ORIGINAL ARTICLE

Intisari Sains Medis 2022, Volume 13, Number 1: 185-190
P-ISSN: 2503-3638, E-ISSN: 2089-9084

Published by Intisari Sains Medis

Ekspresi reseptor vitamin D plasenta yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia dengan gambaran berat

I Gede Mahendra Adiguna Dira[1*], Ketut Suwiyoga[1], I Wayan Artana Putra[1], I Gede Mega Putra[1], Ida Bagus Gede Fajar Manuaba[1], I Gde Sastra Winata[1], I Wayan Megadhana[1]

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is the cause of 10-15% of maternal deaths in Indonesia and occurs in about 2-10% of all pregnancies worldwide. The pathogenesis that underlies the occurrence of preeclampsia is not yet clearly known so that preeclampsia is referred to as a disease of theory. Nutritional factors such as vitamin D also play a role in the development of preeclampsia. This study aims to determine the relationship between vitamin D receptor expression as a risk factor for preeclampsia with severe features.

Method: This study used a case-control design conducted in the maternity ward of Sanglah General Hospital, Denpasar from February to August 2020. A sample of 44 subjects was obtained and divided into case groups and control groups. Examination of vitamin D receptors using a central area placenta measuring 2x2 cm which was then examined semi-quantitatively at the Histology Laboratory, Faculty of Medicine, Udayana University.

Result: The results were analyzed using the chi square test. There was no significant difference in the characteristics of the two groups. There was a significant relationship between low VDR expression in the placenta and the incidence of preeclampsia with severe features (p-value 0.002; 95% CI 1.96-31.57; OR 7.88).

Conclusion: Low VDR placenta expression in pregnant women increases the risk of preeclampsia with a severe picture of 7.88 times greater than high VDR expression.

Keywords: vitamin D, preeclampsia, risk, receptors.

Cite This Article: Dira, I.G.M.A., Suwiyoga, K., Putra, I.W.A., Putra, I.G.M., Manuaba, I.B.G.F., Winata, I.G.S., Megadhana, I.W. 2022. Ekspresi reseptor vitamin D plasenta yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia dengan gambaran berat. *Intisari Sains Medis* 13(1): 185-190. DOI: 10.15562/ism.v13i1.1208

ABSTRAK

Pendahuluan: Preeklampsia menjadi penyebab 10-15% kematian maternal di Indonesia, dan terjadi pada sekitar 2-10% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia. Patogenesis yang mendasari terjadinya preeklampsia sampai saat ini belum jelas diketahui sehingga preeklampsia disebut sebagai *disease of theory*. Faktor nutrisi seperti vitamin D juga memainkan peran dalam terjadinya preeklampsia. Penelitian ini bertujuan mencari hubungan ekspresi reseptor vitamin D sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kasus-kontrol yang dilakukan di Ruang Bersalin RSUP Sanglah Denpasar pada Februari sampai Agustus 2020. Didapatkan sampel sebanyak 44 subyek dan dibagi kedalam kelompok kasus dan kelompok kontrol. Pemeriksaan reseptor vitamin D menggunakan plasenta area sentral ukuran 2x2 cm yang kemudian diperiksa secara semikuantitatif di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Hasil dianalisa menggunakan uji *chi square*.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan karakteristik yang bermakna pada kedua kelompok. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VDR pada plasenta yang rendah terhadap kejadian preeklamsia dengan gambaran berat (p-value 0.002; IK 95% 1.96-31.57; OR 7.88).

Simpulan: Ekspresi VDR plasenta yang rendah pada ibu hamil meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 7,88 kali lebih besar

[1]Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:
I Gede Mahendra Adiguna Dira;
Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia;
dr_mahe85@yahoo.com

Diterima: 04-12-2021
Disetujui: 30-03-2022
Diterbitkan: 15-04-2022

dibandingkan ekspresi VDR tinggi.

Kata kunci: vitamin D, preeklamsia, risiko, reseptor.
Sitasi Artikel ini: Dira, I.G.M.A., Suwiyoga, K., Putra, I.W.A., Putra, I.G.M., Manuaba, I.B.G.F., Winata, I.G.S., Megadhana, I.W. 2022. Ekspresi reseptor vitamin D plasenta yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia dengan gambaran berat. *Intisari Sains Medis* 13(1): 185-190. DOI: 10.15562/ism.v13i1.1208

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan sindroma klinis spesifik yang terjadi pada kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih dan tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih dan berkaitan dengan adanya trombositopenia (<100.000/μL), peningkatan enzim transaminase hepar lebih dari dua kali dari kadar normal, gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan adanya peningkatan kreatinin serum >1,1 mg/dL atau dua kali peningkatan dari kadar normal bila ada penyakit ginjal lainnya yang menyertai, adanya edema paru, dan gangguan penglihatan onset baru ataupun gangguan serebral. Sindroma klinis ini muncul setelah usia kehamilan 20 minggu dimana sebelumnya mempunyai tekanan darah normal. Sampai saat ini, preeklampsia masih menjadi masalah bagi ibu hamil dan tenaga medis karena preeklampsia masih menjadi salah satu penyebab utama kematian ibu di dunia dan di Indonesia.

Secara global, preeklampsia menjadi penyebab 10-15% kematian maternal sementara di Indonesia menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia terdapat peningkatan angka mortalitas ibu akibat preeklampsia dari tahun 2010 sampai tahun 2013 secara berturut-turut sebesar 21,5%, 24,7%, 26,9%, dan 27,1%.[1]

Patogenesis yang mendasari terjadinya preeklampsia sampai saat ini belum jelas diketahui sehingga preeklampsia disebut sebagai *disease of theory*. Berbagai teori tentang mekanisme terjadinya preeklampsia banyak dikemukakan oleh penelitian-penelitian namun belum dapat menjawab secara rinci bagaimana preeklampsia dapat terjadi. Gangguan plasentasi dan kerusakan endotel yang luas yang melibatkan berbagai mediator atau sitokin inflamasi diperkirakan menjadi salah satu mekanisme utama menyebabkan terjadinya preeklampsia.[2]

Faktor nutrisi juga memainkan peran dalam terjadinya preeklampsia. Buruknya kualitas diet pada pertengahan kehamilan meliputi intake energi, mikronutrien, dan makronutrien berdampak dalam meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia. Intake energi yang kurang ataupun berlebih (diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak) berkaitan dengan peningkatan risiko preeklampsia. Beberapa nutrien dapat memperbaiki fungsi endotel baik dengan menurunkan stres oksidatif (menurunkan radikal bebas atau meningkatkan antioksidan) atau memodifikasi respon inflamasi tertentu. Mikronutrien yang berperan tersebut seperti omega-3, folat, kalsium, zinc, besi, dan vitamin D.[3,4] Vitamin D juga berperan besar dalam terjadinya preeklampsia. Rendahnya kadar vitamin D aktif akibat berkurangnya jumlah 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) yang berlokasi di dalam ginjal dan plasenta dan keduanya diketahui terpengaruh pada hipertensi yang diinduksi kehamilan.[5] Vitamin D diduga berperan dalam modulasi respon proinflamasi, sebagai imunomodulator, menurunkan stres oksidatif pada preeklampsia, mempromosikan angiogenesis melalui *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan modulasi gen, dan menurunkan tekanan darah melalui penekanan transkripsi gen renin oleh jalur dependen VDR atau menurunkan autoantibodi terhadap reseptor angiotensin tipe II.[6,7]

Kalsitriol merupakan bentuk metabolit aktif dari vitamin D. Kalsitriol ($1\alpha,25(OH)_2D$ merupakan ligan aktif utama dan untuk dapat berfungsi di jaringan, metabolit aktif vitamin D harus berikatan dengan reseptor nuklearnya yang disebut *vitamin D receptor* (VDR). Kalsitriol memodulasi ekspresi gen khususnya yang berkaitan dengan absorpsi kalsium dan fungsi imun melalui jalur kerja cepat dengan berikatan dengan reseptornya di membran plasma ketika hormon aktif diproduksi di berbagai jaringan ekstrarenal seperti makrofag, endotelium yang semuanya mengekspresikan reseptor vitamin D. VDR merupakan bagian dari keluarga reseptor hormon steroid nukleus. VDR dapat memediasi efek transkripsional dan non-transkripsional. Kompleks bekerja sebagai sebuah aktivator transkripsional dari berbagai gen melalui elemen respon VDR dari gen target. Vitamin D dapat menampilkan efek non-genomik kemungkinan melalui VDR yang berlokasi di dalam membran plasma. Jalur cepat ini bekerja melalui enzim spesifik sebagai *protein kinase C* dan *mitogen-activated protein kinase*. Mereka meregulasi proliferasi sel dan diferensiasi sel, proses invasif, dan apoptosis.[8]

Beberapa penelitian observasional mendapatkan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dengan peningkatan risiko terjadinya preeklampsia atau penyakit hipertensi gestasional namun secara keseluruhan hasilnya menimbulkan perdebatan. Penelitian oleh Hashemipour dkk menemukan tidak terdapatnya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan preeklampsia namun rendahnya kadar kalsium yang juga dipengaruhi oleh vitamin D berkaitan dengan peningkatan risiko preeklampsia berat sebesar enam kali lipat.[9] Tiga penelitian kohort dan tiga penelitian kasus-kontrol tidak mampu mengindentifikasi hubungan antara konsentrasi 25(OH) D dengan preeklampsia. Pengamatan menghubungkan vitamin D maternal dengan preeklampsia berat onset dini namun tidak terdapat hubungan antara vitamin D maternal dengan preeklampsia onset terlambat atau risiko preeklampsia secara keseluruhan. Namun hasil tersebut sulit untuk dibandingkan karena heterogenisitas dari populasi, lokasi geografis, dan kurangnya standarisasi

teknik dalam pengukuran. Faktor perancu yang lain yang mempengaruhi kadar vitamin D adalah etnis, kebiasaan diet, gaya hidup, dan usia kehamilan saat pengambilan sampel. Preeklampsia belakangan dikaitkan dengan penurunan aktivasi, peningkatan metabolisme, dan gangguan uptake dari 25(OH) D3.[9] Penelitian yang dilakukan oleh Lechtermann menemukan bahwa pasien dengan preeklampsia tampak memiliki kadar vitamin D serum yang rendah dan regulasi pada CYP24A1 plasenta namun tidak pada ekspresi VDR atau CYP27B1 mungkin terganggu pada preeklampsia.[10]

Vitamin D dan VDR memiliki peran kritikal pada kehamilan dan penurunan keduanya dapat menyebabkan penurunan invasi trofoblas, tidak adekuatnya remodeling arteriol uterin, penurunan proliferasi sitotrofoblas, peningkatan apoptosis sitotrofoblas, dan seluruhnya berkaitan dengan insufisiensi plasenta yang menjadi dasar terjadinya preeklampsia.[11] Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Xiao dkk menemukan VDR diekspresikan sangat tinggi pada jaringan plasenta dan vena umbilikus pasien dengan preeklampsia berat onset dini yang dipercaya sebagai mekanisme kompensasi untuk memenuhi kebutuhan vitamin D fetus dan mempertahankan kesehatan pertumbuhan intrauterin. Lebih jauh, plasenta dari wanita yang mengalami preeklampsia mengalami penurunan aktivitas enzim CYP27B1 jika dibandingkan dengan kehamilan normal.[12] Diduga bahwa defisiensi vitamin D menyebabkan ketidakseimbangan antara sitokin Th1 dan Th2 dimana tingginya kadar sitokin Th1 menyebabkan gangguan implantasi embrio. Kalsitriol dan calcidiol secara signifikan meningkatkan invasi trofoblas ekstravilous secara in vitro. Defisiensi vitamin D menyebabkan gangguan fungsi endotel pembuluh darah plasenta dan ekspresi VDR pada endotel plasenta. Konsentrasi vitamin D plasenta dipengaruhi oleh epigenetik metilasi DNA khususnya CYP24A1.[8-12]

Adanya kontroversi hasil penelitian tentang ekspresi reseptor vitamin D plasenta pada preeklampsia menyebabkan peneliti tertarik untuk meneliti apakah ekspresi reseptor vitamin D yang rendah menjadi faktor risiko terjadinya preeklampsia dengan gambaran berat.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain penelitian kasus-kontrol tidak berpasangan. Kasus adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang menderita preeklampsia dengan gambaran berat. Kontrol adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang normal atau tidak menderita preeklampsia. Populasi target pada penelitian ini adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang menderita preeklampsia dengan gambaran berat dan persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang tidak menderita preeklampsia. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang menderita preeklampsia dengan gambaran berat dan persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang tidak menderita preeklampsia yang ditemui di Ruang Bersalin Instalasi Gawat Darurat RSUP Sanglah Denpasar.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah kehamilan tunggal hidup, termasuk dalam kriteria preeklampsia dengan gambaran berat, usia kehamilan 24 minggu sampai 40 minggu, bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah kehamilan dengan kematian janin intrauterine dan kehamilan dengan hipertensi kronik. Seluruh sampel yang masuk dalam penelitian ini akan dilakukan evaluasi dari ekspresi VDR plasenta melalui prosedur imunohistokimia, Cara pemeriksaan ekspresi yang digunakan sesuai dengan Xiao dkk. yaitu secara semikuantitatif berdasarkan kepada skor persentase sel yang tercat yang dilihat secara visual dengan memberi penilaian yaitu skor 0 (tidak ada pengecatan), skor 1 (pengecatan lemah/*light yellow*), skor 2 (pengecatan sedang/*yellow*) dan skor 3 (pengecatan kuat/*brown*). Dilakukan skoring terhadap minimal 100 inti sel untuk setiap nilai. Ekspresi H score = (% inti sel dengan tanpa pengecatan x 0) + (% inti sel dengan pengecatan lemah x 1) + (% inti sel dengan pengecatan sedang x 2) + (% inti sel dengan pengecatan kuat x 3). Ekspresi VDR kemudian diklasifikasikan menjadi rendah (H score <200) dan tinggi (H score ≥200).[11-13]

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan bantuan SPSS versi 25.0 dan dilakukan analisis dasar untuk karateristik sampel penelitian, data dengan variabel numerik akan ditampilkan dalam bentuk rerata dan standar deviasi, kemudian dara kategorik akan ditampilkan dalam bentuk frekuensi dan juga persentase. Analisis risiko menggunakan bilangan rasio ods dan uji chi-square dilakukan untuk memberikan gambaran risiko VDR terhadap preeklampsia. Seluruh nilai dianggap bermakna apabila nilai p<0,05.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan kasus kontrol tidak berpasangan untuk menelusuri ekspresi VDR yang rendah pada plasenta ibu hamil sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat. Penelitian dilakukan terhadap 44 wanita yang terbagi menjadi kelompok kasus dan kelompok kontrol. Seluruh sampel merupakan pasien di ruang bersalin instalasi gawat darurat RSUP Sanglah Denpasar selama bulan Februari 2020 sampai dengan Agustus 2020. Data di ambil melalui pengambilan sampel plasenta yang dikumpulkan selama persalinan dengan persetujuan pasien dan keluarga, kemudian difiksasi dalam formalin 10% diikuti dengan parafinisasi. Plasenta yang diambil adalah pada area sentral dengan ukuran 2x2 cm untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia.

Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek dalam penelitian ini meliputi usia ibu saat kehamilan, jumlah paritas, dan usia gestasi. Karakteristik subjek dapat dilihat pada tabel 1.

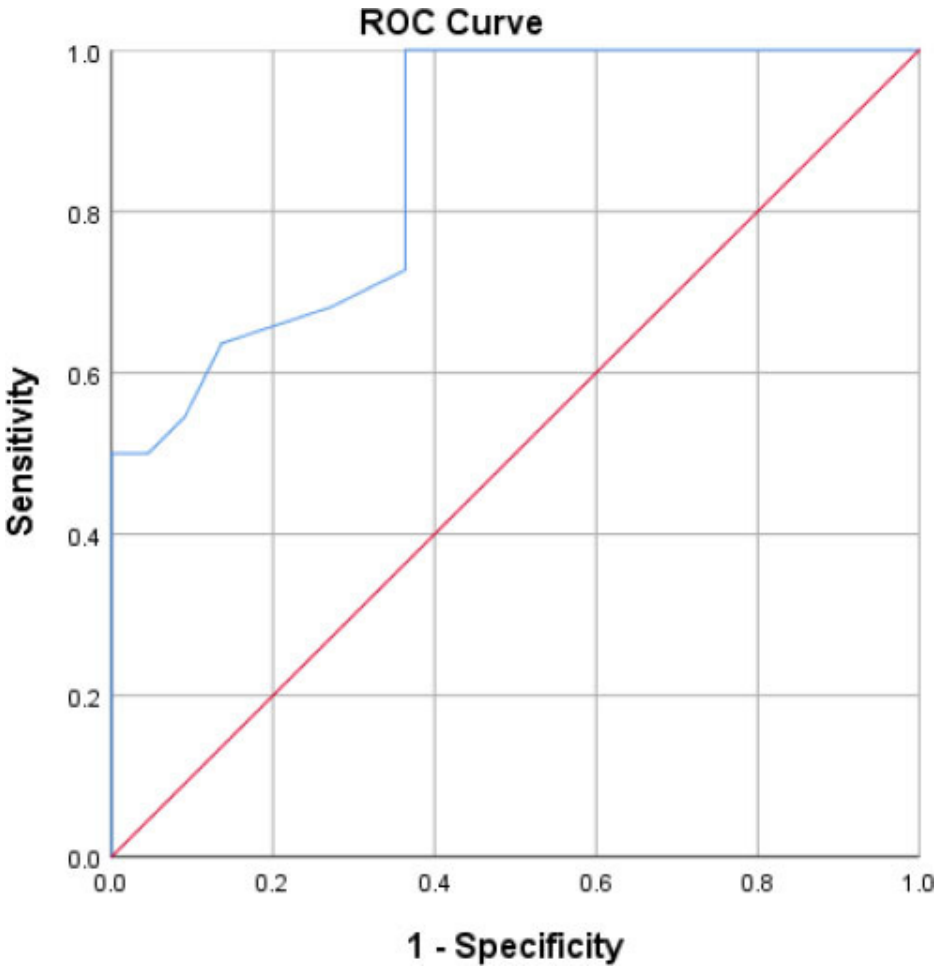
Berdasarkan Tabel 1, rerata usia ibu saat hamil pada kelompok dengan preeklamsia sebesar 30,09 dengan standar deviasi 6,37 sedangkan rerata pada kelompok kontrol adalah 26,77, standar deviasi 5,68 dengan nilai p=0,075, kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna atau sama (p > 0,05). Rerata jumlah paritas pada kelompok preeklamsia adalah 3,05 dengan standar deviasi sebesar 1,36 sedangkan rerata pada kelompok kontrol sebesar 2,50 dan standar deviasi sebesar 1,34 dengan nilai p=0,187, kedua kelompok

tidak memiliki perbedaan yang bermakna atau sama (p > 0,05). Demikian pula hasil analisis rerata usia gestasi pada kelompok preeklamsia sebesar 35,14 dengan standar deviasi 2,12 dan rerata kelompok kontrol sebesar 36,55, standar deviasi 3,00 dengan nilai p=0,080, kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang bermakna atau sama (p>0,05).

Penentuan Nilai Cut Off Kurva ROC

Penentuan nilai *cut off* ekspresi VDR yang rendah pada plasenta ibu hamil dalam penelitian ini kita menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Kurva ROC menjadi acuan nilai batas prediktor pada persalinan preeklamsia dengan kadar eskpresi VDR rendah, di mana seluruh data ekspresi VDR akan di masukan ke dalam kurva ROC, data diolah dan kita menentukan nilai cut off dari ekspresi VDR.

Dari perhitungan kurva ROC tersebut, didapatkan nilai *cut off* ekspresi VDR sebesar 191 dengan sensitifitas sebesar 81,8%, spesifisitas 63,6%, dan nilai area under the curve (AUC) sebesar 0,864 (IK 95% 0,759 – 0,968, nilai p <0,001) (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva ROC.

Tabel 1. Karakteristik usia ibu, paritas dan usia gestasi.

Variabel	Kelompok		p
	Kasus (n = 30)	Kontrol (n = 30)	
Usia Ibu (Rerata ± SD) tahun	30,09 ± 6,37	26,77 ± 5,68	0,075
Paritas (Rerata ± SD)	3,05 ± 1,36	2,50 ± 1,34	0,187
Usia Gestasi (Rerata ± SD) minggu	35,14 ± 2,12	36,55 ± 3,00	0,080

Analisis Faktor Risiko Klinis Preeklampsia

Faktor risiko klinis preeklamsia pada ibu hamil dalam penelitian ini adalah ekspresi vitamin D Reseptor (VDR) yang rendah pada plasenta sehingga menyebabkan gambaran klinis preeklamsia berat dan dibandingkan ekspresi VDR pada plasenta ibu hamil tanpa preeklamsia. Analisis ekspresi VDR yang rendah dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan tabel 2, seluruh sampel yang dilakukan analisis data ditemukan ibu hamil dengan ekspresi VDR rendah dan mengalami preeklamsia adalah sebanyak 14 orang (63,6%), sedangkan pada ibu hamil dengan ekspresi VDR rendah dan tidak mengalami kehamilan preeklamsia adalah sebanyak 4 orang (18,2%). Pada ibu hamil dengan ekspresi VDR tinggi dan mengalami preeklamsia adalah sebanyak 8 orang (36,4%) sedangkan pada ibu hamil yang tidak mengalami kehamilan preeklamsia dan ekspresi VDR tinggi sebanyak 18 orang (81,8%). Berdasarkan analisis hasil statistik chi square ditemukan nilai *p*=0,002, oleh kerana nilai p didapatkan lebih kecil dari 0,05 maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VDR pada plasenta yang rendah terhadap kejadian preeklamsia dengan gambaran berat pada ibu hamil. Melalui analisis nilai rasio odd pada penelitian ini adalah 7,88 (IK 95%: 1,96-31,57), artinya

Tabel 2. Analisis Ekspresi VDR Terhadap Preeklamsia.

Faktor Risiko		Status				OR	IK 95%	*p*
		Preeklamsia	%	Tidak Preeklamsia	%			
VDR	Rendah	14	63,6%	4	18,2%	7,88	1,96-31,57	0,002*
	Tinggi	8	36,4%	18	81,8%			

*signifikan (p<0,05)

ekspresi VDR yang rendah pada plasenta dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat 7,88 kali lebih besar dibandingkan dengan ibu hamil yang memiliki ekspresi VDR plasenta yang tinggi.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan nilai *cut off* dari ekspresi VDR pada plasenta sebesar 191 dimana sensitifitas sebesar 81,8% dan spesifisitas sebesar 63,6%. Nilai area under the curve (AUC) sebesar 0,864 (IK 95% 0,759 – 0,968, nilai p <0,001). Hasil analisis dalam penelitian ini ditemukan pada kelompok preeklamsia dengan ekspresi VDR tinggi hanya terdapat 8 orang atau sebesar 36,4% sampel sebaliknya ekspresi VDR rendah pada kelompok preeklamsia terdapat 14 orang atau sebesar 63,6%. Kelompok yang tidak preeklamsia di temukan ekspresi VDR tinggi sebesar 18 orang atau 81,8% lebih dari 3 kali lipat di bandingkan dengan ekspresi VDR rendah pada kelompok tidak preeklamsia yang hanya ditemukan 4 orang atau 18,2% saja. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VDR rendah terhadap kejadian preeklamsia berat dengan rasio odd sebesar 7,88 (IK 95%: 1,96-31,57), artinya ekspresi VDR rendah pada plasenta memiliki risiko 7,88 kali lebih besar terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

Plasenta merupakan salah satu jaringan tempat kerja vitamin D. Terbukti di plasenta terdapat VDR, enzim CYP2R1, CYP27B1 dan juga enzim-enzim yang mengkatabolisme kalsitriol. Pada plasenta, nutrigenomik vitamin D berperan pada invasi plasenta, implantasi, toleransi imun, dan vaskulogenesis. Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hutabarat dkk.[14] dimana mereka melakukan penelitian membandingkan rata-rata pewarnaan VDR antara ibu hamil normal dibandingkan dengan ibu hamil preeklamsia baik onset awal maupun onset lambat. Ternyata dalam penelitian tersebut dilaporkan terdapat perbedaan yang signifikan dalam tingkat pewarnaan VDR rata-rata antara kelompok kehamilan normal yang memiliki tingkat pewarnaan VDR lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok wanita hamil dengan preeklamsia yang rendah. Plasenta adalah sumber salah satu enzim hidroksilase ekstra ginjal yang mengekspresikan reseptor vitamin D dan terlibat dalam pensinyalan vitamin D di trofoblas. Kadar pewarnaan VDR tidak menunjukkan adanya korelasi yang bermakna dengan usia kehamilan ibu.[14,15]

Pada penelitian di tempat lain yang dilakukan oleh Xu.[16] yang dilakukan di Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans. Pada penelitian tersebut mereka menemukan bahwa penurunan ekspresi VDR memiliki hubungan dengan terjadinya peningkatan ekspresi inflamasi molekul adhesi VCAM-1 pada endotel pembuluh darah ibu hamil dengan preeklamsia. Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa dengan peningkatan regulasi ekspresi VDR dalam sel endotel dapat mempengaruhi peningkatan aktivitas anti-inflamasi yang diinduksi 1,25 (OH)2D3 pada ibu hamil. Laporan ini memberikan bukti yang masuk akal hubungan penurunan ekspresi VDR endotel plasenta selama kehamilan dapat menyebabkan penurunan aktivitas anti-inflamasi dalam sistem vaskular, sehingga dapat mencetuskan suatu peningkatan respons inflamasi endotel pada ibu hamil dengan preeklamsia. Ekspresi VDR yang rendah menyebabkan peningkatan respons inflamasi endotel pada preeklamsia.[16,17]

Hubungan patofisiologi preeklamsia, ekspresi VDR plasenta dengan kejadian defisiensi vitamin D memiliki hubungan yang kuat. Ekspresi VDR di plasenta memiliki peranan penting sebagai jalur metabolisme vitamin D. Vitamin D dapat menjalankan fungsinya dengan berikatan pada VDR, yang merupakan bagian dari hormon reseptor berbasis steroid. VDR dapat memediasi efek non-transkripsi dan transkripsi. Dalam jalur transkripsi, 1,25(OH)2D terikat VDR dengan reseptor retinoid X atau RXR untuk membentuk suatu heterodimer. Kompleks VDR-RXR berperan dalam mengatur transkripsi gen target vitamin D berikatan dengan elemen respons vitamin D (VDRE) yang terletak di wilayah promotor dan menghasilkan suatu kaskade seluler.[4,18]

Pada jalur non-transkripsi melibatkan pengikatan kompleks kalsitriol-VDR yang merangsang banyak pensinyalan kaskade diproduksi, seperti protein kinase C dan protein kinase yang diaktifkan mitogen. Kaskade pensinyalan yang terbentuk ini memainkan peran penting dalam mengatur fungsi seluler seperti proliferasi sel, diferensiasi, invasi, maturasi sel, modulasi imunitas bawaan dan apoptosis sehingga menyoroti efek modulasi vitamin D.[4,18] Proses pengaturan kadar kalsitriol selama kehamilan dapat berlangsung oleh karena adanya ikatan kalsitriol dengan VDR, sehingga kadar vitamin D dan ekspresi vitamin D saling terikat satu sama lain. Ekspresi VDR selama kehamilan dapat terdeteksi pada vili-vili trofoblas, membran desidua, dan otot polos pada selaput plasenta. Nukleus dari sel stromal pada vili-vili trofoblas fetus termasuk nukleus dari sel endotel fetus juga mengekspresikan VDR. VDR juga dapat meregulasi sistem imun, dimana kalsitriol menstimulasi sintesis dari *cathelicidin* (CAMP), yang merupakan suatu peptide antimikrobial di dalam trofoblas, sel desidua, dan makrofag pada plasenta.[4,18]

Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa konsentrasi Vitamin D plasenta dipengaruhi oleh metilasi DNA epigenetik terutama CYP24AI. Oleh karena itu, hipermetilasi gen VDR dapat menyebabkan penurunan regulasi VDR plasenta pada preeklamsia (Knabl dkk., 2017; Wilson dkk., 2015). Selama kehamilan ekpresi VDR seharusnya meningkat secara signifikan di plasenta agar dapat memetabolisme vitamin D dengan baik dan memenuhi kebutuhan vitamin D selama kehamilan. Jika terjadi masalah pada ekspresi VDR di plasenta ibu hamil maka dapat menyebabkan komplikasi selama kehamilan akibat metabolisme vitamin D yang dibutuhkan selama kehamilan di plasenta berkurang.[19] Pada penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa masalah kurangnya ekspresi VDR di plasenta dihubungkan dengan adanya suatu polimorfisme ekspresi VDR selama kehamilan yang dapat mencetuskan kejadian preeklamsia.[4,19]

SIMPULAN

Ekspresi VDR plasenta yang rendah pada ibu hamil meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 7,88 kali lebih besar dibandingkan ekspresi VDR tinggi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel penelitian ni.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan dana hibah dari pemerintah ataupun lembaga sektor swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis telah berkontribusi terhadap penyusunan naskah penelitian, dan setuju terhadap versi akhir dari publikasi.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komte Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah Denpasar, dengan nomer referrensi laik etik 09/UN14.2.2.VII.14/LP/2020.

DAFTAR PUSTAKA

1. Purnasari G, Briawan D, Dwiriani CM. Kepatuhan Konsumsi Suplemen Kalsium Serta Hubungannya Dengan Tingkat Kecukupan Kalsium Pada Ibu Hamil Di Kabupaten Jember. J Kesehat Reproduksi. 2016;7(2). Available from: http://dx.doi.org/10.22435/kespro.v7i2.4968.83-93
2. Ward K. Genetics of pre-eclampsia and counseling the patient who developed pre-eclampsia [Internet]. Pre-eclampsia. Cambridge University Press; 2001. p. 295–304. Available from: http://dx.doi.org/10.1017/cbo9780511545634.021
3. Pinar G, Kaplan S, Pinar T, Akalin A, Abay H, Akyol M, et al. The prevalence and risk factors for osteoporosis among 18- to 49-year-old Turkish women. Women Health. 2016;57(9):1080–97. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/03630242.2016.1243604
4. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Kainer F, et al. Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2340. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113124
5. Singla P, Parkash AA, Lal H, Nanda S. Benefits of Vitamin D Supplementation in Pregnancy for Prevention of Preeclampsia. International Journal of Pharmacy and Biological Sciences 2012;2(3):144-150.
6. Baca KM, Govil M, Zmuda JM, Simhan HN, Marazita ML, Bodnar LM. Vitamin D metabolic loci and preeclampsia risk in multi-ethnic pregnant women. Physiol Rep. 2018;6(2):e13468. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380949
7. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):231. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709403
8. Mirkovic L, Nejkovic L, Micic J. A new pathophysiological concept and new classification of pre-eclampsia. Vojnosanit Pregl. 2018;75(1):83–94. Available from: http://dx.doi.org/10.2298/vsp1604212301m
9. Hashemipour S, Esmailzadehha N, Ziaee A, Khoeiniha MH, Darvishgoftar E, Mesgari Z. The Relationship of Vitamin D and Calcium Level with Preeclampsia Severity: A Case Control Study. Int J Pediatr. 2017;5(6):42-29.
10. Lechtermann C, Hauffa BP, Herrmann R, Schündeln MM, Gellhaus A, Schmidt M, et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. PLoS One. 2014;9(8):e105558–e105558. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148115
11. Mazières J, Brugger W, Cappuzzo F, Middel P, Frosch A, Bara I, et al. Evaluation of EGFR protein expression by immunohistochemistry using H-score and the magnification rule: Re-analysis of the SATURN study. Lung Cancer. 2013;82(2):231–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.016
12. Murthi P, Yong HEJ, Ngyuen TPH, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. Front Physiol. 2016;7:43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26924988
13. Xiao JP, Lu JX, Yin YX, Jiang L, Li WS, Tao T. Lower Maternal and Fetal Vitamin D Status and Higher Placental and Umbilical Vitamin D Receptor Expression in Preeclamptic Pregnancies. Int J Clin Exp Pathol. 2017;10(11):10841-10851
14. Hutabarat M, Wibowo N, Obermayer-Pietsch B, Huppertz B. Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia. PLoS One. 2018;13(11):e0206725–e0206725. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30408071
15. Zhan Y, Liu M, You Y, Zhang Y, Wang J, Wang X, et al. Genetic variations in the vitamin-D receptor (VDR) gene in preeclampsia patients in the Chinese Han population. Hypertens Res. 2015;38(7):513–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/hr.2015.29
16. Xu J, Gu Y, Lewis DF, Cooper DB, McCathran CE, Wang Y. Downregulation of vitamin D receptor and miR-126-3p expression contributes to increased endothelial inflammatory response in preeclampsia. Am J Reprod Immunol. 2019;82(4). Available from: http://dx.doi.org/10.1111/aji.13172
17. Rezavand N, Tabarok S, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mohammadi E, Rahimi Z. The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. J Cell Biochem. 2018;120(4):6441–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jcb.27934
18. Dewi Y. Vitamin D: An overview. Mediterranean Journal of Rheumatology. 2017;28(4):206–209. Available from: doi: 10.31138/mjr.28.4.206.
19. Farajian-Mashhadi F, Eskandari F, Rezaei M, Eskandari F, Najafi D, Teimoori B, et al. The possible role of maternal and placental vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes in pathogenesis of preeclampsia. Clin Exp Hypertens. 2019;42(2):171–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2019.1601203

This work is licensed under a Creative Commons Attribution