

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vitamin D adalah hormon steroid yang larut dalam lemak yang mengatur banyak fungsi dalam tubuh manusia. Vitamin D berperan penting dalam fungsi sel, metabolisme mineral tulang, dan homeostasis kalsium (Kochar, Vij and Sethi, 2019). Vitamin D juga memiliki efek regulasi pada perkembangan organ embrionik, proliferasi sel, diferensiasi, dan pematangan (Yu, Liu and Li, 2020). Defisiensi vitamin D selama kehamilan menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global karena tidak hanya berdampak pada ibu hamil namun juga pada anak (Kochar, Vij and Sethi, 2019).

Vitamin D memiliki banyak peran penting selama kehamilan seperti dalam memfasilitasi transportasi beberapa nutrisi melintasi plasenta termasuk kalsium, dan modulasi respons imun ibu. Prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil mencapai 76% ibu dan sebanyak 81% bayi baru lahir ditemukan mengalami defisiensi vitamin D (Kochar, Vij and Sethi, 2019).

Status vitamin D pada wanita hamil mempunyai peran penting untuk perkembangan janin. Pada awal kehamilan, 25(OH)D melewati plasenta dari ibu ke janin. Kadar vitamin D yang diukur dalam darah tali pusat saat lahir berkorelasi dengan status vitamin D ibu dimana rata-rata sebesar 80% dari status vitamin D pada ibu hamil (Mansur *et al.*, 2022). Status vitamin D neonatal yang diukur dari darah tali pusat saat lahir dapat digunakan sebagai penanda status vitamin D janin di akhir masa kehamilan (Sammallahti *et al.*, 2023). Status 25(OH)D₃ serum darah tali pusat juga mencerminkan vitamin D yang berasal dari makanan dan non-makanan selama kehamilan (Jones *et al.*, 2012).

Prevalensi defisiensi vitamin D pada tali pusat mencapai 73% (Kochar, Vij and Sethi, 2019). Defisiensi vitamin D berat (<10 ng/mL) dilaporkan terjadi pada 84% tali pusat pada bayi baru lahir preterm dan sebanyak 78% tali pusat pada bayi baru lahir aterm (Öztürk *et al.*, 2022). Efek dari defisiensi vitamin D selama kehamilan dan pada neonatus adalah hipokalsemia lanjut dan rakhitis nutrisi (Yu, Liu and Li, 2020; Mansur *et al.*, 2022). Defisiensi vitamin D pada ibu hamil juga

mengakibatkan kekurangan pada neonatus, yang dapat berdampak negatif pada parameter antropometri pada neonatus, kesehatan rangka, sistem imun, dan perkembangan neurologis, serta dapat meningkatkan risiko asma dan diabetes tipe 1 di kemudian hari (Treiber *et al.*, 2020).

Vitamin D dapat melindungi terhadap penyakit alergi. Defisiensi asupan vitamin D dari makanan ibu selama kehamilan dilaporkan sebagai faktor risiko untuk kondisi pernapasan seperti mengi, asma, dan rinitis alergi pada anak. Pada anak-anak yang lebih besar, ada juga bukti serum 25-hidroksivitamin D3 (25[OH]D3) yang lebih rendah terkait dengan sensitisasi alergen, tingkat keparahan eksim, dan asma. Defisiensi status vitamin D pada kehamilan dapat menjadi faktor risiko untuk perkembangan eksim pada tahun pertama kehidupan (Jones *et al.*, 2012). Vitamin D memodulasi perkembangan dan aktivitas sistem imun sehingga status vitamin D yang rendah selama kehamilan dan di awal kehidupan berhubungan dengan peningkatan risiko perkembangan alergi selama masa kanak-kanak (Noriega and Savelkoul, 2021). Hal ini berkaitan dengan peran vitamin D dalam meningkatkan toleransi imunologis, termasuk fungsi sel pengatur T dan induksi sel dendritik tolerogenik (Giannetti *et al.*, 2020).

Status vitamin D dalam darah tali pusat bergantung langsung pada kadar 25(OH)D ibu sehingga beberapa faktor risiko ibu berkontribusi terhadap rendahnya konsentrasi 25(OH)D ibu-janin (Treiber *et al.*, 2020). Hal ini karena plasenta dan jaringan janin mengekspresikan 1α -hidroksilase yang menghasilkan Vitamin D bioaktif dalam sirkulasi janin (Mansur *et al.*, 2022). Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ibu dari strata sosial ekonomi yang lebih tinggi memiliki kadar vitamin D tali pusat yang lebih baik (Kochar, Vij and Sethi, 2019).

Jumlah anggota keluarga berperan dalam menentukan status ekonomi dari suatu keluarga. Studi Bitana dkk (2024) menjelaskan bahwa ukuran keluarga yang lebih besar mengurangi rasio tabungan terhadap pendapatan, sementara rasio konsumsi terhadap pendapatan meningkat, yang menunjukkan beban finansial yang lebih tinggi pada keluarga yang besar (Bitana, Lachore and Utallo, 2024). Sebaliknya, anggota keluarga yang sedikit (<4) memungkinkan keluarga meningkatkan status sosial dan ekonomi (Puspa, Anwar and Khomsan, 2020).

Ibu hamil yang memiliki jumlah anggota keluarga ≤ 4 orang memiliki keragaman makanan yang tinggi dalam pola makan dibandingkan dengan mereka yang memiliki jumlah anggota keluarga >4 orang. Keluarga dengan jumlah anggota yang lebih sedikit akan memiliki peluang lebih tinggi untuk memiliki akses fisik dan finansial terhadap makanan yang cukup, aman, dan bergizi guna memenuhi kebutuhan makanan. Status gizi ibu hamil dalam keluarga dengan jumlah anggota keluarga ≤ 4 orang lebih baik daripada ≤ 6 orang (Rahman *et al.*, 2013). Jumlah anggota keluarga ditentukan oleh banyaknya anak/saudara kandung. Penelitian Wulandari dan Martha (2025) melaporkan bahwa jumlah saudara kandung berhubungan dengan pola makan di keluarga tersebut (Wulandari and Martha, 2025). Artinya, jumlah saudara kandung yang besar memiliki dampak pada distribusi makanan dalam rumah tangga, yang mungkin memerlukan pembatasan jenis dan jumlah kelompok makanan (Mesfin *et al.*, 2024). Keanekaragaman makanan dinyatakan sebagai indikator status vitamin D (Wahlqvist, 2013).

Pada penelitian (Hussaana, Zulaikhah dan Ratnawati, 2023) melaporkan sebanyak 92,5% memiliki persentasi kadar vitamin D dibawah normal dengan mayoritas sampel memiliki keluarga lebih dari empat. Namun pada penelitian lain melaporkan bahwa tidak ditemukan korelasi signifikan antara jumlah anggota keluarga dengan tingkat vitamin D anak (Agha *et al.*, 2016). Mengingat jumlah anggota keluarga dipengaruhi oleh jumlah anak atau saudara kandung, belum ada penelitian yang mengkaji hubungan langsung antara jumlah saudara kandung dengan kadar vitamin D. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengisi gap pengetahuan tersebut dan mengidentifikasi apakah ada pengaruh jumlah saudara kandung terhadap kadar vitamin D pada tali pusar bayi baru lahir.

Adanya hubungan antara jumlah saudara kandung dengan status vitamin D pada tali pusar bayi baru lahir dapat menjadi informasi mengenai salah satu faktor risiko defisiensi vitamin D janin pada akhir kehamilan dan dapat digunakan sebagai strategi dalam tindakan pencegahan berbagai dampak buruk defisiensi vitamin D pada anak, salah satunya adalah alergi. Oleh karena itu, berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan jumlah saudara kandung terhadap kadar vitamin D tali pusar bayi baru lahir.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana hubungan jumlah saudara kandung terhadap kadar vitamin D tali pusar bayi baru lahir?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara jumlah saudara kandung terhadap kadar vitamin D darah tali pusar bayi baru lahir.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar vitamin D darah tali pusar pada bayi baru lahir.
2. Menganalisis perbedaan kadar vitamin D darah tali pusar bayi baru lahir berdasarkan jumlah saudara kandung
3. Menganalisis hubungan kadar vitamin D darah tali pusar bayi baru lahir terhadap jumlah saudara.

1.4. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Bayi yang lahir sebagai anak pertama memiliki kadar vitamin D tali pusar yang lebih tinggi dibanding bayi yang memiliki ≥ 1 saudara kandung
2. Semakin banyak jumlah saudara kandung, semakin rendah kadar vitamin D tali pusar bayi baru lahir

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

1.5.1. Bagi Peneliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan, serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.

3. Menjadi bekal akademik dan profesional dalam mengembangkan kompetensi sebagai dokter anak, terutama dalam bidang nutrisi dan kesehatan perinatal.

1.5.2. Bagi Pasien

1. Memberikan informasi yang bermanfaat tentang pentingnya menjaga kadar vitamin D selama kehamilan, terutama pada ibu dengan anak lebih dari satu.
2. Hasil penelitian dapat menjadi dasar edukasi kepada pasien mengenai suplementasi vitamin D, pola makan, dan paparan sinar matahari yang cukup.
3. Meningkatkan kewaspadaan pasien terhadap risiko defisiensi vitamin D pada bayi sejak lahir, sehingga dapat dilakukan deteksi dan pencegahan lebih dini.

1.5.3. Bagi Institusi

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara jumlah saudara kandung dengan status vitamin D pada bayi baru lahir.
2. Menjadi bahan evaluasi dan pengembangan program antenatal care (ANC), terutama dalam aspek skrining dan suplementasi vitamin D.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut dengan topik serupa.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Vitamin D

2.1.1 Definisi vitamin D

Vitamin D adalah kelompok vitamin yang larut dalam lemak prohormon. Vitamin D dikenal juga dengan nama kalsiferol (Zmijewski, 2019). Penamaan ini berdasarkan International Union of Pure and Applied Chemist (IUPAC) (DSM Nutritional Products, 2024). Vitamin D dikenal juga sebagai "vitamin sinar matahari", karena diproduksi di kulit selama paparan sinar matahari (Chauhan, Shahrokhi and Huecker., 2023).

2.1.2 Fisiologi vitamin D

Prekursor vitamin D, 7-dehydrocholesterol (7-DHC) berada pada jalur kolesterol Kandutsch-Russell. Reaksi enzimatik akhir yang dimediasi oleh reduktase 7-dehidrokolesterol mengubah 7-DHC menjadi kolesterol diatur oleh sejumlah faktor termasuk vitamin D dan kolesterol yang meningkatkan degradasinya sehingga memungkinkan peningkatan kadar 7-DHC untuk konversi menjadi vitamin D. Iradiasi 7-DHC diketahui menghasilkan pra-D₃, lumisterol, dan tachysterol, namun regulasi fisiologis jalur ini tidak dipahami dengan baik. Iradiasi UV selanjutnya mengubah pra-D₃ menjadi lumisterol dan tachysterol. Derajat pigmentasi epidermis dan intensitas paparan berkorelasi dengan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimal pra-D₃, namun tidak mengubah tingkat maksimal yang dicapai. Meskipun tingkat pra-D₃ mencapai tingkat maksimum, lumisterol yang tidak aktif secara biologis terus terakumulasi dengan paparan sinar UV yang terus menerus (Prabhu *et al.*, 2016).

Tachysterol juga terbentuk, tetapi seperti pra-D₃, tidak terakumulasi dengan paparan sinar UV yang berkepanjangan. Pembentukan lumisterol bersifat reversibel dan dapat diubah kembali menjadi pra-D₃ seiring dengan turunnya kadar pra-D₃. Paparan sinar matahari yang terlalu lama tidak akan menghasilkan D₃ dalam jumlah beracun karena fotokonversi pra-D₃ menjadi lumisterol dan tachysterol serta fotokonversi D₃ itu sendiri menjadi suprasterol I dan II dan 5,6 transvitamin

D3. Melanin pada epidermis dengan menyerap radiasi sinar UV dapat menurunkan efektivitas sinar matahari dalam memproduksi D3 pada kulit (Bikle, 2021).

Paparan sinar matahari meningkatkan produksi melanin, sehingga memberikan mekanisme lain untuk mencegah kelebihan produksi D3. Intensitas penyinaran UV juga penting untuk produksi D3 yang efektif. Besarnya variasi musiman ini bergantung pada garis lintang dan intensitas sinar matahari yang menyinari kulit yang terpapar. Puncak produksi D3 terjadi sekitar tengah hari, dengan porsi siang hari yang lebih besar mampu memproduksi D3 di kulit selama musim panas dibandingkan waktu-waktu lain dalam setahun (Bikle, 2021).

Pada manusia, sumber utama vitamin D (90%) adalah paparan radiasi UVB matahari (panjang gelombang 290–315 nm), yang menentukan pembentukan kolekalsiferol di kulit, yang kemudian dimetabolisme di hati menjadi 25-hidroksivitamin D (25-OH-D3) dan akhirnya dibawa ke ginjal, tempat ia diubah menjadi bentuk aktif [1,25-dihidroksivitamin D, 1,25-(OH)₂D]. Hanya 10% vitamin D yang diperoleh melalui konsumsi makanan. Indikator terbaik status vitamin D adalah kadar serum 25(OH)D₃, yang mencerminkan seluruh asupan vitamin D, paparan sinar matahari yang komprehensif, integrasi, dan asupan makanan (Giannetti *et al.*, 2020).

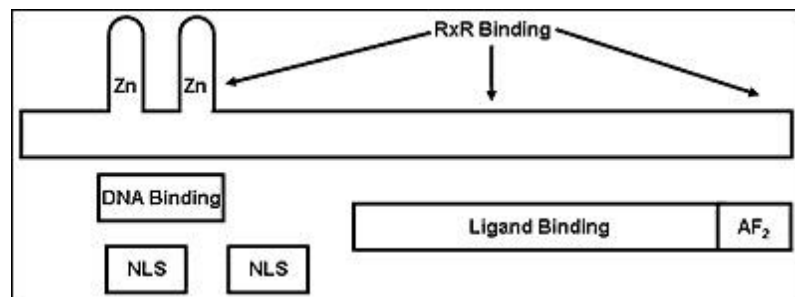
Pengalaman di Indonesia menunjukkan bahwa baik paparan sinar matahari maupun suplementasi vitamin D efektif dalam meningkatkan kadar vitamin D pada ibu hamil. Paparan sinar matahari selama 15-30 menit, 3 kali per minggu, dapat meningkatkan kadar Calcidiol hingga 2,5 ng/mL pada ibu hamil. Namun, suplementasi vitamin D 1000 IU per hari menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan paparan sinar matahari dalam meningkatkan kadar vitamin D pada ibu hamil dengan defisiensi vitamin D. Untuk ibu hamil yang tidak dapat mengakses suplementasi, paparan sinar matahari 15-30 menit sebanyak 2-3 kali per minggu pada wajah, lengan, dan kaki merupakan alternatif yang aman dan terjangkau, terutama di wilayah tropis. (Sunarno *et al.*, 2020).

2.1.3 Reseptor vitamin D

Bentuk hormonal vitamin D, 1,25(OH)₂D, adalah ligan untuk faktor transkripsi, reseptor vitamin D (VDR). Sebagian besar, efek 1,25(OH)₂D dimediasi oleh VDR yang bertindak terutama dengan mengatur ekspresi gen yang

promotornya mengandung rangkaian DNA spesifik yang dikenal sebagai *vitamin D response elements* (VDREs). Terdapat ribuan VDRE di seluruh gen. Namun, beberapa aksi 1,25(OH)₂D lebih cepat, dan mungkin dimediasi oleh reseptor vitamin D yang terikat membran yang kurang terkarakterisasi dengan baik dibandingkan VDR inti atau oleh VDR yang bekerja di luar nukleus. Di sisi lain, beberapa kerja VDR tidak memerlukan ligannya 1,25(OH)₂D (Bikle, 2021).

VDR ditemukan pada tahun 1969 meskipun hanya sebagai protein pengikat untuk metabolit vitamin D yang belum diketahui yang kemudian diidentifikasi sebagai 1,25, dan akhirnya diklon dan diurutkan pada tahun 1987. Menonaktifkan mutasi pada VDR menyebabkan rakhitis yang resisten terhadap vitamin D secara hereditas. Percobaan pada hewan yang VDR-nya telah dihilangkan mempunyai fenotip lengkap berupa defisiensi vitamin D parah yang menunjukkan bahwa VDR adalah mediator utama kerja vitamin D. Perbedaan utama adalah alopecia yang terlihat pada hewan knockout HVDRR dan VDR, suatu ciri yang tidak terkait dengan defisiensi vitamin D, menunjukkan bahwa VDR mungkin memiliki fungsi yang tidak bergantung pada 1,25D setidaknya dalam siklus folikel rambut (Bikle, 2021).



Gambar 1. Model reseptor vitamin D (VDR)
Sumber: (Bikle, 2021)

Gambar 1. merupakan model reseptor vitamin D (VDR). Wilayah terminal N relatif pendek dibandingkan reseptor hormon steroid lainnya. Wilayah ini diikuti oleh dua jari seng yang merupakan domain pengikatan DNA utama. Sinyal lokalisasi nuklir (NLS) ditemukan di dalam dan hanya terminal-C ke domain pengikatan DNA. Domain pengikat ligan membentuk sebagian besar separuh terminal-C molekul, dengan domain AF2 terdiri dari sebagian besar wilayah terminal-C. Domain AF2 sebagian besar bertanggung jawab untuk mengikat koaktivator seperti keluarga SRC dan DRIP (Mediator) dengan adanya ligan.

Daerah pada jari seng kedua dan dalam domain pengikatan ligan memfasilitasi heterodimerisasi dengan RXR. Pengikatan korepresor memiliki karakteristik yang kurang baik tetapi tampaknya tumpang tindih dengan pengikatan koaktivator pada heliks 3 dan 5, suatu wilayah yang diblokir oleh heliks 12 dengan adanya ligan.

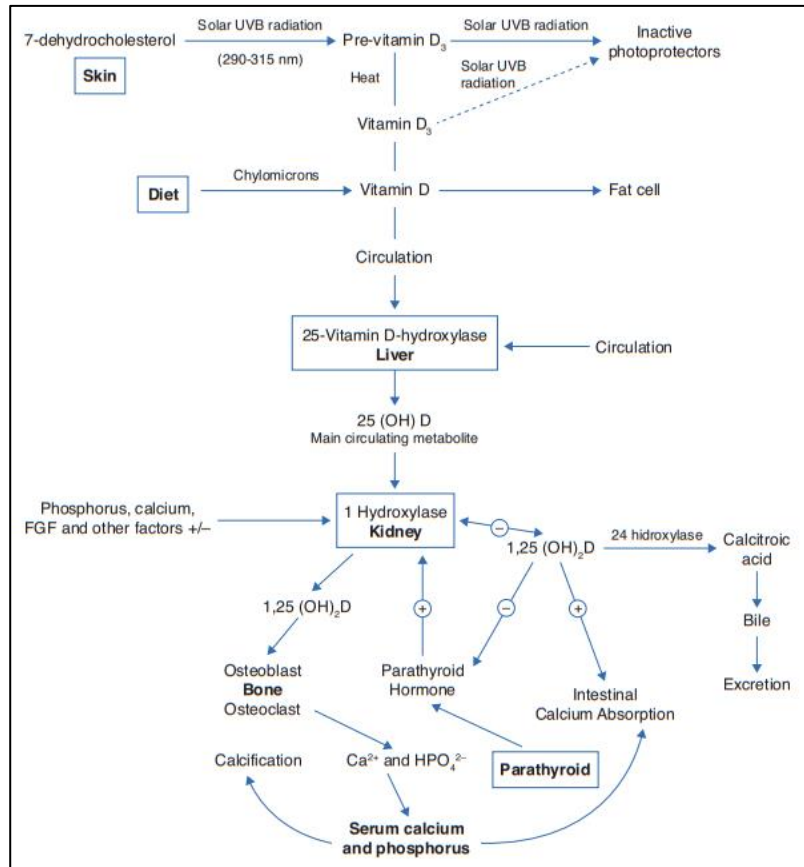
2.1.4 Sintesis dan Metabolisme vitamin D

Vitamin D diperoleh melalui paparan sinar matahari pada kulit atau melalui makanan dalam makanan seperti ikan berminyak, telur, dan hati. Sementara sekitar 80–90% dari dosis harian vitamin D yang dibutuhkan diterima melalui paparan sinar matahari, sedangkan 10% sisanya disediakan melalui makanan. Vitamin D dapat dibagi menjadi dua jenis: D2 dan D3. Vitamin D2 atau ergocalciferol diproduksi dalam ragi dan tanaman ketika sinar UV bekerja pada ergosterol. Pada manusia, vitamin D3 dikenal sebagai cholecalciferol, diproduksi oleh konversi 7-dehidrokolesterol endogen melalui reaksi fotokimia ketika kulit terpapar radiasi UV-B matahari (terutama oleh panjang gelombang 290–320 nm). Sumber D3 dari makanan atau eksogen terbatas pada ikan berminyak seperti: salmon, mackerel, sarden, tuna plus minyak hati ikan, kuning telur, serta makanan dan suplemen yang difortifikasi dengan vitamin D. Vitamin D3 dianggap lebih baik daripada vitamin D2 dalam kapasitasnya untuk mempertahankan kadar plasma 25-hidroksivitamin D (25OHD) yang memadai, karena D2 memiliki afinitas pengikatan yang lebih rendah untuk protein pendamping protein pengikat vitamin D (VDBP) dan oleh karena itu akan dibersihkan lebih cepat dari sirkulasi daripada 25-hidroksivitamin D3. Baik vitamin D2 maupun D3 menghasilkan pembentukan bentuk bioaktif vitamin D, 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) (Noriega and Savelkoul, 2021).

Vitamin D3 yang diproduksi di epidermis harus dimetabolisme lebih lanjut agar menjadi aktif. Awal aktivitas 25-hidroksilasi, terutama terjadi di hati, 25OHD adalah bentuk utama vitamin D yang bersirkulasi. Namun, agar metabolit vitamin D mencapai aktivitas biologis maksimum, vitamin D harus dihidroksilasi lebih lanjut pada posisi 1 α oleh enzim CYP27B1; 1,25(OH)₂D adalah metabolit vitamin D yang paling ampuh dan bertanggung jawab atas sebagian besar tindakan biologisnya. Hidroksilasi 1 α terjadi terutama di ginjal, meskipun 25-hidroksilase, jaringan lain memiliki enzim ini. Vitamin D dan metabolitnya, 25OHD dan 1,25(OH)₂D, juga dapat dihidroksilasi pada posisi 24. Hal ini dapat berfungsi untuk

mengaktifkan metabolit atau analog karena 1,25(OH)₂D dan 1,24(OH)₂D memiliki potensi biologis yang serupa, dan 1,24,25(OH)₃D memiliki aktivitas kira-kira 1/10 dari 1, 25(OH)₂D. Namun, 24-hidroksilasi metabolit dengan gugus 25OH yang ada menyebabkan katabolisme lebih lanjut (Bikle, 2021).

Baik vitamin D₃ dan D₂ secara biologis tidak aktif sehingga membutuhkan konversi enzimatik lebih lanjut ke bentuk aktifnya. Selanjutnya vitamin D₃ bersama vitamin D₂ akan di transportasikan ke hepar. Di hepar, vitamin D₂ dan D₃ akan dihidroksilasi oleh enzim CYP27A1 menjadi 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] (calsidiol). 25(OH)D (kalsidiol), bentuk sirkulasi utama vitamin D, dengan waktu paruh 2-3 minggu. Kemudian 25(OH)D masuk ke sirkulasi dan berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP). Di ginjal, dengan bantuan enzim CYP27B1, 25(OH)D diubah menjadi bentuk aktif, 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] yang akan berikatan dengan VDR di ginjal, usus, dan tulang. Kemudian 1,25(OH)₂D-VDR bersama dengan Retinoid X *Receptor* (RXR) berikatan dengan vitamin D *responsive elements* (VDRE) yang menyebabkan stimulasi absorpsi kalsium di usus, resorpsi tulang, dan reabsorpsi kalsium di ginjal (Gambar 2) (Urrutia-pereira and Solé, 2015; Chang and Lee, 2019).



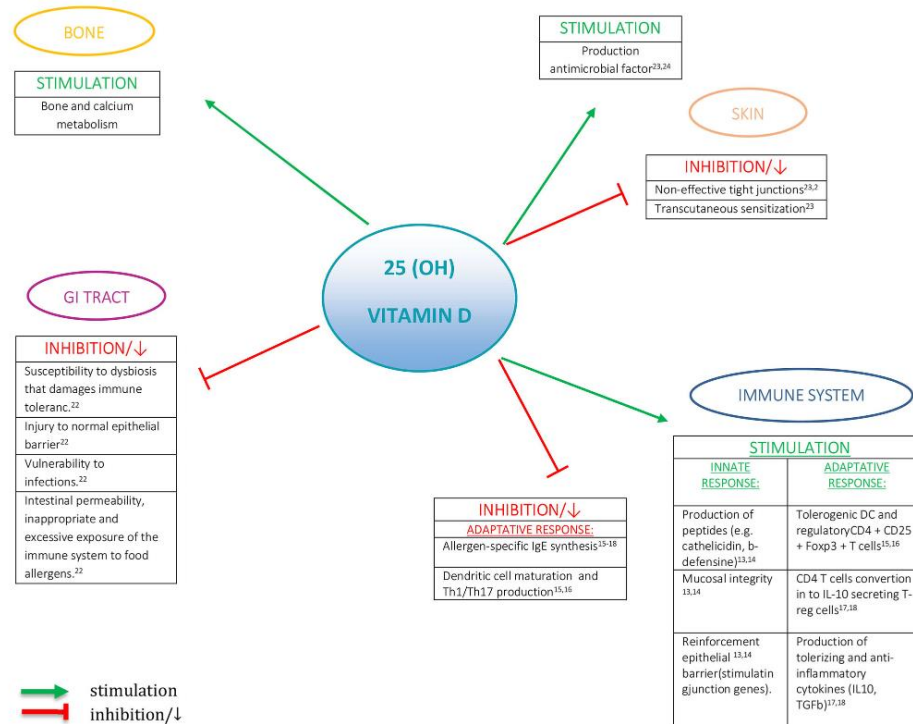
Gambar 2. Metabolisme dan Sintesis Vitamin D
Sumber: (Urrutia-pereira dan Solé, 2015)

Berbagai unit pengukuran digunakan secara internasional, termasuk untuk dosis 1 mikrogram (μg) = 2,5 nanomoles (nmol) = 40 unit internasional (IU) kolekalsiferol, sementara konsentrasi 25OHD dilaporkan dalam 1 ng/mL = 1 $\mu\text{g/L}$ = 2,5 nmol/L. Terdapat siklus umpan balik yang mengendalikan produksi dan jumlah 1,25(OH)₂D. CYP27B1 mengubah 25OHD menjadi 1,25(OH)₂D dan aktivitas ini penting untuk merangsang ekspresi gen peptida antimikroba (AMP) seperti cathelicidin dan β 2-defensin oleh sel Paneth di dasar kript di epitel usus. AMP berkontribusi terhadap perlindungan barier epitel dengan membunuh banyak patogen dan memodulasi sekresi sitokin. AMP cathelicidin bersifat kemoatraktan bagi neutrofil dan monosit yang memfagositosis mikroba, dan merangsang pembunuhan mikroba berikutnya. Aktivitas ini bergantung pada keberadaan dan aktivitas 1,25(OH)₂D. Mekanisme umpan balik diusulkan untuk mencegah toksisitas melalui kadar vitamin D plasma yang tinggi, di mana 1,25(OH)₂D menginduksi ekspresi enzim CYP24 yang mendegradasi 25OHD dan 1,25(OH)₂D

untuk menghasilkan metabolit yang tidak aktif secara biologis. Kadar plasma 1,25(OH)₂D dikontrol oleh aktivitas hidroksilase pengaktif vitamin D CYP27B1 di ginjal, tetapi sel imun, termasuk makrofag dan DC, juga mengekspresikan CYP27B1. Dengan mengubah 25OHD menjadi 1,25(OH)₂D, meskipun tidak memiliki mekanisme umpan balik, hal ini memungkinkan produksi konsentrasi lokal 1,25(OH)₂D yang tinggi. Kondisi ini mengacu pada kadar plasma dalam kisaran 10–50 ng/mL (25–125 nmol/L) yang membutuhkan asupan sekitar 40–60 µg per hari. Dengan demikian, asupan vitamin D dapat menentukan status vitamin D dalam plasma. Akan tetapi, suplemen vitamin D biasanya mengandung dosis vitamin D yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar vitamin yang ada dalam makanan. Akibatnya, suplemen tersebut secara efektif meningkatkan kadar plasma 25OHD pada tingkat 5 nmol/L per 100 IU/hari yang diberikan. Suplementasi dengan 1000 IU sehari akan membawa 50% populasi ke tingkat yang memadai, sementara asupan oral 2200 IU vitamin D mungkin diperlukan untuk mencapai status vitamin D yang memadai (Noriega and Savelkoul, 2021).

2.1.5 Fungsi vitamin D

Vitamin D adalah hormon dengan efek pleiotropik, penting tidak hanya untuk homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang tetapi juga untuk efek regulasi pada sistem imun (Gambar 3). Reseptor vitamin D (VDR) diekspresikan di hampir semua jaringan tubuh manusia. Ada hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan risiko gangguan imunologi, metabolik, atau neoplastik. Selain itu, bukti epidemiologi menunjukkan peran vitamin D dalam patogenesis alergi makanan. Vitamin D memengaruhi fungsi makrofag, sel dendritik, sel B, sel T, dan sel epitel, memainkan peran kunci dalam respons imun, baik bawaan maupun adaptif. Semua sel ini mengubah bentuk prohormon yang beredar menjadi bentuk aktif. Vitamin D, respons innate mampu mengekspresikan peptida antimikroba seperti cathelicidin (Gambar 3) (Giannetti *et al.*, 2020).



Gambar 3. Peran vitamin D
 Sumber: (Giannetti *et al.*, 2020)

Peran vitamin D. berperan penting dalam menjaga integritas mukosa dan memperkuat sawar epitel dengan menstimulasi gen penghubung. Mengenai respons imun adaptif, ditemukan bahwa agonis VDR memengaruhi fungsi sel Th1 dan Th2, menstimulasi sel dendritik tolerogenik dan sel T CD4+CD25+ Foxp3+ regulator, menghindari pematangan sel dendritik, dan menghapuskan sintesis IgE spesifik alergen. Dalam studi in vitro, dengan mengekspos sel T CD4 manusia ke 1,25(OH)2D, konversinya menjadi sel Treg yang mensekresi IL-10 telah terbukti; pada saat yang sama, terjadi penekanan pembuatan IgE oleh sel B, dengan produksi sitokin antiphlogistik dan tolerogenik (Giannetti *et al.*, 2020).

2.1.6 Klasifikasi defisiensi vitamin D

Defisiensi Vitamin D didefinisikan sebagai 25(OH)D ≤ 20 ng/ml. Insufisiensi Vitamin D dikenali pada 21–29 ng/ml. Kadar vitamin D lebih dari atau sama dengan 30 ng/ml dianggap sebagai kadar normal (Kochar, Vij and Sethi, 2019). Banyak penyakit dan gangguan yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D, termasuk alergi makanan dan asma, penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik dan tekanan darah, kerusakan gigi, penyakit rematik, gula darah tinggi dan diabetes melitus tipe-1, gangguan suasana hati, dan sindrom pramenstruasi. Selain itu,

beberapa keganasan seperti kanker payudara, usus besar, dan prostat telah berhubungan langsung dengan defisiensi vitamin D. Alasan paling umum dari defisiensi vitamin D adalah asupan yang buruk melalui nutrisi. Sumber makanan terbatas seperti salmon, tuna, minyak ikan, kaviar, keju, susu, jamur, dan makanan yang diperkaya mengandung vitamin D. Karena ketergantungan metabolisme vitamin D dalam tubuh pada sinar ultraviolet, penyimpanan vitamin D dalam tubuh manusia dapat dipengaruhi oleh jumlah paparan sinar matahari dan penerimaan suplemen yang mengandung vitamin D (Pourarian *et al.*, 2024). Kekurangan vitamin D pada anak menyebabkan rakhitis dan menghambat anak mencapai puncak massa tulang dan tinggi badan yang ditentukan secara genetik (Chauhan, Shahrokhi and Huecker., 2023).

Wanita hamil, obesitas, dan anak-anak berisiko tinggi mengalami kekurangan vitamin D. Di Amerika Serikat, 50% anak usia 1 hingga 5 tahun dan 70% anak usia 6 hingga 11 tahun mengalami kekurangan vitamin D. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kejadian obesitas, penurunan konsumsi susu, dan penggunaan pelindung sinar matahari (Fink *et al.*, 2019). American Academy of Pediatrics merekomendasikan agar konsentrasi serum 25(OH)D dalam darah ibu lebih dari 32 ng/ml. Berdasarkan berbagai laporan, konsensus umum adalah bahwa konsentrasi tersebut harus melebihi 30 ng/ml. Namun, beberapa ahli berpendapat bahwa kadar ibu minimal >20 ng/ml akan memastikan konsentrasi vitamin D yang memadai pada neonatus, sementara publikasi terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi 25(OH)D harus minimal 40 ng/ml. Dengan 30 ng/ml sebagai nilai ambang batas untuk konsentrasi yang memadai, kekurangan atau insufisiensi vitamin D merupakan kejadian umum, yang memengaruhi sebanyak 99–100% wanita hamil di Turki, 85% di India, 69–95% di Eropa Tengah, 52–85% di Eropa Selatan, 74% di Amerika Serikat, dan 63% di Tiongkok. Kisaran referensi terendah untuk kadar vitamin D darah tali pusat adalah 20 ng/ml (Wierzejska *et al.*, 2018).

2.2. Vitamin D pada Tali Pesar

i. Korelasi vitamin D pada ibu hamil dan tali pusat

Selama masa kehamilan, janin tidak dapat mensintesis vitamin D, tetapi vitamin D ibu diangkut melalui plasenta, yang juga dapat berperan aktif dalam metabolisme prohormon ini menjadi bentuk aktifnya. Karena status vitamin D janin bergantung pada pasokan ibu, konsentrasi vitamin D ibu dapat dilihat sebagai penentu atau proksi dari status vitamin D janin. Konsentrasi vitamin D neonatal yang diukur dari darah tali pusat saat lahir dapat digunakan sebagai penanda status vitamin D janin di akhir masa kehamilan. Kekurangan vitamin D umum terjadi dan dapat berdampak jangka panjang pada keturunannya (Sammallahti *et al.*, 2023).

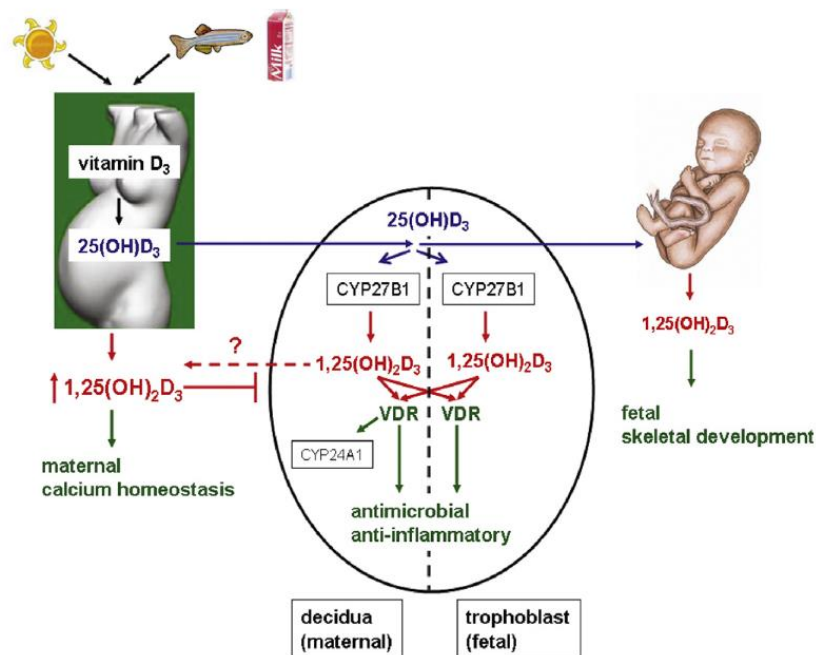
Peningkatan 1 ng/mL pada level maternal, konsentrasi vitamin D dalam darah tali pusat meningkat sekitar 1,26 ng/mL. Semua neonatus dengan defisiensi vitamin D dalam darah tali pusat dilahirkan dari ibu dengan konsentrasi darah vena <15,3 ng/mL, sementara 67 (93%) bayi dengan level vitamin D optimal dilahirkan dari ibu dengan konsentrasi darah vena $\geq 15,3$ ng/mL dari vitamin tersebut, yang menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas dari level darah tali pusat normal yang diprediksi adalah 93% dan 100%, masing-masing pada konsentrasi maternal $\geq 15,3$ ng/mL (Wierzejska *et al.*, 2018).

ii. Metabolisme vitamin D selama kehamilan

Dalam endokrinologi vitamin D, metabolisme prohormon 25(OH)D₃ menjadi 1,25(OH)₂D₃ aktif terjadi terutama di ginjal, dengan sel tubulus proksimal mengekspresikan enzim yang mengkatalisis konversi ini, CYP27B1. Ekspresi CYP27B1 umum terjadi di banyak jaringan lain di luar ginjal. Plasenta diidentifikasi sebagai tempat ekstra-ginjal utama untuk konversi 25OHD₃ menjadi 1,25(OH)₂D₃. Jaringan primer dari komponen desidua ibu dan plasenta janin (trofoblastik) plasenta menunjukkan aktivitas 1 α -hidroksilase, dan penelitian in vitro berikutnya menunjukkan bahwa sinsitrofoblas manusia yang dikultur dan sel desidua juga mampu mensintesis 1,25(OH)₂D₃. Spasiotemporal CYP27B1 plasenta dan VDR di seluruh kehamilan juga telah dikarakterisasi, yang mengonfirmasi bahwa enzim dan reseptor terlokalisasi pada bagian maternal dan fetal plasenta. Secara signifikan, ekspresi CYP27B1 dan VDR lebih banyak di jaringan trimester 1 dan 2 dibandingkan dengan jaringan endometrium yang tidak

hamil dan plasenta cukup bulan. Ko-ekspresi VDR, baik di desidua dan trofoblas mendukung hipotesis bahwa $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ yang diproduksi oleh plasenta berfungsi dalam mode autokrin atau parakrin yang terlokalisasi, bukan sintesis endokrin yang diamati di ginjal (Sizar *et al.*, 2023).

Sintesis ginjal $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ dikontrol ketat oleh regulator seperti hormon paratiroid (PTH) dan faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) 23 yang memengaruhi transkripsi CYP27B1. Namun, aktivasi ginjal $25(\text{OH})\text{D}_3$ juga diatur kuat oleh enzim katabolik vitamin D CYP24A1, yang mengubah 25OHD_3 dan $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ menjadi metabolit 24-terhidroksilasi yang kurang kuat. Sebaliknya, di plasenta, aktivitas katabolik CYP24A1 tampaknya tidak terkait dengan aktivasi yang dimediasi CYP27B1. Penurunan aktivitas promotor CYP24A1 basal yang dihasilkan mengurangi ekspresi enzim 24-hidroksilase, sehingga mencegah regulasi katabolik produksi $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ lokal. Regulasi epigenetik CYP24A1 ini spesifik terhadap plasenta dan tidak terdeteksi pada jaringan somatik manusia lainnya termasuk jaringan tali pusar. Selama kehamilan, aktivitas CYP27B1 plasenta terjadi tanpa katabolisme yang dimediasi CYP24A1 secara bersamaan. Dengan cara ini, sintesis $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ aktif oleh plasenta akan dimaksimalkan pada antarmuka fetomaternal (Gambar 4) (Sizar *et al.*, 2023).



Gambar 4. Metabolisme dan fungsi vitamin D selama kehamilan
Sumber: (Sizar *et al.*, 2023)

Gambar 4 Skema yang menunjukkan metabolisme vitamin dan respons fungsional utama dalam sistem ibu, plasenta, dan janin. Konversi prohormon 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) menjadi 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) di ginjal ibu yang dikatalisis oleh enzim 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (CYP27B1) mendukung peningkatan kadar serum 1,25(OH)₂D₃ selama kehamilan. Akan tetapi, enzim ini tidak mudah melewati plasenta. Ekspresi CYP27B1 dan reseptor vitamin D (VDR) di komponen plasenta ibu dan janin mendukung sintesis ekstra-ginjal 1,25(OH)₂D₃ selama kehamilan. Pada trofoblas janin, hal ini ditingkatkan dengan *silencing* gen enzim katabolik vitamin D 24-hidroksilase (CYP24A1) (Sizar *et al.*, 2023). Banyak hubungan biomarker plasenta metabolisme vitamin D dengan metabolit vitamin D yang bersirkulasi pada ibu hamil (termasuk peningkatan 1,25(OH)₂D₃ yang terkait dengan CYP27B1) dan ada bukti produksi dan sekresi metabolit vitamin D oleh trofoblas, terutama 25(OH)D₃, menunjukkan bahwa plasenta berperan aktif dalam memodulasi profil metabolit vitamin D dalam sirkulasi ibu selama kehamilan (Park *et al.*, 2017).

iii. **Faktor faktor yang mempengaruhi status vitamin D**

Sintesis kulit dan asupan makanan (hati ikan berlemak, makanan yang diperkaya) adalah sumber utama ergokalsiferol (D₂) dan kolekalsiferol (D₃), keduanya diubah menjadi 25-hidroksi-vitamin D₂ (25-OH-D₂) dan 25- hidroksi-vitamin D₃ (25-OH-D₃) masing-masing di hati oleh enzim enzim hati 25-hidroksilase. 25-OH-D₂ dan 25-OH-D₃ kemudian diubah menjadi bentuk vitamin D paling aktif (1,25 dihidroksivitamin D) oleh enzim 1- α -hydroxylase di ginjal. 1,25 dihidroksivitamin D aktif ini meningkatkan penyerapan kalsium dan resorpsi tulang di usus serta menurunkan ekskresi kalsium dan fosfat melalui ginjal. Status vitamin D dapat disebabkan oleh beberapa faktor (Sizar *et al.*, 2023) yaitu:

1. Asupan makanan dan/atau penyerapan

Sindrom malabsorpsi tertentu seperti penyakit celiac, sindrom usus pendek, bypass lambung, penyakit radang usus, insufisiensi pankreas kronis, dan fibrosis kistik dapat menyebabkan kekurangan vitamin D. Asupan vitamin D yang lebih rendah secara oral lebih banyak terjadi pada populasi lansia (Sizar *et al.*, 2023).

2. Paparan sinar matahari

Sinar matahari selama dua puluh menit setiap hari dengan lebih dari 40% kulit terpapar diperlukan untuk mencegah kekurangan vitamin D. Sintesis vitamin D pada kulit menurun seiring bertambahnya usia. Orang berkulit gelap memiliki sintesis vitamin D yang lebih sedikit di kulit. Berkurangnya paparan sinar matahari, seperti yang terlihat pada individu yang dirawat di rumah sakit atau dirawat di rumah sakit dalam waktu lama, juga dapat menyebabkan kekurangan vitamin D. Paparan sinar matahari efektif menurun pada individu yang menggunakan tabir surya secara konsisten (Sizar *et al.*, 2023). Penelitian lain melaporkan bahwa defisiensi vitamin D darah tali pusat umum terjadi, terutama pada bayi baru lahir dari ibu yang tidak menerima suplementasi vitamin D dan dengan paparan sinar matahari yang buruk. Tingkat C3-epimer tinggi dalam darah tali pusat, menyebabkan kemungkinan kesalahan klasifikasi status vitamin D jika tidak dibedakan dari konsentrasi 25(OH)D3 (Vierucci *et al.*, 2021).

3. Metode persalinan

Tidak ada korelasi antara metode persalinan dan jumlah vitamin D dalam serum ibu dan di tali pusat (Pourarian *et al.*, 2024). Namun pada penelitian lain menemukan bahwa kadar vitamin D ibu lebih rendah pada bayi yang lahir melalui operasi caesar dibandingkan dengan bayi yang lahir melalui persalinan normal (Barrett and McElduff, 2010). Status vitamin D ibu yang buruk juga berhubungan dengan peningkatan risiko persalinan melalui operasi caesar. Konsentrasi 25OHD ibu yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko operasi caesar primer, operasi caesar karena persalinan yang lama atau gawat janin dan asfiksia saat lahir. Status vitamin D yang buruk diduga mengganggu fungsi miometrium karena gangguan regulasi konsentrasi kalsium intraseluler, berkurangnya ikatan dengan reseptor vitamin D di endometrium uterus dan miometrium atau peningkatan sitokin yang diinduksi peradangan dan faktor terkait kontraktile di sel otot polos miometrium (Augustin *et al.*, 2020).

4. Usia kehamilan

Dalam penelitian meta-analisis oleh Agahjafari *et al.*, mengungkapkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara vitamin D ibu dan tali pusat bayi

baru lahir dengan usia kehamilan. Kadar vitamin D yang tinggi pada ibu dapat menjadi faktor protektif untuk mencegah prematuritas (Aghajafari *et al.*, 2013). Hal ini karena vitamin D sebagian besar ditransfer ke janin pada trimester ketiga kehamilan (Pourarian *et al.*, 2024).

5. Usia ibu

Studi Mao dkk menunjukkan bahwa usia ibu berhubungan secara positif dengan kadar vitamin D serum total ($p < 0,001$). Rerata kadar vitamin D pada ibu usia ibu < 20 tahun paling kecil, yaitu 28,5 nmol/L (Mao *et al.*, 2023).

6. Pendidikan ayah dan ibu

Tidak ada hubungan signifikan antara vitamin D dalam serum ibu atau tali pusar bayi baru lahir dengan usia dan pendidikan ibu (Abbasian *et al.*, 2016; Pourarian *et al.*, 2024). Studi Meija menunjukkan bahwa orang tua dengan pendidikan tinggi lebih banyak memiliki kadar vitamin D yang lebih tinggi (> 45 ng/mL) dibandingkan dengan mereka yang tidak berpendidikan tinggi (Meija *et al.*, 2023).

7. Pendapatan keluarga

Tingkat pendapatan rumah tangga berperan penting dalam defisiensi vitamin D. Keluarga berpenghasilan rendah yang tidak dapat mengakses makanan yang difortifikasi dan suplemen makanan yang mengandung vitamin D lebih mungkin mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan keluarga dengan pendapatan yang baik. Keluarga berpenghasilan rendah memiliki akses yang lebih sedikit terhadap makanan kaya vitamin D seperti ikan berlemak, hati sapi, kuning telur, dan keju dibandingkan dengan anak-anak dari keluarga dengan pendapatan rata-rata atau baik (Agha *et al.*, 2016).

8. Jumlah anggota keluarga

Status gizi ibu hamil dalam keluarga dengan jumlah anggota keluarga ≤ 4 orang lebih baik daripada ≤ 6 orang. Di sisi lain ibu hamil perkotaan (68,57%) relatif ternutrisi dengan baik daripada ibu hamil pedesaan (61,54%) (Rahman *et al.*, 2013). Bertambahnya anggota keluarga sering kali mengakibatkan kurangnya perhatian orang tua terhadap kebutuhan makanan anak-anak atau kurangnya kesempatan untuk pengawasan ketat terhadap pertumbuhan dan status kesehatan gizi anak-anak. Orang tua berpendidikan rendah, percaya

bahwa makanan umum sudah cukup dan suplementasi vitamin D tidak diperlukan. Terdapat pula korelasi yang signifikan antara ukuran keluarga dan kadar vitamin D, karena keluarga yang lebih kecil biasanya memiliki tingkat pendidikan, pendapatan, kesehatan, dan tingkat ekonomi yang lebih baik daripada keluarga yang lebih besar. Namun tidak ditemukan korelasi signifikan antara kadar vitamin D dan jumlah anggota keluarga atau tingkat pendidikan orang tua (Agha *et al.*, 2016).

9. Penurunan sintesis endogen

Individu dengan penyakit hati kronis seperti sirosis dapat mengalami cacat 25-hidroksilasi, yang menyebabkan defisiensi vitamin D aktif. Cacat pada 1-alpha 25-hydroxylation dapat dilihat pada hiperparatiroidisme, gagal ginjal, dan defisiensi 1-alpha hydroxylase (Sizar *et al.*, 2023).

10. Peningkatan katabolisme hati

Obat-obatan seperti fenobarbital, karbamazepin, deksametason, nifedipin, spironolakton, klotrimazol, dan rifampisin menginduksi enzim p450 hati, yang mengaktifkan degradasi vitamin D (Sizar *et al.*, 2023).

11. Resistensi organ akhir

Resistensi organ akhir terhadap vitamin D dapat dilihat pada rakhitis yang resisten terhadap vitamin D secara herediter (Sizar *et al.*, 2023).

12. Faktor lainnya

Penelitian pada darah vena tali pusar dilaporkan bahwa sebanyak 94% bayi baru lahir mengalami defisiensi vitamin D (<20 ng/mL). Tiga sisanya mengalami insufisiensi vitamin D (21-29 ng/mL). Kadar vitamin D tali pusat yang jauh lebih tinggi ditemukan pada ibu primipara dan ibu dengan diabetes gestasional (Naik *et al.*, 2015). Preeklamsia berat ditemukan 5,4 kali lipat lebih banyak pada usia kehamilan 15 hingga 20 minggu yang memiliki kadar vitamin D <20 ng/mL (Say *et al.*, 2017). Kadar 25(OH)D yang rendah berkorelasi dengan peningkatan risiko untuk menunjukkan preeklamsia (PE), diabetes melitus gestasional (DMG), indikasi operasi caesar, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah (BBLR) dan kecil untuk usia kehamilan (SGA) (Mansur *et al.*, 2022).

2.3. Dampak defisiensi vitamin D

2.3.1 Dampak defisiensi vitamin D tali pusar

Vitamin D memiliki efek penting dan beragam pada kehamilan serta kesehatan ibu dan janin. Kekurangan vitamin D pada kehamilan dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada ibu dan janin. Kekurangan vitamin D meningkat di seluruh dunia. Setengah dari ibu mengalami defisiensi vitamin D yang parah (<20 ng/ml). Selama kehamilan, mengingat kebutuhan ibu akan lebih banyak kalsium dan vitamin D untuk menjaga homeostasis alami tubuh ibu dan fungsi plasenta, banyak peneliti menganggap kadar vitamin D lebih dari 30 ng/ml ideal selama kehamilan untuk perkembangan dan pertumbuhan janin dan kebutuhan ibu. Tingkat prevalensi 85,4% vitamin D serum ibu kurang dari 30 ng/ml (Pourarian *et al.*, 2024).

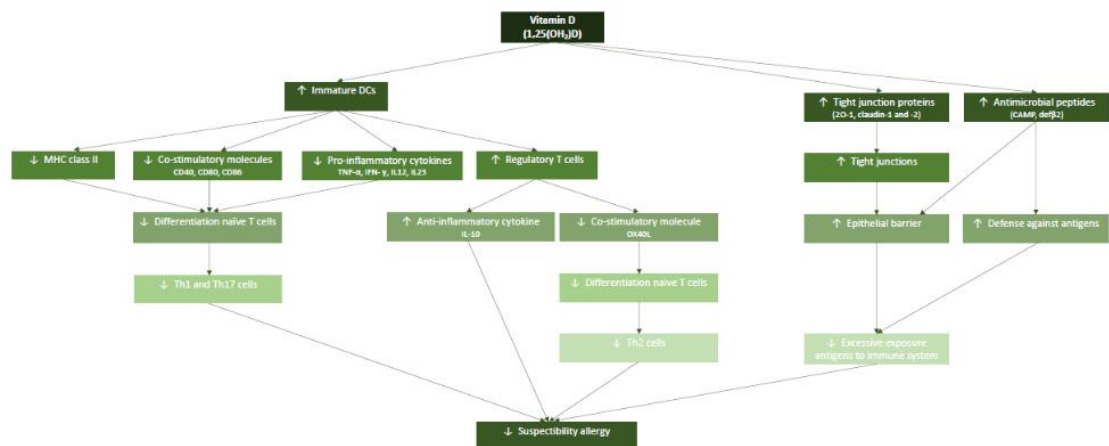
Pada penelitian (Pourarian *et al.*, 2024) menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan antara vitamin D ibu dan vitamin D tali pusar dengan tumbuhnya gigi susu pertama. Sebagian besar ibu melaporkan kekurangan vitamin D, dan kadar vitamin D ibu hamil berkorelasi langsung dengan vitamin D tali pusar (Pourarian *et al.*, 2024). Konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat yang lebih rendah saat lahir juga dikaitkan dengan hasil kesehatan mental yang lebih buruk (Sammallahti *et al.*, 2023).

2.3.2 Hubungan antara defisiensi vitamin D dengan alergi

Alergi merupakan suatu reaksi hipersensitivitas akibat induksi oleh imunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap alergen tertentu yang berikatan dengan sel mast atau sel basofil. Ketika antigen terikat, terjadi silang molekul IgE, sel mast manusia dirangsang untuk berdegranulasi dan melepaskan histamin, leukotrein, kinin, Plateletes Activating Factor (PAF), dan mediator lain dari hipersensitivitas, dimana histamin merupakan mediator utama berbagai macam alergi (Dougherty, Alsayouri and Sadowski., 2023).

Vitamin D memodulasi perkembangan dan aktivitas sistem imun dan status vitamin D yang rendah selama kehamilan dan di awal kehidupan mungkin dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk mengembangkan alergi selama masa kanak-kanak. Efek vitamin D selama gestasi dan awal kehidupan, pada kerentanan alergi pada bayi dijelaskan sebagai berikut. Bentuk bioaktif vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, menghambat pematangan dan menghasilkan sel dendritik yang belum matang yang

menyebabkan penurunan diferensiasi sel T naif menjadi sel T efektor. Meskipun demikian, perkembangan sel T regulator dan produksi interleukin-10 meningkat. Akibatnya, respons imun yang lebih tolerogenik berkembang terhadap antigen. Kedua, pengikatan 1,25(OH)₂D ke sel epitel menginduksi ekspresi protein tight junction yang menghasilkan peningkatan fungsi penghalang epitel. Ketiga, 1,25(OH)₂D meningkatkan ekspresi peptida anti-mikroba oleh sel epitel yang juga mendorong mekanisme pertahanan terhadap patogen, dengan mencegah penetrasi patogen yang invasif. Intervensi imun dengan suplementasi vitamin D dapat mengurangi beban penyakit akibat asma dan alergi. Status vitamin D yang cukup selama masa gestasi dan saat lahir dapat menurunkan kerentanan terhadap perkembangan alergi (Noriega and Savelkoul, 2021).



Gambar 5. Tampilan skematis efek spesifik vitamin D pada sistem imun neonatal yang relevan untuk menurunkan risiko timbulnya alergi terhadap alergen makanan asing

Sumber: (Noriega and Savelkoul, 2021)

Beberapa mekanisme telah diajukan yang bertujuan untuk mengklarifikasi peran yang dimainkan oleh VDD dalam patogenesis alergi makanan. VDD, pada waktu tertentu dalam kehidupan, dapat meningkatkan kerentanan terhadap kolonisasi oleh flora mikroba usus yang abnormal, yang berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas usus, yang menyebabkan paparan sistem imun yang tidak tepat dan berlebihan terhadap alergen makanan. Di sisi lain, VDD dapat menyebabkan ketidakseimbangan pada tingkat usus yang merusak toleransi imun, menghancurkan penghalang epitel normal, dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Sensitisasi alergen makanan juga dapat didorong oleh sensitisasi perkutan,

yang mungkin penting terutama pada anak-anak dengan VDD. Penurunan faktor antimikroba dan tight junction yang tidak efektif yang disebabkan oleh VDD dapat menentukan, di kulit, eksposisi anomali dan dengan demikian meningkatkan sistem imun, yang mendorong sensitisasi alergi eksim dan timbulnya alergi makanan, selain peningkatan penting dalam tingkat keparahan dermatitis atopik (Giannetti *et al.*, 2020). Kadar 25(OH)D3 neonatal yang lebih tinggi, yang mencerminkan kadar vitamin D ibu selama kehamilan, dapat mengurangi risiko eksim persisten dini (Zheng *et al.*, 2023).

Defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan risiko timbulnya alergi. Selain itu, 1,25(OH)₂D menghambat pematangan sel dendritik, meningkatkan sekresi IL-10 dalam sel APC dan sel Foxp3⁺ Treg, serta mengurangi aktivitas sel T. Ketika aktivitas antiinflamasi vitamin D tidak ada, respons intensif sistem imun terjadi terhadap paparan alergen dengan mengeluarkan sejumlah besar antibodi IgE dan IL-4 yang berasal dari Th2. Kerentanan untuk mengembangkan alergi setidaknya sebagian berasal dari dalam rahim karena manifestasi alergi sering terjadi dalam bulan-bulan pertama setelah lahir. Selain itu, respons imun pada usia neonatal berbeda antara bayi yang nantinya akan atau tidak akan mengembangkan penyakit alergi. Defisiensi vitamin D dalam rentang hidup perinatal diduga berhubungan secara kausal dengan modulasi kerentanan terhadap sensitisasi alergi dini dan perkembangan manifestasi klinis penyakit alergi selanjutnya. Selain modulasi respons fungsional sel imun, vitamin D juga berkontribusi terhadap stabilitas dan integritas penghalang epitel pada jaringan mukosa di saluran gastrointestinal dan pernapasan. Suplementasi vitamin D terbukti efektif dalam mengurangi efek samping penyakit inflamasi, termasuk alergi. Vitamin D mampu meningkatkan pertahanan imun antimikroba dan memperkuat regulasi imun dan dengan demikian memastikan toleransi perifer pada jaringan mukosa. Selain itu, vitamin D menghambat peradangan alergi dengan menghasilkan Treg. Secara kolektif, temuan ini memberikan kasus yang kuat bahwa bahkan pada awal kehidupan vitamin D memiliki kapasitas untuk meningkatkan kesehatan pernapasan dan pengendalian perkembangan asma dan juga menginduksi toleransi oral terhadap alergen makanan (Noriega and Savelkoul, 2021).

Pada penelitian lain menyatakan bahwa peningkatan 10 nmol/L dalam konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat standar yang dikaitkan dengan penurunan risiko eksim. Ada beberapa jalur biologis yang dapat menjelaskan efek menguntungkan vitamin D dalam mengurangi risiko eksim. Patogenesis eksim melibatkan disregulasi imun, fungsi penghalang epidermis yang berubah, dan pertahanan bakteri yang tidak memadai, dan vitamin D diketahui memiliki pengaruh regulasi pada semua ini. Dengan demikian, defisiensi vitamin D pada bayi baru melahirkan merupakan kandidat kuat untuk predisposisi eksim. Konsentrasi 25(OH)D darah tali pusat yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan risiko perkembangan alergi makanan yang dimediasi IgE pada masa bayi (Palmer *et al.*, 2015).

Vitamin D terutama memberikan efek imunoregulasi melalui VDR. Ekspresi VDR dalam sel imun seperti DC, makrofag, monosit, dan limfosit memberikan dasar bagi perannya dalam regulasi imun. Vitamin D menunjukkan dampak yang berbeda pada berbagai sel imun innate melalui berbagai rute. Vitamin D terutama memberikan efek immunosupresif pada sel limfoid bawaan manusia (ILC), menghambat kemampuan sel ILC2 yang diinduksi vitamin A untuk menghasilkan sitokin seperti IL-5 dan IL-13, dan ekspresi integrin $\alpha 4\beta 7$ yang diarahkan ke usus yang diinduksi oleh vitamin A. Vitamin D menghambat respons sel ILC3 terhadap IL-23 melalui reseptornya, sehingga menghambat produksi sitokin seperti IL-22, IL-17F, dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), sekaligus meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan jalur pensinyalan IL-1b, mengubah produksi faktor sel ILC3 menjadi produksi sitokin bawaan, seperti IL-6, IL-8, protein inflamasi makrofag 1a/b (MIF). Vitamin D terutama memberikan efek penghambatan pada eosinofil. 1,25 (OH) $_2$ D dapat meningkatkan ekspresi reseptor kemokin motif C-X-C 4 (CXCR4) pada reseptor tersebut, yang mendorong perpindahan eosinofil dari lokasi peradangan alergi ke jaringan non-inflamasi di luar pembuluh darah yang diinduksi oleh jaringan tersebut, dan dapat menghambat produksi mediator eosinofil, seperti protein dasar utama (MBP), peroksidase eosinofil (EPX), protein kationik eosinofil (ECP), dan neurotoksin turunan eosinofil (EDN). Pada sel mast, 1,25(OH) $_2$ D dapat meningkatkan jumlah VDR pada sel mast, menjaga stabilitas sel mast, dan

menghambat produksi mediator inflamasi dan vasodilatori yang dimediasi oleh IgE pada sel mast manusia Vitamin D meningkatkan pembentukan perangkat ekstraseluler neutrofil (NET), meningkatkan produksi IL-4, dan menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi IL-1b, IL-6, IL-8, dan IL-12 pada neutrofil. Selain itu, 1,25(OH)₂D dapat meningkatkan perkembangan makrofag, yang berperan penting dalam fagositosis dan pembersihan bakteri, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan ekspresi mRNA imunoglobulin reseptor komplemen (CRIg), protein, dan ekspresi permukaan sel. Kemampuan fagositosis makrofag yang diobati dengan 1,25(OH)₂D juga meningkat secara signifikan (Zhang, Xu and Zhu, 2024).

Vitamin D, melalui jalur VDR, menurunkan ekspresi IL-12, TNF- α , dan IL-1b pada makrofag M1, serta ekspresi molekul ko-stimulasi CD80 dan CD86 pada makrofag, sehingga mengurangi kemampuan makrofag untuk menstimulasi sel T. Secara bersamaan, vitamin D meningkatkan produksi IL-10 dan TGF- β pada makrofag M2, yang mendorong diferensiasi makrofag menuju fenotipe M2. Polarisasi ini mengurangi perkembangan penyakit alergi seperti AR dan AD. Untuk sel dendritik (DC), telah ditemukan bahwa 1,25(OH)₂D dapat menghambat ekspresi MHC kelas II dan molekul ko-stimulasi CD40, CD80, dan CD86 pada permukaan DC, sehingga mengurangi kemampuan penyajian antigen dan pengaktifan sel T. Vitamin D juga menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), dan interleukin-2 (IL-2) (yang memengaruhi diferensiasi sel Th menjadi sel Th1), dan IL-23 (yang memengaruhi diferensiasi sel Th menjadi sel Th17). Selain itu, vitamin D meningkatkan IL-10 (sitokin anti-inflamasi yang menghambat respons imun tipe Th2) dan IL-6, mengurangi produksi ligan kemokin C-C 17 (CCL17), dan menghambat diferensiasi, pematangan, dan kemampuan kemotaktik DC. Selain itu, vitamin D meningkatkan induksi transkripsi FOXP3 oleh DC untuk meningkatkan pembentukan Treg, sehingga meningkatkan toleransi imun dan mengurangi reaksi alergi (Zhang, Xu and Zhu, 2024).

Peran vitamin D dan sel imun adaptif dapat dijelaskan bahwa pengaruh vitamin D pada sel T bervariasi di berbagai subset, terutama menampilkan efek penghambatan pada subset sel T helper 1 (Th1) dan sel T helper 17 (Th17) dan efek stimulasi pada subset Th2 dan sel T regulator (Treg). 1,25(OH)₂D meredakan

respons inflamasi dengan menghambat diferensiasi sel Th1 dan produksi sitokin melalui jalur JAK/STAT, sekaligus mendorong ekspresi faktor sel Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). Vitamin D juga menurunkan kadar IL-12 dan IL-23, sitokin polarisasi Th1/Th17 yang diproduksi oleh DC, menghambat diferensiasi sel T CD4 + naif menjadi sel Th17 dan Th1, dan secara signifikan meningkatkan perkembangan sel T regulator CD25 + rendah (Treg) FoxP3 + CD127 dan sel T penghasil IL-10. Induksi ICOS + Treg (terutama penghasil IL-10), CD69 + FoxP3 + dan TIGIT + FoxP3 + Treg juga meningkat secara signifikan. Selain itu, 1,25(OH)₂D menghambat ekspresi IL-17A, IL-22, TNF- α , IFN- γ dan reseptor kemokin CCR6 dalam sel Th17, sehingga menghentikan sel Th17 bermigrasi ke jaringan yang meradang. Vitamin D juga dapat menginduksi diferensiasi Treg dengan meningkatkan ekspresi IL-10 dan FoxP3, sehingga menghambat respons imun pro-inflamasi. VDR juga terdapat dalam limfosit B manusia. 1,25(OH)₂D dapat menghambat pembentukan sel plasma dan sel B memori (53), menurunkan regulasi sinyal CD40, NF- κ B, mengurangi aktivasi sel B perifer manusia dan menginduksi apoptosisnya, serta menghambat produksi IgE. Secara bersamaan, 1,25(OH)₂D meningkatkan ekspresi IL-10 dalam sel B yang teraktivasi dengan merekrut VDR ke promotor IL-10, sehingga berpartisipasi dalam penghambatan aktivasi sel T. Melalui berbagai jalur untuk mengatur aktivitas berbagai subkelompok sel T dan sel B, menjaga keseimbangan imun, dan menekan respons inflamasi, vitamin D sangat penting untuk menjaga stabilitas sistem imun dan mencegah respons imun yang berlebihan (Zhang, Xu and Zhu, 2024).

2.4. Hubungan Jumlah Saudara Kandung dengan Kadar Vitamin D dan Alergi

Mekanisme hubungan antara jumlah saudara kandung dengan kadar vitamin D dapat diperantarai oleh jumlah anggota keluarga. Menurut Buhr dkk, terdapat hubungan positif antara jumlah saudara kandung dengan ukuran keluarga yang diharapkan. Semakin banyak saudara kandung dalam keluarga asal, semakin besar kemungkinan seseorang mengharapkan untuk memiliki lebih banyak anak. Temuan ini menunjukkan bahwa keluarga besar berpotensi mendorong individu untuk mengharapkan keluarga yang lebih besar pula, yang kemungkinan dipengaruhi oleh nilai dan norma yang diturunkan dari keluarga asal, bukan hanya status sosial

ekonomi. Meskipun demikian, pengaruh jumlah saudara kandung terhadap keinginan memiliki anak lebih sedikit ditemukan pada keluarga dengan dua anak, mengindikasikan adanya norma sosial dua anak yang kuat di beberapa budaya (Buhr, Lutz and Peter, 2018).

Dengan bertambahnya anak (saudara kandung) pada suatu keluarga, maka semakin besar pula ukuran keluarga sehingga menentukan besarnya kebutuhan keluarga tersebut. Semakin banyak anggota keluarga berarti semakin banyak sumber daya yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan keluarga (Puspa, Anwar and Khomsan, 2020). Jumlah anggota keluarga juga berkaitan dengan konsumsi keragaman makanan. Ibu hamil yang memiliki jumlah anggota keluarga ≤ 4 orang memiliki keragaman makanan yang tinggi dalam pola makan dibandingkan dengan mereka yang memiliki jumlah anggota keluarga >4 orang. Keluarga dengan jumlah anggota yang lebih sedikit akan memiliki peluang lebih tinggi untuk memiliki akses fisik dan finansial terhadap makanan yang cukup, aman, dan bergizi guna memenuhi kebutuhan makanan. Jumlah anggota keluarga yang besar memiliki dampak pada distribusi makanan dalam rumah tangga, yang mungkin memerlukan pembatasan jenis dan jumlah kelompok makanan (Mesfin *et al.*, 2024). Selain itu dilaporkan bahwa ibu hamil dengan jumlah anggota keluarga ≤ 4 orang mempunyai status gizi lebih baik daripada yang mempunyai jumlah anggota ≤ 6 orang (Rahman *et al.*, 2013). Konsumsi makanan yang beragam dinyatakan sebagai indikator status vitamin D (Wahlqvist, 2013).

Berbagai penelitian terkait dengan hubungan langsung antara jumlah saudara kandung dengan status vitamin D pada tali pusar belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan langsung antara jumlah anggota keluarga dengan status vitamin D pada anak dengan hasil bahwa tidak ditemukan korelasi signifikan antara jumlah anggota keluarga dengan tingkat vitamin D anak (Agha *et al.*, 2016). Pada penelitian lain melaporkan bahwa jumlah keluarga yang lebih besar dikaitkan dengan tingkat keparahan defisiensi vitamin D yang lebih tinggi pada laki-laki dan perempuan berusia 17-52 tahun namun dalam penelitian tersebut tidak menjelaskan alasan yang mungkin dari korelasi ini (Abu-Samak *et al.*, 2019). Pada penelitian (Hussaana, Zulaikhah dan Ratnawati, 2023)

melaporkan sebanyak 92,5% memiliki persentasi kadar vitamin D dibawah normal dengan mayoritas sampel memiliki keluarga lebih dari empat.

Studi Miyake et al. melaporkan hubungan yang signifikan antara jumlah saudara kandung, terutama saudara kandung yang lebih tua, dengan penurunan prevalensi rhinitis alergi di kalangan wanita hamil Jepang. Penelitian ini juga menemukan bahwa memiliki satu saudara kandung yang lebih tua secara signifikan mengurangi prevalensi rhinitis alergi (OR 0.71), tetapi tidak ada hubungan signifikan antara jumlah saudara kandung yang lebih muda dan alergi. Hal ini mendukung hipotesis bahwa paparan lebih banyak infeksi atau patogen melalui interaksi dengan saudara kandung yang lebih tua bisa mengubah respons imun anak, yang berkontribusi pada penurunan risiko alergi (Miyake, Tanaka and Arakawa, 2011).

Studi oleh Karmaus & Botezan melaporkan temuan yang lebih luas tentang jumlah saudara kandung mempengaruhi prevalensi berbagai gangguan alergi seperti eksim, asma, hay fever, dan sensitivitas alergi (dengan menggunakan tes kulit atau IgE). Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan jumlah saudara kandung (terutama saudara kandung yang lebih tua) terkait dengan penurunan risiko penyakit alergi. Secara spesifik, banyak studi menunjukkan bahwa memiliki lebih dari tiga saudara kandung secara konsisten mengurangi risiko berbagai penyakit alergi, meskipun ada beberapa perbedaan dalam temuan berdasarkan geografi dan desain studi (Karmaus, 2002).

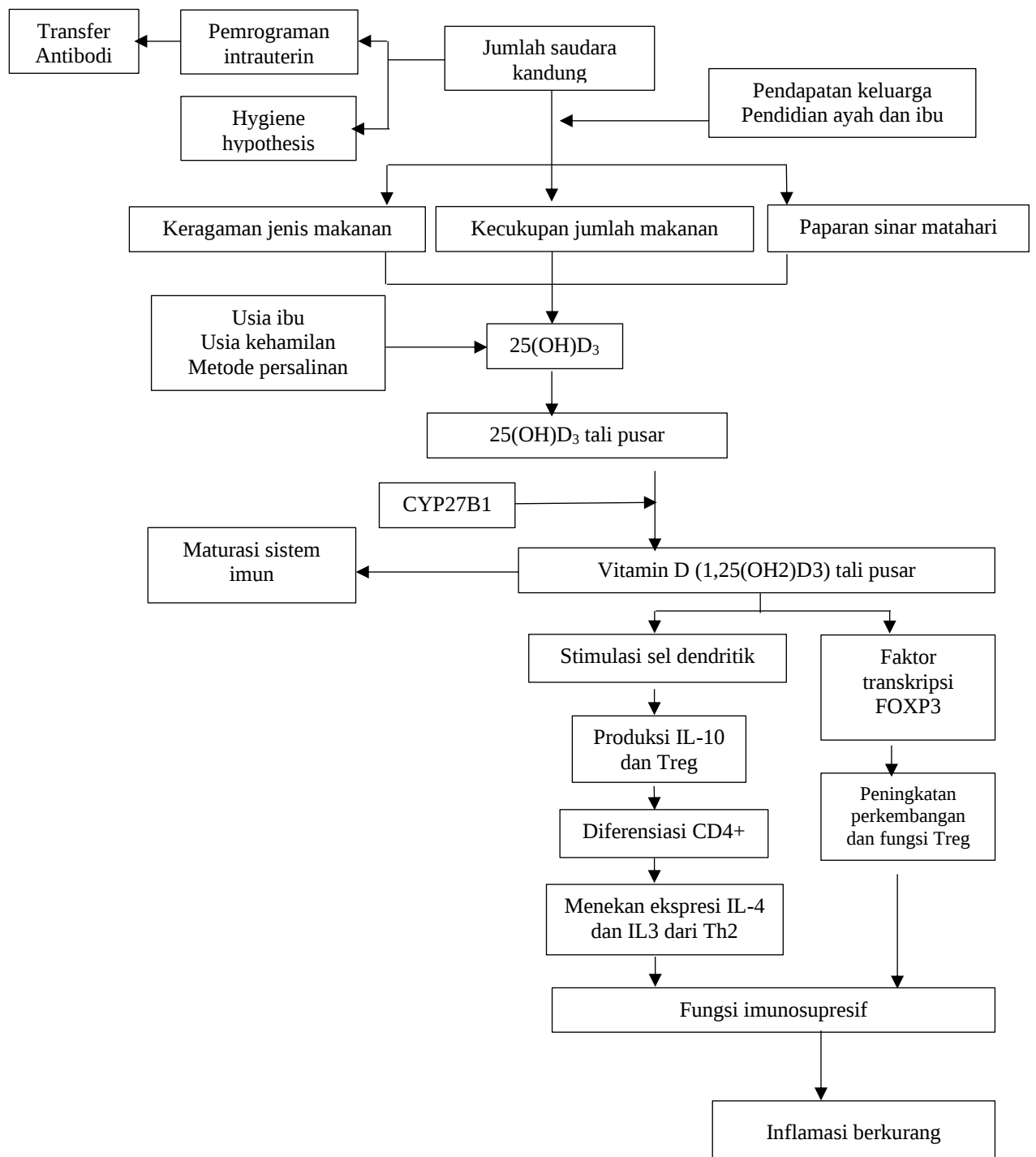
Konsisten dengan studi sebelumnya, Lisik dkk menunjukkan bahwa urutan kelahiran yang lebih tinggi (anak kedua atau lebih) lebih terkait dengan perlindungan terhadap alergi yang menunjukkan bahwa anak kedua atau lebih berisiko lebih rendah terhadap dermatitis atopik dan alergi makanan. Ini bisa disebabkan oleh paparan lebih awal terhadap patogen melalui saudara yang lebih tua, yang mempengaruhi perkembangan sistem imun (Lisik *et al.*, 2023).

Studi-studi di atas menunjukkan bahwa saudara kandung yang lebih tua memiliki pengaruh lebih besar dalam mengurangi risiko alergi dibandingkan saudara kandung yang lebih muda. Hal ini bisa disebabkan oleh faktor-faktor seperti paparan lebih awal terhadap infeksi atau mikroba yang menguatkan respon

imun tubuh. Dua hipotesis utama yang memengaruhi temuan ini adalah 1) *hygiene hypothesis* dan 2) pemrograman intrauterin (Grieger *et al.*, 2016).

Hipotesis Higiene mengusulkan bahwa paparan terhadap patogen lebih awal, misalnya melalui interaksi dengan saudara kandung yang lebih tua, membantu mengarahkan sistem kekebalan tubuh untuk berkembang secara seimbang, mengurangi risiko alergi seperti rhinitis alergi. Anak dengan lebih banyak saudara kandung, terutama yang lebih tua, memiliki risiko lebih rendah untuk terkena rhinitis alergi (Perkin and Strachan, 2022). Sementara itu, pemrograman intrauterin menjelaskan bahwa setiap kehamilan berturut-turut dapat mempengaruhi imunitas ibu, yang kemudian diwariskan kepada janin, berpotensi memengaruhi risiko alergi pada anak pertama. Pengaruh urutan kelahiran ini memperkuat argumen bahwa tidak hanya jumlah saudara kandung, tetapi juga posisi kelahiran, yang dapat memengaruhi kerentanannya terhadap alergi (Grieger *et al.*, 2016).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori pengaruh jumlah saudara terhadap kadar vitamin D

2.6. Kerangka Konsep

