: +6281250057305

PENDAHULUAN

Depresi merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak terjadi dan penting. Menurut Chand dan Arif (1), gangguan depresi diartikan sebagai gangguan emosi yang menyebabkan kesedihan dan kehilangan minat secara terus-menerus. Depresi, di sisi lain, dianggap adalah masalah kepercayaan dan keimanan seseorang saja, bukan psikologis. Hal ini menyebabkan banyak orang tidak menganggapnya sebagai gangguan jiwa, sehingga tidak memerlukan bantuan ahli di bidangnya (2). Padahal, depresi bisa sangat

berbahaya jika tidak segera ditangani. Gangguan depresi adalah diagnosis yang paling sering berhubungan dengan kasus bunuh diri (3). Selain adanya kemungkinan bunuh diri, depresi juga dapat menurunkan kerja sistem imun tubuh, sehingga membuat tubuh rentan terhadap infeksi (4).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan sebanyak 6,1% orang di Indonesia mengalami depresi. Dari jumlah itu, hanya 9% penderita depresi yang mendapatkan pengobatan secara medis. Selain itu, untuk prevalensi gangguan mental pada usia ≥ 15 tahun mengalami peningkatan yang signifikan antara tahun 2013 (6%) dengan 2018 (9,8%). Kebanyakan gangguan depresi dimulai pada fase remaja sekitar usia 15-24 tahun dengan prevalensi 6,2% (5). Jumlah orang yang mengalami gangguan depresi berbanding lurus dengan peningkatan usia,

yaitu semakin tinggi usia, maka semakin tinggi prevalensi depresi. Puncaknya terjadi pada usia 75 tahun atau lebih dengan prevalensi sebesar 8,9% (6). Studi lain oleh Pilevarzadeh, *et al.* (7) menunjukkan prevalensi depresi secara global sebesar 32,2%.

Seseorang dengan gangguan depresi mengalami penurunan neurotransmitter pada otak. Neurotransmitter utama yang menyebabkan depresi adalah serotonin, norepinefrin, dan dopamin (8), (9). Serotonin dan dopamin dapat meningkat dengan adanya paparan sinar matahari (10), (11). Berdasarkan data *Global Health Estimates* oleh *World Health Organization* (WHO) mengungkapkan sebanyak 322 juta orang di dunia hidup dengan gangguan depresi. Sebagian besar dari kasus tersebut berada di *WHO South East Asia Region* sebesar 27%. Angka ini jauh berbeda jika dibandingkan dengan *WHO Region of the Americas* sebesar 15%, *WHO European Region* 12%, bahkan *WHO African Region* hanya 9% (12). Dari data tersebut menunjukkan bahwa perbedaan iklim berkaitan dengan prevalensi gangguan depresi yang mungkin disebabkan oleh intensitas paparan sinar matahari yang berbeda.

Vitamin D telah banyak digunakan untuk menjaga kesehatan tulang dan gigi. Vitamin ini juga digunakan untuk meningkatkan aktivitas dan memperkuat kerja sistem imun tubuh (13), (14). Bahkan, vitamin D terlibat dalam sintesis neurotransmitter yang berperan pada munculnya gangguan depresi. Kekurangan vitamin D dapat terjadi pada semua tingkat usia, baik pada usia muda maupun tua. Untuk memenuhi kebutuhan vitamin D, sinar matahari memiliki peran terbesar dalam pembentukannya, sedangkan hanya sejumlah kecil vitamin D yang didapat dari makanan yang dikonsumsi (15). Vitamin D yang bersumber dari makanan hanya dapat memenuhi 10% dari kebutuhan manusia. Makanan yang kaya vitamin D terdapat pada berbagai jenis ikan dan produk olahannya, susu dan produk olahannya, kuning telur, dan jamur, serta hati. Sinar matahari dapat memenuhi kebutuhan vitamin D manusia kurang lebih 90% yang didapatkan saat berjemur secara langsung di bawah matahari (13), (14). Artikel ini bertujuan untuk mengetahui keterkaitan antara paparan sinar matahari, vitamin D, dan gangguan depresi.

METODE

Metode penelitian yang digunakan dalam artikel ini adalah *literature review* dengan alat pencarian literatur, baik internasional maupun nasional. Kami melakukan pencarian pada *database Google Scholar, PubMed, Garuda* (Garda Rujukan Digital), *Sage Journals*, dan *Indonesian Scientific Journal Database*. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci “depresi”, “gangguan depresi”, “paparan sinar matahari”, “vitamin D”, “vitamin D₂”, “*ergocalciferol*”, “vitamin D₃”, “*cholecalciferol*”, “serotonin”, dan “dopamin”. Kami mengompilasi artikel-artikel yang dianggap relevan.

PEMBAHASAN

Neurotransmitter pada Gangguan Depresi

Menurut Dirgayunita (4), depresi diartikan sebagai gangguan emosi yang mengarah pada rasa sedih berkepanjangan, keputusasaan, rasa bersalah, dan ketidaktertarian. Gejala umum gangguan depresi adalah kesedihan, kekosongan, atau rasa mudah tersinggung yang disertai dengan perubahan fisik dan kognitif yang secara signifikan mengganggu kinerja individu (1). Menurut *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition* (DSM-5) yang disusun oleh *American Psychiatric Association* (16), depresi dapat diklasifikasikan ke dalam 8 kelompok, yaitu gangguan depresi mayor, gangguan disregulasi mood yang mengganggu, gangguan disforia pramenstruasi, gangguan depresi karena kondisi medis lain, gangguan depresi persisten (*dysthymia*), gangguan depresi spesifik lainnya, dan gangguan depresi tidak spesifik, serta gangguan depresi terinduksi substansi/obat,.

Depresi adalah gangguan umum yang terjadi hampir diseluruh dunia. Diperkirakan sekitar 3,8% dari populasi dunia mengalami depresi, termasuk di antaranya 5% pada orang dewasa dan 5,7% orang lanjut usia (lansia) (1). Pengobatan terhadap orang dengan gangguan mental telah diketahui, tetapi lebih dari 75% orang di negara berpenghasilan rendah dan menengah tidak menerima pengobatan sebagaimana mestinya (4). Kekurangan sumber daya dari penyedia pelayanan kesehatan yang terlatih dan adanya stigma sosial berkaitan erat dengan kesalahan diagnosis dan perawatan pasien gangguan mental. Dihampir semua

negara, banyak terjadi kesalahan penegakkan diagnosis pada gangguan depresi. Orang yang tidak mengalami gangguan depresi justru diresepkan antidepresan, sedangkan orang yang mengalami gangguan depresi, malah tidak mendapat antidepresan (17).

Jenis kelamin memiliki pengaruh yang signifikan terhadap gangguan depresi (1), (18). Perempuan memiliki risiko lebih tinggi mengalami gangguan depresi sebesar dua kali lipat (19), (20). Perubahan suasana hati dan tekanan yang berat dapat terjadi beriringan dengan perubahan hormonal. Namun, gangguan depresi tidak bisa terjadi jika hanya dipengaruhi oleh perubahan hormonal saja. Faktor biologis lainnya, gen, dan keadaan pribadi, serta pengalaman kehidupan juga berhubungan peningkatan risiko terjadinya gangguan depresi. Hal ini berkontribusi terhadap depresi pada perempuan. Ada kemungkinan bahwa perubahan siklus dari hormon-hormon seks wanita, seperti estrogen, progesteron, dan hormon lainnya dapat mengganggu fungsi neurotransmitter otak, yakni serotonin sebagai pengatur perasaan (21), (22). Status sosioekonomi yang rendah juga memengaruhi tingginya kejadian gangguan depresi pada perempuan (20).

Depresi sangat berkaitan erat dengan penurunan neurotransmitter serotonin dan dopamin. Serotonin atau 5-hidroksitriptamin (5-HT), adalah neurotransmitter monoamin. Serotonin dapat berperan dalam banyak aspek perilaku seperti dalam memori, perhatian, penghargaan, dan kemarahan. Zat ini juga berperan dalam tidur, karena merangsang bagian otak yang mengontrol tidur dan terjaga. Ketika serotonin berada pada tingkat normal, maka orang tersebut merasa lebih fokus, stabil secara emosional, lebih bahagia, dan lebih tenang. Dopamin (DA) dikaitkan dengan penghargaan dan motivasi. Dopamin berhubungan dengan perasaan senang, seperti kepuasan yang mungkin dirasakan seseorang saat mencapai suatu tujuan. Hal ini juga terlibat dalam perasaan motivasi, tidur, perhatian, dan memori, serta berperan penting dalam gerakan tubuh (8), (23).

Pembentukan Vitamin D dari Sinar Matahari

Vitamin D adalah pro-hormon yang termasuk dalam kelompok vitamin larut dalam lemak. Terdapat dua bentuk

bioekivalen vitamin D, yakni vitamin D₂ (*ergocalciferol*) dan vitamin D₃ (*cholecalciferol*). Vitamin D₂ diperoleh dari tumbuhan dan suplemen oral, sedangkan vitamin D₃ diperoleh terutama dari paparan kulit terhadap radiasi ultraviolet B (UVB) di bawah sinar matahari, konsumsi sumber makanan seperti minyak ikan dan berbagai makanan yang diperkaya vitamin D (susu, jus, margarin, yogurt, sereal, dan kedelai), dan suplemen oral (24). Vitamin D dapat meningkatkan kerja sistem imun dengan mengaktifasi sel dendritik dan meningkatkan kerja makrofag (25), (26).

Mengekspos kulit ke sinar matahari adalah cara terbaik untuk membentuk vitamin D. Sinar UVB dari sinar matahari dapat menstimulasi pembentukan vitamin D₃ di kulit. UVB ($\lambda = 290-315$ nm) diserap melalui kulit hingga ke lapisan epidermis dan mengaktifkan previtamin D yang terdapat di bawah kulit (27). Aktivasi ini terjadi melalui fotolisis 7-dehidrokolesterol (7-DHC, provitamin D₃) di kulit untuk membentuk previtamin D₃. Previtamin D₃ yang terbentuk ini secara spontan dikonversi menjadi vitamin D₃. Setelah itu, vitamin D₃ dimetabolisme dalam bentuk 25-hidroksilasi di hepar. Metabolisme di hepar menghasilkan 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃). Kemudian, 25(OH)D₃ dimetabolisme di ginjal oleh enzim 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (CYP27B1) dalam bentuk 1- α -hidroksilasi hingga menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) (28)–(31).

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemkes RI), waktu terbaik untuk berjemur adalah dari matahari terbit sampai jam 9 pagi dan dari jam 3 sore sampai matahari terbenam di sore hari selama 10-15 menit (32). Namun, penelitian lain merekomendasikan paparan sinar matahari pada wajah, lengan, dan tangan dua hingga tiga kali per minggu untuk mencapai *Minimal Erythematous Dose* (MED) sebesar 1 MED. Iradiasi dengan 3 atau 4 MED UVB pada area tubuh yang kecil menyebabkan edema yang jelas (33), (34). Selain itu, ada juga yang merekomendasikan untuk berjemur hanya pada jam 9 pagi selama 5 menit, kemudian ditingkatkan secara bertahap maksimum 15 menit dengan frekuensi dua sampai tiga kali seminggu (35). Berjemur pada jam 10 pagi hingga jam 2 siang berisiko menyebabkan kulit terbakar dan melemahkan kerja sistem imun tubuh (36). Hal ini dipengaruhi oleh letak

astronomis Indonesia yang memiliki *Ultraviolet Index* (UVI) tinggi, karena letak lintang dan khatulistiwa yang rendah. UVI di Indonesia dapat mencapai tingkat UVI 10-11⁺ pada siang hari (35). Tingkat UVI yang lebih tinggi menyebabkan lebih sedikit waktu untuk mencapai kadar vitamin D yang memadai (37).

Vitamin D dan Neurotransmitter pada Gangguan Depresi

Vitamin D dalam bentuk 25(OH)D memiliki sifat fungsional dalam pembentukan hormon seks. Pada perempuan, kadar 25(OH)D berbanding lurus dengan kadar progesteron dan estrogen. Penelitian yang dilakukan oleh Hong, *et al.* (38) menunjukkan adanya peran vitamin D dalam biosintesis estrogen. Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terapi vitamin D dapat meningkatkan kadar testosteron (39). Pada jaringan ovarium manusia, 1,25(OH)₂D₃ merangsang produksi progesteron sebesar 13%, produksi estradiol sebesar 9%, dan produksi estron sebesar 21% (40). Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan oleh Lerchbaum dan Obermayer-Pietsch (41) bahwa pada defisiensi vitamin D terjadi penurunan hormon seks yang mengganggu fertilitas, baik pada perempuan maupun laki-laki.

Estrogen, progesteron, dan testosteron termasuk dalam kelompok hormon steroid. Vitamin D dikelompokkan juga sebagai hormon steroid (41). Hormon steroid diketahui mampu melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*), bahkan berpartisipasi dalam regulasi dan modulasi sistem neurotransmitter dan rangsangan saraf (42). Estrogen dapat meningkatkan kadar serotonin dengan menyintesis serotonin melalui peningkatan kadar enzim triptofan hidroksilase (43). Selain itu, estrogen juga mampu menghambat degradasi serotonin dengan monoamin oksidase dan menghambat ambilan kembali serotonin dari celah sinaptik kembali ke neuron presinaptik (44), (45).

Estrogen mampu meningkatkan kadar reseptor serotonin melalui ekspresi gen dan menginduksi peningkatan pengikatan serotonin dengan reseptor 5-HT (46), (47). Efek lain dari estrogen adalah bertindak sebagai inhibitor transmisi GABAergik melalui penghambatan saluran Ca²⁺ tipe-L yang diperlukan untuk pelepasan GABA di terminal prasinaps. Di striatum dan *Prefrontal*

Cortex (PFC), penghambatan sinapsis GABAergik mendorong peningkatan transmisi sinaptik neuron glutamatergik dan dopaminergik (48)–(50).

Dalam PFC, metabolit progesteron, allopregnanolon menghambat pelepasan glutamat yang diinduksi dopamin, suatu mekanisme yang mungkin sangat penting dalam menghubungkan efek progesteron dengan penyakit kognisi dan neuropsikiatri (51), (52). Progesteron yang diberikan setelah pemberian estrogen dapat meningkatkan neurotransmisi serotonergik di *Preoptic Area* (POA) (53). Selain itu, progesteron juga dapat berinteraksi dengan sistem dopaminergik (54), (55). Di striatum dan POA, progesteron dapat merangsang pelepasan dopamin hanya jika telah ada paparan awal terhadap estrogen (42), (56).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Liu, *et al.* (57), *vitamin D receptor* (VDR)/reseptor vitamin D terdapat secara luas diseluruh otak manusia. VDR terkonsentrasi di substansia nigra yang kaya dopaminergik. Menurut penelitian Pertile, *et al.* (58), suplementasi vitamin D mampu menaikkan kadar dopamin pada tikus dengan kadar vitamin D yang rendah. Penelitian lain oleh Sedhagat, *et al.* (59) menunjukkan bahwa vitamin D aktif (1,25-(OH)₂D₃), memberikan efek perlindungan dan pengaturan pada sistem dopamin otak. Penelitian yang dilakukan Seyedi, *et al.* (60) juga mendapatkan hasil yang sama, yaitu adanya peningkatan kadar dopamin setelah pemberian suplemen vitamin D dengan dosis tinggi pada anak *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD). Vitamin D juga dapat mengaktifkan sintesis serotonin (61).

Oleh karena itu, vitamin D yang terbentuk dari pajanan kulit pada sinar matahari dapat meningkatkan kadar hormon seks (estrogen, progesteron, dan testosteron), baik pada laki-laki maupun perempuan. Hormon-hormon ini dapat meningkatkan kadar dopamin dan serotonin di otak, sehingga menurunkan gangguan depresi. Selain itu, vitamin D yang merupakan hormon steroid juga dapat secara langsung berpengaruh pada gangguan depresi.

SIMPULAN

Paparan sinar matahari yang adekuat dapat meningkatkan kadar vitamin D pada manusia. Peningkatan ini merangsang

produksi serotonin dan dopamin pada otak yang terlibat dalam penurunan gangguan depresi.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Chand SP dan Arif A, "Depression", <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>, 2022.
- (2) Sulistyorini W dan Sabarisman M, "Depresi: Suatu Tinjauan Psikologis", *Sosio Informa*, vol. 3, no. 2, pp. 154–155, 2017.
- (3) Herawati N dan Deharnita, "Hubungan Karakteristik dengan Kejadian Depresi pada Lansia", *Jurnal Keperawatan Jiwa*, vol. 7, no. 2, pp. 183–184, 2019.
- (4) Dirgayunita A, "Depresi: Ciri, Penyebab dan Penangannya", *Journal An-Nafs*, vol. 1, no. 1, pp. 1–14, 2016.
- (5) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemkes RI), *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2018.
- (6) Indrayani YA dan Wahyudi T, *Situasi Kesehatan Jiwa di Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2018.
- (7) Pilevarzadeh M, Amirshahi M, dan Afsargharehbagh R, "Global Prevalence of Depression Among Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis", *Breast Cancer Res Treat*, vol. 176, no. 3, pp. 519–520, 2019.
- (8) Guy-Evans O, "Serotonin vs. Dopamine: What Are the Differences?", <https://www.simplypsychology.org/serotonin-vs-dopamine.html>, 2021.
- (9) Marianne, *Depresi dan Penanganannya*. Medan: Universitas Sumatera Utara, 2010.
- (10) Cawley EI, Park S, Rot M, et al., "Dopamine and Light: Dissecting Effects on Mood and Motivational States in Women with Subsyndromal Seasonal Affective Disorder", *Journal Psychiatry et Neuroscience*, vol. 38, no. 6, pp. 388–395, 2013.
- (11) Sansone RA dan Sansone LA, "Sunshine, Serotonin, and Skin: A Partial Explanation for Seasonal Patterns in Psychopathology?", *Innov Clin Neurosci*, vol. 10, no. 7–8, pp. 20–24, 2013.
- (12) World Health Organization, *Global Health Estimates: Depression and Other Common Mental Disorders*. Geneva: WHO, 2017.
- (13) Harvard T.H. Chan, "Vitamin D", <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/>, 2022.
- (14) OrthoInfo, "Vitamin D for Good Bone Health", <https://orthoinfo.aaos.org/en/staying-healthy/vitamin-d-for-good-bone-health/>, 2022.
- (15) Perhimpunan Reumatologi Indonesia, "Vitamin D, Nutrisi Baru yang Mengagumkan", <https://reumatologi.or.id/vitamin-d-nutrisi-baru-yang-mengagumkan/>, 2021.
- (16) American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- (17) World Health Organization, "Depression", <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, 2021.
- (18) Harista RA dan Lisiswanti R, "Depresi pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2", *Medical Journal of Lampung University*, vol. 4, no. 9, pp. 73–74, 2018.
- (19) Kuehner C, "Why is Depression More Common Among Women Than Among Men", *Lancet Psychiatry*, vol. 4, no. 2, pp. 148–150, 2017.
- (20) Albert PR, "Why is Depression More Prevalent in Women?", *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 40, no. 4, pp. 219–220, 2015.
- (21) Mayo Clinic, "Depression in Women: Understanding the Gender Gap", <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/depression/art-20047725>, 2019.
- (22) American Association of Retired Persons (AARP), "Why Are Women More at Risk for Depression? ", <https://www.aarp.org/health/conditions-treatments/info-2021/depression-in-women.html>, 2021.
- (23) Cleveland Clinic, "Serotonin," <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22572-serotonin>, 2022.
- (24) NHS, "Vitamin D," <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>, 2020.
- (25) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemkes RI), "Sinar

- Matahari Bagi Imunitas Tubuh,” <https://mediakom.kemkes.go.id/2020/04/sinar-matahari-bagi-imunitas-tubuh/>, 2020.
- (26) Nagara AJ dan Gonius A, “The Role of Vitamin D in Enhancing Immunity and Its Recommendations”, *Cermin Dunia Kedokteran*, vol. 48, no. 2, pp. 99–101, 2021.
- (27) Kementerian Perhubungan Republik Indonesia (Kemhub RI), “Yuk, Kita Berjemur.....”, <https://balaihatpen.dephub.go.id/index.php/public/berita/detail/353/yuk--kita-berjemur----->, 2020.
- (28) Oregon State University, “Vitamin D”, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D#metabolism-function>, 2022.
- (29) Nimitphong H dan Holick MF, “Vitamin D Status and Sun Exposure in Southeast Asia”, *Dermatoendocrinol*, vol. 5, no. 1, pp. 34–37, 2013.
- (30) Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, dan Gunton JE, “Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause?”, *Nutrients*, vol. 10, no. 4, pp. 1–3, 2018.
- (31) Western Australia Health (WA Health), “Vitamin D”, https://www.healthywa.wa.gov.au/Articles/U_Z/Vitamin-D, 2022.
- (32) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemkes RI), “Cukup Vitamin D dan Sinar Matahari agar Mencapai Kepadatan Tulang yang Optimal”, <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-gangguan-metabolik/cukup-vitamin-d-dan-sinar-matahari-agar-mencapai-kepadatan-tulang-yang-optimal>, 2018.
- (33) Heckman CJ, Chandler R, Kloss JD, et al., “Minimal Erythema Dose (MED) Testing”, *Journal of Visualized Experiments*, vol. 75, pp. 1–4, 2013.
- (34) Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska A, et al., “Repeated Low-dose Ultraviolet (UV) B Exposures of Humans Induce Limited Photoprotection Against the Immune Effects of Erythema UVB Radiation”, *British Journal of Dermatology*, vol. 156, pp. 540–543, 2007.
- (35) Jacob TNA, Siswati AS, Budiyanto A, et al., *Pengaruh Sinar Ultra Violet terhadap Kesehatan Kajian terhadap Berjemur (Sun Exposures)*. Jakarta : PERDOSKI, 2020.
- (36) Ugmsehat, “Sinar Matahari dan Kesehatan”, <https://hpu.ugm.ac.id/2020/04/05/sinar-matahari-dan-kesehatan/>, 2020.
- (37) World Health Organization (WHO), “Radiation: The Ultraviolet (UV) Index”, [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index), 2022.
- (38) Hong S-H, Lee J-E, An S-M, et al., “Effect of Vitamin D3 on Biosynthesis of Estrogen in Porcine Granulosa Cells via Modulation of Steroidogenic Enzymes”, *Toxicol Res*, vol. 33, no. 1, pp. 49–53, 2017.
- (39) Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al., “Effect of Vitamin D Supplementation on Testosterone Levels in Men”, *Hormone and Metabolic Research*, vol. 43, pp. 224–225, 2011.
- (40) Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al., “Vitamin D Regulates Steroidogenesis and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) Production in Human Ovarian Cells”, *Hormone and Metabolic Research*, vol. 42, pp. 754–757, 2010.
- (41) Lerchbaum E dan Obermayer-Pietsch B, “Vitamin D and Fertility: A Systematic Review”, *Eur J Endocrinol*, vol. 166, no. 5, pp. 766–774, 2012.
- (42) Río JPD, Alliende MI, Molina N, et al., “Steroid Hormones and their Action in Women’s Brains: The Importance of Hormonal Balance”, *Front Public Health*, vol. 6, no. 141, pp. 1–10, 2018.
- (43) Lucas DA, Sabir MS, Mallick S, et al., “Vitamin D Stimulates Serotonin Production via Induction of the Tryptophan Hydroxylase 2 Isoform in B14 Rat Medullary Neurons”, *The FASEB Journal*, vol. 32, no. 51, pp. 155–156, 2018.
- (44) Hernández-Hernández OT, Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, dan Jiménez-Rubio G, “Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression”, *Curr Neuropharmacol*, vol. 16, no. 5, pp. 459–467, 2018.
- (45) Thibeault A-AH, Sanderson JT, Vaillancourt C, “Serotonin-estrogen

- Interactions: What Can We Learn From Pregnancy?”, *Biochimie*, vol. 161, pp. 89–100, 2019.
- (46) Dhaibar HA, Carroll NG, Amatya S, et al., “Glucocorticoid Inhibition of Estrogen Regulation of the Serotonin Receptor 2B in Cardiomyocytes Exacerbates Cell Death in Hypoxia/Reoxygenation Injury”, *J Am Heart Assoc*, vol. 10, pp. 6–18, 2021.
- (47) Johansen AKZ, Dean A, Morecroft I, et al., “The Serotonin Transporter Promotes a Pathological Estrogen Metabolic Pathway in Pulmonary Hypertension via Cytochrome P450 1B1”, *Pulm Circ*, vol. 6, no. 1, pp. 82–90, 2016.
- (48) Zhang Y, Li H, Zhang X, et al., “Estrogen Receptor-A in Medial Preoptic Area Contributes to Sex Difference of Mice in Response to Sevoflurane Anesthesia”, *Neurosci Bull*, vol. 38, no. 7, pp. 703–715, 2022.
- (49) Mukherjee J, Cardarelli RA, Cantaut-Belarif Y, et al., “Estradiol Modulates the Efficacy of Synaptic Inhibition by Decreasing the Dwell Time of GABA A Receptors at Inhibitory Synapses”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, pp. 11763–11768, 2017.
- (50) Ethiraj J, Palpagama TH, Turner C, et al., “The Effect of Age and Sex on the Expression of GABA Signaling Components in the Human Hippocampus and Entorhinal Cortex”, *Science Reports*, vol. 11, no. 21470, pp. 2–10, 2021.
- (51) Chang Y, Hsieh HL, Huang SK, Wang SJ, “Neurosteroid Allopregnanolone Inhibits Glutamate Release From Rat Cerebrocortical Nerve Terminals”, *Synaps*, vol. 73, no. 3, pp. 3–21, 2021.
- (52) Paul SM, Pinna G, Guidotti A, “Allopregnanolone: From Molecular Pathophysiology to Therapeutics. A Historical Perspective”, *Neurobiol Stress*, vol. 12, pp. 2–3, 2020.
- (53) Hall E, Steiner M, “Serotonin and Female Psychopathology”, *Women’s Health*, vol. 9, no. 1, pp. 85–92, 2013.
- (54) Hidalgo-Lopez E, Pletzer B, “Interactive Effects of Dopamine Baseline Levels and Cycle Phase on Executive Functions: The Role of Progesterone”, *Front Neurosci*, vol. 11, no. 403, pp. 6–11, 2017.
- (55) Sun J, Walker AJ, Dean B, et al., “Progesterone: The Neglected Hormone in Schizophrenia? A Focus on Progesterone-dopamine Interactions”, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 74, pp. 127–137, 2016.
- (56) Fertility Appreciation Collaborative to Teach the Science (FACTS), “Hormonal Balance and the Female Brain: A Review”, <https://www.factsaboutfertility.org/hormonal-balance-and-the-female-brain-a-review/>, 2021.
- (57) Liu H, He Y, Beck J, et al., “Defining Vitamin D Receptor Expression in the Brain Using a Novel VDRCre Mouse”, *Journal of Comparative Neurology*, vol. 529, pp. 2366–2373, 2021.
- (58) Pertile RAN, Cui X, dan Eyles DW, “Vitamin D Signaling and the Differentiation of Developing Dopamine Systems”, *Neuroscience*, vol. 333, pp. 6–11, 2016.
- (59) Sedhagat K, Yousefian Z, Vafaei AA, et al., “Mesolimbic Dopamine System and Its Modulation by Vitamin D in a Chronic Mild Stress Model of Depression in the Rat”, *Behavioural Brain Research*, vol. 356, pp. 14–18, 2019.
- (60) Seyedi M, Gholami F, Samadi M, et al., “The Effect of Vitamin D3 Supplementation on Serum BDNF, Dopamine, and Serotonin in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”, *CNS Neurological Disorders-Drug Targets*, vol. 18, no. 6, pp. 496–501, 2019.
- (61) Patrick RP, dan Ames BN, “Vitamin D Hormone Regulates Serotonin Synthesis. Part 1: Relevance for Autism”, *The FASEB Journal*, vol. 28, no. 6, pp. 2406–2407, 2014.