

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Defisiensi vitamin D terjadi hampir di setiap negara di seluruh dunia. Schoor dkk (2017) melakukan tinjauan sistematis pada literatur di berbagai dunia dan menemukan tingkat tertinggi defisiensi vitamin D (<25 nmol/L) berada di Timur Tengah (23,7% – 60,3%), China (11,1% - 44,8%), Mongolia (29,1%) dan India (12%-26%).¹ Penelitian lain juga telah melaporkan tingkat kekurangan vitamin D yang lebih tinggi di daerah tercerah seperti negara Timur Tengah karena paparan sinar matahari yang lebih sedikit, yang dapat dijelaskan dengan seringnya penggunaan tabir surya, lebih sedikit aktivitas di luar ruangan, dan budaya berpakaian yang menutupi tubuh dari ujung kepala sampai ujung kaki (terutama pada wanita) tanpa sempat berjemur dipagi hari sebelum aktivitas di luar rumah.² Pada skala yang lebih kecil, penelitian dilakukan oleh Nimitphong dkk (2013) yang menemukan lebih dari 70% penduduk Asia Selatan mengalami defisiensi vitamin D dan Thailand memiliki tingkat defisiensi yang paling sedikit karena lebih dekat dengan equator dan Singapura walaupun berada dekat equator memiliki tingkat defisiensi yang lebih tinggi dikarenakan negara yang lebih industrialis.³ Di Indonesia, Raharusun dkk (2020) menemukan angka defisiensi vitamin D sebesar 23%.⁴

Reseptor vitamin D (VDR) diekspresikan secara luas dalam sistem reproduksi wanita, termasuk ovarium, endometrium, sel epitel falopi, desidua, dan plasenta, hal ini menandakan adanya peran vitamin D pada fisiologi sistem

reproduksi.⁴ Pada ovarium, VDR berperan untuk membantu proses folikulogenesis dengan mengatur anti mulerrian hormon (AMH). Selain itu, pada fase luteal setelah korpus luteum terbentuk, ikatan vitamin D dengan VDR akan meningkatkan proses produksi progesteron oleh korpus luteum.⁵

Sel endometrium selama siklus menstruasi dan kehamilan awal mengekspresikan reseptor vitamin D. Kerja vitamin D pada endometrium berefek pada peningkatan fosforilasi reseptor progesterone yang dibutuhkan untuk penebalan dinding endometrium.⁶ Selain itu, pada endometrium vitamin D juga berperan pada ekspresi gen homeobox 10 (HOXA 10) yang penting dalam reseptivitas endometrium.⁷ Reseptor vitamin D juga terdapat pada miometrium untuk mengatur homeostasis kalsium agar tidak terjadi kontraksi yang berlebihan selama kehamilan awal untuk mencegah keguguran.⁸

Vitamin D mempengaruhi fertilitas melalui berbagai aksi yaitu melalui efek terhadap folikulogenesis, fase luteal, hormon progesterone, reseptivitas endometrium dan pencegahan abortus. Vitamin D mempengaruhi folikulogenesis dan keteraturan siklus menstruasi melalui efeknya terhadap hormone anti mulerian dan reseptor *follicle stimulating hormone* (FSH) dalam sel granulosa. AMH menghambat hilangnya kumpulan oosit dengan menghambat folikel primordial serta memperlambat pertumbuhan. Dengan menghambat ekspresi AMH, vitamin D dapat melawan efek represif AMH pada diferensiasi sel granulosa, sehingga memungkinkan folikel mencapai pematangan terminal dan ovulasi. Selain itu, adanya efek vitamin D pada *follicle stimulating hormone* reseptor (FSHR) dapat mendukung efek FSH terhadap pertumbuhan folikel. Ikatan FSH dan FSHR dibutuhkan untuk meningkatkan sekresi estradiol oleh sel granulosa.^{5,9} Pada fase

luteal, vitamin D berperan dalam pelepasan aktivin A, *Corticotropin Releasing Factor* (CRF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan menghambat sintesis tumor nekrosis faktor – alfa (TNF- α) dimana hal ini mendukung proses persiapan rahim untuk implantasi. Aktivin A dan CRF ditemukan tinggi selama fase luteal dan kehamilan pada Wanita normal menandakan peranan penting kedua molekul ini dalam fertilitas. VEGF dibutuhkan dalam neovaskularisasi untuk pembentukan korpus luteum yang nantinya mensekresi progesteron. TNF- α merupakan sitokin inflamasi dan produksinya ditekan oleh vitamin D untuk menurunkan reaksi inflamasi yang menginduksi apoptosis sel. Pada fase luteal, Vitamin D juga berperan secara langsung terhadap produksi hormon progesteron dengan cara meningkatkan ekspresi enzim 3 β -HSD (*Hidroxy Steroid Dehydrogenase*) yang dibutuhkan untuk konversi pregnenolon menjadi progesteron dalam korpus luteum.⁵

Vitamin D mendukung kerja dari reseptor progesteron (PGR) dengan meningkatkan fosforilasi progesteron reseptor (PGR) melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) sehingga mendukung dan meningkatkan kerja progesteron yang berikatan dengan PGR. Selain itu, oleh karena vitamin D memiliki struktur kimiawi yang mirip dengan progesteron, vitamin D dapat mempengaruhi kerja reseptor secara langsung sehingga dapat menjadi *progesterone like hormone*.¹⁰ Reseptivitas endometrium dipengaruhi oleh vitamin D melalui aksinya terhadap ekspresi gen homeobox HOXA10 dalam sel stroma endometrium. HOXA10 penting untuk perkembangan rahim dan endometrium.^{7,11}

Sekitar 30% pasangan tidak subur dianggap mengalami “*unexplained infertility*”. Diagnosis kontroversial ini dibuat ketika tidak ada kelainan pada sistem

reproduksi wanita dan pria yang teridentifikasi. Dengan tidak adanya penyebab yang teridentifikasi, manajemen infertilitas pada kelompok ini hanya bersifat empiris.¹² Penelitian oleh Ramy dkk (2022) mendapatkan 25(OH) vitamin D secara signifikan lebih rendah pada kelompok *unexplained infertility* dibandingkan kelompok kontrol (defisiensi terjadi pada 55,7% pasien vs 30% kontrol).¹³ Studi *cross-sectional* retrospektif oleh Jeremic dkk (2021) menghubungkan kadar vitamin D dalam serum dan cairan folikuler kelompok wanita *unexplained infertility* dengan hasil IVF. Hasil menunjukkan korelasi positif antara kadar Vitamin D folikuler dan serum serta antara kadar Vitamin D folikuler dengan persentase fragmentasi embrio.¹⁴ Hal ini mendukung adanya hubungan antara vitamin D dengan infertilitas

Peran vitamin D dalam endometrium yang mempromosikan implantasi kehamilan telah dibuktikan dalam studi kohort yang dilakukan oleh Chu dkk (2019) bahwa wanita dengan kecukupan vitamin D lebih mungkin untuk mencapai kelahiran hidup melalui perawatan *in vitro fertilisation* (IVF) daripada wanita yang mengalami defisiensi vitamin D.¹⁵ Penelitian eksperimental dilakukan oleh Parikh dkk (2020) dengan melakukan pengambilan sel granulosa selama prosedur IVF pada 26 wanita berusia 27-50 tahun dan menemukan 1,25 (OH) D menstimulasi produksi progesterone sebesar 13%.¹⁶ Penelitian oleh Alavi dkk (2019) pada 287 wanita infertil di Unit IVF RS Yas, Tehran, Iran mendapatkan konsentrasi rata-rata 25(OH)D 22,82 ng/mL. Mempertimbangkan tingkat batas konsentrasi vitamin D adalah 20 ng/ml, maka sebanyak 58,7% wanita infertil mengalami kekurangan vitamin D.¹⁷ Hong dkk (2016) juga melakukan eksperimen pada model hewan dimana sel granulosa dari ovarium babi diambil untuk diinjeksikan vitamin D. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa vitamin D3 meningkatkan ekspresi gen yang

mensistensis progesterone.⁸ Beberapa literatur menemukan bahwa ekspresi osteopontin yang diatur oleh progesteron yang memediasi implantasi dan desidualisasi, meningkat dalam sel endometrium sebagai respons terhadap 1,25(OH)2D3. Respons terhadap estrogen dan progesterone yang tinggi selama masa implantasi dilihat dari ekspresi HOXA10 yang diatur oleh 1,25(OH)2D3 dalam sel stroma endometrium manusia.¹⁸ Penelitian Hosseinirad dkk (2020) terhadap 12 wanita dengan kegagalan implantasi di Iran. Dilakukan biopsi endometrium pada awal fase luteal dan inkubasi dengan Vitamin D3 pada sel stroma endometrium menunjukkan bahwa tingkat protein *phospho-Ser294* reseptor PR secara signifikan meningkat setelah pengobatan dengan vitamin D3.⁶ Disamping itu Emam dkk. telah menemukan ekspresi VDR terbesar pada fase luteal yang dominan dipengaruhi hormon progesteron.¹⁹ Penelitian prospektif oleh Jukic dkk (2019) pada 1278 wanita usia reproduksi juga mendukung hubungan vitamin D dengan kehamilan, yang mana hasilnya adalah defisiensi vitamin D berhubungan dengan fase folikuler yang lebih lama dan fase luteal yang lebih pendek sehingga mempengaruhi keberhasilan reproduksi.²⁰ Hou dkk (2020) juga melakukan penelitian terhadap 20 sampel plasenta dan desidua setelah abortus dan 22 sampel kehamilan normal setelah terminasi untuk melihat efek vitamin D pada abortus spontan. Pada penelitian ini didapatkan penurunan ekspresi enzim 1 α -hidroksilase pada sampel abortus spontan yang menunjukkan adanya peranan vitamin D pada pencegahan abortus. Penelitian ini menyarankan wanita yang menjalani teknologi reproduksi harus memiliki kadar vitamin D yang cukup sebelum kehamilan.²¹ Ersahin dkk (2022) melakukan penelitian pada 31 wanita dengan PCOS yang dibagi menjadi kelompok kadar vitamin D yang defisiensi, insufisiensi dan normal. Pada

endometrium dilakukan pengambilan sampel untuk pengujian ekspresi *messenger-ribonucleat acid* (mRNA) HOXA10. Hasil penelitian didapatkan bahwa ekspresi HOXA10 lebih tinggi pada kelompok dengan kadar vitamin D normal. Hal ini menunjukkan tingkat reseptivitas endometrium pada pasien dengan kadar vitamin D normal lebih tinggi.²²

Mengingat begitu pentingnya peranan reseptor vitamin D terhadap fertilitas terutama dalam hal mempengaruhi ekspresi vitamin D sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk membuktikan pentingnya peranan vitamin D terhadap ekspresi reseptor vitamin D di darah pada wanita infertilitas.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan Masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut: Apakah terdapat perbedaan antara kadar serum reseptor vitamin D antara wanita infertilitas dan wanita tanpa infertilitas?.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar reseptor vitamin D antara subjek wanita infertilitas primer dan subjek Wanita tanpa infertilitas.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik subjek infertilitas primer dan subjek tanpa infertilitas
2. Mengetahui kadar reseptor vitamin D serum pada subjek infertilitas primer
3. Mengetahui kadar reseptor vitamin D serum pada subjek tanpa infertilitas

4. Mengetahui perbedaan kadar reseptor vitamin D serum pada subjek infertilitas dan subjek tanpa infertilitas

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan dan keilmuan dalam meningkatkan angka keberhasilan program hamil pada wanita infertilitas dalam pemberian vitamin D .

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

1. Menambah wawasan keilmuan tentang hubungan reseptor vitamin D pada wanita infertilitas
2. Menjadi data awal untuk penelitian lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

1.4.3 Bagi Masyarakat

1. Meningkatkan angka keberhasilan program hamil pasangan infertilitas.

