

VITAMIN D PADA KEHAMILAN

Arif Sabta Aji

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

E-mail: sabtaaji@gmail.com

ABSTRAK

Defisiensi atau insufisiensi vitamin D termasuk masalah kesehatan masyarakat yang global. Status vitamin D dalam kehamilan mempunyai peran penting terhadap kesehatan ibu dan janin. Selain peran klasiknya dalam metabolisme tulang dan mineral dalam tubuh, vitamin D dan gen *Vitamin D Receptor* (VDR) juga mempunyai peran penting lain terkait sebagai penstimulasi proliferasi dan diferensiasi kurang lebih 200-300 gen. Hal tersebut banyak mempunyai peran dalam perkembangan janin, membuat vitamin D penting untuk diperhatikan saat kehamilan. Tujuan tinjauan pustaka ini untuk memaparkan lebih jauh bagaimana implikasi terkait vitamin D pada status kesehatan ibu hamil dan janinnya. Banyak penelitian terkait status 25(OH)D serum dihubungkan dengan *outcome* kehamilan seperti reeklampsia (PE), Gestasional Diabetes Mellitus (GDM), proses kelahiran *Caesar*, kesehatan tulang, kelahiran prematur, pertumbuhan janin terhambat, kecil masa kehamilan, dan berat badan lahir rendah (BBLR). Peningkatan kebutuhan vitamin D meningkat saat kehamilan dibanding biasanya. Oleh karena itu, direkomendasikan suplementasi vitamin D untuk ibu hamil yang defisiensi, yang dosis aman dan efektifnya mencapai 4000 IU/hari. Sumber utama vitamin D yang paling efektif adalah paparan sinar matahari UVB (90%) dan sumber makanan vitamin D (10%). Faktor penentu utama yang memengaruhi status vitamin D adalah gaya hidup, sikap, dan perilaku masyarakat terhadap paparan sinar matahari (pemakaian tabir surya, pemakaian baju, letak geografis, *sunscreens*) dan rendahnya asupan makanan yang mengandung vitamin D. Oleh karena itu, pada perempuan yang menjalani pelayanan antenatal pertama dianjurkan untuk diberi informasi terkait pentingnya peran vitamin D saat kehamilan untuk kesehatan ibu dan bayinya.

Kata kunci: vitamin D, kehamilan, ibu hamil, janin, 25-dihidroksi vitamin D

ABSTRACT

Vitamin D deficiency or insufficiency, including global public health problem. Vitamin D status in pregnancy plays an important role on maternal and fetal health. Beside the classical role in bone and mineral metabolism, vitamin D and vitamin D receptor gene (VDR) is the key stimulating the proliferation and differentiation approximately 200-300 genes, which many of them regulate fetal development, it makes vitamin D important in pregnancy. The aim of this review is to explain how vitamin D-related implications on maternal and fetal health. Many of the research concentration 25(OH)D serum levels is associated with pregnancy outcomes

such as preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, Caesar birth delivery, bone health, preterm birth, intra uterine growth retardation, small for gestational age, and low birth weight. Pregnant mothers need higher vitamin D than usual. Therefore, a recommendation of vitamin D supplementation is needed for pregnant mothers who are deficient, safe and effective dose is 4000 IU/day. The main source of vitamin D is most effective sun exposure UVB (90%) and food (10%). The main determining factors affecting vitamin D status were the lifestyle, sun exposure behavior (use of sunblock, clothes, latitude, sunscreens) and low food intake of vitamin D. Therefore, women who undergo first antenatal care recommended to be given information regarding the importance of the role of vitamin D during pregnancy for maternal and fetal health.

Keywords: vitamin D, pregnancy, maternal, fetal, 25-dihydroxy vitamin D

PENDAHULUAN

Masalah kurang vitamin D merupakan masalah gizi terbaru yang menjadi perhatian saat ini. Defisiensi atau insufisiensi vitamin D termasuk masalah kesehatan masyarakat yang global. Banyak masyarakat mengalami defisiensi atau insufisiensi tanpa menyadarinya. Berbagai studi di luar negeri baik di negara sub-tropis maupun tropis menunjukkan prevalensi kekurangan vitamin D cukup tinggi. Namun, masih belum banyak laporan tentang kasus vitamin D pada ibu hamil dan kelompok lain. Prevalensi defisiensi vitamin D sebagian besar ditemukan di negara yang memiliki empat musim. Di Inggris, defisiensi vitamin D tiga kali lebih banyak saat musim dingin dan semi dibanding dengan musim panas dan gugur (Yu *et al.*, 2009). Di benua Asia, defisiensi vitamin D lebih umum ditemukan di Asia Selatan dan Asia Tenggara. Prevalensi kekurangan vitamin D adalah sekitar 70% atau lebih tinggi di Asia Selatan dan bervariasi 6-70% di Asia Tenggara

yang rata-rata pada seluruh kelompok umur meliputi balita, anak sekolah, ibu hamil, dan pria dewasa (Nimitphong dan Holick, 2013).

Angka defisiensi vitamin D tertinggi pada kulit yang gelap, daerah yang minim terpapar sinar, dan ibu hamil. Kejadian defisiensi vitamin D dihubungkan dengan kejadian rickets pada bayi (Nawson dan Margerison, 2002; Diamond *et al.*, 2005). Vitamin D mempunyai peran penting dalam metabolisme tulang, mineral, dan fungsi otot (Holick, 2007). Pada ibu hamil, status vitamin D ibu berhubungan dengan kualitas *outcome* kehamilan. Manifestasi efek dari status vitamin D yang kurang akan memengaruhi perkembangan janin dan kesehatan ibu mulai dari pra-konsepsi (*polycystic ovarian syndrome* (POCS), *in vitro fertilization* (IVF) success), ibu hamil (pre-eklampsia, *gestasional diabetes mellitus* (GDM), kesehatan tulang, *bacterial vaginosis*), janin (perkembangan tulang), proses kelahiran, dan *birth size* (Lewis *et al.*, 2010). Bayi dilahirkan dari ibu yang mengalami defisiensi vitamin

D akan mengalami defisiensi vitamin D (*Maternity Executive Committee, 2009*).

Defisiensi vitamin D saat kehamilan merupakan salah satu masalah serius karena ibu hamil adalah salah satu kelompok umur yang berisiko tinggi. Dengan kondisi seperti ini dikhawatirkan akan berhubungan dengan status kesehatan ibu dan bayi. Sering ditemukan ibu hamil dengan status defisiensi atau insufisiensi vitamin D. Untuk mengetahui status vitamin D seseorang dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D serum dalam darah. Definisi dari defisiensi vitamin D, insufisiensi, dan sufisiensi (25(OH)D <50, 51-74, dan >75 nmol/L, berturut-turut) (*Institute of Medicine (US) Committee, 2011*). Penelitian di Melbourne, Australia menunjukkan bahwa perempuan dewasa yang diperiksa kadar 25(OH)D serumnya sebesar 30% mengalami defisiensi vitamin D. Oleh karena itu, pada perempuan yang menjalani pelayanan antenatal pertama dianjurkan untuk diberi informasi terkait pentingnya peran vitamin D saat kehamilan untuk kesehatan ibu dan bayinya, meyakinkan bahwa ibu mempunyai cadangan vitamin D yang adekuat selama kehamilan sampai laktasi. Pada awal kehamilan ibu hamil dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan status vitamin D dan direkomendasikan untuk suplementasi jika defisiensi vitamin D (*Maternity Executive Committee, 2009*).

Periode kehamilan termasuk dalam masa 1000 hari pertama kehidupan (1000 HPK). Seribu hari pertama kehidupan

(1000 HPK) merupakan masa yang sangat penting terutama untuk perkembangan fisik dan mental manusia. Kerusakan jaringan yang terjadi pada masa ini biasanya bersifat *irreversible* sehingga dibutuhkan asupan gizi yang optimal (Pérez-Escamilla, 2011). Seribu HPK di tingkat global disebut dengan *Scaling Up Nutrition (SUN) movement*. Di Indonesia, program ini disebut Gerakan 1000 HPK. Salah satu tujuannya adalah untuk meningkatkan kualitas *outcome* kehamilan dengan menurunkan anak yang lahir berat badan rendah sebesar 30%. Selain itu, juga sebagai upaya untuk mencegah perkembangan penyakit degeneratif di kemudian hari dan mengurangi faktor risiko yang dapat memengaruhi kualitas dan fungsi perkembangan janin (Kemenkes RI, 2013).

Berdasarkan gambaran besaran pengaruh peran dari zat gizi mikro vitamin D terhadap kehamilan, maka dilakukanlah *literature review* ini untuk memaparkan lebih jauh bagaimana implikasi terkait vitamin D pada status kesehatan ibu hamil dan janinnya. Pada bagian awal, kita akan fokus pada zat gizi mikro vitamin D dan akan mendiskusikan apa yang kita tahu dan apa yang kita tidak tahu dalam konteks ibu hamil dan perkembangan janinnya. Mulai dari sumber vitamin D, metabolisme vitamin D, hubungan status vitamin D dan paparan sinar matahari, komplikasi maternal dan janin, defisiensi vitamin D, perubahan gaya hidup, suplementasi dan perlakuan vitamin D selama kehamilan.

PEMBAHASAN

Apa Itu Vitamin D?

Vitamin D adalah sebuah vitamin yang larut lemak yang dibuat di dalam kulit saat kulit terpapar sinar matahari. Hal ini juga dapat ditemukan secara alami dalam beberapa makanan dan tambahan sebagai suplemen untuk makanan lainnya. Vitamin D tidak aktif sampai telah dimetabolisme dalam tubuh. Vitamin D harus menjalani dua kali proses yang disebut hidroksilasi, satu di hati dan satu di ginjal. Bentuk aktif vitamin D dalam tubuh adalah 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)₂D), yang juga disebut kalsitriol (Kroner, 2011).

Beberapa literatur menyebutkan bahwa vitamin D tidak tergolong "vitamin" karena sumber utama vitamin D adalah apa yang kita sintesis sendiri di dalam kulit dan kurang dari 10% yang berasal dari sumber makanan. Vitamin D mempunyai dua bentuk, yaitu vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan vitamin D₃ (kolekalsiferol). Tidak hanya manusia, tanaman juga dapat membentuk dan mengaktifkan vitamin D. Tanaman dapat membentuk kedua bentuk vitamin D. Bentuk utama yang dibuat oleh tanaman adalah vitamin D₂ mengikuti paparan sinar UVB dari provitamin D₂ ergosterol (Björn dan Wang 2000; Bruns dan Bruns 1983), sedangkan manusia bisa memetabolisme dengan baik vitamin D₂ dan D₃. Namun, tetap hanya dapat mensintesis *de novo* vitamin D₃.

Metabolisme Vitamin D Secara Umum

Target utama jaringan vitamin D adalah tulang dan usus. Di dalam usus, vitamin D memediasi transpor trans seluler kalsium dan fosfat dan di dalam tulang memediasi penyerapan tulang. Kedua proses tersebut terlibat dalam menjaga konsentrasi kalsium dan fosfat dalam darah (Bruns dan Bruns, 1983).

Selama paparan sinar matahari, 7-dehidrokolesterol di kulit dikonversikan menjadi previtamin D, 7-dehidrokolesterol yang terdapat pada seluruh permukaan kulit manusia. Mendekati 65% jumlah 7-dehidrokolesterol ditemukan di epidermis dan lebih besar lagi lebih dari 95% previtamin D₃ diproduksi di dalam epidermis yang sehat dan karena itu tidak dapat dihapus dari kulit ketika dicuci. Produksi vitamin D₃ di kulit dipengaruhi oleh pigmentasi kulit, penggunaan tabir surya, waktu hari, musim, ketinggian, lintang, dan polusi udara.

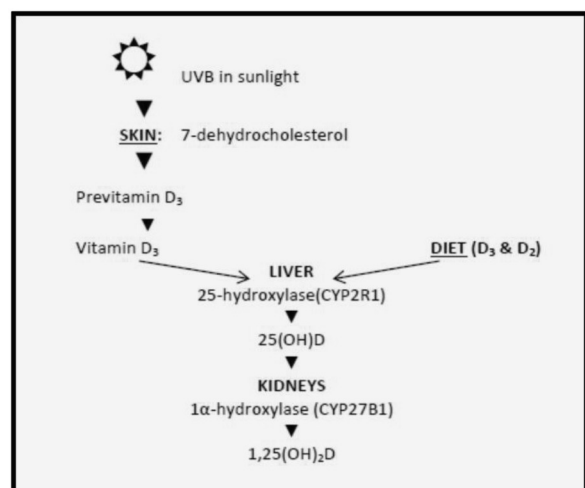
Vitamin D₂ dan vitamin D₃ dihidrolasi oleh enzim 25-hidroksilase di hati untuk produksi sirkulasi utama metabolisme vitamin D, 25(OH)D, yang digunakan untuk menentukan status vitamin D manusia. Metabolisme ini berjalan dengan hidroksilasi oleh 25(OH)D-1 α -hydroxylase (CYP27B1) di dalam ginjal untuk membentuk hormon sekosteroid 1- α ,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]₂D). 25(OH)D berikatan dengan *Vitamin D Binding Protein* (DBP) disaring di dalam ginjal dan di serap kembali pada tubulus proksimal ginjal oleh reseptor megalin kubilin. 1 α -hydroxylasi ginjal erat diatur,

yang ditingkatkan oleh hormon paratiroid (PTH), hipokalsemia, dan hipofosfatemia dan dihambat oleh hiperfosfatemia, faktor pertumbuhan fibroblast-23, dan 1,25(OH) D sendiri (Gambar 1) (Merewood *et al.*, 2009).

Vitamin D dalam keadaan aktif, 1,25(OH)D, memainkan peran yang penting dalam fungsi biologis tubuh terkait pengaturan transkripsi gen melalui nukleat reseptor vitamin D (Merewood *et al.*, 2009). Kalsitriol berikatan dengan nukleat *Vitamin D Receptor* (VDR), yang berikatan dengan *Retinoic Acid X Receptor* (RXR) dari kompleks heterodimerik yang berikatan dengan sekuens nukleotida spesifik di DNA yang disebut sebagai respons elemen vitamin D. Kurang lebih berkisar 200-300 gen yang dipengaruhi respons elemen vitamin D, kemungkinan oleh epigenetik, untuk mengontrol banyak gen di seluruh genome (Hosseinezhad dan Holick 2012). Penelitian terakhir tentang status vitamin D₃ dan suplementasi vitamin D menunjukkan bahwa peningkatan status vitamin D akan signifikan berpengaruh terhadap ekspresi gen yang mempunyai berbagai fungsi biologis lebih dari 80 jalur dikaitkan dengan kanker, gangguan autoimun, dan penyakit kardiovaskular, yang telah dikaitkan dengan kekurangan vitamin D (Hosseinezhad, Spira, dan Holick 2013).

Bentuk aktif vitamin D, kalsitriol, mempunyai efek terhadap sistem endokrin tubuh, yaitu: (1) meningkatkan penyerapan kalsium di usus, (2)

meningkatkan penyerapan kembali kalsium di urin, dan (3) mengatur hormon paratiroid (PTH) pada umpan balik negatif yang memungkinkan kalsium untuk diserap di saluran cerna, di urin, dan dimetabolisme dari tulang untuk mempertahankan homeostasis kalsium dalam tubuh. Hal ini penting karena kalsium bersifat esensial dalam tubuh untuk jaringan dan organ, terutama jantung, otot rangka, dan otak. Tubuh akan mengambil kebutuhan kalsium dari tulang kerangka jika kekurangan. Kebutuhan vitamin D adekuat untuk memberikan cukup substrat 25(OH) D serum dalam tubuh, yang pada akhirnya akan diubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)D yang memiliki waktu hidup selama 8 jam. Vitamin D yang masuk dalam sirkulasi cepat dikonversi ke 25(OH)D dan kemudian 1,25(OH) D untuk mempertahankan homeostasis kalsium (Carol, Sarah, dan Adekunle, 2012).



Sumber: Carol, Sarah, dan Adekunle (2012)

Gambar 1. Jalur metabolisme vitamin D

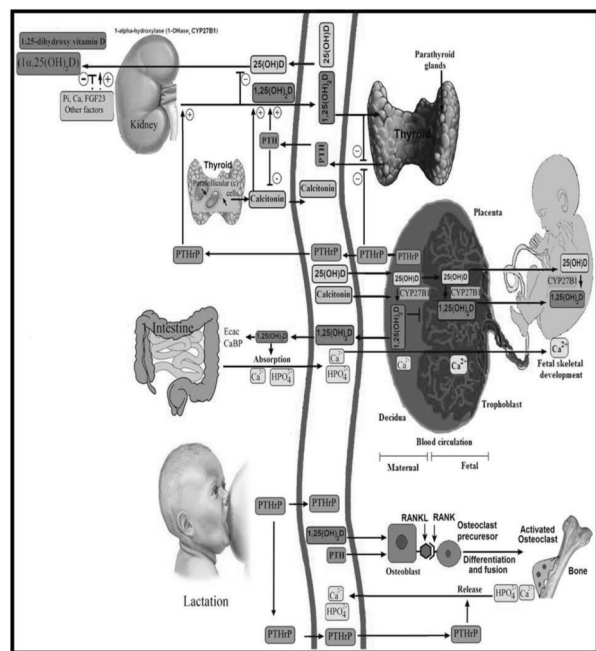
Metabolisme Vitamin D Selama Hamil

Metabolisme vitamin D selama kehamilan dan laktasi mengalami peningkatan. Plasenta dalam tubuh ibu terbentuk pada minggu keempat kehamilan (Hossein-nezhad dan Holick, 2012). Pada fase inilah, 25(OH)D serum ibu ditransfer melalui plasenta, dan konsentrasi 25(OH)D serum di plasenta berkorelasi dengan konsentrasi 25(OH)D serum ibu (Shin *et al.*, 2010). Namun, tidak dengan kalsitriol 1,25(OH)D yang tidak langsung melewati plasenta. Ginjal pada janin dan plasenta memberikan sirkulasi janin dengan 1,25(OH)D oleh ekspresi CYP27B1 (Gambar 2) (Adams dan Hewison, 2012).

Kadar *Vitamin D Binding Protein* (DBP) serum meningkat dari 46%-103% selama kehamilan, hal ini menunjukkan bahwa DBP mempunyai peran secara langsung terhadap metabolisme dan fungsi vitamin D selama kehamilan. Produksi vitamin D₂ dan D₃ pada tikus hamil telah menunjukkan bahwa kedua kadar 25(OH)D serum pada tikus dan kultur sel vitamin D₂ dan D₃ di plasenta memiliki kalsitriol lebih banyak dalam janin dibanding dengan ibu (Bruns dan Bruns, 1983). Hal ini dapat diartikan bahwa tingkat transpor dua metabolisme berbeda dengan sebelumnya, atau bergantung sistem endokrin yang mengontrol metabolisme vitamin D pada janin dan ibu.

Rendahnya konsentrasi 1,25(OH)D janin memperlihatkan rendahnya kadar PTH dan meningkatnya konsentrasi fosfat

(Bruns dan Bruns, 1983). Total konsentrasi 1,25(OH)D serum lebih banyak dua sampai tiga kali lipat pada sirkulasi maternal mulai dari awal semester (TMI), tetapi hasil penelitian yang lain menunjukkan bahwa konsentrasi meningkat selama trimester III (TMIII). Peningkatan ini karena sintesis oleh 1 α -hidroksilase (c).



Sumber: Hossein-nezhad dan Holick (2013)

Gambar 2. Jalur metabolisme vitamin D selama kehamilan

Status Vitamin D dan Paparan Sinar Matahari

Defisiensi asupan makanan sumber vitamin D dan rendahnya paparan sinar matahari (UVB) dihubungkan dengan rendahnya kadar 25(OH)D serum. Penelitian terakhir di Indonesia yang mengukur hubungan asupan vitamin D terhadap kadar 25(OH)D serum pada ibu hamil trimester III menunjukkan

bahwa 44% ibu hamil defisiensi asupan vitamin D (Sukma dkk., 2014). Variasi paparan sinar matahari adalah penentu utama pada musim dan variasi geografis pada konsentrasi 25(OH)D serum. Ketika paparan sinar matahari dan asupan makanan sumber vitamin D cukup sesuai kebutuhan, kadar 25(OH)D serum pada ibu hamil dan ibu tidak hamil sama saja. Namun, pada penelitian lain menyebutkan bahwa ketika hamil, konsentrasi DBP meningkat dua kali daripada ibu tidak hamil sehingga menyebabkan perubahan konsentrasi 25(OH)D serum saat kehamilan. Seperti yang diharapkan bahwa ketika asupan makanan sumber vitamin D atau paparan sinar matahari dibatasi selama kehamilan, maka kadar 25(OH)D serum akan lebih rendah (Gray, 1984).

Kadar 25(OH)D serum merupakan parameter untuk pengukuran status vitamin D dengan mengambil sampel dalam darah. Kriteria yang digunakan untuk mengkategorikan status vitamin D adalah sebagai berikut: *severe deficiency* (<10 ng/ml / 25 nmol/L); *deficiency* (<20 ng/ml / 50 nmol/L); *insuficiency* (21-29 ng/ml / 51-74 nmol/L); *suficiency* (\geq 30 ng/ml/75 nmol/L) (*Institute of Medicine (US) Committee*, 2011).

Negara Indonesia yang berada di kawasan Asia Tenggara memiliki dua musim yaitu, musim kemarau dan musim penghujan. Indonesia merupakan negara tropis dan dilewati oleh garis khatulistiwa. Secara geografis tidak kurang paparan sinar matahari

yang diperoleh di negara ini, kecuali masyarakat yang tinggal di pegunungan atau dataran tinggi atau tempat yang tidak cukup paparan sinar matahari. Namun, hal menarik dijumpai ketika Keumalasari (2013) melakukan penelitian tentang status 25(OH)D serum pada perempuan dewasa di Medan, Indonesia. Hasil rerata kadar 25(OH)D serum $18,8 \pm 7,0$ ng/mL, 148 subjek termasuk kategori defisiensi dan insufisiensi dan 8 subjek termasuk kategori cukup. Total hampir 94,9% defisiensi-insufisiensi vitamin D dan hanya 5,1% yang sufisiensi.

Selain itu, studi tentang pengaruh paparan sinar matahari dan status vitamin D di Asia Tenggara menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D sering terjadi di daerah Asia Selatan dan Asia Tenggara, memengaruhi seluruh kelompok umur. Lintang negara serta sikap dan perilaku terhadap paparan sinar matahari adalah penentu utama status vitamin D dalam suatu populasi yang mempunyai ketersediaan sinar matahari yang melimpah (Nimitphong dan Holick, 2013). Banyak faktor risiko yang ditemukan terhadap pengaruh status vitamin D seseorang, yaitu perubahan gaya hidup manusia terkait kebiasaan melindungi diri dari sinar matahari, seperti pelindung sinar matahari pada kaca, menutupi hampir seluruh tubuhnya dengan pakaian, meningkatnya pigmentasi kulit, *aging*, dan letak geografis tempat tinggal orang tersebut (Holick, 2004; Matsuoka *et al.*, 1987).

Dianjurkan untuk tetap meluangkan waktu setiap hari agar mendapat paparan sinar matahari yang cukup. Paparan sinar matahari membantu tubuh manusia untuk memproduksi vitamin D dengan jumlah yang diperlukan. Namun, jika kita terlalu lama terpapar sinar matahari akan meningkatkan risiko kanker kulit. Oleh karena itu, direkomendasikan selama 15-20 menit setiap hari terpapar sinar matahari dengan 40% permukaan kulit yang terkena.

Penggunaan tabir surya, kaca jendela di rumah atau mobil dan pakaian, semua memengaruhi penerimaan paparan sinar matahari ke kulit bahkan waktu di musim panas. Orang-orang yang bekerja di dalam ruangan, memakai pakaian yang hampir menutupi semua bagian anggota tubuh, secara rutin menggunakan tabir surya, jenis kulit yang gelap, gemuk, umur, atau secara sadar menghindari matahari, berisiko kekurangan vitamin D (Naeem, 2010).

Komplikasi Maternal dan Fetal

Status 25(OH)D serum memiliki pengaruh terhadap *outcome* kesehatan ibu hamil dan janin. Konsentrasi 25(OH)D serum mengalami fluktuatif selama kehamilan dan konsentrasi 1,25(OH)D hampir meningkat dua kali dari trimester I sampai kelahiran karena peningkatan DBP dalam masa kehamilan (Kovacs, 2008). Oleh karena itu, jika ibu hamil tidak cukup status 25(OH)D serum dalam tubuh dihubungkan dengan komplikasi maternal dan fetal. Berikut adalah efek-efek yang dihasilkan pengaruh status vitamin D terhadap *outcome* kehamilan.

Maternal

1. Gestasional Diabetes Mellitus

Diabetes saat hamil memengaruhi 3-8% dari semua kehamilan tergantung pada populasi penelitiannya. Setiap 5 ng/mL (12,25 nmol/L) penurunan konsentrasi plasma 25(OH)D dihubungkan dengan peningkatan 29% rasio *Gestasional Diabetes Mellitus* (GDM) pada studi kasus kontrol (Lewis *et al.*, 2010).

Polimorfisme vitamin D telah dihubungkan dengan mekanisme metabolik insulin dan toleransi glukosa (Hirai *et al.*, 2000). Kontribusi polimorfisme genetik CYP27B1 memungkinkan untuk memodulasi konsentrasi 25(OH)D serum pada pasien GDM pada penelitian Ramos-Lopez *et al.* (2008). Pada penelitian kasus kontrol tentang kadar 25(OH)D < 50 nmol/L pada usia kehamilan 16 minggu sebelum permulaan GDM terbukti berhubungan 2,7 kali lipat peningkatan risiko kejadian GDM (Maghbooli *et al.*, 2008). Namun, pada penelitian lainnya ditemukan tidak ada hubungan setelah dilakukan observasi penelitian yang lebih luas di selatan India. Penelitian lainnya terkait prevalensi defisiensi vitamin D berat < 37,5 nmol/L pada ibu hamil trimester II lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normoglikemik (Soheilykhah *et al.*, 2010).

2. Preeklampsia

Gangguan hipertensi selama kehamilan dan khususnya preeklampsia (PE) adalah masalah kesehatan reproduksi yang paling banyak diteliti

dalam hubungannya dengan status vitamin D ibu hamil. Sindrom PE adalah kejadian hipertensi dan proteinuria setelah kehamilan 20 minggu dan dengan prevalensi 3-5% seluruh kehamilan di dunia menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan fetal.

Padastudikasuskontrol,kadar25(OH)D serum < 37,5 nmol/L selama awal kehamilan (0-22 minggu) dihubungkan dengan peningkatan lima kali lipat rasio kejadian preeklampsia dan risiko tersebut meningkat dua kali lipat pada penurunan 50 nmol/L kadar 25(OH)D serum saat kehamilan (Bodnar *et al.*, 2010). Bodnar *et al.* (2010) menunjukkan bahwa defisiensi 25(OH)D serum merupakan manifestasi faktor risiko kejadian PE. Penelitian Ayudia (2014) tentang hubungan kadar 1,25(OH)D dengan tekanan darah ibu hamil trimester III menunjukkan bahwa rata-rata kadar 1,25(OH)D serum pada ibu hamil hipertensi adalah $17,36 \pm 7,91$ pg/ml dan $36,85 \pm 21,58$ pg/ml pada ibu hamil normotensi. Status rendahnya 1,25(OH)D serum berhubungan signifikan terhadap tekanan darah ibu hamil trimester III.

3. Proses Kelahiran

Ibu hamil dengan kadar 25(OH)D < 37,5 nmol/L hampir 4 kali lipat lebih sering mengalami operasi *Caesar* saat proses kelahiran bayi dibanding ibu dengan kadar 25(OH)D serum > 37,5 nmol/L, setelah penyesuaian ras, umur, tingkat pendidikan, status asuransi, dan penggunaan alkohol (Lewis *et al.*, 2010).

Penelitian School and Chen (2012) terkait hubungan defisiensi vitamin

D terhadap risiko persalinan *Caesar* pada 1153 subjek. Risiko persalinan *Caesar* meningkat signifikan dengan defisiensi vitamin D ibu hamil. Rasio peningkatannya sampai dua kali lipat dibandingkan dengan ibu hamil yang sufisien vitamin D. Temuan ini didukung dengan penelitian Merewood *et al.* (2009) terkait hubungan defisiensi vitamin D dan proses persalinan *Caesar*. Sebesar 28% ibu hamil dengan status 25(OH)D < 37,5 nmol/L telah melakukan persalinan *Caesar*, dibandingkan dengan 14% ibu hamil dengan status 25(OH)D \geq 37,5 nmol/L (P=0,012).

4. Kesehatan Tulang Ibu Hamil

Secara keseluruhan kehilangan massa tulang di antara 2-5% terjadi selama kehamilan, peningkatan kebutuhan terhadap vitamin D dan kalsium sangat direkomendasikan kepada ibu hamil (Lewis *et al.*, 2010).

Fetal

1. Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Kadar 25(OH)D serum memengaruhi terhadap *birth size*, yaitu berat badan lahir bayi rendah. Bayi yang memiliki berat badan lahir < 2.500 g disebut dengan BBLR. Keadaan ini dapat dihasilkan dari kelahiran bayi yang prematur, *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR), dan kombinasi keduanya (Goldenberg dan Culhane, 2007). BBLR merupakan faktor kedua menyumbang 40-80% kematian bayi, 98% terjadi di negara berkembang (Bhutta *et al.*, 2005). Bayi

BBLR ini mempunyai hubungan yang kuat dengan morbiditas perinatal dan meningkatkan risiko kecacatan jangka panjang (Goldenberg dan Culhane, 2007).

Mannion *et al.* (2006) membandingkan parameter perkembangan pada bayi baru lahir dengan asupan susu ibu hamil dan vitamin D selama kehamilan, menemukan sebuah hubungan di antara asupan vitamin D selama kehamilan dan berat lahir. Mereka yang mendapatkan tambahan 40 IU asupan vitamin D, memiliki hubungan kenaikan 11 g berat bayi lahir.

2. *Small Gestational Age (SGA)*

Bayi yang lahir dengan berat badan di bawah persentil 10th terhadap usia kehamilannya diklasifikasikan sebagai *small for gestational age*. Penelitian menunjukkan bahwa, meskipun bayi lahir pada waktunya tetapi akan terjadi peningkatan risiko mortalitas bayi saat lahir (Cunningham *et al.*, 2005).

Burris *et al.* (2012) meneliti tentang hubungan antara konsentrasi 25(OH)D pada ibu hamil trimester II dan SGA pada ibu hamil ras kulit putih (n=1067) dan ibu hamil ras kulit hitam (n=236). Rata-rata konsentrasi 25(OH)D serum lebih rendah pada subjek ibu hamil ras kulit hitam (46 ± 22 nmol/L) dibandingkan dengan ras kulit putih (62 ± 20 nmol/L). Rata-rata konsentrasi 25(OH)D serum plasenta bayi lebih rendah pada ibu hamil ras kulit hitam (31 ± 16 nmol/L) dibandingkan ibu hamil ras kulit putih (51 ± 18 nmol/L). Maternal plasma 25(OH)D serum <25

vs >25 nmol/L dihubungkan dengan peningkatan risiko kelahiran SGA (OR, 3,17; 95% CI; 1,16-8,63) dan plasenta bayi (OR, 4,65; 95% CI; 1,61-13,36).

3. **Kelahiran Prematur**

Kelahiran prematur adalah kelahiran yang terjadi dengan umur kandungan belum sampai 37 minggu. Kejadian kelahiran prematur merupakan faktor risiko utama bayi BBLR, merupakan penyebab kematian bayi dengan kelainan kongenital (Scholl dan Johnson, 2000). Biaya perawatan terhadap bayi prematur cukup tinggi setelah *post-partum hospitalization* (Petrou, 2003).

Vitamin D memungkinkan untuk mengurangi risiko kelahiran prematur dengan membantu menjaga keseimbangan miometrial. Kontraktilitas miometrium tergantung pada sel otot yang melepaskan kalsium dan proses ini diatur oleh vitamin D. Penelitian kohort prospektif di Kanada terhadap 221 ibu hamil Kanada tidak menunjukkan hubungan antara defisiensi 25(OH)D serum atau insufisiensi dengan kelahiran prematur. Penelitian lainnya terkait studi observasional pada 14 kasus 25(OH)D serum < 28 nmol/L pada 28–32 minggu kehamilan berhubungan dengan 0,7 kali kehamilan pendek pada semua sampel kaukasia tetapi tidak pada usia kehamilan 11 minggu (Morley *et al.*, 2006). Hal ini didukung juga oleh penelitian Manzon *et al.* (2014) tentang polimorfisme FokI terhadap kejadian kelahiran prematur yang terbukti berhubungan ($p=0,01$) dari

sampel darah ibu dan plasenta dengan odds ratio 3,317 (95% CI; 1,143; 9,627) terhadap kelahiran prematur.

4. Intra Uterine Growth Restriction (IUGR)

IUGR atau Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) membawa peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas perinatal dan bayi pada jangka pendek, serta gangguan perkembangan anak (gangguan syaraf, disabilitas kemampuan berpikir, gangguan psikis anak, retardasi mental) pada jangka panjang (Rao *et al.*, 2001). Diperkirakan bahwa beberapa masalah utama kesehatan akan terjadi saat dewasa nanti seperti penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, DM tipe 2, dan khususnya ketika dikombinasikan dengan peningkatan berat badan dan perkembangan secara cepat pada saat anak-anak atau dewasa (Barker, 2006).

Peneliti berspekulasi bahwa ras kulit hitam memungkinkan mempunyai adaptasi skeletal dan ginjal terhadap vitamin D defisiensi yang menerangkan hubungan antara vitamin D dan kesehatan tulang (M Kady, 2004). *Outcome* kehamilan memungkinkan dipengaruhi oleh paparan defisiensi vitamin D yang memberikan kontribusi terhadap meningkatnya risiko IUGR pada bayi keturunan ras kulit hitam dengan ras kulit putih (Goldenberg dan Cliver, 1997).

Keadaan defisiensi vitamin D pada kehamilan juga dihubungkan dengan insufisiensi plasenta, termasuk Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)

(Nguyen *et al.*, 2015). Plasenta memainkan peran penting terhadap metabolisme vitamin D selama kehamilan dan perkembangan plasenta normal sangat penting untuk kehamilan yang sukses. Sel sitotrofoblas adalah sel utama dalam plasenta yang memainkan peran penting selama kehamilan. Dalam plasenta, *Villous Cytotrophoblast* (VCTs) pencetus pembentukan *Syncytiotrophoblast* (ST), yang bertanggung jawab terhadap interaksi sirkulasi antara janin dan ibu (Handwerger, 2010). Pada ST inilah tempat VDR sehingga VDR penting dalam fungsi plasenta dan jika terjadi kelainan dalam ekspresi VDR mungkin memainkan peran dalam patofisiologi plasenta, salah satunya adalah PJT (Ma *et al.*, 2012).

Sumber Vitamin D

Sintesis *de novo* vitamin D₃ pada manusia diawali dari kulit yang mempunyai kandungan 7-dehidrokolesterol atau provitamin D₃. Mengikuti paparan sinar matahari UVB dengan bentang 280-320 nm, 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D₃ setelah paparan 30 menit, dan secara cepat akan dikonversi menjadi vitamin D₃. Hal ini penting diketahui bahwa seperti hormon steroid yang lain di dalam tubuh yang mempunyai substrat utama yaitu kolesterol, sintesis vitamin D membutuhkan prekursor 7-dehidrokolesterol dan sinar matahari dengan spesifik gelombang dan sudut (Carol dan Sarah, 2012).

Sumber utama vitamin D adalah

paparan sinar matahari, asupan bahan makanan sumber, suplementasi, asupan makanan fortifikasi (Holick, 2007). Kebutuhan vitamin D paling besar persentasenya adalah kontribusi paparan sinar matahari memberikan 90% kebutuhan untuk kadar 25(OH)D serum. Adapun yang berasal dari makanan hanya berperan sebesar 10% dalam kontribusi kadar 25(OH)D dalam darah.

Permasalahannya adalah sangat sedikit makanan yang mempunyai kandungan vitamin D atau terfortifikasi vitamin D secara signifikan.

Tabel 1. Makanan sumber, fortifikasi, dan suplemen

Sumber	Kandungan vitamin D
Sumber alami: Salmon	
- Segar, di dalam	600-1000 SI (D ₃)
- Segar, ternak	100-250 SI (D ₃ dan D ₂)
- Kalengan	300-600 SI (D ₃)
Sarden, kalengan	300 SI (D ₃)
Mackerel, kalengan	250 SI (D ₃)
Tuna, kalengan	230 SI (D ₃)
Minyak ikan kod	400-1000 SI (D ₃)
Kuning telur	20 SI (D ₃ dan D ₂)
Paparan sinar matahari, radiasi UVB	3000 SI (D ₃)
Makanan fortifikasi:	
Susu	100 SI/240 ml (D ₃)
Keju	100 SI/85 g (D ₃)
Yoghurt	100 SI/240 ml (D ₃)
Mentega	50 SI/240 ml (D ₃)
Margarin	430 SI/240 ml (D ₃)
Suplemen (bentuk resep):	
Vitamin D ₂ (ergokalsiferol)	50000 SI/kapsul 400, 800, 1000, dan 2000 SI
Vitamin D ₃	400 SI
Multivitamin	

Sumber: Holick (2007)

Hal ini dijumpai pada produk susu yang

mempunyai bioavailabilitas 3-10 kali lebih baik dibandingkan makanan sumber vitamin D yang larut dengan minyak (Holmes dan Kummerow, 1983). Selain itu, makanan berasal dari ikan, seperti minyak hati ikan yang mengandung banyak vitamin D, termasuk minyak hati ikan cod yang digunakan sebagai salah satu perlakuan penyembuhan penyakit rickets. Minyak hati ikan cod mengandung 1.360 IU vitamin D per sendok makan. Paling banyak vitamin D dari sumber ikan mengandung 200-600 IU vitamin D per 100 gram. Sumber ikan lainnya adalah ikan salmon, mackerel, dan tuna (Kroner, 2011).

Vitamin D₂ diproduksi melalui iradiasi sinar ultra violet, ergosterol dari jamur, dan vitamin D₃ melalui iradiasi 7-dehidrokolesterol dari lanolin. Kedua bahan tersebut digunakan untuk membuat suplemen vitamin D (Tabel 1).

Kebutuhan Vitamin D Selama Kehamilan

Kecukupan vitamin D tidak hanya penting untuk kesehatan tulang saja, tetapi juga untuk fungsi optimal organ dan jaringan seluruh tubuh. Kebutuhan meningkat seiring pertumbuhan usia. Defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh rendahnya asupan atau penyebab lain, akibatnya tidak hanya mengganggu absorpsi kalsium tetapi juga dapat mengganggu metabolisme lain. Terdapat berbagai gangguan metabolisme dalam tubuh yang terjadi akibat defisiensi vitamin D.

Dilihat dari keamanan, sumber

vitamin D dari paparan sinar matahari lebih aman daripada suplementasi oral. Jika tubuh kita terpapar sinar matahari UVB dengan benar tidak akan memberikan efek, namun jika konsumsi terlalu berlebihan vitamin D yang merupakan vitamin larut lemak dapat meningkatkan risiko toksisitas vitamin D. Pada tahun 2007, sebuah penelitian *review* menyarankan penggunaan 220 nmol/L sebagai batas atas *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), yaitu dosis paparan pada manusia yang masih dapat ditoleransi oleh kesehatan. Studi lainnya juga menyetujui batas atas toleransi vitamin D pada konsumsi hariannya adalah 10,000 IU/hari. Pada tahun 2008, reviewer lainnya menyarankan 250 nmol/L sebagai batas atas. Namun, mereka juga memberi catatan bahwa bukti saran tersebut sampai 750 nmol/L memungkinkan dalam keadaan aman. Jika tubuh terlalu lama terpapar sinar matahari dapat berakibat *sunburn*, *photoaging*, dan kanker kulit.

Banyak studi melaporkan bahwa toksisitas terhadap asupan vitamin D dapat dikaitkan dengan gangguan sistem pencernaan dan penyerapan vitamin D dalam tubuh. Gejala-gejalanya termasuk tingginya kalsium serum, darah tinggi, nyeri, konjungtivitis, rasa haus, mual, muntah, penurunan berat badan, anorexia, demam, urin berlebih, dan sulitnya konsentrasi.

Kebutuhan suplementasi selama hamil dan asupan vitamin D yang adekuat adalah 400 IU/hari. Suplemen

vitamin D 1000 IU/hari untuk ibu hamil menghasilkan 12,5 - 15 nmol/L peningkatan kadar 25(OH)D pada maternal dan plasenta serum dibandingkan dengan ibu yang tidak tersuplementasi (kontrol) (Carol *et al.*, 2012).

Oleh karena itu, suplementasi vitamin D terhadap ibu hamil sangat direkomendasikan untuk mencapai kadar 25(OH)D serum yang adekuat 75-110 nmol/L. Meskipun kadar optimal 25(OH)D serum pada ibu hamil dan ibu menyusui belum terlalu jelas, banyak studi dan bukti ilmiah mendukung bahwa suplementasi sangat penting untuk menjaga kehamilan yang sehat. Namun, di Indonesia lewat Angka Kecukupan Gizi (AKG) tidak direkomendasikan penambahan kebutuhan vitamin D pada saat kehamilan (Hardinsyah, 2013).

Pada salah satu jurnal *review* tahun 2009 telah merekomendasikan bahwa perempuan berisiko kekurangan vitamin D harus dipantau tingkat status vitamin D pada trimester I sampai trimester II, sehingga kekurangan vitamin D dapat dikoreksi (Mulligan *et al.*, 2010). *The Canadian Pediatric Society* telah merekomendasikan dosis harian 2000 IU pada ibu hamil dan ibu menyusui. Banyak penelitian menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D 4000 IU/hari untuk ibu hamil adalah aman dan paling efektif dalam mencapai kecukupan kebutuhan ibu dan janin (Johnson *et al.*, 2011). Sebuah penelitian random acak pada suplemen vitamin D

menghasilkan pengurangan 50% pada kelahiran prematur, penurunan 25% pada infeksi dari ibu, dan pengurangan 30% komorbiditas seperti diabetes melitus, hipertensi, dan pre-eklampsia (Hollis *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Masalah kurang vitamin D merupakan masalah gizi terbaru yang menjadi perhatian saat ini. Defisiensi atau insufisiensi vitamin D termasuk masalah kesehatan masyarakat yang global. Peran vitamin D selama kehamilan dan pengaruhnya terhadap kesehatan ibu dan janin merupakan topik baru yang sedang tren di kalangan peneliti baik di dalam maupun luar negeri. Populasi yang berisiko mulai dari ibu hamil, bayi, balita, anak sekolah, dan pria dewasa. Banyak studi yang membahas terkait rendahnya status vitamin D dan hubungannya dengan kehamilan. Di samping efek klasik yang ditimbulkan seperti rickets, osteoporosis, dan osteomalacia, defisiensi vitamin D juga dihubungkan dengan meningkatnya risiko gangguan kehamilan dan terganggunya kualitas *outcome* kehamilan. Melihat peran vitamin D bersama gen VDR sebagai penstimulasi proliferasi dan diferensiasi kurang lebih berkisar 200-300 gen, yang banyak memiliki peran dalam perkembangan janin, membuat vitamin D penting untuk diperhatikan. Ibu hamil adalah kelompok berisiko yang tidak hanya kesehatan bayinya yang diutamakan, tetapi kesehatan keduanya sama-sama penting. Banyak

penelitian menghubungkan rendahnya status vitamin D berpengaruh terhadap kesehatan ibu hamil (preeklampsia, proses persalinan, diabetes kehamilan, kesehatan tulang ibu) dan janin (berat badan lahir, kelahiran prematur, cacat lahir, kecil masa kehamilan). Jika ibu hamil mengalami defisiensi vitamin D, begitu juga dengan kondisi janinnya. Peran vitamin D dan gen VDR signifikan terhadap pembentukan dan fungsi plasenta. Berdasarkan *Randomized Control Trial* (RCT) memperoleh hasil rekomendasi kebutuhan vitamin D sebesar 4000 IU/hari adalah yang paling efektif untuk meningkatkan status vitamin D pada ibu hamil. Sumber utama vitamin D yang paling berperan adalah paparan sinar matahari UVB (90%) dan dari sumber makanan (10%), yang mana paparan sinar matahari banyak dijumpai di negara tropis termasuk di Indonesia. Namun, kenyataannya masih banyak ditemukan rendahnya status vitamin D tidak hanya pada ibu hamil tapi juga pada kelompok umur lainnya. Hal ini dikarenakan faktor gaya hidup masyarakat terhadap paparan sinar matahari.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams JS, Hewison M. 2012. *Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase*. Arch Biochem Biophys 523(1):95-102.
- Ayudia F. 2014. Hubungan Kadar 1,25

- Dihidroksi Vitamin D terhadap Tekanan Darah Ibu Hamil Trimester III. Padang.
- Barker DJP. 2006. *Adult consequences of fetal growth restriction*. Clin Obstet Gynecol 49(2):270-83.
- Bhutta ZA *et al.* 2005. *Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence*. Pediatrics 115(2 Suppl):519-617.
- Björn LO, Wang T. 2001. *Is provitamin D a UV-B receptor in plants?* Plant Ecol 154(1-2):1-8.
- Bodnar LM *et al.* 2010. *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women*. J Nutr 140(5):999-1006.
- Bruns ME, Bruns DE. 1983. *Vitamin D metabolism and function during pregnancy and the neonatal period*. Ann Clin Lab Sci 13(6):521-30.
- Burris HH *et al.* 2012. *Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants*. Ann Epidemiol 22(8):581-6.
- Carol L. W, Sarah N. T, Adekunle D. 2012. *Vitamin D and its role during pregnancy in attaining an optimal health of mother and fetus*. Nutrients 4:208-30.
- Cunningham FG *et al.* 2005. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional.
- Diamond TH *et al.* 2005. *Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement*. Med J Aust [Internet]. [diakses 27 Februari 2016];182(6). Diambil dari: <https://www.mja.com.au/journal/2005/182/6/vitamin-d-and-adult-bone-health-australia-and-new-zealand-position-statement>
- Goldenberg RL, Cliver SP. 1997. *Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards*. Clin Obstet Gynecol 40(4):704-14.
- Goldenberg RL, Culhane JF. 2007. *Low birth weight in the United States*. Am J Clin Nutr 85(2):584S - 590S.
- Gray TK. 1984. *Vitamin D Metabolism During Pregnancy*. In: Kumar R, editor. Vitamin D [Internet]. Springer US. [diakses 29 Februari 2016]. hal. 217-32. Diambil dari: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-2839-1_8
- Handwerger S. 2010. *New insights into the regulation of human cytotrophoblast cell differentiation*. Mol Cell Endocrinol 323(1):94-104.
- Hardinsyah dkk. 2013. *Angka Kecukupan Gizi (AKG) Indonesia 2013*. Jakarta.
- Hirai M *et al.* 2000. *Variations in vitamin D-binding protein (group-specific component protein) are associated with fasting plasma insulin levels in Japanese with normal glucose tolerance*. J Clin Endocrinol Metab 85(5):1951-3.
- Holick MF. 2004. *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. Am J Clin Nutr 79(3):362-71.
- Holick MF. 2007. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 357(3):266-81.
- Hollis BW *et al.* 2011. *Vitamin D*

- supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 26(10):2341–57.
- Holmes RP, Kummerow FA. 1983. *The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease.* *J Am Coll Nutr* 2(2):173–99.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. 2012. *Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15(6):567–79.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. 2013. *Vitamin D for health: a global perspective.* *Mayo Clin Proc* 88(7):720–55.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. 2013. *Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial.* *PloS One* 8(3):e58725.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editor. Washington (DC): National Academies Press (US) [diakses 17 Februari 2016]. Diambil dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- Johnson D *et al.* 2011. *Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy.* *Am J Perinatol* 28(01):007–12.
- Kemenkes RI. 2013. *Pedoman Perencanaan Program Gerakan Nasional Percepatan Perbaikan Gizi dalam Rangka Seribu Hari Pertama Kehidupan (Gerakan* 1000 HPK).
- Keumalasari D. 2013. *Hubungan Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D, Gaya Hidup, dan Lemak Tubuh dengan Kadar 25(OH)D Serum pada Perempuan.* Disertasi. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Kovacs CS. 2008. *Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies.* *Am J Clin Nutr* 88(2):520S – 528S.
- Kroner Z. 2011. *Vitamins and Minerals. ABC-CLIO.*
- Lewis S *et al.* 2010. *Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth.* *Mol Nutr Food Res* 54(8):1092–102.
- Ma R *et al.* 2012. *Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies.* *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 303(7):E928–35.
- M Kady S, Gardosi J. 2004. *Perinatal mortality and fetal growth restriction.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18(3):397–410.
- Maghbooli Z *et al.* 2008. *Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy.* *Diabetes Metab Res Rev* 24(1):27–32.
- Mannion CA *et al.* 2006. *Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight.* *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 174(9):1273–7.
- Manzon L *et al.* 2014. *Vitamin D receptor*

- polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 177:84–8.
- Maternity Executive Committee. 2009. Vitamin D in pregnancy and the term newborn guideline. Clin Protoc Guidel South Health.
- Matsuoka LY *et al.* 1987. *Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis.* J Clin Endocrinol Metab 64(6):1165–8.
- Merewood A *et al.* 2009. *Association between Vitamin D deficiency and primary cesarean section.* J Clin Endocrinol Metab 94(3):940–5.
- Morley R *et al.* 2006. *Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size.* J Clin Endocrinol Metab 91(3):906–12.
- Mulligan ML *et al.* 2010. *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation.* Am J Obstet Gynecol 202(5):429.e1–429.e9.
- Naeem Z. 2010. *Vitamin D deficiency- an ignored epidemic.* Int J Health Sci 4(1):V – VI.
- Nguyen TPH *et al.* 2015. *Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction.* J Mol Med Berl Ger 93(7):795–805.
- Nimitphong H, Holick MF. 2013. *Vitamin D status and sun exposure in southeast Asia.* Dermatoendocrinol 5(1):34–7.
- Nowson CA, Margerison C. 2002. *Vitamin D intake and vitamin D status of Australians.* Med J Aust [Internet]. [diakses 27 Februari 2016];177(3). Diambil dari: <https://www.mja.com.au/journal/2002/177/3/vitamin-d-intake-and-vitamin-d-status-australians>
- Pérez-Escamilla R. 2013. *Post-1000 days growth trajectories and child cognitive development in low- and middle-income countries.* Am J Clin Nutr 98(6):1375–6.
- Petrou S. 2003. *Economic consequences of preterm birth and low birthweight.* BJOG Int J Obstet Gynaecol 110 Suppl 20:17–23.
- Ramos-Lopez E *et al.* 2008. *Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms.* Diabetes Obes Metab 10(8):683–5.
- Rao S *et al.* 2001. *Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study.* J Nutr 131(4):1217–24.
- Scholl TO, Chen X. 2009. *Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight.* Early Hum Dev 85(4):231–4.
- Scholl TO, Johnson WG. 2000. *Folic acid: influence on the outcome of pregnancy.* Am J Clin Nutr. 71(5):1295s – 1303s.
- Shin JS *et al.* 2010. *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta.* Placenta 31(12):1027–34.
- Soheilykhah S *et al.* 2010. *Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus.* Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr 25(5):524–7.
- Sukma, NP dkk. 2014. *Hubungan Konsumsi Vitamin D dengan Tekanan Darah Ibu Hamil*

Trimester Ketiga. *J Kesehatan
Andalas* 3(1).
Yu CK *et al.* 2009. *Vitamin D deficiency and
supplementation during pregnancy.*
Clin Endocrinol Oxf 70: 685-90.