



Suplementasi vitamin D pada ibu hamil

Made Ayu Purnama Sari¹, Nurul Islamy²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kebidanan dan Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Made Ayu, Prodi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: madeayups12@gmail.com

Received 24 Maret 2022; **Accepted** 29 Maret 2022; **Online Published** 28 April 2022

Abstrak

Vitamin D merupakan prohormon penting karena reseptor vitamin D (VDR) ada di banyak sel dan jaringan di seluruh tubuh. Pada masa kehamilan, vitamin D memainkan peran penting dalam embriogenesis, terutama perkembangan tulang janin dan homeostasis kalsium. Beberapa penelitian menunjukkan kekurangan vitamin D pada kehamilan dapat menyebabkan komplikasi untuk ibu, seperti diabetes mellitus gestasional (GDM), preeklamsia, operasi caesar, dan depresi pasca persalinan. Sementara itu, kekurangan vitamin D pada janin dapat menyebabkan komplikasi seperti berat badan lahir rendah (BBLR), kelahiran prematur, *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR), infeksi saluran pernapasan, efek pada antropometri, resiko autisme, dan dampak pada pematangan paru-paru. Kebutuhan vitamin D yang cukup untuk mencapai target serum pada janin atau bayi dapat disarankan dengan dosis sebesar 800 hingga 1000 IU per hari selama prakonsepsi atau kehamilan.

Keywords: *Vitamin D; Kehamilan; Komplikasi*

PENDAHULUAN

Vitamin D merupakan sekosteroid dan sebagai prohormon yang penting. Reseptor vitamin D (VDR) terdapat di banyak sel dan jaringan di seluruh tubuh. Selama masa kehamilan vitamin D berperan penting dalam embriogenesis, terutama untuk perkembangan tulang janin dan homeostasis kalsium. Salah satu masalah kesehatan yang berkembang di seluruh dunia baik pada orang dewasa maupun anak-anak yaitu kekurangan vitamin D¹. Kekurangan vitamin D pada kehamilan memiliki dampak merugikan untuk ibu dan janin, seperti preeklamsia, kecil untuk usia kehamilan (SGA), kelahiran premature, dan diabetes mellitus gestasional (GDM).²

Diperkirakan satu juta penduduk di dunia mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D dengan prevalensi yang tinggi ditemukan di negara yang memiliki empat musim. Di Negara Inggris, defisiensi vitamin D tiga kali lebih banyak saat musim dingin dan semi dibanding dengan musim panas dan gugur. Di benua Asia, yaitu ditemukan di Asia Selatan dan Asia Tenggara. Di Asia Selatan prevalensi kekurangan vitamin D yaitu sekitar 70% dan bervariasi 6-70% di Asia Tenggara yang rata-rata pada seluruh kelompok umur meliputi balita, anak sekolah, ibu hamil, dan pria dewasa.³

Kehamilan merupakan suatu keadaan yang

dapat terjadi beberapa defisiensi dan peningkatan kebutuhan zat gizi esensial bagi janin. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan efek pada bayi yang baru lahir serta ibu. Janin mendapat vitamin D melalui transfer pasif dan sepenuhnya bergantung pada simpanan ibu. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui tingkat vitamin D selama periode antenatal. Pada ibu hamil, status vitamin D ibu berhubungan dengan kualitas *outcome* kehamilan. Defisiensi vitamin D akan mempengaruhi perkembangan janin dan kesehatan ibu mulai dari pra-konsepsi (*polycystic ovarian syndrome* (POCS), *in vitro fertilization* (IVF) *success*), ibu hamil (pre-eklampsia, *gestasional diabetes mellitus* (GDM), kesehatan tulang, *bacterial vaginosis*), janin (perkembangan tulang), proses kelahiran, dan berat bayi. Bayi dilahirkan dari ibu yang mengalami defisiensi vitamin D juga akan mengalami defisiensi vitamin D⁴.

Defisiensi vitamin D saat kehamilan merupakan salah satu masalah serius karena ibu hamil adalah salah satu kelompok umur yang berisiko tinggi, dengan kondisi seperti ini dikhawatirkan ini akan berhubungan dengan status kesehatan ibu dan bayi. Sering ditemukan ibu hamil dengan status defisiensi atau insufisiensi vitamin D. Untuk mengetahui status vitamin D seseorang dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D serum dalam darah. Definisi dari defisiensi vitamin D, insufisiensi, dan sufisiensi (25(OH)D <50, 51-74, dan >75 nmol/L, berturut-turut). Penelitian di Melbourne, Australia menunjukkan bahwa perempuan dewasa yang diperiksa kadar 25(OH)D serumnya sebesar 30% mengalami

defisiensi vitamin D. Oleh karena itu, pada perempuan yang menjalani pelayanan antenatal pertama dianjurkan untuk diberi informasi terkait pentingnya peran vitamin D saat kehamilan untuk kesehatan ibu dan bayinya.⁵

Periode kehamilan termasuk dalam pada masa 1000 hari pertama kehidupan (1000 HPK). Seribu hari pertama kehidupan (1000 HPK) merupakan masa yang sangat penting terutama untuk perkembangan fisik dan mental manusia. Kerusakan jaringan yang terjadi pada masa ini biasanya bersifat *irreversible* sehingga dibutuhkan asupan gizi yang optimal. Seribu HPK di tingkat global disebut dengan *Scaling Up Nutrition (SUN) movement*. Di Indonesia, program ini disebut Gerakan 1000 HPK. Salah satu tujuannya adalah untuk meningkatkan kualitas *outcome* kehamilan dengan menurunkan anak yang lahir berat badan rendah sebesar 30%. Selain itu juga sebagai upaya untuk mencegah perkembangan penyakit degenerative dikemudian hari dan mengurangi faktor risiko yang dapat mempengaruhi kualitas dan fungsi perkembangan janin⁶.

ISI

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal nasional dan internasional, metode ini berupaya meringkas kondisi pemahaman terkini mengenai suatu topik. Studi literatur memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan, kemudian membandingkan hasil yang disajikan

makalah. Studi literatur menyajikan ulang materi yang pernah diterbitkan sebelumnya, membandingkan dan menyatukan hasil-hasil temuan dari literatur-literatur terdahulu dan melaporkan fakta. Tinjauan literature menentukan berbagai persamaan dan perbedaan berbagai hasil temuan serta memberikan ringkasan berupa publikasi terbaik dan paling relevan yang disajikan dalam artikel.

Jenis sumber data pada penelitian ini yaitu menggunakan jenis data sekunder, yang mana data tersebut berasal dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dan sumber data tersebut telah sesuai dengan memenuhi baik itu dari kriteria inklusi maupun dari criteria eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti. Adapun kriteria inklusi yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi artikel berbahasa Indonesia dan Inggris, memuat materi tentang suplementasi vitamin D terhadap kehamilan, artikel fulltext dan dapat di unduh, berasal dari database google scholar . Kriteria eksklusi penelitian ini adalah artikel yang membahas jenis vitamin lain.

HASIL PENELITIAN

Hubungan antara vitamin D rendah dan hasil ibu yang merugikan seperti kehamilan-hipertensi yang diinduksi, tekanan darah tinggi pada kehamilan diabetes,diabetes mellitus gestasional, keguguran berulang, persalinan prematur, operasi Caesar primer, dan depresi pasca persalinan telah didokumentasikan dalam beberapa tahun terakhir. Bukti juga telah terkumpul mengenai dampak kadar vitamin D

ibu pada kesehatan jangka panjang keturunannya^{6,14}. Data yang terkait dengan efek vitamin D ibu pada integritas tulang di masa kanak-kanak masih saling bertentangan. Satu studi yang menilai massa tulang pada usia 9 tahun, menemukan korelasi positif dengan vitamin D ibu yang tinggi¹⁵, sedangkan analisis lain dari studi longitudinal yang sama tidak dapat mendeteksi hubungan yang relevan. Studi kasus kontrol bersarang telah menunjukkan risiko tinggi diabetes tipe 1 pada keturunan wanita dengan kadar vitamin D rendah selama kehamilan, meskipun asupan vitamin D baik dari makanan atau suplemen belum terbukti meningkatkan risiko ini pada bayi kohort berbasis populasi dengan risiko genetik diabetes tipe 1¹⁷. Penulis lain telah menggambarkan asosiasi defisiensi vitamin D ibu dengan asma dan gangguan fungsi paru-paru pada keturunannya.

Uji coba terkontrol secara acak tersedia untuk mendukung kebutuhan, dan manfaat, suplementasi vitamin D pada kehamilan. Sementara studi yang lebih tua relatif lebih kecil, dan terbatas pada durasi 3-4 bulan,data yang lebih baru membuktikan keamanan dan kemanjuran 4000 IU vitamin D, diberikan setiap hari selama 6 bulan kehamilan¹⁴. Studi ini oleh Holles dkk menunjukkan penurunan yang signifikan dalam komplikasi kehamilan termasuk operasi caesar primer, gangguan hipertensi kehamilan, dan komorbiditas kehamilan¹². Namun belum ditemukan korelasi antara vitamin D ibu dan berat lahir. Secara bersamaan, tidak ada efek samping akibat vitamin D yang didokumentasikan dalam

subjek apapun. Studi yang dilakukan oleh Holles dkk. signifikan, karena durasi penelitian (dari 12 minggu kehamilan dan seterusnya), dosis yang digunakan (400, 2000, dan 4000 IU setiap hari), keputusan etis untuk memiliki kelompok kontrol yang dilengkapi dengan 400 IU/hari ukuran subjek yang besar, kebutuhan untuk mengambil persetujuan obat baru yang diteliti dari Badan Pengawas Obat dan Makanan AS, dan fakta bahwa ini adalah studi pertama yang menjawab pertanyaan ini dalam hampir tiga dekade. Hasil serupa ditemukan oleh Dawodu dkk., yang melengkapi vitamin D dalam dosis 2000 dan 4000 IU/hari, dari 12 sampai 16 minggu kehamilan dan seterusnya, untuk wanita Arab antenatal dari daerah kekurangan vitamin D¹¹. Dengan demikian, hasil kedua penelitian dapat diekstrapolasi ke heliophobic lainnya, negara-negara kekurangan vitamin D seperti India. Namun studi lain dari Selandia Baru telah membuktikan keamanan dan kegunaan suplementasi 2000 IU/ hari vitamin D dari 27 minggu dan seterusnya, dan melanjutkan suplementasi 800 IU/hari pada bayi sampai usia 6 bulan. Rekomendasi Institute of Medicine menyarankan tingkat normal 20 ng/ml pada kehamilan, sedangkan Endocrine Society merekomendasikan 30 ng/ml atau lebih^{14,15}. Namun, dengan menggunakan model matematika, Holles et al menyarankan bahwa wanita hamil harus memiliki sirkulasi vitamin D > 40 ng/ml, terlepas dari bagaimana dicapai¹⁴. Mereka mengutip data dari Luxwolda yang menyatakan bahwa wanita hamil suku Afrika mencapai tingkat 60 ng/ml, bila dibandingkan dengan rekan-rekan mereka yang tidak hamil, yang

menikmati konsentrasi vitamin D rata-rata 46 ng/ml. Tingkat normal minimum 40 ng/ml pada kehamilan yang Holles dkk. Saran untuk optimalisasi, kesehatan vitamin D dimaksudkan untuk mendukung produksi 1,25(OH) 2D dengan mengatasi "keterbatasan substrat". Mengingat kurangnya data hasil yang solid dan konsisten dengan kadar 25(OH)D yang lebih tinggi, kami merasa bahwa kadar minimum 20 ng/ml akan diinginkan pada kehamilan. Ini masih menyisakan ruang untuk hasil yang lebih baik dengan tingkat yang lebih tinggi, dan data lebih lanjut ditunggu. Asupan vitamin D harian yang direkomendasikan berkisar antara 400 hingga 600 IU (oleh IOM), 400 IU (oleh Institut Nasional untuk Kesehatan dan Keunggulan Klinis, Inggris Raya), dan 1500-2000 IU (oleh Endocrine Society), dan 2000 IU (oleh Canadian Society). [29] Hasil uji coba terkontrol secara acak yang baru-baru ini dilakukan pada suplementasi vitamin D pada kehamilan menunjukkan dosis yang aman 2000-4000 IU/hari¹⁵. Batas aman atas harian untuk vitamin D telah ditetapkan pada 4000 IU oleh IOM dan 10.000 IU oleh Endocrine Society¹⁷. Studi-studi ini belum dimasukkan dalam ulasan terbaru (2012) Cochrane tentang suplementasi vitamin D untuk wanita selama kehamilan. Ini mungkin alasan bagi penulis Cochrane untuk menyimpulkan bahwa ada persyaratan untuk "uji coba acak lebih lanjut yang ketat" untuk mengevaluasi subjek ini.

Meskipun ada konsensus umum mengenai perlunya suplementasi vitamin D pada kehamilan, terdapat kebingungan mengenai

tingkat target yang optimal, dan dosis yang diperlukan untuk mencapainya. Tingkat optimal vitamin D pada orang dewasa yang tidak hamil didefinisikan sebagai tingkat 25(OH) D yang diperlukan untuk mempertahankan kadar parathormon serum dan mencegah hiperparatiroidisme sekunder. Mengikuti garis pemikiran ini, tingkat normal dalam kehamilan harus sama dengan orang dewasa yang tidak hamil. Namun, dimensi tambahan dari kesehatan janin, dan kesehatan keturunan selanjutnya, memperumit masalah ini. Data mengenai efek peningkatan kadar vitamin D pada berat lahir, kesehatan bayi baru lahir, kesehatan selanjutnya, dan hasil ibu masih langka.

Ada sedikit konsensus tentang tingkat 25(OH)D 'normal' dalam kehamilan. Rekomendasi Institute of Medicine menyarankan tingkat normal 20 ng/ml pada kehamilan, sedangkan Endocrine Society merekomendasikan 30 ng/ml atau lebih. Namun, dengan menggunakan model matematika, Holles et al. menyarankan bahwa wanita hamil harus memiliki sirkulasi vitamin D > 40 ng/ml, terlepas dari bagaimana dicapai.[14] Mereka mengutip data dari Luxwolda yang menyatakan bahwa wanita hamil suku Afrika mencapai tingkat 60 ng/ml, bila dibandingkan dengan rekan-rekan mereka yang tidak hamil, yang menikmati konsentrasi vitamin D rata-rata 46 ng/ml. Tingkat normal minimum 40 ng/ml pada kehamilan yang Holles dkk. Saran untuk optimalisasi, kesehatan vitamin D dimaksudkan untuk

mendukung produksi 1,25(OH) 2D dengan mengatasi "keterbatasan substrat"¹³.

PEMBAHASAN

Kekurangan vitamin D sering terjadi di seluruh dunia. Studi epidemiologi besar mengungkapkan tingginya prevalensi vitamin D pada wanita, termasuk ibu antenatal dan menyusui. Kebutuhan vitamin D mungkin lebih besar pada kehamilan, sebagaimana dibuktikan oleh kadar vitamin D 1,25-dehidroksi fisiologis yang lebih tinggi yang terlihat pada trimester kedua dan ketiga. Sementara kadar 1,25(OH)D tidak berkorelasi langsung dengan konsentrasi 25 hidroksi vitamin D, peningkatan fisiologis metabolit aktif, peningkatan fungsi usus^{3,4,5}.

Penyerapan kalsium dan peningkatan kebutuhan kalsium janin (250 mg/hari pada trimester ketiga) semuanya menunjukkan pentingnya biologi vitamin D dalam kehamilan⁶. Manifestasi muskuloskeletal dari kekurangan vitamin D sudah diketahui dengan baik: Rakhitis dan osteomalacia telah dikaitkan dengan kondisi tersebut selama hampir satu abad sekarang. Berbagai asosiasi metabolik dan nonskeletal dari defisiensi vitamin D sekarang sedang diurai juga. Berbagai penulis melaporkan hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dan berbagai elemen dari sindrom metabolik. Namun yang lain menggambarkan potensi vitamin D imunomodulator, anabolik, antiinfeksi dan antitumor. Hiperparatiroidisme dan osteomalasia sekunder ibu, hipokalsemia dan tetani neonatus, keterlambatan osifikasi verteks kranial, pembesaran ukuran kranial,

ubun-ubun, dan gangguan osifikasi tulang janin telah dilaporkan oleh berbagai peneliti.

Metabolisme Vitamin D Secara Umum

Vitamin D ada dalam dua isoform utama, vitamin D3 (cholecalciferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 berasal dari produksi yang diinduksi oleh ultraviolet-B (UV-B) dari prekursornya 7-dehydrocholesterol di kulit atau dari asupan makanan seperti ikan berlemak, hati, minyak ikan atau kuning telur, sedangkan vitamin D2 berasal dari asupan sumber jamur seperti jamur dan ragi. Karena vitamin D3 dan D2 memiliki metabolisme yang serupa. Selain sintesis di kulit dan asupan makanan alami, suplai vitamin D juga berasal dari asupan suplemen dan makanan yang diperkaya vitamin D. Beberapa negara seperti AS, Finlandia, Kanada dan India telah memperkenalkan fortifikasi makanan vitamin D sistematis misalnya, produk susu. Menurut penelitian yang sudah dilakukan, sekitar 80% pasokan vitamin D berasal dari produksi endogen di kulit sedangkan hanya sekitar 20% pasokan vitamin D berasal dari asupan oral.⁵

Vitamin D sendiri tidak memberikan pengaruh biologis genomik yang signifikan efek dan harus dimetabolisme. Metabolisme umum vitamin D dari sumber mana pun melibatkan, sebagai langkah pertama, konversi menjadi 25(OH)D di hati yang dimediasi oleh 25-enzim hidroksilase.⁵ Serum 25(OH)D adalah sirkulasi utama metabolit vitamin D yang dianggap paling baik menunjukkan secara keseluruhan status vitamin D karena mencerminkan

pasokan vitamin D dari beragam sumber. Serum 25(OH)D memiliki waktu paruh kira-kira 2-3 minggu, sedangkan vitamin D sendiri memiliki waktu paruh hanya 1 hari. Dalam aliran darah, sekitar 85 sampai 90% dari 25(OH)D adalah terikat pada protein pengikat vitamin D (DBP) dan 10 hingga 15% terikat pada albumin, sehingga kurang dari 1% serum 25(OH)D tidak terikat atau bebas.⁶

Metabolisme Vitamin D Selama Kehamilan

Beberapa aspek metabolisme vitamin D memiliki relevansi fisiologis pada kehamilan. Dibandingkan dengan wanita tidak hamil, ada peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi 1,25(OH)D, dengan peningkatan 2 kali lipat pada trimester pertama kehamilan dan peningkatan lebih lanjut hingga peningkatan 2 hingga 3 kali lipat selama kehamilan dan penurunan yang cepat setelah melahirkan.⁷ Ginjal adalah yang utama tempat produksi serum 1,25(OH)D, tetapi mengingat bahwa konsentrasi PTH lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Telah dihipotesiskan bahwa selain dari proksimal sel tubulus, 1,25(OH)D mungkin juga diproduksi oleh sel imun yang diaktifkan seperti makrofag di ginjal. Hormon lain seperti misalnya, peptide terkait PTH, mungkin juga berperan dalam regulasi konsentrasi serum 1,25(OH)D pada kehamilan. Dari catatan juga bahwa korelasi positif antara konsentrasi serum 1,25(OH)D dan 25(OH)D lebih kuat pada wanita hamil dibandingkan dengan yang tidak hamil wanita.⁵

Beberapa studi observasional melaporkan peningkatan *Vitamin D binding protein* (DBP) selama kehamilan dengan puncak konsentrasi DBP serum sekitar 40-50% lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak hamil pada awal trimester ketiga dan penurunan pada aterm. Hati biasanya merupakan produksi utama situs DBP, tetapi mengingat bahwa trofoblas plasenta manusia mengekspresikan DBP pada permukaan sel mereka, telah berspekulasi bahwa kenaikan konsentrasi DBP mungkin sebagian merupakan hasil dari tingkat turnover yang tinggi dari trofoblas.⁸

Satu hal penting dalam kehamilan adalah bahwa janin sepenuhnya bergantung pada status vitamin D ibu, yang menjelaskan korelasi yang sangat tinggi antara ibu dan darah tali pusat yang mengandung 25(OH)D konsentrasi. Secara umum, konsentrasi 25(OH)D darah pada tali pusat adalah sekitar 50 sampai 80% dari serum 25(OH)D konsentrasi ibu. Ini menggaris bawahi pentingnya pasokan vitamin D yang cukup untuk wanita hamil¹⁸.

Kebutuhan vitamin D biasanya dianjurkan untuk mencapai asupan vitamin D mulai dari 400 hingga 800 IU per hari untuk mencapai konsentrasi target serum 25(OH)D minimal 25 hingga 50 nmol.⁹ Namun, pada kehamilan, harus dipertimbangkan bahwa konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat hanya sekitar 50 sampai 80% konsentrasi serum 25(OH)D. Oleh karena itu, dapat dihipotesiskan bahwa ibu mungkin membutuhkan lebih banyak 25(OH)D selama kehamilan untuk mentransfer cukup 25(OH)D ke janin.¹⁰

Asupan vitamin D secara keseluruhan (tambahan) ditambah nutrisi vitamin D hampir 1200 IU vitamin D per hari diperlukan untuk memastikan bahwa konsentrasi 25(OH)D serum tali pusat berada di atas 30 nmol/L pada 95%, dan di atas 25 nmol/L pada 99% bayi, masing-masing. Menimbang bahwa rata-rata asupan vitamin D dari makanan biasanya tidak lebih tinggi dari 200 IU per hari di banyak negara, asupan vitamin D tambahan sekitar 1000 IU per hari akan diperlukan untuk memastikan pasokan vitamin D yang cukup. Namun demikian, beberapa ahli berpendapat bahwa sementara asupan vitamin D yang relatif rendah cukup untuk kesehatan muskuloskeletal, kebutuhan vitamin D mungkin jauh lebih tinggi untuk perlindungan hasil kesehatan ekstraskeletal dalam kehamilan.⁸

Oleh karena itu, beberapa pedoman suplementasi vitamin D direkomendasikan untuk ibu hamil dan wanita yang merencanakan kehamilan asupan vitamin D harian 1500-2000 IU untuk mempertahankan konsentrasi 25(OH)D setinggi 75 nmol/L.⁵

Komplikasi Maternal Akibat Defisiensi Vitamin D

1. Preeklampsia

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mengonsumsi suplemen vitamin D pada trimester pertama kehamilan berperan untuk mencegah kekambuhan preeklampsia ($P = 0,036$). Berkaitan dengan efek vitamin D pada preeklampsia, bukti menunjukkan bahwa metabolisme vitamin D terkait dengan preeklampsia. Ada banyak mekanisme yang

dapat diterima secara biologis dengan di mana status vitamin D ibu dapat memengaruhi risiko preeklamsia.

Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan. Penyakit ini didiagnosis dengan adanya hipertensi gestasional dan proteinuria. Preeklamsia terjadi dalam 2 tahap. Pada tahap 1 perfusi plasenta berkurang, aliran darah yang buruk melalui plasenta. Tahap 2 yaitu disfungsi endotel adalah bagian dari umum reaksi inflamasi intravaskular yang melibatkan leukosit dan system pembekuan dan komplemen. Bentuk aktif vitamin D, 1,25-dihidroksi vitamin D₃, telah dibuktikan untuk menyesuaikan transkripsi dan fungsi gen berhubungan dengan implantasi normal, invasi plasenta, dan angiogenesis. Kekurangan vitamin D ibu dapat meningkatkan reaksi inflamasi dan dapat meningkatkan risiko hipertensi. Defisiensi 25(OH)D serum merupakan manifestasi factor risiko kejadian PE. Rata-rata kadar 1,25(OH)D serum pada ibu hamil hipertensi adalah $17,36 \pm 7,91$ pg/ml dan $36,85 \pm 21,58$ pg/ml pada ibu hamil normotensi. Status rendahnya 1,25(OH)D serum berhubungan signifikan terhadap tekanan darah ibu hamil trimester III. 1,25-Dihidroksivitamin D₃ dapat mengatur proses angiogenik melalui efek pada transkripsi gen VEGF.¹¹

2. Diabetes Mellitus Gestational (DMG)

Diabetes mellitus gestasional didefinisikan sebagai hiperglikemia akibat intoleransi glukosa atau terdiagnosis pertama kali selama kehamilan.¹² Vitamin D berperan dalam homeostasis glukosa melalui berbagai mekanisme. Pertama, mengatur kadar kalsium,

mengatur produksi dan sekresi insulin oleh pankreas.¹³ Kontribusi polimorfisme vitamin D genetik CYP27B1 memungkinkan untuk memodulasi konsentrasi 25(OH)D serum pada pasien GDM. Pada penelitian kasus kontrol tentang kadar 25(OH)D <50 nmol/L pada usiakehamilan 16 minggu sebelum permulaan GDM terbukti berhubungan 2,7 kali lipat peningkatan risiko kejadian GDM.

3. Operasi caesar

Reseptor vitamin D terdapat pada sel otot polos, termasuk otot rahim, dan sel otot rangka. Vitamin D mengatur protein kontraktil sel miometrium uteri. Kekurangan vitamin D dapat menurunkan kekuatan otot kontraktil, menyebabkan persalinan lama, sehingga perlunya operasi caesar. Kekurangan vitamin D juga dapat menyebabkan malformasi panggul, yang merupakan indikasi lain untuk operasi caesar.

Ibu hamil dengan kadar 25(OH)D <37.5 nmol/L hampir 4 kali lipat lebih sering mengalami operasi *Caesar* saat proses kelahiran bayi di banding ibu dengan kadar 25(OH)D serum >37.5 nmol/L (Gernand.2014)

4. Depresi pasca persalinan

Depresi postpartum adalah kondisi kejiwaan yang paling umum terjadi pada periode postpartum. Vitamin D diyakini sebagai neurosteroid dan telah dikaitkan dengan terjadinya depresi. Vitamin D juga berperan dalam proses otak seperti neurotransmisi, neuro-immunomodulation dan neuroprotection. Vitamin D terlibat dalam sintesis norepinefrin dan dopamin, yang

menjadi tidak seimbang pada gangguan mood. Selain itu, vitamin D mempertahankan glutathione antioksidan di otak, sehingga melindungi otak dari kerusakan oksidatif¹⁴.

Komplikasi Fetal Akibat Defisiensi Vitamin D

1. Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dan *Small Gestational Age* (SGA)

Vitamin D berperan dalam pertumbuhan janin dengan mengatur homeostasis kalsium dan kadar hormon paratiroid. Kadar 25(OH)D serum mempengaruhi terhadap *birth size*, yaitu berat badan lahir bayi rendah. Bayi yang memiliki berat badan lahir <2,500 gram disebut dengan BBLR. Keadaan ini dapat dihasilkan dari kelahiran bayi yang prematur, *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR), dan kombinasi keduanya. Bayi BBLR ini mempunyai hubungan yang kuat dengan morbiditas perinatal dan meningkatkan risiko kecacatan jangka panjang. Pada perbandingan parameter perkembangan pada bayi baru lahir dengan asupan susu ibu hamil dan vitamin D selama kehamilan, ditemukan sebuah hubungan diantara asupan vitamin D selama kehamilan dan berat lahir. Mereka yang mendapatkan tambahan 40 IU asupan vitamin D, memiliki hubungan kenaikan 11 g berat bayi lahir¹⁶.

2. Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur adalah kelahiran yang terjadi dengan umur kandungan belum sampai 37 minggu. Kejadian kelahiran prematur merupakan faktor risiko utama bayi BBLR,

dimana merupakan penyebab kematian bayi dengan kelainan kongenital. Vitamin D memungkinkan untuk mengurangi risiko kelahiran premature dengan membantu menjaga keseimbangan miometrial. Kontraktilitas miometrium tergantung pada sel otot yang melepaskan kalsium dan proses ini diatur oleh vitamin¹⁶.

3. *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR)

IUGR atau Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) membawa peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas perinatal dan bayi pada jangka pendek, serta gangguan perkembangan anak (gangguan syaraf, disabilitas kemampuan berfikir, gangguan psikis anak, retardasi mental) pada jangka panjang. Keadaan defisiensi vitamin D pada kehamilan juga dihubungkan dengan insufisiensi plasenta, termasuk Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT). Plasenta memainkan peran penting terhadap metabolisme vitamin D selama kehamilan dan perkembangan plasenta normal sangat penting untuk kehamilan yang sukses. Sel sitotrofoblas adalah sel utama dalam plasenta yang memainkan peran penting selama kehamilan. Dalam plasenta, *Villous Cytotrophoblaste* (VCTs) pencetus pembentukan *Syncytiotrophoblast* (ST), yang bertanggung jawab terhadap interaksi sirkulasi antara janin dan ibu. Pada ST inilah tempat VDR, sehingga VDR penting dalam fungsi plasenta dan jika terjadi kelainan dalam ekspresi VDR mungkin memainkan peran dalam patofisiologi plasenta, salah satunya adalah PJT¹⁶.

4. Infeksi saluran pernapasan

Reseptor vitamin D (VDR) ada di hampir setiap sel imun, dan aktivasi VDR memainkan peran penting dalam imunitas adaptif dan bawaan, bersama dengan regulasi respons inflamasi. Ada beberapa mekanisme di mana vitamin D dapat mengatur respons inflamasi: (i) vitamin D mengontrol aktivitas makrofag dan sel dendritik dan berbagai peristiwa sebagai respons terhadap aktivasi reseptor, (ii) vitamin D menghambat fungsi sel dendritik dengan membatasi pematangannya, presentasi antigen dan produksi sitokin, seperti IL-12 dan IL-23, (iii) vitamin D menginduksi ekspresi dua antimikroba peptida, cathelicidin dan defensin, yang sangat penting dalam imunitas bawaan melalui aksi kemotaktik dan netralisasi racun. Sehingga berdasarkan efek imunomodulator vitamin D yang kuat, beberapa penelitian telah mengaitkan kekurangan vitamin D dengan peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan. Telah dihipotesiskan bahwa kekurangan vitamin D ibu meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan pada keturunannya. Kekurangan vitamin D ibu dapat meningkatkan risiko infeksi saluran pernapasan pada bayi¹⁵.

5. Antropometri

Vitamin D memainkan peran utama dalam remodeling tulang, homeostasis kalsium dan fungsi otot. Kurangnya vitamin D pada kehamilan dikaitkan dengan gangguan perkembangan tulang, pertumbuhan janin dan efek buruk lainnya pada sistem musculoskeletal⁶.

SIMPULAN

6. Vitamin D dan autisme

Vitamin D memiliki potensi terjadinya gangguan spektrum autisme pada anak-anak Pertama, dapat berpengaruh terhadap perkembangan otak anak. Kedua, karena vitamin D terlibat dalam homeostasis sistem kekebalan, kekurangan vitamin D dapat mengubah profil aktivasi sel T dan mempengaruhi kekebalan adaptif dan menyebabkan autisme lebih besar. Juga, stress oksidatif dapat meningkatkan kerentanan terhadap autisme. Glutathione adalah antioksidan yang melindungi otak dari stress oksidatif dan vitamin D meningkatkan tingkat glutathione di otak, sehingga melindunginya dari kondisi yang dapat dicegah seperti autisme. Serotonin memainkan peran penting dalam mengendalikan emosi. Vitamin D mengaktifkan gen sintesis serotonin di otak¹⁹.

7. Pematangan paru-paru

Calbindin, protein pengikat kalsium yang bergantung pada vitamin D adalah penanda molekuler yang diketahui dari 1, 25 (OH)₂ D₃ di jaringan paru-paru. Kadar calbindin yang tinggi pada jaringan paru-paru janin manusia pada usia kehamilan 14-32 minggu,

menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran penting dalam perkembangan paru-paru janin, sejak usia kehamilan 14 minggu.

Ketentuan yang telah ditetapkan dengan jelas bahwa suplementasi vitamin D pada dosis yang umum digunakan dalam wanita hamil dan

menyusui aman dan dapat secara efektif meningkatkan status vitamin D dan kalsium janin dan bayi, sehingga melindungi kesehatan tulang. Seorang ibu hamil dapat memastikan pasokan vitamin D yang cukup untuk janin atau bayi mereka dengan asupan suplemen vitamin D dosis 800 hingga 1000 IU per hari selama prakonsepsi atau kehamilan sudah cukup untuk

mencapai serum. Konsumsi Vitamin D juga dapat mengurangi resiko komplikasi maternal seperti preklampsia, *Diabetes Mellitus Gestational* (DMG), Operasi caesar, dan depresi pasca persalinan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J.* (2015) Jan;19(1):94-101.
2. Palaniswamy S, Hypponen E, Williams DM, Jokelainen J, Lowry E. Potential determinants of vitamin D in Finnish adults: a cross-sectional study from the Northern Finland birth cohort 1966. *BMJ open.* (2017) Mar 6;7(3).
3. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med.* (2007);357:266-81.
4. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby A-L. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* Agustus (2019);54(8):1092–102.
5. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C. 2018. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. Jerman : Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital of the Saarland Germany
6. Kemenkes RI. (2013). Pedoman Perencanaan Program Gerakan Nasional Percepatan Perbaikan Gizi Dalam Rangka aSeribu Hari Pertama Kehidupan (Gerakan 1000 HPK).
7. Hollis, B.W.; Wagner, C.L. (2017). New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.*
8. Karras, S.N.; Wagner, C.L.; Castracane, V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism* (2018), 86, 112–123
9. Larqué, E.; Morales, E.; Leis, R.; Blanco-Carnero, J.E. Maternal and foetal health implications of vitamin D status during pregnancy. *Ann. Nutr. Metab.* (2018), 72, 179–192.
10. O’Callaghan, K.M.; Hennessy, Á.; Hull, G.L.J.; Healy, K.; Ritz, C.; Kenny, L.C.; Cashman, K.D.; Kiely, M.E. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera 25–30 nmol/L: A dose-response, double-blind
11. Sasan SB. (2018). The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Department of Gynecology, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Science, Sanandaj, Iran*

12. Baz B, Riveline J. (2016). Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.*174(2):R43–51. [PubMed: 26431552]
13. Al-shoumer KAS, Al-essa TM. (2015). Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 6(8):1057–64. [PubMed: 26240702]
14. Gernand AD, Simhan HN, Bodnar LM, Caritis S. (2014).Maternal Vitamin D Status and Small-for-Gestational-Age Offspring in Women at High Risk for Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 123(1):40–8. [PubMed: 24463662]
15. Cherry AS, Mccaffree MA, Gillaspay SR. (2014). Postpartum depression on the neonatal intensive care unit: current perspectives. *Int J Womens Health.* 6:975–87. [PubMed: 25473317]
16. Morgan C, Dodds L, Langille DB, Weiler HA. Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Arch Gynecol Obstet.* (2016); 293(4):731–8. [PubMed: 26404451]
17. Esposito S, , LeliiM. (2015). Vitamin D and respiratory tract infections in childhood; *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases.*
18. Patrick RP, Ames BN. (2014).Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 28(6):2398–413. [PubMed: 24558199]
19. Francis EC, Hinkle SN, Song Y, Rawal S, Donnelly SR, Zhu Y, et al. (2018). Longitudinal Maternal Vitamin D Status during Pregnancy Is Associated with Neonatal Anthropometric Measures. *Nutrients.*10(11):1631.