

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Early pregnancy failure atau kegagalan kehamilan dini didefinisikan sebagai gagalnya kehamilan intrauterin yang berusia kurang dari 12 minggu (Rossen, Ahrens dan Branum, 2018). Keguguran atau abortus sering kali merupakan masa yang sulit bagi wanita hamil dan bisa sama menghancurkannya dengan kelahiran mati. Abortus merupakan komplikasi kehamilan yang sering terjadi dimana 15% sampai 20% dari kehamilan yang diakui secara klinis di dunia. Menurut WHO diperkirakan prevalensi abortus 4,2 juta setiap tahun di Asia Tenggara, 750.000 sampai 1,5 juta di Indonesia (Baird *et al.*, 2018). Diperkirakan 2 juta abortus terjadi setiap tahunnya di Indonesia, berdasarkan penelitian yang dilakukan di Pusat Penelitian Kesehatan Universitas Indonesia. Angka abortus di Indonesia cukup tinggi. Diperkirakan bahwa menjadi penyebab dari 30-50% dari AKI (Diana Meti, 2012). Kematian ibu melahirkan di Sumatera Barat meningkat menjadi 116 pada tahun 2019, dibandingkan tahun sebelumnya 88. Penyebab AKI terbanyak di Sumatera Barat adalah persalinan macet dan abortus (Ernawati, 2021). Prevalensi abortus meningkat sesuai dengan usia ibu, yaitu 9-12% pada wanita berusia 35 tahun, dan meningkat menjadi 50% pada wanita berusia di atas 40 tahun. Sekitar 80% abortus terjadi pada trimester pertama (El Hachem *et al.*, 2017). Kegagalan kehamilan dini dapat disebabkan oleh banyak hal, seperti, penyebab genetik, termasuk kehamilan mola, penyebab infeksi, penyebab imunologis, kelainan implantasi, kelainan anatomi rahim, dan kelainan endokrin (Pinar *et al.*, 2018).

Kelainan endokrin merupakan salah satu penyebab abortus pada trimester 1. Salah satu hal yang dapat menyebabkan gangguan endokrin pada ibu hamil adalah ketidakseimbangan hormon dalam tubuh. Pada kehamilan normal hormon hCG berperan dalam interaksi hormonal unit janin-plasenta-ibu, dan juga pada regulasi neuroendokrin, serta perubahan metabolisme yang terjadi pada ibu dan janin selama kehamilan dan saat melahirkan (Nwabuobi *et al.*, 2017). Sedangkan hormon progesterone sangat berperan dalam mempertahankan janin tetap berada di

dalam uterus dan tidak mengalami ekspulsi prematur janin (Cable dan Grider, 2022). Peran vitamin D diduga mengatur produksi hCG (*human chorionic gonadotropine*) dan progesteron, yang mempengaruhi luaran kehamilan dini (Ganguly et al., 2018). Pada penelitian Bärebring et al tahun 2018 menemukan bahwa status vitamin D yang lebih rendah pada awal kehamilan berhubungan dengan keguguran yang terjadi pada trimester pertama (Bärebring et al., 2018).

Periode kehamilan merupakan salah satu faktor risiko penyebab munculnya kekurangan vitamin D (Palacios, Kostuik dan Peña-Rosas, 2019). Di dunia, kekurangan vitamin D sangat umum ditemukan dan telah menjadi permasalahan kesehatan yang umum pada wanita dengan umur produktif. Dilaporkan telah banyak dampak risiko akibat dari kekurangan vitamin D, terutama di Indonesia (yang mencapai >95% pada masa awal kehamilan) (Aji et al., 2019). *Early pregnancy loss* atau abortus merupakan salah satu luaran yang bisa dihasilkan akibat kekurangan vitamin D (Hou et al., 2016). Sekitar 10-15% kehamilan di dunia terdiagnosis secara klinis berakhir dengan abortus. Pada studi meta analisis menyebutkan bahwa diperkirakan lebih dari 2,3 juta kasus abortus di Indonesia setiap tahunnya (Akbar, 2019). Pemenuhan kebutuhan vitamin D pada fetus bergantung pada jumlah vitamin D yang ada pada wanita hamil, sehingga, munculnya kekurangan vitamin D pada fetus merupakan akibat dari kekurangan vitamin D wanita hamil. Komplikasi terkait defisiensi vitamin D seperti preeklampsia, diabetes gestasional, kelahiran prematur (<37 minggu), aborsi spontan, dan peningkatan angka sesar dapat dilihat pada wanita hamil (Curtis et al., 2018). Selain risiko komplikasi pada ibu hamil, kekurangan vitamin D berdampak negatif pada pertumbuhan janin (berat badan <2500 g) (Palacios, Kostuik dan Peña-Rosas, 2019). Peran vitamin D dalam pertumbuhan janin dapat dilihat pada fungsinya dalam mendorong proses reproduksi, diferensiasi dan pematangan sel janin (Gale et al., 2008).. Tugas utama vitamin D adalah berpartisipasi dalam pengaturan pertumbuhan tulang dan homeostasis mineral dalam tubuh. Selain efek pengatur pertumbuhannya, peran vitamin D juga diduga mempengaruhi pengaturan sistem kekebalan tubuh (Umar, Sastry dan Chouchane, 2018).

Cholecalciferol, atau vitamin D₃, adalah bentuk alami vitamin D pada manusia, yang diproduksi oleh proteolisis *7-dehydrocholesterol* di kulit di bawah

aksi radiasi ultraviolet B. Untuk memenuhi fungsinya, bentuk vitamin D sebelumnya (vitamin D₃) diubah menjadi 25(OH)D di hati oleh vitamin D hidroksilase (Bikle, Patzek dan Wang, 2018). Kadar vitamin D dalam tubuh, juga selama kehamilan, dapat dilihat dengan mengukur kadar 25(OH)D dalam sistem peredaran darah. Beberapa ahli menyatakan bahwa kadar vitamin D yang optimal adalah kadar 25(OH)D serum lebih besar atau sama dengan 30 ng/ml, dan bila kadar 25(OH)D serum kurang dari 20 ng/ml, seseorang dikatakan defisiensi vitamin D (Rodriguez *et al.*, 2015). Pada awal kehamilan, penting untuk mempertahankan kadar 25(OH)D dalam sirkulasi kira-kira 40 ng/ml, dan untuk mencapai kadar target ini, suplementasi vitamin D minimal 4000 IU/hari diperlukan selama kehamilan (Wagner dan Hollis, 2018).

Produksi 1,25(OH)₂D oleh enzim *1 α -hidroksilase* (CYP27B1), yang biasanya ditemukan di ginjal, merupakan proses selanjutnya untuk mengaktifkan aksi vitamin D. Aktivasi 1,25(OH)₂D dimediasi oleh reseptor vitamin D (VDR). Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam ekspresi (Bikle, Patzek dan Wang, 2018). Plasenta juga dilaporkan sebagai organ lain yang berperan dalam ekspresi VDR. Plasenta merupakan organ penting dalam rahim selama kehamilan, yang berperan dalam proses transportasi, metabolisme dan protektif, serta sebagai organ endokrin (Knabl *et al.*, 2017). Plasenta adalah salah satu organ ekstrarenal yang diketahui mensintesis 1,25(OH)₂D melalui aktivitas CYP27B1. Komponen desidua maternal dan trofoblas janin plasenta merupakan bagian terpenting dari proses ini, yaitu ekspresi VDR dan CYP27B1. Selain ekspresi VDR dan CYP27B1, ekspresi CYP24A1 juga telah dilaporkan di plasenta (O'Brien *et al.*, 2014). Penelitian menunjukkan bahwa kadar 1,25(OH)₂D meningkat selama trimester pertama kehamilan, sehingga memungkinkan vitamin D memainkan peran khusus pada awal kehamilan, terutama selama konsepsi, implantasi, dan perkembangan plasenta. Struktur sinsitiotrofoblas merupakan komponen plasenta yang mampu mengekspresikan CYP27B1, VDR dan CYP24A1, yang merupakan pengatur metabolisme vitamin D. Dalam proses metabolisme ini, vitamin D diduga berperan dalam mengatur produksi hCG dan progesteron, yang memengaruhi hasil awal kehamilan (Ganguly *et al.*, 2018). Diketahui bahwa regulasi hCG dan progesteron

pada awal kehamilan berperan penting dalam menjaga proses persalinan (Whittaker, Schreiber dan Sammel, 2018).

Untuk kehamilan yang sukses, sangat penting untuk mengetahui proses invasi *syncytiotrofoblas* janin dan proses diferensiasi sel trofoblas ekstra-vili (EVT) ke dalam desidua dan miometrium ibu dalam proses pembentukan plasenta pada trimester pertama. Kelainan plasenta tersebut dapat berakibat fatal, seperti keguguran, preeklampsia, retardasi pertumbuhan janin, persalinan prematur bahkan kematian janin (Ganguly *et al.*, 2018). Dalam studi isolasi manusia terhadap EVT yang menargetkan 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D selama trimester pertama kehamilan, ditunjukkan bahwa kedua metabolisme vitamin D ini dapat meningkatkan invasi EVT yang dibuktikan dengan peningkatan ekspresi *matrix metalloproteinases pro-MMP2 dan pro-MMP9* (Sosa *et al.*, 2017). Studi juga menunjukkan bahwa 1,25(OH)₂D dapat mengatur sintesis progesteron oleh sel trofoblas plasenta (Murthi *et al.*, 2016).

Abortus atau *early pregnancy loss* erat kaitannya dengan kekurangan vitamin D pada ibu hamil. Di Indonesia, jumlah kehamilan yang berakhir dengan aborsi bisa mencapai 2 juta atau 37/1000 per tahun (Baird *et al.*, 2018). Diketahui bahwa sel-sel plasenta yang berbeda dapat merespons sintesis lokal vitamin D 1,25(OH)₂D, dan respons ini sangat penting untuk perkembangan plasenta pada awal kehamilan, terutama dalam proses invasi trofoblas. mengatur produksi hCG dan progesteron (Murthi *et al.*, 2016). Memahami peran vitamin D dalam pengaturan produksi hCG dan progesteron diduga berkontribusi terhadap keberhasilan awal kehamilan (Ganguly *et al.*, 2018).

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat disimpulkan bahwa terdapat berbagai variasi sel plasenta yang dapat merespon hasil sintesis lokal vitamin D 1,25(OH)₂D dalam sistem endokrin tubuh (Ganguly *et al.*, 2018, Liu *et al.*, 2009). Regulasi tersebut sangat penting untuk perkembangan plasenta di awal kehamilan, khususnya dalam proses invasi trofoblas dengan cara meregulasi produksi hCG dan progesteron. Pada penelitian ini, peneliti akan menganalisis peranan 25-*hydroxyvitamin D* terhadap produksi hCG dan progesteron di awal kehamilan pada trimester I.

1.2 Rumusan Masalah dan Pertanyaan Penelitian

1.2.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah diatas, dirumuskan pertanyaan penelitian:

1. Berapa kadar *25-hydroxyvitamin D*, hCG, dan progesteron pada kehamilan normal trimester 1?
2. Berapa kadar *25-hydroxyvitamin D*, hCG, dan progesteron pada abortus trimester1?
3. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar *25-hydroxyvitamin D* pada kehamilan normal dan abortus trimester 1?
4. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar hCG pada kehamilan normal dan abortus trimester 1?
5. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar progesteron pada kehamilan normal dan abortus trimester 1?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan kadar *25-hydroxyvitamin D*, *human Chorionic Gonadotropin* (hCG), dan progesteron pada kehamilan normal dan abortus trimester 1.

1.3.2 Khusus

1. Mengetahui kadar *25-hydroxyvitamin D*, hCG, dan progesteron pada kehamilan normal trimester 1
2. Mengetahui kadar *25-hydroxyvitamin D*, hCG dan progesteron pada abortus trimester 1
3. Menganalisis perbedaan rerata kadar *25-hydroxyvitamin D* pada kehamilan normal dan abortus trimester 1.
4. Menganalisis perbedaan rerata kadar hCG pada kehamilan normal dan abortus trimester 1.
5. Menganalisis perbedaan rerata kadar progesteron pada kehamilan normal dan abortus trimester 1.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademis:

Hasil penelitian ini memberikan wawasan tentang peran vitamin D dalam pengaturan produksi hCG dan progesteron dalam keberhasilan awal kehamilan.

1.4.2 Pelayanan:

Tenaga medis akan mendapatkan informasi tentang penatalaksanaan dan pengobatan pasien terhadap kebutuhan vitamin D pada ibu hamil pada tahap awal kehamilan

1.4.3 Penelitian:

Hasil penelitian ini memberikan informasi dan data yang lebih komprehensif tentang peran vitamin D dalam pengaturan produksi hCG dan progesteron serta memberikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

