

VITAMIN D DALAM KEHAMILAN(LITERATURE REVIEW)

Yuli Astuti¹, Kartika Adyani²

Prodi Kebidanan Universitas Islam Sultan Agung¹²

e-mail: ¹yuli.astuti@unissula.ac.id, ²kartika.adyani@unissula.ac.id

ABSTRACT

The main source of vitamin D is naturally formed when the skin is exposed to sunlight. Indonesia is a tropical country that is exposed to sunshine throughout the year, however research shows that most pregnant women experience vitamin D deficiency. Purpose: This review aims to discuss current evidence regarding the role of vitamin D and the fulfillment of vitamin D in pregnancy.

A computed data base was searched through Google Scholar and Pubmed with publication time in last 5 years covering a systematic review, meta-analysis, and randomized controlled trial.

Vitamin D plays an important role as an immunomodulator in pregnancy. The need for daily vitamin D intake is 600 IU, most of which can be met through exposure to sunlight for 30-60 minutes at 9 am to 13 pm . Vitamin D deficiency can increase the risk of pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus, but the effectiveness of vitamin D supplementation to prevent these complications is still inconsistent. Vitamin D deficiency in early pregnancy is associated with lower cognitive and language skills in children.

Vitamin D deficiency can have adverse effects on pregnancy and pregnancy outcomes. Pregnant women should be encouraged to meet their vitamin D requirements by physical activity outdoors at the recommended time and duration or by taking vitamin D supplements.

Keywords: vitamin D; pregnancy

ABSTRAK

Sumber utama vitamin D secara alami dibentuk saat kulit terpapar sinar matahari. Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang terkena sinar matahari sepanjang tahun, namun penelitian menunjukkan sebagian besar ibu hamil mengalami defisiensi vitamin D. Tujuan: Review ini bertujuan membahas bukti terkini mengenai peran vitamin D serta pemenuhan vitamin D dalam kehamilan. Dilakukan pencarian data base terkomputasi melalui google scholar dan Pubmed dengan waktu terbit 5 tahun terakhir meliputi penelitian Systematic review, meta analisis, dan randomized controlled trial. Vitamin D memerankan peranan penting sebagai imunomodulator dalam kehamilan. Kebutuhan asupan vitamin D harian sebanyak 600 IU yang sebagian besar dapat dipenuhi melalui paparan sinar matahari selama 30-60 menit pada jam 9-13. Defisiensi vitamin D dapat meningkatkan risiko terjadinya pre eklamsia dan diabetes mellitus gestasional, namun efektifitas suplementasi vitamin D untuk mencegah komplikasi tersebut masih tidak konsisten. Defisiensi vitamin D pada awal kehamilan berhubungan dengan kemampuan kognitif dan Bahasa anak yang lebih rendah. Defisiensi vitamin D dapat memberikan efek buruk bagi kehamilan dan hasil kehamilan. Wanita hamil harus didorong untuk memenuhi kebutuhan vitamin D dengan aktifitas fisik di luar ruangan pada waktu dan durasi yang direkomendasikan atau mengonsumsi suplemen vitamin D.

Kata kunci: vitamin D; kehamilan

PENDAHULUAN

Defisiensi dan insufisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global yang terjadi pada lebih dari 1 miliar anak dan dewasa di seluruh penjuru dunia.^[1] Akibat defisiensi vitamin D tidak dapat dianggap remeh, salah satunya selama masa kehamilan.

Kehamilan merupakan masa terjadinya berbagai perubahan fisiologis dalam tubuh. Pada masa ini, vitamin D memegang peran utama sebagai immunomodulator (meningkatkan fungsi system imunitas), bukan sebagai faktor pengatur kalsium seperti saat tidak hamil, meskipun tetap mempertahankan fungsi tersebut.^[2] Karena kebutuhan pertumbuhan janin, asupan vitamin D yang tidak adekuat, serta keterbatasan dalam terpapar sinar matahari, defisiensi dan

insufisiensi vitamin D sangat umum terjadi pada ibu hamil. Defisiensi vitamin D dipercaya berhubungan dengan berbagai komplikasi kehamilan seperti pre eklamsia dan diabetes mellitus gestasional, serta hasil luaran kehamilan yang kurang optimal, seperti persalinan preterm, bayi berat lahir rendah, bahkan dalam jangka panjang mempengaruhi *neurodevelopment* pada anak.^[3,4]

Karena kebutuhan pertumbuhan janin, asupan vitamin D yang tidak adekuat, serta keterbatasan dalam terkena paparan sinar matahari, defisiensi dan insufisiensi vitamin D sangat umum terjadi pada wanita hamil. Studi di Minangkabau menunjukkan terjadi defisiensi vitamin D pada 82,8% wanita hamil dan salah satu faktor yang berpengaruh adalah durasi terkena paparan sinar matahari yang kurang dari

1 jam dalam sehari. Studi tersebut juga melaporkan median kadar 25(OH)D sebesar 13,15ng/mL (3,00-49.29 ng/mL).^[5] Sejalan dengan penelitian Aji et.al, penelitian serupa di Jawa Barat melaporkan median kadar 25(OH)D sebesar 13, 6 ng/mL.^[6] Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan defisiensi vitamin D secara umum terjadi pada wanita hamil di Indonesia, padahal Indonesia merupakan negara beriklim tropis dengan paparan sinar matahari sepanjang tahun. Berdasarkan hal tersebut, penting untuk membahas bagaimana peran vitamin D dalam kehamilan serta bagaimana cara pemenuhan kebutuhan vitamin D dalam kehamilan.

METODE

Metode yang digunakan dalam literature review ini menggunakan strategi pencarian secara komprehensif pada database jurnal penelitian melalui internet. Pencarian artikel penelitian melalui database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci “*pregnancy*”, “*vitamin D*”, “*diabetes mellitus gestational*”, dan “*preeclampsia*”. Artikel yang dibahas merupakan artikel berasal dari jurnal internasional yang terbit dalam 5 tahun terakhir (2016-2020) sehingga merupakan hasil penelitian terkini mengenai vitamin D dalam kehamilan. Artikel yang dipilih sejumlah 20 aetikel yang disusun sesuai dengan tema-tema yang ada.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nomenklatur dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak dengan dua bentuk fisiologi utama yaitu ergocalciferol (vitamin D₂) dan cholecalciferol (vitamin D₃). Dua bentuk tersebut pada dasarnya berbeda pada struktur rantai sampingnya.^[7] D₂ sebagian besar berasal dari tumbuhan dan tanaman serta jamur, sedangkan D₃ dibuat oleh binatang termasuk manusia.^[2] Vitamin D₃ sebagian besar berasal dari paparan sinar matahari pada kulit (radiasi UVB) dari 7-dehydro-cholesterol.^[7,8] Pemenuhan kebutuhan vitamin D dapat diperoleh dari paparan sinar matahari untuk memperoleh radiasi UVB pada jam 10-13 dengan durasi minimal terkspos matahari selama 37,5 menit. Pada wanita berhijab durasi yang dibutuhkan lebih lama yaitu 64,5 menit karena adanya perbedaan luas permukaan tubuh yang terpapar sinar matahari secara langsung.^[6]

Vitamin D dibentuk dengan penetrasi UVB ke dalam epidermis dan dermis, yang mana hal tersebut berpengaruh pada perubahan konformasi pada molekul 7-dehydro-cholesterol menjadi 9,10-secosterol, yang disebut pre-vitamin D₃. Kemudian, pre-vitamin D memasuki sirkulasi yang terikat pada protein pengikat vitamin D (VDBP) dan diangkut ke hati yang mana mengalami 25-hidroksilasi pada sel parenkim untuk menjadi 25(OH)D atau kalsidiol. Modifikasi akhir ke dalam bentuk akhirnya terjadi di sel tubulus ginjal, menjadi 1,25(OH)₂D atau kalsitriol yang merupakan bentuk hormone dari vitamin D. Transformasi ini terjadi dengan bantuan enzim di mitokondria sel tubulus ginjal oleh CYP27A1, CYP27B1, dan CYP24A1. Sebagai tambahan, jenis sel lain seperti makrofag memiliki kemampuan mengubah 25(OH)D menjadi bentuk aktifnya, bentuk hormonal di luar ginjal (seperti produksi ekstrarenal kalsitriol). Reaksi hidroksilasi dan availabilitas vitamin D aktif diregulasi oleh serum kalsium dan fosfor dan hormone paratiroid (PTH).^[2,7,8]

Sumber makanan juga dapat menyediakan vitamin D alami. D₃ berasal dari ikan, sedangkan D₂ berasal dari tumbuhan atau jamur.^[7] Meskipun D₃ dan D₂ dapat mendukung kebutuhan fisiologis dan kadar serum kalsidiol yang optimal, D₂ cenderung kurang efektif dibanding D₃. Sebuah studi RCT menunjukkan suplementasi vitamin D₃ lebih baik dibandingkan D₂ dalam menjaga kadar kalsidiol, meskipun kedua jenis vitamin tersebut dapat digunakan.^[9]

Selama kehamilan terjadi perubahan pada metabolisme vitamin D. Konversi kalsidiol menjadi kalsitriol selama kehamilan berbeda dengan kondisi tidak hamil. Pada usia kehamilan 12 minggu, konsentrasi serum kalsitriol meningkat hingga lebih dari 2 kali dibanding keadaan tidak hamil. Kadar kalsidiol normal dalam kehamilan berkisar 20-40 ng/mL (50-100 nmol/L) dan kadar 40-60 ng/mL masih aman.^[10] Peningkatan ini bergantung pada availabilitas substrat (25(OH)D dan tidak bergantung pada homeostasis kalsium.

Kebutuhan Vitamin D dalam Kehamilan

Rekomendasi asupan harian vitamin D menurut *Institute of Medicine* (IoM) selama kehamilan dan menyusui sebesar 600 IU.^[11] Pemenuhan kebutuhan ini sangat terbatas dari sumber makanan karena kadar vitamin D dalam

makanan yang rendah. Wanita hamil direkomendasikan untuk mengonsumsi makanan terfortifikasi vitamin D atau suplemen vitamin D untuk memenuhi kebutuhan tersebut.^[12] Suplementasi vitamin D meningkatkan serum kalsidiol dan konsentrasi kalsium, ekskresi urine kalsium pada ibu, dan konsentrasi hormon paratiroid maternal. Terdapat risiko hiperkalsiuria apabila suplemen vitamin D diberikan dalam dosis 28000 IU.^[13] Serum kalsidiol menjadi bentuk biomarker yang paling stabil dan bersirkulasi pada status Vitamin D. Nilai *cut off* defisiensi vitamin D yaitu 20ng/mL dan insufisiensi vitamin D berkisar 20-30ng/mL.^[11]

Defisiensi vitamin D merupakan epidemi global sebagai akibat orang-orang pada semua kelompok usia semakin jarang terkena paparan sinar matahari. Penyebab lain yaitu kulit gelap (tinggi kandungan melanin), penuaan, penggunaan tabir surya dan baju hangat, juga berhubungan dengan penurunan sintesis vitamin D dalam kulit. Kondisi patologi yang berhubungan dengan vitamin D yang rendah meliputi gagal ginjal, malabsorpsi usus, inflamasi kronik, dan gangguan hati serta medikasi tertentu. Defisiensi vitamin D menyebabkan riketsia sedangkan pada orang dewasa dapat terjadi osteopenia atau osteoporosis. Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan komorbid lain seperti diabetes mellitus tipe 1, neoplasma, penyakit kardiovaskuler, dan lainnya.^[7]

Peran Vitamin D dalam Kehamilan

a. Status Vitamin D dan Pre Eklamsia

Preeklamsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru didiagnosa setelah 20 minggu gestasi bersama terjadinya proteinuria (>300mg/day), dan disfungsi organ yang lain, seperti gangguan hati, gangguan hematologi, komplikasi neurologi atau ginjal.^[14] Sebagian kasus juga menunjukkan terjadinya manifestasi sistemik seperti trombosit yang rendah dan peningkatan enzim hati sebelum terdeteksi proteinuria, sehingga terjadi keterlambatan diagnosis. Penyebab pasti pre eklamsia hingga saat ini masih belum jelas. Penelitian terkini menunjukkan pre eklamsia merupakan penyakit plasenta yang terjadi dalam 2 fase yaitu terjadinya plasentasi abnormal pada awal trimester pertama kehamilan dan diikuti dengan sindrom maternal pada trimester kedua dan

ketiga yang ditandai dengan peningkatan factor antiangiogenik.^[15]

Mekanisme yang melatarbelakangi metabolisme vitamin D pada pasien dengan pre eklamsia dan kelainan tekanan darah masih belum diketahui secara jelas. Peran protektif vitamin D terhadap pre eklamsia dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme. Salah satunya adalah peran immunomodulatory kalsitriol dalam meregulasi respon imun. Pengendalian sel T efektor yang kurang baik oleh set T regulatori dapat menyebabkan invasi plasenta yang buruk, sehingga menyebabkan pelepasan factor vasokonstriksi yang diturunkan dari plasenta, dan akibatnya terjadi hipertensi dan proteinuria ibu. Vitamin D membantu menjaga homeostasis imun dan mencegah vasokonstriksi plasenta, juga pre eklamsia. Vitamin D juga meregulasi endothelial dan vascular proliferasi sel otot polos juga memainkan peran penting dalam meregulasi tekanan darah melalui RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System).^[8]

Banyak studi observasional menemukan hubungan signifikan antara konsentrasi vitamin D yang rendah dan peningkatan risiko pre eklamsia. Sebuah studi komparatif pada ibu hamil multi etnis di Amerika telah dilakukan oleh Baker et al. Nilai Vitamin D diukur antara minggu ke 15 dan 20 kehamilan pada 51 wanita yang kemudian mengalami preeklamsia berat dibandingkan dengan nilai vitamin D pada 204 ibu hamil tanpa komplikasi kehamilan. Nilai median konsentrasi vitamin D pada ibu dengan pre eklamsia lebih rendah 23% dibandingkan ibu hamil tanpa komplikasi. Insidensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada kelompok dengan pre eklamsia. Menurut penelitian Bodnar et al, konsentrasi vitamin D lebih rendah pada usia kehamilan sebelum 16 minggu ditemukan pada ibu hamil yang kemudian mengalami pre eklamsia.^[16]

Meta analisis terbaru oleh Palacios et al dengan melibatkan 15 penelitian RCT dan quasi randomized trial menyebutkan suplementasi vitamin D merupakan factor protektif terhadap pre eklamsia. Data dari 7 penelitian dengan 868 wanita didapatkan ibu hamil yang mendapatkan suplementasi vitamin D memiliki kadar kalsidiol lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (beda rerata: 21,88 ng/ml). Dua penelitian mendapatkan risiko pre eklamsia yang lebih rendah pada kelompok wanita hamil yang diberikan suplementasi vitamin D (*average risk*

ratio 0,53) dan 3 penelitian menemukan suplementasi vitamin D dan kalsium menurunkan risiko pre eklamsia (*average risk ratio* 0.51).^[4]

Berlawanan dengan hasil meta analisis di atas, penelitian Mirzakhani menyebutkan suplementasi vitamin D dimulai pada minggu 10-18 kehamilan tidak mengurangi risiko terjadinya pre eklamsia, namun level vitamin D 30 ng/ml atau lebih pada awal penelitian berhubungan dengan risiko terjadinya pre eklamsia yang lebih rendah.^[17]

b. Vitamin D dan Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional merupakan intoleransi glukosa yang timbul atau gejalanya mulai disadari pada masa kehamilan, dan dapat menjadi penyebab terjadinya komplikasi pada persalinan. Prevalensi global terus meningkat dan mencapai 15%-20%.^[18] Banyak penelitian melaporkan kadar vitamin D yang rendah selama kehamilan meningkatkan risiko terjadinya diabetes mellitus gestasional.^[19] Meta analisis pada studi observasi baru-baru ini melaporkan adanya hubungan signifikan antara insufisiensi vitamin D terhadap peningkatan risiko diabetes gestasional yaitu sebesar 39%.^[18] Sebuah *systematic review* terhadap studi RCT menyebutkan belum ditemukannya penelitian berkualitas yang membuktikan pemberian suplementasi vitamin D meningkatkan metabolisme glukosa ataupun memperburuk luaran kehamilan dan neonatus yang berhubungan dengan diabetes mellitus gestasional.^[20]

c. Peran vitamin D terhadap Hasil Kehamilan

Menurut penelitian RCT oleh Roth et al., dengan memberikan suplementasi vitamin D dari awal kehamilan, tidak terdapat perbedaan signifikan pada antropometri bayi, luaran kehamilan, dan morbiditas antar kelompok penelitian. Didapatkan pula tidak terdapat perbedaan pada pertumbuhan bayi hingga usia 6 bulan.^[13] Berlawanan dengan hasil penelitian Roth et al. tersebut, sebuah meta analisis terhadap studi observatif mendapatkan hasil ibu hamil dengan defisiensi vitamin D (<12 ng/mL) lebih berisiko memiliki anak dengan berat badan lahir rendah (BBLR), lingkaran kepala lebih kecil, bayi kecil masa kehamilan (KMK), dan kelahiran prematur dibanding ibu hamil dengan kadar vitamin D >12 ng/mL. Defisiensi vitamin D (<20 ng/ml) berhubungan dengan bayi KMK (OR 1.43; 95% IK 1.08-1.91) dan kelahiran prematur

(OR 1.28; 95% IK 1.08-1.52). Selain itu, bayi yang lahir dari ibu dengan defisiensi vitamin D memiliki skor perkembangan mental dan bahasa yang lebih rendah dibanding bayi yang lahir dengan ibu dengan kadar vitamin D normal.^[16]

KESIMPULAN

Defisiensi vitamin D dapat memberikan efek buruk bagi kehamilan dan hasil kehamilan. Namun, efektifitas suplementasi vitamin D dalam kehamilan dalam mencegah komplikasi tersebut masih tidak konsisten dari berbagai hasil penelitian. Wanita hamil harus didorong untuk memenuhi kebutuhan vitamin D dengan aktifitas di luar ruangan pada waktu dan durasi yang direkomendasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet] 2017;18(2):153–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
2. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the Vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* [Internet] 2017;5(October 2016). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/boneres.2017.30>
3. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2016 [cited 2020 Sep 23];(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008873.pub3>
4. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet] 2016;164:148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26877200>
5. Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, Malik SG, Lipoeto NI. Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet] 2019;19(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2341-4>
6. Judistiani RTD, Nirmala SA, Rahmawati M, Ghrahani R, Natalia YA, Sugianli AK, et al. Optimizing ultraviolet B radiation exposure to prevent vitamin D deficiency among pregnant

- women in the tropical zone: report from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet] 2019;19(1):209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226954>
7. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58(5):755–69.
 8. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet] 2018;180:41–50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076017303825>
 9. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnsen S, de Lusignan S, Smith CP, et al. Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2017;106(2):481–90. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138693>
 10. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism* [Internet] 2018;86:112–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049517302755>
 11. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes Calcium Vitamin D*. Washington: The National Academies Press; 2018.
 12. Woon FC, Chin YS, Ismail IH, Batterham M, Abdul Latiff AH, Gan WY, et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS One* [Internet] 2019;14(6):e0216439. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216439>
 13. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, et al. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med* [Internet] 2018;379(6):535–46. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800927>
 14. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet] 2019;15(5):275–89. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
 15. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. *Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension*. 2019;1094–112.
 16. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arija V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr* [Internet] 2020;74(1):36–53. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x>
 17. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy Vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016;126(12):4702–15.
 18. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X, et al. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* [Internet] 2018;45(1):291–300. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000486810>
 19. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet] 2018;125(7):784–93. Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060>
 20. Rodrigues MRK, Lima SAM, Mazeto GMF da S, Calderon IMP, Magalhães CG, Ferraz GAR, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* [Internet] 2019;14(3):e0213006. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213006>