

## RESEARCH ARTICLE

### **Pengaruh Kadar Vitamin D dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* terhadap Kehamilan Normal Trimester 1 dan Abortus Spontan** Olivia Oktaviani Prastiwi<sup>1</sup>, Bobby Indra Utama<sup>2</sup>

1. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang, Sumatera Barat, Indonesia

2. Divisi Uroginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang, Sumatera Barat, Indonesia

**Correspondence:** Olivia Oktaviani Prastiwi, email : @gmail.com

#### **Abstrak**

**Latar Belakang:** Abortus masih merupakan masalah besar dalam pelayanan obstetri karena merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin sampai saat ini. Kekurangan vitamin D mempengaruhi kehamilan dan dapat berdampak terhadap risiko komplikasi pada ibu hamil dan pada pertumbuhan janin. *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin Th1 multifungsi dan sangat penting untuk kontrol awal kejadian abortus. Tujuan penelitian ini melihat apakah terdapat perbedaan kadar vitamin D, dan TNF- $\alpha$  pada pasien kehamilan normal trimester 1 dan pasien dengan kejadian abortus.

**Metode:** Desain penelitian adalah potong-lintang. Penelitian ini dilakukan pada Maret 2022 hingga selesai penelitian di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi, PONEK RSUP Dr. M. Djamil Padang, Rumah Sakit Universitas Andalas, Rumah Sakit dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD M Zein Painan, RSUD Pariaman untuk pengambilan sampel darah. Pemeriksaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$  serum maternal dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang. Sampel penelitian ini adalah seluruh ibu hamil trimester 1 dan ibu dengan abortus berjumlah 44 orang. Teknik pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*. Analisis data univariat dan bivariat dengan menggunakan uji T-independen ( $p < 0,05$ ) pada taraf signifikansi dan uji *Mann-whitney* berdasarkan distribusi data.

**Hasil:** primipara lebih banyak pada kehamilan normal yaitu 19 orang (86,4%) dan abortus paritas multipara lebih banyak yaitu 12 orang (54,5%). Rerata kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> sebesar 52,81 ng/ml dan rerata kadar TNF- $\alpha$  sebesar 351,07 ng/ml. Terdapat perbedaan bermakna pada kadar 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> antara kehamilan normal dengan kehamilan abortus dengan *p value* 0,047. Perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antara abortus dan kehamilan normal didapatkan *p value* 0,108.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan bermakna pada kadar vitamin D antara kehamilan normal dengan kehamilan abortus. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar TNF- $\alpha$  antara kehamilan abortus dengan kehamilan normal.

**Kata Kunci:** Abortus, vitamin D, TNF- $\alpha$

## **PENDAHULUAN**

Abortus masih merupakan masalah besar dalam pelayanan obstetric karena merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin sampai saat ini.<sup>[1]</sup> Abortus adalah

berakhirnya suatu kehamilan (oleh sebab-akibat tertentu) pada atau sebelum kehamilan tersebut berusia 20 minggu atau buah kehamilan belum mampu untuk hidup di luar kandungan.<sup>[2]</sup> Abortus dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu abortus spontan dan abortus provokatus (buatan).<sup>[3]</sup>

Abortus dini terjadi pada kehamilan sebelum 12 minggu umur kehamilan, sedangkan abortus tahap akhir (late abortion) terjadi antara 12–20 minggu umur kehamilan. Beberapa kriteria dugaan terjadinya abortus seperti keterlambatan datang bulan, terjadinya perdarahan disertai sakit perut, pengeluaran hasil konsepsi dan pemeriksaan tes kehamilan dapat positif atau sudah negatif. Prognosa dari kejadian abortus tergantung pada cepat lambatnya dalam mendiagnosis dan mencari etiologi. Komplikasi yang sering timbul dari kejadian abortus seperti perdarahan, perforasi, syok, infeksi dan pada missed abortion dapat terjadi kelainan pada pembekuan darah.<sup>[3]</sup>

Salah satu hal yang sering berkaitan dengan abortus adalah kematian ibu. Setiap tahunnya, sebesar 4,7% - 13,2% kematian ibu dikaitkan dengan abortus.<sup>[5]</sup> Diperkirakan di Indonesia lebih dari 2,3 juta kasus abortus terjadi setiap tahunnya.<sup>[5,6]</sup> Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu target global Sustainable Development Goals (SDGs) dalam menurunkan angka kematian ibu (AKI) menjadi 70 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030.<sup>[7]</sup> Menurut World Health Organization (WHO) abortus merupakan masalah kesehatan reproduksi yang perlu mendapatkan perhatian dan merupakan penyebab penderitaan wanita di seluruh dunia. Berdasarkan data WHO, sebanyak 2500 ribu dari 6 juta kehamilan setiap tahunnya berakhir dengan kematian, hal ini yang menyebabkan perlu adanya perhatian lebih dalam terhadap masalah ini karena dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas maternal.<sup>[8]</sup>

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan kejadian abortus salah satunya adalah faktor ibu seperti usia ibu, paritas, usia kehamilan, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, status ekonomi, berbagai penyakit medis, status gizi ibu dan riwayat abortus.<sup>[9]</sup> Menurut laporan WHO tahun 2014, persentase kemungkinan terjadinya abortus cukup tinggi. Sekitar 15 - 40% angka kejadian diketahui pada ibu yang sudah dinyatakan positif hamil dan 60 - 75% angka abortus terjadi sebelum usia kehamilan 12 minggu.<sup>[10]</sup> Berdasarkan data WHO tahun 2016, kasus abortus di dunia terjadi 20 juta tiap tahun dan 70.000 wanita meninggal karena abortus tiap tahunnya. Kejadian abortus tertinggi terjadi di Greenland tahun 2016 sebanyak 63% per 1.000 kehamilan, di Rusia 40% per 1.000 kehamilan dan di Kuba 40% per 1.000 (WHO,2016). WHO memperkirakan terdapat sekitar 4,2 juta kejadian abortus setiap tahun di Asia Tenggara yaitu 1,3 juta di Vietnam dan Singapura, antara 750.000 sampai, 155.000 di Filipina dan 300.000 sampai 900.000 di Thailand dan di perkirakan kasus abortus di Indonesia mencapai 2,3 juta kejadian setiap tahunnya.<sup>[11]</sup>

Di Indonesia, berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas Indonesia) pada tahun 2010, menunjukkan presentase keguguran di Indonesia sebesar 4% pada kelompok perempuan pernah kawin usia 10–59 tahun. Presentase kejadian abortus spontan di Indonesia berdasarkan kelompok umur yaitu 3,8% pada kelompok umur 15–19 tahun, 5,8 % pada kelompok umur 20-24 tahun, 5,8% pada kelompok umur 25-29 tahun dan 5,7% pada kelompok umur 30-34 tahun.<sup>[12]</sup> Besarnya kemungkinan keguguran yang terjadi pada wanita usia subur adalah 10%–25%.<sup>[13]</sup> Indonesia memiliki AKI yang masih tergolong tinggi diantara negara- negara ASEAN. Penyebab utama kematian ibu di Indonesia pada umumnya adalah komplikasi kehamilan/persalinan yaitu perdarahan (42%), eklamsi/preeklamsi (13%), abortus (11%), infeksi (10%), partus lama/persalinan macet (9%) dan penyebab lain (15%). 9

Laporan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015 diketahui angka kejadian abortus di Sumatera Barat tercatat sebesar 5,8%.<sup>[13]</sup>

Berbagai penelitian terdahulu menyebutkan terdapat beberapa faktor risiko terjadinya abortus spontan seperti usia menikah, beban kerja, paparan asap rokok dan riwayat pemeriksaan K1.<sup>[4]</sup> Beberapa faktor penyebab kejadian abortus yaitu : faktor janin (seperti kelainan genetik), faktor ibu seperti anemia, kelainan endokrin (hormonal), faktor kekebalan (imunologi), kelemahan otot leher rahim, kelainan bentuk rahim, infeksi dan beberapa faktor dari adanya kekurangan atau adanya gangguan zat gizi yang dapat secara langsung mempengaruhi pertumbuhan janin dalam kandungan melalui plasenta.<sup>[2,3]</sup> Abortus dapat terjadi pada wanita yang sebelumnya hamil normal, tetapi abortus lebih sering terjadi pada wanita yang pernah mengalami keguguran sebelumnya. Mengetahui riwayat kehamilan dan persalinan yang lalu penting untuk mengetahui risiko-risiko kehamilan sekarang dan yang akan datang. Bila ibu melahirkan 4 anak atau lebih maka perlu diwaspadai adanya gangguan diantaranya terjadi abortus.<sup>[4]</sup>

Komplikasi abortus dapat menyebabkan kematian ibu antara lain karena perdarahan dan infeksi.<sup>[2]</sup> Risiko abortus meningkat pada wanita yang telah mengalami keguguran sebelumnya. Faktor risiko lain yang terkait dengan abortus termasuk penyakit penyerta ibu seperti diabetes mellitus, hipotiroidisme, epilepsi, hipertensi, infeksi ginjal (Pielonefritis), dan infeksi lain; kelainan saluran genital dari serviks atau rahim; obat dan penyalahgunaan alkohol; merokok berlebihan, cedera fisik, gizi buruk, dan syok emosional parah.<sup>[15]</sup>

Vitamin D merupakan salah satu zat gizi yang memiliki kaitan erat dengan kejadian abortus atau early pregnancy loss di trimester pertama.<sup>[16]</sup> Kekurangan vitamin D merupakan salah satu faktor risiko pada masa kehamilan dengan prevalensi kejadian sebesar 20-40%.<sup>[17]</sup> Kekurangan vitamin D mempengaruhi kehamilan dan dapat berdampak terhadap risiko komplikasi pada ibu hamil dan pada pertumbuhan janin.<sup>[18]</sup> Komplikasi yang dapat terjadi pada ibu hamil seperti munculnya hipertensi gestasional dan pre-eklampsia, munculnya diabetes gestasional, persalinan prematur, abortus spontan dan meningkatnya perlakuan bedah sesar. Pengaruh vitamin D terhadap pertumbuhan janin seperti perannya dalam membantu proses proliferasi, diferensiasi dan pematangan sel janin. Vitamin D sangat berperan penting dalam regulasi pertumbuhan tulang dan homeostatis mineral tubuh. Vitamin D juga dipercaya memiliki efek pada regulasi sistem imun.<sup>[19-21]</sup>

Vitamin D dapat mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh dan mengurangi kerusakan oksidatif pada plasenta. Vitamin D bertindak sebagai pengatur dalam sistem kekebalan tubuh dan mempunyai efek anti inflamasi.<sup>[22]</sup> Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25 dihidroksi vitamin D3, telah terbukti berperan klasik dalam regulasi penyerapan kalsium dan fosfat, serta dalam pengaturan sintesis dan metabolisme tulang. Baru-baru ini penelitian menunjukkan bahwa vitamin D adalah modulator kunci dari banyak fungsi biologis penting melalui ekspresi reseptor vitamin D (VDR), termasuk proliferasi sel, diferensiasi sel, fungsi kekebalan tubuh dan sekresi hormone.<sup>[23]</sup> Rendahnya kadar metabolit vitamin D dalam tubuh ibu akan menurunkan transkripsi dan translasi HOXA10 sehingga menyebabkan gangguan perkembangan uterus baik fungsional maupun struktural. Selama periode trimester pertama belum terbentuk plasenta sehingga produksi 1,25(OH)2D3 hanya disokong oleh maternal. Pada kondisi kekurangan vitamin D pada ibu dapat menyebabkan gangguan proses desidualisasi yang berakhir pada gangguan implantasi hasil konsepsi. Kebutuhan dan kecukupan vitamin D selama trimester pertama menjadi kunci kesuksesan kehamilan sekaligus mencegah abortus spontan.<sup>[24-26]</sup>

Vitamin D berperan dalam proses implantasi embrio. Ketika proses implantasi, sel stromal yang mengelilingi embrio bertransformasi menjadi desidua (proses desidualisasi). Suksesnya proses desidualisasi memiliki peran dalam keberhasilan kehamilan. Pada proses desidualisasi endometrium, terjadi penembusan epitel luminal dan invasi jaringan maternal melalui trofoblas pada kejadian plasentasi. Selama proses implantasi, desidua mengalami diferensiasi menjadi desidua basalis, parietalis, dan sekretori. Pada kondisi ini, hCG dan progesterone memiliki peranan penting sebagai driver dalam proses desidualisasi.<sup>[27,28]</sup> Desidua basalis terletak diantara hasil konsepsi dan dinding rahim tempat terjadinya plasentasi. Beberapa peran desidua diantaranya sebagai perlindungan dalam sistem imun innate pada proses implantasi, dimana peran vitamin D sangat penting pada proses regulasi ini.<sup>[29]</sup>

Masa kehamilan merupakan masa yang penting untuk adanya koordinasi antara ibu dan janin. Sel-sel kekebalan dan jalur persinyalan sitokin merupakan mediator yang baik dalam koordinasi antara ibu dan janin. Adanya infeksi atau kondisi peradangan pada ibu hamil menyebabkan penyakit parah dan berdampak buruk pada janin yang sedang berkembang. Dalam semua tahap kehamilan, dari implantasi hingga partus sangat rentan terhadap komplikasi yang diakibatkan oleh kelainan janin. Implantasi dan perkembangan plasenta merupakan titik kerentanan utama dimana akan terjadi keguguran dan komplikasi. 30 Sitokin, sebagai molekul regulasi imun yang serius, bertanggung jawab atas sifat alami reaksi imun, telah terbukti mempengaruhi semua tahap reproduksi dan memainkan peran penting dalam hasil kehamilan.<sup>[30,31]</sup>

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin Th1 multifungsi dan salah satu sitokin inflamasi terpenting.<sup>[32]</sup> Adanya produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  sangat penting untuk kontrol awal kejadian abortus.<sup>[33]</sup> Peningkatan produksi TNF- $\alpha$  telah ditemukan mengganggu kaskade hormonal yang mengakibatkan peningkatan prostaglandin pro-inflamasi, dan TNF- $\alpha$  juga dianggap mempromosikan apoptosis pada sel-sel membran gestasional, meningkatkan kemungkinan ketuban pecah dini dan kelahiran prematur.<sup>[34,35]</sup>

Berdasarkan paparan diatas, dapat diketahui bahwa terdapat beragam faktor yang dapat menyebabkan terjadinya abortus pada kehamilan. Sehingga dalam studi ini peneliti akan melihat apakah terdapat perbedaan kadar vitamin D, dan TNF- $\alpha$  pada pasien kehamilan normal trimester 1 dan pasien dengan kejadian abortus.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi, PONEK RSUP Dr. M. Djamil Padang, Rumah Sakit Universitas Andalas, Rumah Sakit dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD M Zein Painan, RSUD Pariaman untuk pengambilan sampel darah. Pemeriksaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, faktor inflamasi (TNF $\alpha$ ) serum maternal dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang. Penelitian ini dimulai pada Maret 2022 hingga selesai penelitian.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien hamil trimester 1 (<12 minggu) dan abortus yang datang untuk memeriksakan kehamilan di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi, PONEK RSUP Dr. M. Djamil Padang, Rumah Sakit Universitas Andalas, Rumah Sakit dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD M Zein Painan, RSUD Pariaman. Sampel penelitian ini adalah seluruh ibu hamil trimester 1 dan ibu dengan abortus di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi, PONEK RSUP Dr. M. Djamil Padang, Rumah Sakit Universitas Andalas, Rumah Sakit dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD M Zein Painan, RSUD Pariaman yang telah masuk ke dalam

kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini digunakan teknik consecutive sampling. Besar sampel yang diteliti sebesar 44 sampel.

Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini:

A. Kriteria Inklusi

a. Untuk kehamilan dengan abortus

1. Ibu hamil yang mengalami abortus spontan dengan usia kehamilan < 12 minggu berdasarkan HPHT yang jelas atau terdapat data pemeriksaan USG pertama.
2. Bersedia menjadi subjek penelitian dengan informed consent

b. Untuk kehamilan normal

1. Ibu hamil dengan kehamilan normal usia kehamilan < 12 minggu berdasarkan HPHT yang jelas atau terdapat data pemeriksaan USG pertama
2. Bersedia menjadi subjek penelitian dengan informed consent

B. Kriteria Eksklusi

a. Untuk kehamilan dengan abortus

1. Ibu hamil yang mengalami abortus yang disebabkan oleh kelainan bawaan yang diketahui dari pemeriksaan USG atau hasil abortus yang jelas
2. Ibu hamil yang mengkonsumsi obat-obatan yang mengganggu metabolisme vitamin D (insulin, obat-obat untuk penyakit hati dan ginjal) yang diketahui dari anamnesis

b. Untuk kehamilan normal

1. Ibu hamil yang mengkonsumsi obat-obatan yang mengganggu metabolisme vitamin D (insulin, obat-obat untuk penyakit hati dan ginjal) yang diketahui dari anamnesis.

Variabel independent penelitian yaitu kadar vitamin D dan TNF- $\alpha$ . Variabel dependen dari penelitian ini yaitu kehamilan normal dan abortus.

Data yang dikumpulkan dilakukan analisis statistik dengan program komputer. Analisis univariat dimaksudkan untuk menggambarkan masing-masing variabel penelitian sehingga didapatkan distribusi dan persentase dari tiap variabel yang disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisis bivariat dimulai dengan analisis normalitas dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk melihat hubungan kehamilan normal dan abortus dengan vitamin D, faktor inflamasi (TNF- $\alpha$ ). Apabila berdistribusi normal ( $p \geq 0,05$ ) maka akan dilanjutkan dengan uji statistik T-Independen Test. Namun, jika tidak berdistribusi normal ( $p < 0,05$ ) maka akan dilanjutkan dengan analisis non parametrik yaitu Mann-Whitney. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan kelayakan etik (ethical clearance) dari komite etik penelitian Fakultas Kedokteran Unand.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan kadar TNF- $\alpha$  antara pasien kehamilan normal dengan abortus yang dilakukan terhadap 44 pasien yang terdiri dari 22 orang pada masing-masing kelompok. Penelitian diselesaikan pada bulan Maret 2022 dengan jumlah sampel terpenuhi di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi, PONEK RSUP Dr. M. Djamil Padang, Rumah Sakit Universitas Andalas, Rumah Sakit dr. Reksodiwiryo Padang, RSUD M Zein Painan, RSUD Pariaman.

Analisis univariat ini digunakan untuk melihat rata-rata, frekuensi dan deskriptif dari setiap variabel yang diteliti. Hasil analisis pada sampel dalam penelitian ini berdasarkan variabel yang diteliti didapatkan sebagai berikut (**Tabel 1**):

### Tabel 1. Frekuensi dan Deskripsi Subjek Penelitian

Karakteristi k	Kehamilan normal (n=22)			Kehamilan abortus (n=22)		
	Mean ± SD	CI 95%	f (%)	Mean ± SD	CI 95%	f (%)
<b>Usia (tahun)</b>	26,82 ± 4,92	24,95 - 28,96		32,91 ± 5,40	30,90 - 35,28	
<b>Usia kehamilan (minggu)</b>	9,05 ± 1,79	8,33- 9,79		7,55 ± 1,82	6,78 - 8,23	
<b>Indeks Massa Tubuh (IMT)</b>	21,80 ± 2,79	20,72 - 22,98		21,91 ± 2,86	20,72- 23,10	
<b>Paritas</b>						
<b>Primipara</b>			19 (86,4)			10 (45,5)
<b>Multipara</b>			3 (13,6)			12 (54,5)

Pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa rerata usia pada kedua kelompok penelitian sebagian besar pada usia 26 – 32 tahun. Usia kehamilan pada trimester I (<12 minggu) berada pada rerata 9,05 minggu untuk kehamilan normal dan rerata 7,55 minggu untuk kehamilan yang mengalami abortus. Rerata IMT berada pada batas normal yaitu 21,80 - 21,91 kg/m<sup>2</sup>. Karakteristik paritas menunjukkan primipara lebih banyak pada kehamilan normal yaitu 19 orang (86,4%) dan abortus paritas multipara lebih banyak yaitu 12 orang (54,5%).

Berdasarkan **Tabel 1** diketahui rata-rata usia responden pada kehamilan normal yaitu berusia < 30 tahun (CI 95%: 24,95 - 28,96), sedangkan rata-rata usia responden yang mengalami abortus spontan yaitu berusia > 30 tahun (CI 95% : 30,90 - 35,28). Pada responden dengan kehamilan normal sebanyak 86,4% adalah primipara. Sedangkan responden pada kelompok abortus lebih banyak terjadi pada responden multipara (54,5%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Albahlol et al., (2020) yang menemukan bahwa rerata usia responden, yaitu > 30 tahun (31,2 ± 4,76) berisiko terhadap kejadian abortus.<sup>65</sup> Albahlol et al., (2020) juga menemukan sebanyak 23,6% kejadian abortus ditemukan pada paritas multipara.<sup>65</sup> Studi Rahma et al., (2022) juga menemukan pada usia > 30 tahun sebanyak 37,7% ibu hamil mengalami abortus spontan.<sup>66</sup> Sebagian kejadian abortus pada trimester pertama (usia kehamilan < 12 minggu) disebabkan karena kelainan sitogenetik berupa trisomi autosom. Meningkatnya kejadian trisomi ini terjadi seiring dengan bertambahnya usia ibu hamil. Selain itu juga, salah satu faktor predisposisi terjadinya abortus spontan adalah status paritas yang tinggi (multipara). Ibu yang sering hamil dan melahirkan akan mengalami kemunduran pada fungsi reproduksi terutama pada dinding rahim. Kemampuan organ ibu yaitu rahim susah untuk menyediakan zat gizi bagi kehamilan yang terlalu sering, akibatnya penyaluran zat gizi ibu ke janin mengalami gangguan dan berdampak terhadap kematian neonatus.<sup>[36]</sup>

Hasil penelitian rata-rata kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 pada kelompok kehamilan normal (<12 minggu) dan pada kelompok kehamilan dengan abortus didapatkan sebagai berikut (**Tabel 2**):

**Tabel 2. Rata-Rata Kadar Serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 Responden**

Kadar Serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D3	n	Mean ± SD	CI 95%	Min	Max
<b>Kehamilan normal</b>	2	54,65 ± 5,44	52,27 -	46,35	64,60
	2		56,97		
<b>Abortus</b>	2	50,98 ± 6,45	48,30 -	39,08	64,34
	2		53,73		
<b>Total</b>	4	52,81 ± 6,18		39,08	64,60
	4				

Pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa rerata kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 sebesar 52,81 ng/ml. Kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 terendah sebesar 39,08 ng/ml pada kehamilan abortus dan tertinggi sebesar 64,60 ng/ml pada kehamilan normal.

Berdasarkan Tabel 5.2 diketahui bahwa sebanyak 44 responden ditemukan rata-rata kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 sebesar 52,81 ng/ml dengan standar deviasi 6,18 ng/ml. Rerata pada kelompok kehamilan normal lebih tinggi yaitu 54,65 ng/ml dibandingkan kelompok kehamilan abortus yaitu 50,98 ng/ml. Standar deviasi pada kehamilan abortus lebih tinggi yaitu sebesar 6,45 ng/ml dibandingkan normal yaitu sebesar 5,44 ng/ml. Kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 terendah sebesar 39,08 ng/ml pada kehamilan abortus dan tertinggi sebesar 64,60 ng/ml pada normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Tafti et al.,(2022) yang menemukan bahwa kadar vitamin D serum ditemukan lebih rendah pada wanita dengan abortus spontan.<sup>[37]</sup> Studi Li et al.,(2017) juga menemukan individu dengan riwayat abortus spontan memiliki tingkat vitamin D dan reseptornya yang lebih rendah secara signifikan, dan itu menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peran dalam produksi sitokin inflamasi dan mungkin dalam etiologi abortus spontan.<sup>[38]</sup>

Sebagai modulator imun, vitamin D dapat meningkatkan ekspresi vitamin D receptor (VDR) dalam sel T yang diaktifkan, meningkatkan produksi sel Treg, dan menurunkan produksi sel Th17.<sup>[39]</sup> Sel dendritik sangat penting untuk diferensiasi sel Th17, dan vitamin D dapat memodulasi pematangan sel dendritik dan secara tidak langsung menghambat proliferasi sel Th17. Vitamin D juga dapat menghambat Th17 faktor transkripsi spesifik asam retinoat reseptor gt (RORgt) dan IL-23R dan menghambat pembentukan sel Th17. Selain itu, vitamin D dapat menekan sekresi sitokin terpolarisasi IL-17 seperti IL-2 dan IL-6, sehingga menghambat aksi sel Th17 dan dapat meningkatkan jumlah dan fungsi sel Treg. Dengan demikian, vitamin D memiliki peran dalam keseimbangan antara sel Treg dan Th17 dan berpengaruh pada risiko kejadian abortus spontan.<sup>[40,41]</sup>

Hasil penelitian rata - rata kadar serum TNF- $\alpha$  pada kelompok kehamilan normal (<12 minggu) dan pada kelompok kehamilan dengan abortus dapat dilihat pada tabel berikut (**Tabel 3**):

**Tabel 3. Rata-Rata Kadar TNF- $\alpha$  Responden**

Kadar TNF- $\alpha$	n	Mean $\pm$ SD	CI 95%	Min	Max
Kehamilan normal	22	165,91 $\pm$ 218,08	88,57 - 266,34	26,64	831,44
Abortus	22	536,24 $\pm$ 698,14	264,80 - 842,13	23,60	1854,33
Total	44	351,07 $\pm$ 544,37		23,60	1854,34

Pada **Tabel 3** menunjukkan bahwa rerata kadar TNF- $\alpha$  sebesar 351,07 ng/ml. Kadar TNF- $\alpha$  terendah sebesar 23,60 ng/L dan tertinggi sebesar 1854,34 ng/L pada kelompok abortus.

Berdasarkan **Tabel 3** penelitian Rerata kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) didapatkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada abortus (536,24  $\pm$  698,14) lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal (165,91  $\pm$  218,08). Hasil ini sejalan dengan Adhi, et al., yang didapatkan rerata kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi pada abortus (3,83 $\pm$ 1,52 ng/mL), dibandingkan dengan hamil normal (2,76 $\pm$ 1,49 ng/mL) dengan nilai p=0,032 (p < 0,05). Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  serum pada penelitian ini lebih tinggi pada kelompok abortus bila dibandingkan dengan kelompok hamil normal.[42,43] Penelitian Yang, et al., (2021) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi TNF- $\alpha$  dalam jaringan yang diabortus secara spontan dan TNF- $\alpha$  dapat menginduksi peningkatan regulasi ekspresi reseptor arilhidrokarbon dalam sel sehingga mampu meningkatkan sitotoksitas desidua alami pada *killer cells* dan membuat *killer cells* mengembangkan kekebalan respon terhadap janin sehingga menyebabkan abortus spontan.<sup>[44,45]</sup> Tingginya kadar TNF- $\alpha$  akan mempengaruhi fungsi sel stroma desidua dengan menurunkan regulasi ekspresi oligomerisasi sehingga mengarah kepada risiko abortus spontan. Berdasarkan penelitian Kristyan didapatkan rerata kadar TNF- $\alpha$  pada abortus lebih tinggi dibandingkan kadarnya pada kehamilan normal.<sup>[42]</sup>

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan TNF- $\alpha$  antara kehamilan normal dan kehamilan abortus. Sebelum mengetahui perbedaan kedua variabel independen, hal yang perlu dilakukan terlebih dahulu adalah uji normalitas. Hasil uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk didapatkan sebagai berikut(**Tabel 4**):



**Tabel 4. Uji Normalitas**

Variabel	Normalitas Awal		Log 1		Log 2	
	P-value	N/TN	P-value	N/TN	P-value	N/TN
Kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin B3	Normal	0,265 N	-	-	-	-
	Abortus	0,985 N	-	-	-	-
TNF- $\alpha$	Normal	<0,0001 TN	0,018	TN	0,016	TN
	Abortus	<0,0001 TN	0,05	TN	0,05	TN

Keterangan: N = Normal; TN = Tidak Normal

Hasil uji normalitas dilakukan pada data kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 kelompok abortus didapatkan bahwa uji Shapiro-Wilk menunjukkan  $p > 0,05$  (kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3  $p = 0,265$ ) maka data terdistribusi normal. Kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3 kelompok kehamilan normal, didapatkan bahwa uji Shapiro-Wilk menunjukkan  $p > 0,05$  (kadar serum 1,25 dihidroksi vitamin D3  $p = 0,985$ ), artinya data terdistribusi normal dan dilanjutkan menggunakan uji T-Independen pada uji analisis bivariat.

Hasil uji normalitas dilakukan pada data kadar serum TNF- $\alpha$  pada kelompok kehamilan abortus, didapatkan bahwa uji Shapiro-Wilk menunjukkan  $p < 0,05$  (kadar serum TNF- $\alpha$   $p = < 0,0001$ ) maka data terdistribusi tidak normal. Dilakukan Log pertama dan Log kedua didapatkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya data tetap terdistribusi tidak normal. Kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok kehamilan normal, didapatkan bahwa uji Shapiro-Wilk menunjukkan  $p < 0,05$  (kadar TNF- $\alpha$   $p = < 0,0001$ ), maka data terdistribusi tidak normal. Setelah dilakukan Log pertama dan Log kedua didapatkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya data tetap terdistribusi tidak normal. Sehingga pada analisis bivariat dilanjutkan dengan digunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada kehamilan normal dan kehamilan abortus.

**Tabel 5. Perbedaan Kadar Serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 antara Abortus dan Kehamilan Normal**

Variabel	Kelompok				P value
	Kehamilan Normal		Abortus		
	n	Median (min-max)	n	Median (min-max)	
Kadar Serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D3	22	54,99 (46,34 - 64,60)	22	51,10 (39,08 - 64,34)	0,047

Hasil **Tabel 5** diatas didapatkan bahwa pada kehamilan normal lebih tinggi yaitu 54,99 ng/ml dibandingkan dengan kehamilan abortus yaitu 51,10 ng/ml. Hasil uji signifikansi dengan menggunakan uji T-Independent didapatkan p value sebesar 0,047 artinya terdapat perbedaan bermakna pada kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 antara kehamilan normal dengan kehamilan abortus.

Berdasarkan hasil dari **Tabel 5** menyatakan bahwa terdapat perbedaan antara kadar serum 1,25 Dihidroksi Vitamin D3 antara kelompok kehamilan abortus dan ibu dengan kehamilan normal. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji statistik yang menunjukkan p value sebesar 0,047 ( $p < 0,05$ ). Vitamin D merupakan secosteroid, disintesis di kulit melalui adanya peran sinar matahari.<sup>[46,47]</sup> Vitamin D dianggap sebagai faktor pengatur neuroendokrin yang baru dari sistem kekebalan tubuh, dan memainkan peran penting dalam regulasi sel imun, terutama untuk makrofag, limfosit B, limfosit T, sel dendritik (DC), dan timosit. Vitamin D mengatur ekspresi peptida antimikroba, sekresi kemokin dan sitokin, dan diferensiasi, pematangan, dan fungsi sel imun. Vitamin D mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh adaptif dan bawaan. Secara umum, 1,25(OH)2D3 mengurangi aktivitas sistem imun adaptif dan meningkatkan aktivitas sistem imun bawaan.<sup>[23,48,49]</sup>

Selama masa kehamilan, terdapat perbedaan metabolisme vitamin D dan terjadi peningkatan kebutuhan kalsium.<sup>[50]</sup> Vitamin D mempunyai fungsi penting dalam menghambat pelepasan pro-inflamatori yang berlebihan, seperti TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , dan IL12 yang menjadi pemicu disfungsi endotel sehingga menyebabkan kebocoran plasma. Asupan vitamin D menjadi penting karena walaupun intake vitamin D juga dapat dihasilkan dari penyinaran matahari pada kulit, tapi sintesisnya di kulit tergantung dari faktor personal (pigmentasi, jaringan cutaneus, usia, dll).<sup>[50,51]</sup>

**Tabel 6. Perbedaan Kadar TNF- $\alpha$  antara Abortus dan Kehamilan Normal**

Variabel	Kelompok				P value
	Kehamilan Normal		Abortus		
	n	Median (min-max)	n	Median (min-max)	
TNF- $\alpha$	22	93,35 (26,64 - 831,44)	22	173,77 (23,60 – 1.854,34)	0,108

Hasil **Tabel 6** diatas didapatkan bahwa pada kehamilan abortus lebih tinggi yaitu 173,77 ng/ml dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu sebesar 93,35 ng/ml. Hasil uji signifikansi dengan menggunakan Mann-Whitney didapatkan p value sebesar 0,108 artinya tidak ada perbedaan bermakna pada kadar TNF- $\alpha$  antara kehamilan normal dengan kehamilan abortus.

Berdasarkan hasil dari **Tabel 6** menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kadar TNF-  $\alpha$  antara kehamilan abortus dengan kehamilan normal. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji statistik yang menunjukkan p value sebesar 0,108 ( $P > 0,05$ ). Penelitian ini sejalan



eISSN : 2579-8324

pISSN : 2579-8323

dengan penelitian Kaur A (2011) yang menemukan tidak ada perbedaan perbedaan yang signifikan antara kadar TNF-  $\alpha$  pada kehamilan normal dan abortus. Pertimbangan mengenai regional dan geografis pada genomik, jumlah sampel dan adanya perbedaan antara polimorfisme nukleotida tunggal pada metode ekstraksi dapat mempengaruhi hasil penelitian.<sup>[52]</sup>

Penelitian ini juga sejalan dengan Pietrowski et al (2004) yang menyatakan tidak terdapat perbedaan serum TNF-  $\alpha$  pada wanita dengan recurrent pregnancy loss RPL primer dan sekunder dengan p-value 0,6 ( $>0,005$ ).<sup>[53]</sup> Dalam hasil penelitian ditemukan bahwa pengujian kadar TNF meningkat pada wanita dengan RPL, adanya temuan bahwa polimorfisme promotor pada TNF menyebabkan peningkatan kadar serum TNF di tubuh manusia. Satu polimorfisme adalah C > A substitusi pada posisi -863 pada promotor gen TNF Polimorfisme lainnya adalah substitusi G > A pada posisi -308 pada promotor yang sama. Itu ditunjukkan sebelumnya bahwa pembawa alel -863A memiliki tingkat TNF yang jauh lebih rendah dan pembawa dari Alel -308A memiliki kadar TNF yang jauh lebih tinggi dalam pemeriksaan serum.<sup>[53]</sup>

Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-  $\alpha$ ) pada ibu hamil tidak bisa diabaikan begitu saja. TNF- $\alpha$  merupakan salah satu mediator inflamasi yang penting dan memulai reaksi inflamasi pada sistem imun innate, yang sebagian besar dihasilkan oleh Monosit, Makrofag, Limfosit T dan Limfosit B. Fungsi utama TNF- $\alpha$  adalah sebagai proinflamasi, sehingga memicu demam, anorexia, shock, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, mengaktifasi sel NK, serta thrombosis. TNF- $\alpha$  juga memiliki hubungan yang erat dengan progesteron, dimana kadar TNF- $\alpha$  akan meningkat saat kadar progesteron menurun.<sup>[42]</sup> Penelitian Kwiatek et al (2021) menunjukkan hasil analisis korelasi antara tingkat pro dan sitokin anti inflamasi menghasilkan beberapa perbedaan, tanpa menunjukkan dominasi respon imun spesifik. Hasilnya tidak mengkonfirmasi bahwa wanita dengan keguguran tidak memiliki keuntungan dalam semua jenis respon imun dibandingkan dengan wanita kehamilan normal.<sup>[54]</sup>

Sitokin pro-inflamasi TNF-  $\alpha$  memiliki peran dalam terjadinya mekanisme abortus dengan menghambat invasi trofoblas ke desidua. Pengaruh lain dari TNF- $\alpha$  adalah menghambat perkembangan trofoblas sehingga mengganggu perkembangan plasenta dan invasi dari arteri spiralis serta terjadi kerusakan di endothelium yang dapat merusak pembuluh darah di desidua, akhirnya terjadi gangguan proses implantasi dan menyebabkan abortus. Mekanisme yang memungkinkan TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan abortus adalah mekanisme apoptosis sel trofoblas. TNF- $\alpha$  memiliki sifat "sitotoksik" terhadap sel trofoblas sehingga akan berakibat kematian sel trofoblas. Selain itu TNF $\alpha$  juga akan menekan produksi HLA-G oleh trofoblas sehingga toleransi maternal-fetal akan terganggu dan mengakibatkan NK sel dapat membunuh sel trofoblas.<sup>[55,56]</sup>

## **KESIMPULAN**



eISSN : 2579-8324

pISSN : 2579-8323

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik responden pada kehamilan normal dan kehamilan abortus adalah rerata usia responden kehamilan normal lebih muda dibandingkan responden dengan kehamilan abortus. Frekuensi kehamilan multipara lebih tinggi pada kehamilan dengan abortus. Terdapat perbedaan bermakna pada kadar vitamin D antara kehamilan normal dengan kehamilan abortus. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar TNF-  $\alpha$  antara kehamilan abortus dengan kehamilan normal. Disarankan pada penelitian selanjutnya menilai parameter lain seperti VDR, progesterone, hCG, *Human Leukosit Antigen-G* (HLA-G) atau sitokin Th1 lain yang mempengaruhi faktor dari keberhasilan suatu kehamilan pada saat trimester 1 dan mencegah terjadinya kehamilan dengan abortus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sari YN, Herfanda E, Putri IM. Gambaran Faktor Risiko Kejadian Abortus Spontan pada Ibu Hamil di RSUD Panembahan Senopati Bantul Tahun 2017- 2018. *J Sehat Mandiri*. 2022;17(1):135-145.
2. Amalia M. FAKTOR RISIKO KEJADIAN ABORTUS (STUDI DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG). *J Kesehat Masy Indones*. 2015;10(1):23-29.
3. Prahesti R. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian anemia pada ibu hamil di Puskesmas Prambanan, Sleman, Yogyakarta. Published online 2017.
4. Purwaningrum ED, Fibriyana AI. Faktor risiko kejadian abortus spontan. *HIGEIA (Journal Public Heal Res Dev*. 2017;1(3):84-94.
5. Singh S, Maddow-Zimet I. Facility-based treatment for medical complications resulting from unsafe pregnancy termination in the developing world, 2012: a review of evidence from 26 countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(9):1489-1498.
6. Camuci MB, Martins JT, Cardeli AAM, Robazzi ML do CC. Nursing Activities Score: nursing work load in a burns Intensive Care Unit. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22:325-331.
7. Ganatra B, Gerdtts C, Rossier C, et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet*. 2017;390(10110):2372-2381.
8. Kuntari T, Wilopo SA, Emilia O. Determinan abortus di Indonesia. *Kesmas J Kesehat Masy Nas (National Public Heal Journal)*. 2010;4(5):223-229.
9. Sitilonga JM, Sitorus RJ, Yeni Y. CAUSAL FACTORS OF ABORTUS SPONTANEOUS OCCURENCE IN DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL STATE HOSPITAL PALEMBANG. *J Ilmu Kesehat Masy*. 2017;8(2):100-108.
10. World Health Organization (WHO). Abortion.; 2014. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion>
11. World Health Organization (WHO). Maternal Mortality Fact Sheet.; 2016.
12. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar Di Indonesia Tahun 2010.; 2010.
13. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2015.; 2015.
14. Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
15. Bhattacharya S, Townend J, Shetty A, Campbell D, Bhattacharya S. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(13):1623-1629.
16. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):1004-1008.
17. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33:104-113.



eISSN : 2579-8324

pISSN : 2579-8323

18. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull.* 2018;126(1):57-77.
19. Miliku K, Vinkhuyzen A, Blanken LME, et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1514-1522.
20. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, Hollis BW. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Women's Heal.* 2012;8(3):323- 340.
21. Wagner CL, Hollis BW. The implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Front Endocrinol (Lausanne).* Published online 2018:500.
22. Suryana H, Kampono N, Hestiantoro A. Perbandingan kadar interleukin-10 serum antara wanita hamil normal dan hamil dengan ancaman persalinan preterm. *Indones J Obstet Gynecol.* Published online 2006.
23. Ji J, Muyayalo KP, Zhang Y, Hu X, Liao A. Immunological function of vitamin D during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(2):e12716.
24. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017;5(1):1-16.
25. Sheiner EK. *Bleeding during Pregnancy: A Comprehensive Guide.* Springer Science & Business Media; 2011.
26. Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, Malik SG, Lipoeto NI. Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1-10.
27. Koch Y, Wimberger P, Grümmer R. Human chorionic gonadotropin induces decidualization of ectopic human endometrium more effectively than forskolin in an in-vivo endometriosis model. *Exp Biol Med.* 2018;243(11):953-962.
28. Ng S-W, Norwitz GA, Pavlicev M, Tilburgs T, Simón C, Norwitz ER. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4092.
29. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD. Immunological role of vitamin D at the maternal–fetal interface. *J Endocrinol.* 2015;224(3):R107-R121.
30. Greer LL NJ. *Buku Acuan Persalinan Kurang Bulan (Prematur) 1.*; 2005.
31. Zygmont M, Lang U, Katz N, Künzel W. Maternal plasma fibronectin: a predictor of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;72(2):121-126.
32. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The role of TNF- $\alpha$  and anti-TNF- $\alpha$  agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2922.
33. McLoughlin RM, Jenkins BJ, Grail D, et al. IL-6 trans-signaling via STAT3 directs T cell infiltration in acute inflammation. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(27):9589-9594.
34. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss III JF, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 2009;16(2):206-215.
35. Ragsdale HB, Kuzawa C, Borja J, McDade TW. Inflammatory cytokines in pregnancy and birth outcomes in the Philippines. In: *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY.* Vol 30. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2018.
36. Sulistyorini D, Putri SS. Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian BBLR di Puskesmas Pedesaan Kabupaten Banjarnegara tahun 2014. *J Ilm Medsains.* 2015;1(1):23-29.
37. Tafti FD, Zare F, Miresmaeili SM, Fesahat F. Evaluating Vitamin D and foxp3 mRNA levels in women with recurrent spontaneous abortion. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(2):232.
38. Li N, Wu H, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Brazilian J Med Biol Res.* 2017;50.
39. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;177:36-45.
40. Hamzaoui A, Berraies A, Hamdi B, Kaabachi W, Ammar J, Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children. *Immunobiology.* 2014;219(11):873-879.



eISSN : 2579-8324

pISSN : 2579-8323

41. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408.
42. Adhi KC, Sulistywati S, Respati SH. KADAR HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN-G (HLA-G) DAN TUMOR NECROSIS FAKTOR ALPHA (TNF $\alpha$ ) PADA ABORTUS DAN KEHAMILAN NORMAL. *J Kesehat Reproduksi.* 2016;2(2).
43. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. 865 PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2012;5(142):S149.
44. Yang S-L, Tan H-X, Niu T-T, Li D-J, Wang H-Y, Li M-Q. Kynurenine promotes the cytotoxicity of NK cells through aryl hydrocarbon receptor in early pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2021;143:103270.
45. Dai F, Hu M, Zhang Y, et al. TNF- $\alpha$ /Anti-TNF- $\alpha$  drugs and its effect on pregnancy outcomes. *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:e26.
46. Cantorna MT. Diet, immunity and inflammation: 9. Vitamin D and the immune system. Elsevier Inc Chapters. Published online 2013.
47. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95.
48. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta.* 2010;31(12):1027-1034.
49. Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Low vitamin D is associated with infections and proinflammatory cytokines during pregnancy. *Reprod Sci.* 2018;25:414-423.
50. Rasud R. Hubungan Kadar Serum 25 (OH) Vitamin D Ibu Hamil Trimester III Dengan Luaran Maternal. Published online 2020.
51. Dvornik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients.* 2018;10(7):867.
52. Jang HG, Choi Y, Kim JO, et al. Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha (- 863C> A, - 857C> T and + 488G> A) are associated with idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Hum Immunol.* 2016;77(6):506-511.
53. Pietrowski D, Bettendorf H, Keck C, et al. Lack of association of TNF $\alpha$  gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Caucasian women. *J Reprod Immunol.* 2004;61(1):51-58.
54. Kwiatek M, Gęca T, Kwaśniewska A. Pro-and Anti-Inflammatory Cytokines in the First Trimester—Comparison of Missed Miscarriage and Normal Pregnancy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8538.
55. Pérez-Roque L, Núñez-Gómez E, Rodríguez-Barbero A, Bernabéu C, LópezNovoa JM, Pericacho M. Pregnancy-induced high plasma levels of soluble endoglin in mice lead to preeclampsia symptoms and placental abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1-20. doi:10.3390/ijms22010165
56. Yu X-W, Li X, Ren Y-H, Li X-C. Tumour necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 polymorphisms and serum soluble TNFR1 in early spontaneous miscarriage. *Cell Biol Int.* 2007;31(11):1396-1399.