

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Vitamin D (Vit D) berperan dalam menjaga kesehatan tulang dan homeostasis kalsium. Vit D memiliki pengaruh penting pada sistem kekebalan tubuh, memodulasi kekebalan bawaan dan adaptif, serta regulasi proses inflamasi (Durrant *et al.*, 2022). Vitamin D memiliki peran imunomodulator dalam respons vaksin dan dapat dimediasi melalui aksinya pada sel penyaji antigen dengan efek paling kuat pada sel dendritik (Abdelgawad *et al.*, 2020).

Negara tropis mempunyai paparan sinar matahari yang berlimpah, namun banyak kejadian kekurangan vitamin D di negara-negara tropis yang kurang terdiagnosis. Penelitian terbaru melaporkan bahwa 1 dari setiap 2 orang Afrika dan 9 dari setiap 10 neonatus Thailand kekurangan vitamin D. Namun, upaya untuk mencegah, mendeteksi, dan mengobati defisiensi vitamin D di negara-negara Afrika dan Asia Tenggara sangat minim atau tidak ada sama sekali. Indonesia juga merupakan negara tropis dengan paparan sinar matahari yang melimpah karena terletak di zona khatulistiwa, namun, status vitamin D rendah masih banyak ditemukan. Penelitian tentang status vitamin D pada wanita hamil dan wanita usia subur di Indonesia telah dilakukan dan menunjukkan bahwa lebih dari 95% individu memiliki status vitamin D rendah (Oktaria *et al.*, 2020). Penelitian di Makassar tahun 2020 melaporkan bahwa terdapat 93,55% ibu hamil yang mempunyai status vitamin D yang tidak adekuat. Dari 62 sampel ibu hamil, 4,8% mengalami defisiensi dan 88,7% mengalami insufisiensi vitamin D serum (Rasud, 2020).

Kehamilan pada beragam ras dan etnis terbukti meningkatkan risiko mengalami status vitamin D rendah. Penelitian yang dilaporkan dari berbagai negara telah menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D pada wanita hamil berkisar antara 4% hingga 60%. Dalam sebuah penelitian dari Mesir, El Koumi *et al* melaporkan bahwa hanya 35,8% wanita hamil yang memiliki kadar vitamin D darah di atas 20 ng/mL. Sebuah penelitian dari India, telah dilaporkan bahwa 84% wanita hamil memiliki kadar vitamin D <22,5 ng/mL. Survei nasional dari Belgia, ditemukan insufisiensi vitamin D (<30 ng/mL) dan defisiensi (<20 ng/mL) sebesar 74,1% dan 44,6% (Akoh *et al.*, 2018; Özdemir *et al.*, 2018).

Tubuh wanita hamil beradaptasi dengan kebutuhan janin dan meningkatkan penyerapan kalsium pada awal dan akhir kehamilan. Selama kehamilan dan menyusui, terjadi perubahan signifikan dalam metabolisme vitamin D dan kalsium untuk memenuhi kebutuhan mineralisasi tulang janin. Penentuan status vitamin D pada trimester pertama memberikan kesempatan untuk mendeteksi status vitamin D secara dini dan dapat membantu mengurangi komplikasi kehamilan, salah satunya adalah terjadinya pertumbuhan janin terhambat (PJT) (Aji *et al.*, 2019; Bertholdt *et al.*, 2020).

Pertumbuhan janin terhambat (PJT) merupakan kegagalan janin untuk mencapai potensi pertumbuhannya (Tesfa *et al.*, 2020). PJT menjadi permasalahan yang dapat mempengaruhi kesehatan baik jangka pendek maupun jangka panjang. Hal ini karena PJT dapat menimbulkan berat bayi lahir rendah (BBLR) dan sindrom kardiometabolik (Priante *et al.*, 2019). PJT juga menyebabkan peningkatan resiko kematian janin, neonatus dan bayi, gangguan pertumbuhan setelah lahir, gangguan fungsi kekebalan dan perkembangan intelektual (Karinisari, 2020). Selama kehidupan intrauterin, janin dengan hambatan pertumbuhan membuat sejumlah penyesuaian hemodinamik, metabolik, dan hormonal untuk mengatasi lingkungan uterus yang merugikan, dan perubahan ini dapat menjadi permanen dan ireversibel (Priante *et al.*, 2019).

PJT dapat terjadi karena faktor ibu, janin, dan plasenta, yang memiliki jalur akhir umum perfusi uterus-plasenta suboptimal dan nutrisi janin. Adanya kaitan antara status vitamin D ibu dengan kejadian PJT dapat dijelaskan karena 25(OH)D ibu dapat melewati plasenta selama kehamilan, konsentrasi vitamin D ibu dapat mempengaruhi melalui metabolisme kalsium, pertumbuhan tulang, atau perubahan (Priante *et al.*, 2019). Salah satu etiologi PJT adalah komplikasi yang dimediasi plasenta (Priante *et al.*, 2021).

Kejadian PJT di negara berkembang 40 % lebih tinggi dari negara maju (Karinisari, 2020). BBLR menjadi salah satu dampak dari PJT dimana prevalensi BBLR di dunia sekitar 20 juta bayi yang lahir setiap tahun, sekitar 96,5% diantaranya terjadi di negara berkembang (Priante *et al.*, 2018). Prevalensi BBLR di Indonesia mencapai 6,2%. Provinsi Sulawesi Tengah



menduduki peringkat pertama kejadian BBLR yaitu 8,9% (Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional & USAID, 2018).

Biomarker yang mampu mengidentifikasi kondisi PJT sejak dini, dan menstratifikasi tingkat keparahannya baik sebelum dan sesudah lahir, masih kurang (Priante *et al.*, 2019). Pada penelitian sebelumnya di India melaporkan bahwa defisiensi vitamin D pada ibu hamil berhubungan dengan peningkatan risiko BBLR (Murmu *et al.*, 2020; Fang *et al.*, 2021). Penelitian tersebut tidak melakukan kajian hubungan kadar vitamin D dengan PJT secara langsung. Pada penelitian secara langsung yang mengkaji hubungan kadar vitamin D dengan PJT diperoleh hasil yang berbeda-beda. Dilaporkan bahwa di India PJT terjadi pada 19,04% ibu hamil yang mengalami defisiensi vitamin D dan 5,79% dengan insufisiensi vitamin D (Chauhan, Pahuja and Kalra, 2017). Ibu hamil di Iran yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki peluang hampir 6 kali lebih besar risiko PJT dibandingkan dengan wanita dengan kadar vitamin D yang cukup (Alimohamadi, Esna-Ashari and Rooy, 2020). Namun hasil berbeda dilaporkan bahwa tidak ada korelasi antara defisiensi vitamin D dengan PJT pada ibu hamil di Pakistan dan Brazil (Baqai, Siraj and Imran, 2020; Marçal *et al.*, 2021). Mempertimbangkan semua telaah tersebut diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan kadar vitamin D pada ibu hamil dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT)”.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar vitamin D pada ibu hamil dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT)?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar vitamin D pada ibu hamil dengan pertumbuhan janin terhambat (PJT).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur kadar vitamin D ibu hamil dengan PJT
2. Mengukur kadar vitamin D ibu hamil tanpa PJT
3. Menganalisa hubungan kadar vitamin D ibu hamil dengan PJT dan tidak PJT
4. Mendeteksi ada tidaknya kejadian peradangan pada plasenta ibu hamil dengan PJT
5. Mendeteksi ada tidaknya kejadian peradangan pada plasenta ibu hamil tidak PJT
6. Menganalisa hubungan kejadian peradangan plasenta pada plasenta ibu hamil dengan PJT dan tidak PJT
7. Menganalisa hubungan antara kadar vitamin D ibu hamil dengan kejadian peradangan plasenta dengan PJT dan tidak PJT

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang korelasi vitamin D pada ibu hamil terhadap pertumbuhan janin terhambat (PJT).
2. Menjadi data dasar dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam memahami korelasi vitamin D pada ibu hamil terhadap pertumbuhan janin terhambat (PJT).

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menerapkan upaya preventif kejadian pertumbuhan janin terhambat (PJT) pada perempuan usia subur, masa konsepsi utamanya wanita hamil agar menghasilkan keturunan yang sehat dan sempurna.
2. Menjadikan potensi vitamin D serum sebagai biomarker PJT pada ibu hamil.



BAB II

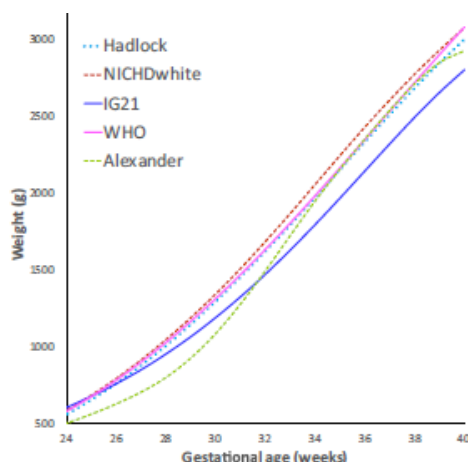
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)

2.1.1. Definisi pertumbuhan janin terhambat

Pertumbuhan janin terhambat (PJT) didefinisikan sebagai kegagalan janin dalam mencapai potensi pertumbuhan yang ditentukan secara genetik (Zhang *et al.*, 2022). Selama periode postnatal bayi dengan berat lahir atau panjang lahir di bawah persentil 10 dianggap terlalu kecil berdasarkan usia kehamilan (Tesfa *et al.*, 2020). Oleh karena itu, PJT didefinisikan sebagai janin yang lahir dengan berat badan lahir kurang dari persentil ke-10 berat badan lahir untuk kurva acuan pertumbuhan spesifik gender (Murmu *et al.*, 2020). Kurva persentil ke-10 dari grafik pertumbuhan umum dari berbagai laporan disajikan pada Gambar 1.

PJT dapat diklasifikasikan dalam 3 kelompok. PJT Tipe I (PJT Simetris), PJT Tipe II (PJT Asimetris) dan PJT Tipe III (Tipe I + Tipe II). Sementara PJT Tipe I sebagian besar disebabkan karena gangguan awal multiplikasi sel janin, yang menunjukkan keterlibatan proses patologi intrinsik, PJT Tipe II dan Tipe III disebabkan oleh faktor ekstrinsik seperti kebanyakan defisiensi mikronutrien. Dengan demikian, pada tipe terakhir retardasi pertumbuhan berkembang setelah trimester ke-2 (Murmu *et al.*, 2020).



Gambar 2.1. Perbandingan kurva persentil ke-10 dari grafik pertumbuhan umum.

Sumber: Melamed *et al.* (2021)

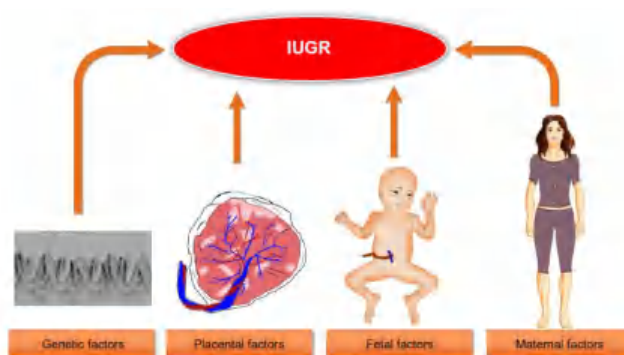
2.1.2. Epidemiologi pertumbuhan janin terhambat

PJT menjadi masalah kesehatan masyarakat dan tercatat mempengaruhi sekitar 10-15% ibu hamil. Angka kejadian PJT di seluruh dunia sekitar 23,8% per tahun atau sekitar 30 juta bayi setiap tahun (Murmu *et al.*, 2020). Angka kejadian PJT di negara berkembang sekitar 2-10% pada populasi umum (Murmu *et al.*, 2020). Di negara-negara benua Asia, angka kejadian PJT dari tertinggi sampai rendah meliputi Bangladesh, India, Pakistan, Sri Lanka, Kamboja, Vietnam dan Filipina, Indonesia dan Malaysia, Thailand, dan Republik Rakyat Tiongkok (RRC) (Sharma, Shastri and Sharma, 2016). Di Indonesia, prevalensi kasus PJT di RSUP Hasan Sadikin Bandung sebesar 9,13%. Karakteristik pasien terbanyak adalah perempuan (64,32%), dengan paritas paling banyak pada primipara dengan total 147 kasus (Murmu *et al.*, 2021).



terjadi karena faktor ibu, janin, dan plasenta yang memiliki jalur akhir umum perfusi yang tidak optimal dan nutrisi janin (Lo *et al.*, 2019). Kelainan plasenta atau tali pusat, seperti nekrosis plasenta, dan anomali tali pusat, merupakan faktor etiologi penting yang dapat

berkontribusi pada PJT. Perkiraan berat janin kurang dari persentil ke-10 untuk usia kehamilan berhubungan dengan indeks pulsatilitas abnormal arteri umbilikalis yang secara rutin digunakan untuk mendiagnosis PJT dan untuk melakukan tindakan dalam meningkatkan hasil akhir kehamilan (Zhang *et al.*, 2022).



Gambar 2.2. Etiologi PJT

Sumber: Sharma, Shastri dan Sharma (2016)

PJT dapat disebabkan oleh ibu, janin, plasenta, penyebab genetik atau dapat merupakan kombinasi dari salah satu kombinasi tersebut. Etiologi PJT dijelaskan sebagai berikut (Sharma, Shastri and Sharma, 2016):

1. Faktor ibu

- a. Usia ibu (kurang dari 16 tahun dan lebih dari 35 tahun)
- b. Hipoksia ibu
- c. Status sosial ekonomi rendah dan negara berkembang
- d. Etnis atau ras
- e. Penyalahgunaan zat ibu (merokok aktif dan pasif, alkohol, obat-obatan terlarang seperti ganja atau kokain)
- f. Obat ibu (warfarin, steroid, antikonvulsan, antineoplastik, antimetabolit, dan antagonis asam folat)
- g. Pekerjaan fisik sedang hingga berat
- h. Tinggi dan berat badan ibu sebelum hamil BMI kurang dari 20
- i. Paritas (tidak ada dan lebih dari 5 kelahiran)
- j. Interval antar kehamilan (kurang dari 6 bulan atau 120 bulan atau lebih)
- k. Riwayat persalinan bayi baru lahir dengan berat rendah sesuai usia kehamilan (SGA)
- l. Teknologi reproduksi yang dibantu (ART)
- m. Perawatan medis yang buruk selama kehamilan
- n. Kehamilan ibu yang kelaparan parah.
- o. Pertambahan berat badan yang buruk saat hamil
- p. Asma bronkial ibu, penyakit jantung bawaan sianotik
- q. Gangguan hematologi dan imunologi (trombofilia didapat, seperti antibodi anti-kardiolipin dan antikoagulan lupus)
- r. Gangguan medis ibu (gangguan hipertensi (gestasional dan non-gestasional), diabetes yang berhubungan dengan vaskulopati, penyakit ginjal kronis, lupus eritematosus sistemik, sindrom antifosfolipid, penyakit sel sabit
- s. Kondisi patologis pada kehamilan seperti preeklamsia dan diabetes yang berhubungan dengan

dan infestasi parasit (TORCH, malaria, TBC, infeksi saluran kemih dan vaginosis

in SGA, dengan pertumbuhan janin sesuai dengan ukuran dan etnis ibu

us kromosom (trisomi 13, 18, 21), delesi autosomal, kromosom cincin dan disomi



- c. Sindrom genetik (sindrom Bloom, sindrom Russell-Silver, sindrom Cornelia de Lange, sindrom Brachmann-de Lange, sindrom Mulibrey Nanism, sindrom Rubenstein-Taybi, sindrom Dubowitz, sindrom Seckel, sindrom Johanson-Blizzard, sindrom Fanconi, sindrom Roberts, dan sindrom De Sanctis-Cacchione)
 - d. Anomali kongenital mayor (fistula trakeo-esofageal, penyakit jantung kongenital, hernia diafragma kongenital, defek dinding abdomen seperti omfalokel dan gastro-schisis, defek tabung saraf seperti anensefali dan malformasi anorektal)
 - e. Kehamilan multiple
 - f. Infeksi kongenital (TORCH, Malaria, infeksi HIV kongenital, Sifilis)
 - g. Gangguan metabolisme (agenesis pankreas, tidak adanya pulau Langerhans bawaan, lipodistrofi kongenital, galaktosemia, gangliosidosis tipe I umum, hipofosfatasia, penyakit sel I, Leprechaunism, fenilketonuria janin, diabetes mellitus neonatal sementara).
3. Faktor plasenta
- a. Berat plasenta (berat kurang dari 350 gram)
 - b. Pembuluh darah uteroplasenta abnormal
 - c. Disfungsi plasenta (*Pregnancy-induced hypertension*, preeklamsia)
 - d. Patologi uteroplasenta terkait trombofilia
 - e. Mosaikisme plasenta terbatas (CPM)
 - f. Vili avascular
 - g. Arteritis arteri desidua atau spiral
 - h. Infark multiple
 - i. Kehamilan mola parsial
 - j. Simpul Syncytial
 - k. Lesi inflamasi kronis
 - l. Arteri umbilikalis tunggal
 - m. Solusio plasenta
 - n. Tali velamentosa
 - o. Hemangioma plasenta
 - p. Infeksi plasenta (malaria plasenta)
 - q. Villitis menular
 - r. Kehamilan ganda
 - s. Villitis kronis dengan etiologi yang tidak diketahui (CVUE)
 - t. Pengurangan ekspresi enzim untuk regulasi redoks (thioredoxin, glutaredoxin)

2.1.4. Patofisiologi PJT

Patofisiologi PJT berkaitan dengan anomali plasenta, anomali vaskular makroskopik dan stres oksidatif. PJT berhubungan dengan kelainan insersi tali pusat, yaitu: eksentrik, marginal, atau velamentous. Anomali ini jarang terjadi dan sering dikaitkan dengan kelainan bentuk plasenta. Banyak lesi plasenta mikroskopis yang berbeda telah dijelaskan pada kehamilan dengan komplikasi PJT. Sebagian besar tidak spesifik, telah ditemukan di jaringan vili dari kehamilan tanpa komplikasi, dan terminologi yang digunakan untuk menggambarkanannya sangat bervariasi. Distribusi lesi ini tergantung pada apakah pertumbuhan janin terbatas terisolasi atau terkait dengan preeklamsia, dan pada usia kehamilan saat onset, dengan onset lambat mengarah ke kelompok yang lebih heterogen dengan perubahan histologis yang kurang khas. Patofisiologi lesi mikroskopis plasenta ditemukan pada kasus PJT meliputi defek perkembangan vili (hipoplasia, dismaturitas, displasia kapiler) dengan patofisiologi kurangnya perfusi atau malperfusi ruang intervilius oleh darah ibu, aterosklerosis arteri spiralis dengan patofisiologi kegagalan remodeling arteri spiralis pada lempeng basal plasenta, dan villitis dengan etiologi yang tidak diketahui



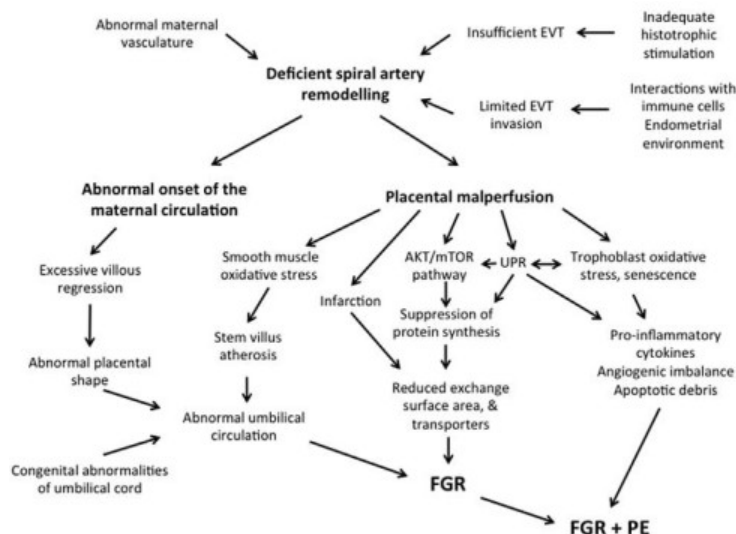
es oksidatif sekunder akibat iskemia-reperfusion ruang intervili (Burton and Jauniaux, 2003). Lesi vaskular makroskopik, remodeling arteri spiralis yang tidak memadai berhubungan dengan lebih besar dari pancaran darah ibu pada kehamilan *small for gestational age* (SGA). Arteri yang lebih parah berhubungan dengan kombinasi lesi makroskopik plasenta (infark intervili dan paravaskular, hematoma, infark, dan deposisi fibrin yang trombosis) dan lesi yang paling sering ditemukan pada kehamilan dengan komplikasi PJT

dengan atau tanpa preeklamsia dan keduanya telah dilaporkan pada pemeriksaan ultrasonografi. Patofisiologi dan diagnosis prenatal dari anomali vaskular makroskopik plasenta yang ditemukan pada kasus PJT disajikan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Patofisiologi dan diagnosis prenatal dari anomali vaskular makroskopik plasenta pada PJT

Jenis anomali	Patofisiologi	Pencitraan ultrasonografi prenatal
Trombosis intervulus	Koagulasi fokal darah ibu di dalam ruang intervili	Lesi kistik echogenic atau area hypoechoic pada ultrasound
Beus' mola	Trombosis subchorial masif yang melibatkan setidaknya 50% dari chorionic plate	Lesi ekogenik besar di bawah lempeng plasenta janin
Infark	Nekrosis vili akibat obstruksi arteri uteroplasenta	Massa intraplasenta ekogenik kompleks dekat dengan lempeng basal
Ukuran infark dasar ibu	Lesi yang menggabungkan nekrosis vili parabasol, deposisi fibrin, trombosis, dan hematoma	Lesi hiperekogenik difus yang meningkat seiring bertambahnya usia kehamilan

Sumber: Burton dan Jauniaux (2018)



Gambar 2.3. Jalur yang dapat menyebabkan PJT terkait plasenta

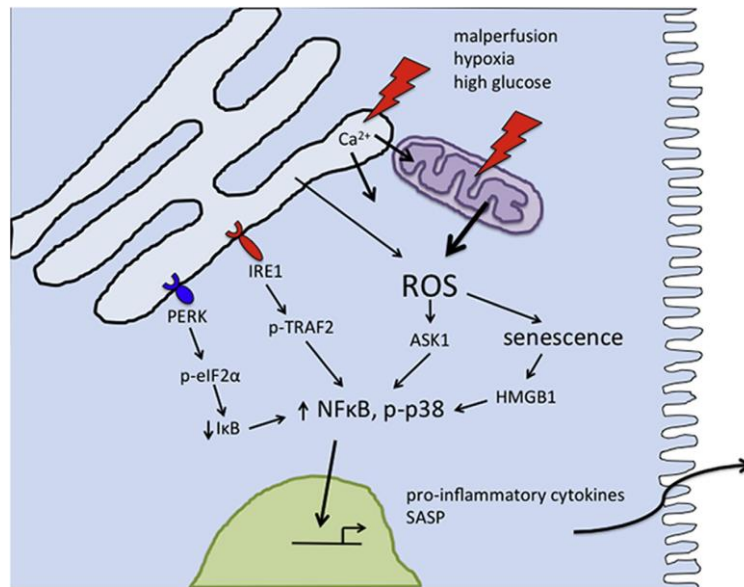
Sumber: Burton dan Jauniaux (2018)

Berdasarkan jalur respons stress, mengingat output endokrin plasenta yang tinggi, sinsitiotrofoblas mengandung sejumlah besar retikulum endoplasma, aktivasi jalur UPR (Unfolded protein response) pada plasenta dari kehamilan yang dapat dilihat sebagai respons homeostatik untuk mencocokkan pertumbuhan fetoplasenta dengan ketersediaan oksigen. Aktivasi yang lebih parah terlihat pada kasus hambatan pertumbuhan yang disebabkan oleh gangguan vaskular ibu, dan derajat aktivasi, baik dari segi jalur individu maupun jumlah jalur yang terlibat, paling besar pada kasus hambatan disertai dengan preeklamsia. Temuan ini konsisten dengan plasenta yang terkena yang lebih parah karena defisiensi yang lebih besar dalam remodeling arteri spiral lumnya (Burton and Jauniaux, 2018).



tingkat aktivasi mungkin memiliki signifikansi patofisiologis, untuk tingkat tinggi dengan stimulasi pelepasan sitokin proinflamasi, penuaan sel, dan bahkan).

Jalur nuklir faktor kappa-light-chain-enhancer dari jalur sel B teraktivasi (NF- κ B) dapat distimulasi baik melalui jalur enzim 1/tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 (IRE-1/TRAF2) yang membutuhkan inositol atau lebih sederhana melalui penekanan sintesis protein. Waktu paruh inhibitor subunit kappa B (I κ B) lebih pendek daripada NF- κ B, dan oleh karena itu penghentian translasi yang berkepanjangan pasti akan menyebabkan respons inflamasi. Sitokin proinflamasi dan debris apoptosis semuanya telah terlibat dalam menyebabkan aktivasi sel endotel ibu yang mencirikan preeklamsia, dan karenanya, tingkat aktivasi UPR yang lebih tinggi dapat menjelaskan perbedaan antara PJT saja dan PJT yang terkait dengan preeklamsia (Burton and Jauniaux, 2018).



Gambar 2.4. Jalur respon stres pada PJT
Sumber: Burton dan Jauniaux (2018)

2.1.5. Faktor risiko PJT

PJT dapat berhubungan dengan faktor ibu, janin, plasenta dan lingkungan. Faktor risiko ibu yang terkait dengan PJT termasuk diabetes, hipertensi yang sudah ada sebelumnya, penyakit jantung sianotik, dan obesitas. PJT juga berhubungan dengan kelainan genetik janin seperti kelainan kromosom, kelainan kongenital, dan infeksi (Zhang *et al.*, 2022). Penelitian Tesfa *et al.* (2020) melaporkan bahwa faktor risiko PJT yaitu IMT ibu < 18,5 kg/m², jumlah anggota keluarga 7, LILA ibu < 23 cm, ukuran plasenta kecil, dan ketinggian > 3000 m, pendidikan ibu, intervensi gizi sebelum dan selama kehamilan, dan perawatan bersalin rutin. Alimohamadi, Esna-Ashari dan Rooy (2020) melaporkan faktor risiko PJT berupa riwayat penyakit kronis ibu (tekanan darah, penyakit ginjal, diabetes, Anemia, dll), indeks massa tubuh (IMT), kenaikan berat badan ibu selama kehamilan, usia ibu selama kehamilan, pekerjaan, berbagai jenis infeksi janin dan kelainan kromosom, peringkat kelahiran, interval persalinan, jenis kelamin neonatal, usia rahim, solusio plasenta, dan plasenta previa.

Pada ibu hamil dengan jumlah anggota keluarga 7 terjadi pembagian makanan, asupan yang tidak memadai karena jumlah individu yang lebih banyak, dan adanya kerawanan pangan yang dapat mempengaruhi status gizi anggota secara umum, terutama ibu selama kehamilan (Tesfa *et al.*, 2020). Pada ibu hamil dengan berat badan rata-rata atau rendah, kurangnya penambahan berat badan selama hamil dapat menimbulkan pertumbuhan janin terhambat. Kurangnya penambahan berat badan pada trimester ke dua berkorelasi kuat dengan penurunan berat lahir. Namun jika ibu berperawakan besar atau



berat badan di bawah rata-rata tanpa penyakit pada ibu tidak mungkin disertai dengan janin yang bermakna. Jadi untuk nutrisi ibu bisa kita kelompokkan dalam tiga kategori: kekurangan nutrisi pada awal kehamilan, pada pertengahan kehamilan dan pada akhir kehamilan. Ini karena pada awal kehamilan pertumbuhan embrio dan trofoblas dipengaruhi oleh asupan nutrisi saat awal kehamilan dapat berakibat terjadinya pertumbuhan janin yang terhambat. Jadi itu defisiensi nutrisi pada pertengahan kehamilan mempengaruhi pertumbuhan janin tapi bisa juga terjadi peningkatan pertumbuhan plasenta sebagai kompensasi.

didapatkan ukuran plasenta yang luas. Pada akhir kehamilan bisa terjadi pertumbuhan janin yang melambat akibat interaksi antara janin dan plasenta (Suryanti, Wicaksono and Pariani, 2020).

Secara umum, status pendidikan ibu dinyatakan sebagai prediktor yang paling signifikan untuk kesehatan ibu dan anak di dunia, termasuk PJT. Tingkat pendidikan ibu meningkat termotivasi untuk mengetahui faktor kesehatan dan risiko, tertarik untuk membaca dan mendengarkan, menonton sumber informasi apa pun, dan membuat keputusan yang tepat tentang kesehatan mereka. Selain itu, ibu hamil dengan tingkat pendidikan dasar tertentu dapat mendiskusikan masalah yang lebih sensitif secara terbuka dan memiliki pemahaman yang lebih baik tentang komplikasi yang terkait dengan kehamilan (Tesfa *et al.*, 2020).

Ringkasan faktor risiko PJT meliputi (Melamed *et al.*, 2021):

1. Demografi ibu
 - a. Usia lanjut
 - b. Berat badan kurang
 - c. Tinggal di dataran tinggi
 - d. Anemia berat, hemoglobinopati
 - e. Faktor lingkungan (polusi udara, logam berat, panas)
 - f. Asal ras/etnis (misalnya Asia Selatan)
 - g. Kekerabatan
 - h. Nuliparitas
 - i. Penggunaan narkoba dan alkohol
2. Kondisi medis
 - a. Hipertensi kronis
 - b. Penyakit ginjal kronis
 - c. Lupus eritematosus sistemik
 - d. Penyakit radang usus
 - e. Sindrom antifosfolipid
 - f. Diabetes pregestasional (berlangsung lama)
3. Riwayat kebidanan
 - a. Kehamilan sebelumnya dipengaruhi oleh PJT atau pre-eklampsia.

2.1.6. Diagnosis dan pengukuran PJT

PJT umumnya didiagnosis sebagai perkiraan berat janin kurang dari persentil ke-10 untuk usia kehamilan. Kriteria diagnostik PJT masih didasarkan pada indeks dan gejala non-spesifik, dengan kesulitan dalam mengidentifikasi dan mengelola PJT insufisiensi plasenta secara tepat waktu dan akurat. Pada tingkat protein serum, rasio sFlt-1/PlGF telah terbukti berguna untuk memprediksi risiko nyata terjadinya PJT pada pasien dengan sensitivitas 44,4%, tetapi rasio tersebut perlu digunakan bersama dengan faktor ibu (misalnya hipertensi, diabetes) dan USG biometrik untuk meningkatkan sensitivitas (84,1%) (Zhang *et al.*, 2022).

Berat plasenta, luas permukaan, dan ketebalan berhubungan dengan penurunan pertumbuhan janin. Pengukuran berat dan ukuran plasenta dilakukan dengan cara mengambil plasenta segera setelah melahirkan dan pengukuran dilakukan dalam waktu 2 jam setelah lahir. Sebelum plasenta ditimbang, plasenta dipotong dan gumpalan yang menempel dibuang terlebih dahulu. Plasenta ditimbang menggunakan timbangan elektronik kemudian diletakkan di atas permukaan yang rata (Liu *et al.*, 2021). Rata-rata berat normal plasenta saat lahir adalah 508 g (Olaleye *et al.*, 2019). Panjang dan lebar plasenta diukur dengan penggaris plastik transparan yang diletakkan pada permukaan plasenta dan dicatat dalam sentimeter (cm). Dengan asumsi permukaan elips, luas permukaan plasenta (dalam cm²) dihitung dengan menggunakan rumus: panjang x lebar x $\pi/4$. (Liu *et al.*, 2021).



ubahan morfologis plasenta meliputi berat plasenta atau rasio berat janin/plasenta, at di plasenta, dan panjang plasenta atau adanya simpul dan anomali lainnya. l, seperti vilitis kronis, vili avaskular, deposisi fibrinoid perivilus, hiperplasia ebalan membran basal berhubungan dengan PJT. Gambaran histologis plasenta ark vili, vilitis kronis, hipoplasia vili, trombus atau hematoma intervili, deposisi fibrin ng basal, proliferasi sitotrofoblas, penebalan membran basal trofoblas, fibrosis

stroma, chorangiomatosis multifocal dinilai secara sistematis. Bagian yang diperoleh dari spesimen plasenta diperiksa dengan pemeriksaan histopatologi rutin, difiksasi dalam buffer formalin selama 24 jam dan diproses untuk penanaman parafin. Untuk penilaian mikroskopis dari aspek morfologi plasenta yang disebutkan di atas, bagian serial 4-5 μm diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE) (baik kelompok studi dan kontrol), dan selanjutnya disiapkan untuk imunohistokimia (IHC) (Vişan *et al.*, 2020). Pada pemeriksaan histopatologi, segera setelah melahirkan, dua sampel diambil dari setiap plasenta ($n=90$). Spesimen ketebalan penuh diambil dari daerah pusat dekat insersi tali pusat dan dari dua pertiga bagian tengah plasenta. Sampel diambil dari daerah yang tampak normal dengan pemeriksaan kasar, dan bukan dari daerah yang mengandung infark atau deposisi fibrin kasar. Spesimen dengan cepat difiksasi dalam formalin netral 10% pada pH 7,2 selama 24 jam, didehidrasi dalam kadar etil alkohol yang meningkat, dibersihkan dalam xilena dan dibenamkan dalam lilin parafin selama 24 jam. Bagian 5 μm dipotong, dipasang pada slide kaca dan diwarnai dengan HE rutin, pewarnaan Mallory's trichrome (MTC) dan pewarnaan periodik acid-schiff (PAS) (Askar, Selim and Sibai, 2019).

Pengukuran biometrik janin yang diperoleh melalui ultrasonografi (panjang tulang paha, lingkaran perut, diameter biparietal, lingkaran kepala dan perkiraan berat badan) digunakan untuk menegaskan diagnosis PJT (Vişan *et al.*, 2020). *Staging* PJT didasarkan pada biometri janin (berat janin yang diharapkan [EFW], lingkaran perut [AC]), perubahan kardiovaskular Doppler, volume cairan ketuban, dan parameter klinis. *Staging* ini berlaku untuk kehamilan untuk segala usia kehamilan. Klasifikasi tersebut meliputi hal-hal berikut:

1. Stadium 0: Janin dengan EFW atau AC, persentil ke-10. Doppler UA dan MCA normal.
2. Stadium I: Janin dengan EFW atau AC, persentil ke-10 ditambah aliran Doppler abnormal dari UA atau MCA.
3. Stadium II: Janin yang EFW atau AC-nya, persentil ke-10 ditambah aliran Doppler UA yang tidak ada atau terbalik
4. Stadium III: Janin yang EFW atau AC-nya ,10 persen ditambah tidak adanya atau aliran Doppler terbalik dari DV.

Berdasarkan indeks cairan ketuban (AFI), setiap janin PJT akan menjadi A ($\text{AFI} < 5 \text{ cm}$) atau B ($\text{AFI} \geq 5 \text{ cm}$) (Sharma, Shastri and Sharma, 2016).

2.1.7. Dampak PJT

PJT berdampak pada morbiditas dan mortalitas perinatal, hipoksia lahir, gangguan perkembangan saraf, manifestasi dari sindrom metabolik pada kehidupan dewasa. PJT juga menyebabkan komplikasi, meningkatkan risiko berat badan lahir baru lahir, panjang, dan lingkaran kepala kurang dari persentil ke-10 (Tesfa *et al.*, 2020). PJT dapat meningkatkan risiko hipoksemia, acidemia, kematian prematur, dan stres pada ibu, dan gangguan metabolisme, polisitemia, masalah paru-paru, perdarahan intraventrikular, disfungsi kognitif, dan cerebral palsy yang terjadi pada bayi cukup bulan dan bayi prematur (Alimohamadi, Esna-Ashari and Rooy, 2020).

Tabel 2.2. Ringkasan dampak PJT

Faktor	Dampak
Antenatal	Lahir mati Preklampsia Solusio plasenta Kelahiran prematur
Neonatus (jangka pendek)	Kematian neonatus Morbiditas neonatus (hipoglikemia, hiperbilirubinemia, hipotermia, enterokolitis nekrotikans, pernapasan morbiditas, perdarahan intraventrikular)
Jangka panjang)	Gangguan perkembangan saraf Sindrom metabolik (obesitas, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular)

al. (2021)



2.2. VITAMIN D

2.2.1. Definisi vitamin D

Vitamin D adalah zat steroid yang dibutuhkan oleh manusia untuk mempertahankan kadar kalsium darah dan fosfat dalam kisaran normal sehingga dapat mendukung kesehatan tulang, kontraksi otot, fungsi kekebalan tubuh dan fungsi seluler yang optimal di banyak lokasi di sekitar tubuh. Nama vitamin D adalah istilah yang diciptakan oleh ahli gizi, dan bukan istilah kimia, yang didefinisikan sebagai zat dengan sifat anti-rachitic yang akan menyembuhkan rakhitis. Dalam biologi manusia, vitamin D biasanya mengacu pada dua zat: vitamin D3 (cholecalciferol) dan vitamin D2 (ergocalciferol). Kedua bentuk ini memiliki potensi yang kira-kira sama, pola metabolisme yang serupa dan efek yang identik dalam tubuh (Jones, 2022). Vitamin D dapat diperoleh dari makanan, atau melalui produksi secara endogen (Al-tameemi and Nassour, 2021).

2.2.2. Manfaat Vitamin D

Vitamin D memiliki banyak fungsi fisiologis termasuk upregulasi kalsium usus dan penyerapan fosfat, mobilisasi resorpsi tulang, reabsorpsi ginjal kalsium serta tindakan pada berbagai fungsi pleiotropik. Dipercayai bahwa banyak efek hormonal vitamin D melibatkan 1,25-dihydroxyvitamin D3 (vitamin D3) dan vitamin D reseptor memediasi mekanisme transkripsi yang melibatkan mengikat kromatin seluler dan mengatur ratusan gen di banyak jaringan (Jones, 2022).

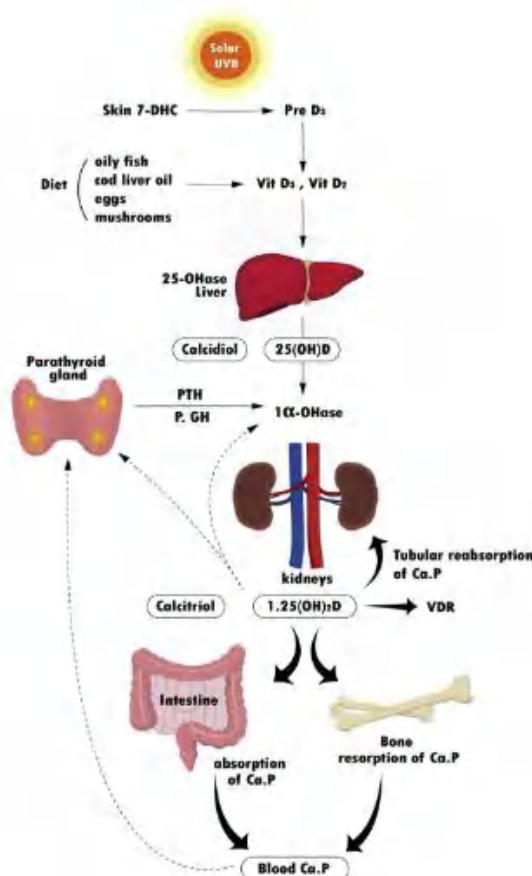
Vitamin D adalah vitamin penting yang larut dalam lemak untuk homeostasis pemeliharaan kalsium, untuk kesehatan tulang dan untuk mencegah patah tulang, dan juga berhubungan dengan hipertensi, diabetes, sindrom metabolik, kanker, penyakit autoimun dan infeksi, antara lain (Palacios and Gonzalez, 2014). Vitamin D3 merupakan metabolit vitamin D yang paling aktif. Vitamin D3 mengatur penyerapan dan transportasi mineral penting, terutama kalsium, fosfor, dan magnesium, yang penting untuk pemeliharaan tulang. Vitamin D3 juga berperan penting pada sel yang dapat mengakibatkan banyak jenis sel menahan pertumbuhan, membedakan, dan menjalani apoptosis. Banyak jenis sel kekebalan tubuh mengekspresikan reseptor vitamin D. Vitamin D3 memiliki peran penting untuk kesehatan sehingga banyak penggunaan vitamin D3 sebagai agen anti-inflamasi (Kutner and Brown, 2018).

Vitamin D selama kehamilan sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan janin karena meningkatkan kebutuhan kalsium untuk pertumbuhan tulang janin. Vitamin D juga berperan dalam membantu penyerapan kalsium di saluran pencernaan. Paparan sinar matahari dan asupan makanan yang terbatas selama kehamilan dapat menyebabkan deposit yang tidak mencukupi pada janin dan ibu. Faktor-faktor ini mempengaruhi perkembangan dan mineralisasi tulang pada janin dan dapat memiliki efek buruk pada hasil kehamilan. Beberapa penelitian telah melaporkan hubungan antara defisiensi vitamin D ibu dan luaran yang merugikan pada ibu dan janin, termasuk diabetes gestasional, preeklamsia, persalinan prematur, berat badan lahir rendah, dan operasi caesar (Aji et al., 2019).

2.2.3. Sintesis dan Metabolisme Vitamin D

Selama paparan UV-B, 7-dehydrocholesterol di kulit berubah menjadi provitamin D3, yang langsung berubah menjadi vitamin D3 dalam proses yang bergantung pada suhu. Vitamin D3 dari kulit berdifusi ke dalam pembuluh darah, di mana ia diangkut ke hati dengan protein pengikat vitamin D. Adapun vitamin D dari makanan (terutama vitamin D2 dan vitamin D3), diserap di usus kecil dan bergabung dengan chylomicrons, memasuki sistem limfatik yang mencapai sirkulasi vena dan berikatan dengan *vitamin D-binding protein* (DPB) yang membawanya ke hati. Vitamin D (selanjutnya disebut "D" adalah singkatan dari D2 atau D3) secara biologis tidak aktif dan aktivasi melibatkan dua proses hidroksilasi. Pertama, vitamin D diubah menjadi kalsidiol (25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]) oleh vitamin D-25-hidroksilase. 25(OH)D secara biologis tidak aktif dan harus dikonversi dalam ginjal oleh 25-hydroxylase (1-OHase) menjadi kalsitriol hormon aktif biologis, (1,25-dihidroksi 2D)). Waktu paruh 25(OH)D dalam tubuh adalah 15 hari sedangkan waktu paruh 5 jam (Al-tameemi and Nassour, 2021).





Gambar 2.5. Metabolisme dan bioaktivitas Vitamin D.

Diagram alir metabolisme vitamin D. Panah padat menunjukkan efek langsung dari produknya dan garis putus-putus menunjukkan umpan balik negatif kalsium plasma atau $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Sumber: Chang & Lee (2019)

2.2.4. Peran Vitamin D dalam Imunitas

Para peneliti semakin tertarik pada mekanisme vitamin D dalam mempengaruhi kekebalan manusia (Chen *et al.*, 2018). Pada respon sistem imun adaptif, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ memiliki efek langsung dan tidak langsung pada regulasi sejumlah sitokin yang terlibat dengan respon imun. TNF memiliki *vitamin D response element* (VDRE) di promotornya yang mengikat kompleks VDR/RXR. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ keduanya memblokir aktivasi NFκB melalui peningkatan ekspresi IκBα dan menghambat pengikatannya pada elemen responsnya dalam gen seperti IL-8 dan IL-12 yang diaturinya. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga telah terbukti membawa kompleks penghambat yang mengandung histone deacetylase 3 (HDAC3) ke promotor sel B, salah satu anggota keluarga NFκB, sehingga menekan ekspresi gen. Dengan demikian, aktivitas TNF/NFκB secara nyata terganggu oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pada beberapa tingkatan. Dalam fibroblas vDR null, aktivitas NFκB meningkat. Selanjutnya, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menekan IFNγ, dan VDRE negatif telah ditemukan di promotor IFNγ. GM-CSF diatur oleh monomer VDR yang mengikat kompleks represif dalam promotor gen ini, bersaing dengan faktor nuklir sel T 1(NFAT1) untuk mengikat promotor (Bikle, 2021).

Pada respon imun bawaan, ekspresi peptida antimikroba diinduksi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dalam sel mveloid dan epitel. Selain itu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menginduksi coreceptor CD14 dalam keratinosit. Stimulasi γ menular seperti TB pada makrofag atau stimulasi TLR2 pada keratinosit dengan enghasilkan peningkatan ekspresi CYP27B1, yang dengan adanya substrat yang merangsang ekspresi katelikidin. Kurangnya substrat (25OHD) atau kurangnya lkan kemampuan sel-sel ini untuk menanggapi tantangan sehubungan dengan produksi CD14. Meskipun banyak sel mampu melakukan respons imun bawaan ng, sebagian besar penelitian berfokus pada makrofag dan keratinosit. Pengaturan



vitamin D dari respons imun bawaan dalam kedua jenis sel ini sebanding, tetapi ada perbedaan. Pada makrofag, nutrisi vitamin D yang cukup penting untuk ketahanan terhadap infeksi (Bikle, 2021).

Vitamin D berperan dalam produksi peptida antimikroba (cathelicidin dan defensin), penekanan inflamasi, dan self-tolerance. Berbagai penelitian melaporkan keadaan insufisiensi vitamin D berhubungan dengan infeksi bakteri, virus, dan jamur, serta penyakit autoimun. Kalsitriol (1,25(OH)₂D) diyakini memiliki peran dalam menjaga keseimbangan antara inflamasi dan imunosupresi. Pada penelitian *in vitro* pada kultur sel mononuklear darah perifer (PBMC) manusia telah ditemukan 1,25(OH)₂D bertindak untuk inhibitor sitokin proinflamasi terkait sel sel T helper 1 (IL-2, interferon [IFN]- γ) sementara kultur sel lainnya pada tikus telah menemukan 1,25(OH)₂D untuk meningkatkan sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh sel Th2 (IL-4, IL-5, dll) (Akoh *et al.*, 2018).

Karena terdapat aktivitas anti-inflamasi 1,25(OH)₂D *in vitro*, penting untuk memahami peran vital vitamin D dalam mengatur kondisi inflamasi dan konsentrasi sitokin selama kehamilan. Sitokin diketahui memainkan peran penting selama kehamilan. Produksi sitokin selama kehamilan berubah dengan adanya infeksi. Ibu dan/atau janin diperkirakan secara independen memproduksi sitokin proinflamasi sebagai respons terhadap infeksi sistemik ibu dan yang telah mencapai intra-amnion. Konsentrasi sitokin interleukin (IL) 6 dan *tumor necrosis factor* α (TNF- α) yang sangat tinggi secara abnormal) diukur dalam cairan ketuban, selaput ketuban, atau plasma janin telah dikaitkan dengan efek samping selama kehamilan, seperti infeksi mikroba intra-amnion. Sitokin IL-6 memiliki fungsi pleotropik dan diketahui menginduksi protein C-reaktif (CRP) dan hepcidin serta meningkatkan inflamasi, sementara sitokin IL-10 menunjukkan efek anti-inflamasi yang berlawanan (Akoh *et al.*, 2018).

2.2.5. Cut-off Pengukuran Vitamin D

Terdapat kontroversi mengenai konsentrasi optimal serum 25-hidroksivitamin D untuk menentukan kekurangan vitamin D, terutama pada kehamilan. Menurut *Institute of Medicine* (IOM) cut off vitamin D yaitu 30 nmol/L untuk defisiensi vitamin D, 50 nmol/L untuk ketidakcukupan vitamin D (Gernand *et al.*, 2014). Penelitian lain melaporkan bahwa defisiensi vitamin D jika kadar 25-(OH)D <50 nmol/L, insufisiensi vitamin D jika kadar 25-(OH)D 50–75 nmol/L, dan kecukupan vitamin D jika kadar 25-(OH)D >75 nmol/L (Aibana *et al.*, 2019). Oleh karena itu peneliti mengambil cut off pengukuran vitamin D dengan metode CMA dimana definisi defisiensi vitamin D pada orang dewasa adalah kadar 25(OH)D serum < 20 ng/mL, insufisiensi sebagai kadar 25(OH)D serum 20-30 ng/mL, dan kecukupan kadar serum 25(OH)D di atas >30 ng/mL (Sara Salman *et al.*, 2021).

2.2.6. Metode Deteksi

Indikator status vitamin D yang terbaik adalah kadar serum 25(OH)D₂ yang merupakan bentuk utama sirkulasi vitamin D dan memiliki waktu paruh lebih lama yaitu 2 hingga 3 minggu dibandingkan dengan 1,25(OH)D₃ yang memiliki waktu paruh lebih pendek yaitu 4 jam. Namun pada kondisi penyakit ginjal kronik, akibat kelainan genetik 25(OH)D₂ dan gangguan metabolisme fosfat maka perlu dilakukan pengukuran 25(OH)D₂ dan 1,25(OH)D₃ (Pfotenhauer and Shubrook, 2017).

2.2.7. Faktor Risiko Defisiensi Vitamin D

Faktor risiko defisiensi vitamin D diantaranya asupan diet rendah vitamin D dan kalsium, dan faktor lainnya, termasuk obesitas dan status sosial yang rendah. Aktivitas fisik di luar ruangan siang hari dapat berfungsi sebagai indikator pengganti untuk paparan sinar matahari. Faktor gaya hidup seperti penggunaan teknologi digital baru, yang dapat memengaruhi individu dengan mengurangi aktivitas di luar ruangan dan meningkatkan waktu yang dihabiskan di dalam ruangan menggunakan teknologi ini (misalnya, permainan elektronik, perangkat smartphone, komputer, dan televisi). Selain itu, jenis pekerjaan; pekerjaan kantor dibandingkan dengan pekerjaan terikat bangunan. Tingkat pendidikan dan



merupakan penentu utama kadar vitamin D, mungkin karena peserta yang mempraktikkan pekerjaan berbasis kantor dalam ruangan dengan paparan sinar sedikit. Perilaku mencari kesehatan dapat berkontribusi, terutama kepatuhan yang lebih rendah pada kelompok usia yang lebih muda. Selanjutnya, individu memiliki masalah dengan kepatuhan pengobatan. Sementara individu dengan pekerjaan kantor memiliki kadar vitamin D yang lebih tinggi karena mereka lebih sering beraktivitas di luar ruangan (Al Zarooni *et al.*, 2022). Defisiensi vitamin D pada ibu hamil juga dapat terjadi

pada ibu vegetarian, obesitas, dan dengan paparan sinar matahari yang rendah (Díaz-López *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

Pada ibu hamil, defisiensi vitamin D berhubungan dengan terjadinya diabetes gestasional, hipertensi gestasional dan preeklamsia, dan vaginosis bakterial (Dovnik and Mujezinović, 2018). Defisiensi vitamin D juga dapat mengakibatkan gangguan fungsi kekebalan tubuh, kecenderungan kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit rematik, kelemahan otot, nyeri kronis dan disfungsi neuropsikiatri (Özdemir *et al.*, 2018).

2.2.8. Dampak defisiensi vitamin D pada fetomaternal

Selama kehamilan terjadi perubahan signifikan pada metabolisme ibu dan vitamin D dan kalsium berguna untuk menyediakan kalsium yang dibutuhkan untuk pertumbuhan tulang janin. Selama trimester pertama janin terakumulasi 2-3 mg/dl dalam tulang; namun tingkat akumulasi dua kali lipat pada trimester terakhir. Status vitamin D biasanya diperkirakan dengan mengukur kadar 25(OH)D plasma (Nageshu *et al.*, 2016).

Vitamin D dimetabolisme pertama di hati menjadi 25-hidroksivitamin D yang merupakan bentuk sirkulasi utama dan kemudian dihidroksilasi di ginjal menjadi 1,25-dihidroksivitamin D yang merupakan bentuk aktif biologis dari vitamin D₃. Tingkat vitamin D ibu yang rendah selama kehamilan mungkin bertanggung jawab untuk mengurangi pertumbuhan janin dan dapat mempengaruhi perkembangan neonatal. Hal ini juga terkait dengan hasil ibu yang merugikan seperti perkembangan pre-eklampsia, diabetes mellitus gestasional dan peningkatan empat kali lipat risiko operasi caesar primer (Baqai, Siraj and Imran, 2020). Efek defisiensi vitamin D pada fetomaternal disajikan pada Tabel 3.

Tabel 2.3. Efek fetomaternal dari defisiensi vitamin D

Tingkatan	Serum 25 (OH) D, ng/ml	Efek samping ibu	Efek samping bayi baru lahir
Defisiensi	<20	Peningkatan risiko preeklamsia, malabsorpsi kalsium, pengeroposan tulang, penambahan berat badan yang buruk, miopati, kadar parathormon yang lebih tinggi	Kecil untuk usia kehamilan, hipokalsemia neonatus, kejang hipokalsemia, gagal jantung infantil, defek email, ubun-ubun besar, rakhitis kongenital, rakhitis bayi jika disusui
Insufisiensi	20-29	Pengeroposan tulang, miopati subklinis	Hipokalsemia neonatus, penurunan kepadatan mineral tulang, rakhitis pada masa bayi jika disusui
Cukup	30-100	Keseimbangan kalsium yang memadai, kadar parathormon	Tidak ada, kecuali disusui secara eksklusif
Toksisitas	>100	Hiperkalsemia, peningkatan kehilangan kalsium urin	Hiperkalsemia idiopatik infantil

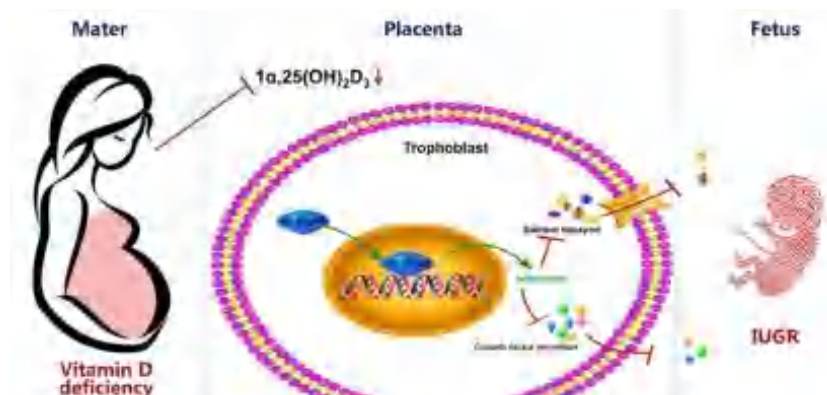
Sumber: Nageshu *et al.* (2016)

2.2.9. Hubungan kadar vitamin D dengan PJT

Vitamin D₃ juga diproduksi secara endogen ketika kulit terpapar UV-B. Awalnya telah diidentifikasi berperan dalam penyakit tulang dan metabolisme kalsium. Vitamin D₃ mempengaruhi diubah menjadi 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)D), yang merupakan ligan untuk transkripsi nuklir reseptor vitamin D (VDR). VDR yang diaktifkan ligan mengikat dapat diakses di sekitar gen targetnya dan memodulasi transkripsinya, dengan efisiensi multi-organ. Dengan demikian sekarang diterima bahwa vitamin D berperan terutama di plasenta, melalui regulasi ekspresi kunci perkembangan terkait gen 9- α -(OH)D dalam sirkulasi sistemik ibu dan plasenta meningkat selama kehamilan. Hubungannya dengan komplikasi yang diperantarai plasenta (PMCs) pada populasi



berisiko tinggi PJT. Pada 32 minggu, risiko terjadinya PMC lima kali lebih tinggi pada pasien dengan defisiensi vitamin D dibandingkan dengan pasien dengan kadar vitamin D normal (Raia-Barjat *et al.*, 2021).



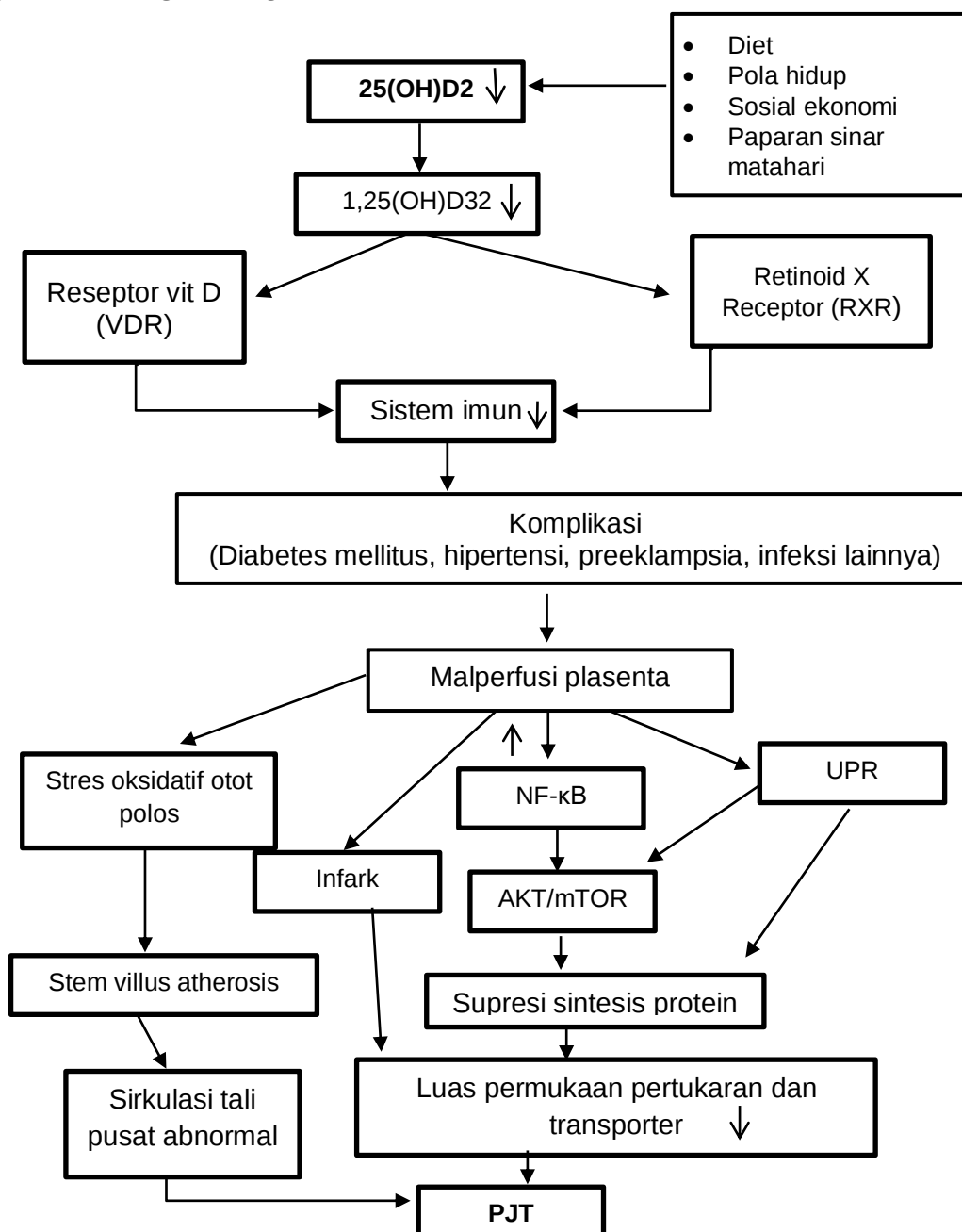
Gambar 2.6. Mekanisme efek defisiensi vitamin D pada PJT
Sumber: Chen *et al.* (2020)

Kekurangan vitamin D gestasional menyebabkan PJT. Peradangan plasenta karena defisiensi vitamin D gestasional lebih lanjut mengganggu perkembangan dan fungsi plasenta. Dengan demikian, janin tidak dapat memperoleh nutrisi dan faktor pertumbuhan yang cukup untuk mendukung pertumbuhannya. Dengan demikian, Defisiensi vitamin D gestasional menyebabkan insufisiensi plasenta dan PJT sebagian melalui menginduksi peradangan plasenta dengan meningkatkan penanda inflamasi. NF- κ B diaktifkan di plasenta manusia dari ibu dengan defisiensi vitamin D. Kondisi tersebut menghambat perkembangan plasenta karena defisiensi vitamin D ibu hamil merusak fungsi plasenta. Secara mekanis, beberapa sitokin inflamasi diregulasi dan NF- κ B plasenta diaktifkan pada ibu hamil dengan defisiensi vitamin D. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menghambat penurunan regulasi pompa transfer nutrisi plasenta dan peningkatan regulasi sitokin inflamasi plasenta pada tikus *Cyp27b1*^{+/-}. Hasil ini memberikan bukti eksperimental bahwa defisiensi vitamin D gestasional menyebabkan insufisiensi plasenta dan PJT melalui induksi peradangan plasenta (Chen *et al.*, 2020).

Penelitian Alimohamadi, Esna-Ashari dan Rooy (2020) menyatakan bahwa kadar serum vitamin D dapat mempengaruhi risiko PJT. Kejadian PJT pada bayi yang ibunya memiliki kadar vitamin D yang cukup selama kehamilan lebih rendah dibandingkan dengan bayi lainnya. Ibu hamil dengan PJT mempunyai rata-rata kadar vitamin D 14,74 ng/L dan 25,34 ng/L pada kelompok kontrol. Ibu hamil dengan defisiensi vitamin D berisiko 6,27 kali lebih tinggi PJT. Penelitian lain melaporkan bahwa peningkatan berat badan janin yang lebih besar dapat diamati pada ibu hamil dengan PJT yang mengonsumsi vitamin D pada dosis yang dianjurkan 2000 IU dibandingkan dengan ibu hamil PJT dengan dosis asupan vitamin D lebih rendah dari 500 IU (Jakubiec-Wisniewska, Huras and Kolak, 2022). PJT dilaporkan terjadi pada ibu hamil dengan defisiensi vitamin D sebanyak 19,04% dan pada ibu hamil dengan insufisiensi vitamin D sebanyak 5,79%. Ibu hamil dengan defisiensi vitamin D melahirkan bayi dengan berat lahir < 2,5 kg sebanyak 42,85% dan melahirkan bayi dengan berat lahir > 2,5 kg sebesar 57,14% (Chauhan, Pahuja and Kalra, 2017). Penelitian lain melaporkan bahwa ibu hamil dengan kadar vitamin D 50-74 nmol/L dan 75 nmol/L dibandingkan dengan <30 nmol/L dapat menurunkan sebesar 43% dan 54% risiko bayi lahir dengan berat rendah (Gernand *et al.*, 2014).



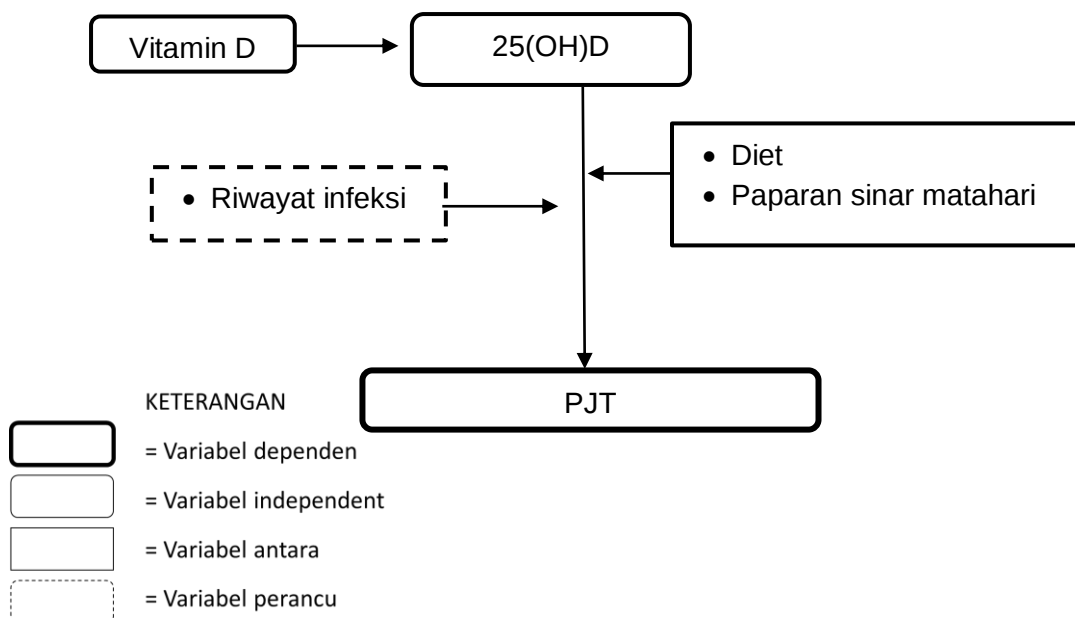
2.3. KERANGKA TEORI



Gambar 2.7. Kerangka Teori



2.4. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.8 Kerangka Konsep

2.5. HIPOTESIS

Status vitamin D (25(OH)D) serum yang rendah berhubungan dengan kejadian PGT pada ibu hamil.

2.6. DEFINISI OPERASIONAL

Tabel 2.4. Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Kategori
PJT	Kegagalan janin mencapai potensi pertumbuhan	Biometri janin, Amnion fluid indeks (AFI), berat plasenta, pemeriksaan PA, pewarnaan HE kotiledon. Diagnosis PJT ditegakkan oleh dokter spesialis kebidanan dan kandungan	Nominal	0 = Tidak PJT 1 = PJT
Status Vitamin D	Kadar 25(OH)D dalam serum diukur dengan metode kromatografi cair atau metode lainnya	Hasil laboratorium (ng/mL)	Ordinal	1= <20 ng/mL (defisiensi) 2= ≥20-29 ng/mL (insufisiensi) 3= 30-100 ng/mL (normal)
	usia hidup subjek penelitian (tahun) dari saat lahir sampai penelitian dilakukan	Kuesioner	Nominal	0= < 20 atau > 35 tahun 1 = 20-35 tahun



Indeks Massa Tubuh	Indeks massa tubuh adalah nilai yang dihitung dari berat dan tinggi badan ibu hamil. BMI didefinisikan sebagai massa tubuh dibagi dengan kuadrat tinggi badan, dan dinyatakan dalam satuan kg/m^2 , yang dihasilkan dari massa dalam kilogram dan tinggi dalam meter.	Pemeriksaan fisik	Ordinal	0= <18.5 (Underweight) 1=18.5-24.9 (Normal) 2=25.0-29.9 (Overweight) 3=>30.0 (Obes)
Peradangan plasenta	Hasil pemeriksaan histologi pada plasenta yang menggambarkan perubahan jaringan akibat adanya peradangan	Pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> untuk melihat tanda peradangan placenta	Nominal	0 = Tidak ada tanda peradangan 1 = Ada tanda peradangan
Preeklampsia	Preeklampsia merupakan hipertensi pada kehamilan dengan TDS ≥ 140 mmHg atau TDD ≥ 90 mmHg, terkait dengan proteinuria (ekskresi 24 jam ≥ 300 mg), didiagnosis setelah 20 minggu gestasi hingga 2 minggu pascapartum.	Anamnesis. Pemeriksaan fisik berupa pemeriksaan tekanan darah. Pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan urin lengkap atau dipstick, untuk melihat proteinuria	Nominal	0 = Tidak Preeklampsia 1 = Preeklampsia
Paparan sinar matahari	Paparan sinar matahari secara langsung pada lengan dan wajah antara jam 08.00-11.00 selama 10-30 menit minimal 3 kali dalam seminggu	Kuesioner	Nominal	0 = Tidak Terpapar 1 = Terpapar

