

PERSALINAN PREMATUR KARENA KURANGNYA VITAMIN D

Aulia Ridla Fauzi*

*Dosen Prodi D3 Kebidanan STIKes Muhammadiyah Ciamis
Email: auliaridlafauzi@gmail.com

ABSTRACT

Background: Incidence of vitamin D deficiency occurs in many at-risk age groups, including infants with low birth weight, pregnant women. During pregnancy, the possibility of decreasing levels of vitamin D in the body will be very large, which is about 5ng/ml from normal levels of vitamin D by 30-60ng / ml. Vitamin D, which not adequately fulfilled, increases the risk of preeclampsia, gestational diabetes, premature labor, fetal growth retardation, spontaneous abortion, and low birth weight of the baby.

Purpose: To identify the correlation between deficiency vitamin D and preterm labor.

Methods: literature review method for articles on vitamin D in pregnant women that can reduce the risk of preterm labor (<37 weeks). The inclusion criteria used were the benefits of vitamin D resulting from supplement preparations and also vitamin D resulting from direct exposure to sunlight which can reduce the risk of premature labor and low birth weight babies. Exclusion criteria in the preparation of this article are abstract articles, articles that do not use English and articles that are not full text

Result: There was no significant correlation between deficiency vitamin D and preterm birth but the prevalence was higher among women with term birth.

Conclusion: The prevalence of serum vitamin D deficiency was higher among women with preterm delivery than among those with term delivery. The potential role of prenatal vitamin D supplementation in the prevention of preterm delivery should be further investigated.

Suggestion: Further research needs to be done, especially in Indonesia both in urban and rural areas regarding the content of serum 25 (OH) D by looking at the characteristics of pregnant women and their environment.

Keywords: Deficiency Vitamin D, Preterm Labor

ABSTRAK

Latar Belakang: Kejadian defisiensi vitamin D banyak terjadi pada kelompok usia berisiko, diantaranya adalah bayi dengan berat lahir rendah, ibu hamil dan orang lanjut usia. Kebutuhan gizi ibu hamil terdiri dari makromineral dan mikromineral yang harus dicukupi selama hamil, salah satu kebutuhan mikromineral yang dibutuhkan ibu saat hamil adalah vitamin D. Vitamin D yang tidak tercukupi dengan baik, meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia, diabetes gestasional, persalinan prematur, terhambatnya pertumbuhan janin, abortus spontan, serta berat bayi lahir rendah.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kekurangan vitamin D dengan kejadian persalinan prematur

Metode: Metode *literature review* terhadap artikel-artikel mengenai vitamin D pada wanita hamil yang dapat menurunkan risiko kejadian persalinan prematur (<37 minggu). Kriteria inklusi yang digunakan adalah manfaat vitamin D yang dihasilkan dari sediaan suplemen dan juga vitamin D yang dihasilkan dari paparan langsung sinar matahari yang dapat menurunkan risiko kejadian persalinan premature dan berat bayi lahir rendah. Kriteria eksklusi dalam penyusunan artikel ini adalah artikel yang abstrak, artikel yang tidak menggunakan Bahasa Inggris dan artikel yang tidak *full teks*

Hasil: Tidak ada hubungan signifikan antara kekurangan vitamin D dengan kejadian persalinan prematur namun prevalensi kejadian rendahnya kadar serum vitamin D ditemukan pada wanita yang bersalin prematur.

Kesimpulan: Prevalensi defisiensi vitamin D serum lebih tinggi pada wanita dengan persalinan prematur dibandingkan mereka yang melahirkan matur. Peran potensial dari suplementasi vitamin D prenatal dalam pencegahan kelahiran prematur harus diselidiki lebih lanjut.

Saran: Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut khususnya di Indonesia baik di perkotaan maupun pedesaan mengenai kandungan serum 25(OH)D dengan melihat karakteristik dari ibu hamil serta lingkungannya.

Kata Kunci: Kekurangan Vitamin D, Persalinan Prematur

PENDAHULUAN

Sebuah studi menyebutkan di Dunia ini ada kemungkinan 1 juta orang yang mengalami defisiensi vitamin D (Scarlett, 2003). Kejadian defisiensi vitamin D banyak terjadi pada kelompok usia berisiko, diantaranya adalah bayi dengan berat lahir rendah, ibu hamil dan orang lanjut usia (van Schoor, N., & Lips, 2018). Kebutuhan gizi ibu hamil terdiri dari makromineral dan mikromineral yang harus dicukupi selama hamil, salah satu kebutuhan mikromineral yang dibutuhkan ibu saat hamil adalah vitamin D. Sebagian besar sumber vitamin D (80-90%) berasal dari kulit yang diinduksi oleh sinar ultraviolet, sebagian lagi berasal dari suplemen vitamin D yang terdistribusi ke beberapa kelenjar seperti skeletal dan sistem reproduksi (Grundmann & von Versen-höyneck, 2011).

Pada masa kehamilan, kemungkinan penurunan kadar vitamin D dalam tubuh akan sangat besar yaitu sekitar 5ng/ml dari kadar normal vitamin D sebesar 30-60ng/ml, pengukuran kadar vitamin D dilakukan dengan pemeriksaan darah untuk melihat konsentrasi serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (Perez-lopez, et al., 2017). Vitamin D yang tidak tercukupi dengan baik, meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia, diabetes gestasional, persalinan prematur, terhambatnya pertumbuhan janin, abortus spontan, serta berat bayi lahir rendah (Nichols, Tinnemore Shannon K & Huang, 2012). Hal ini didukung penelitian lain bahwa ibu hamil merupakan kelompok risiko tinggi untuk mengalami kejadian defisiensi vitamin D yang akan mengakibatkan pengeroposan tulang, kelainan kekuatan otot, kejadian infeksi pada ibu, kelahiran prematur dan berat bayi lahir rendah (Hague & Wuister, 2018; Harvey et al., 2014). Berdasar data dari Riskesdas Indonesia, ada kenaikan kelahiran bayi dengan berat lahir rendah (<2500 gram) pada Tahun 2013 sebesar 5,7% lalu pada Tahun 2018 naik menjadi 6,2% (Kemenkes RI, 2018).

Faktor yang memengaruhi defisiensi vitamin D diantaranya adalah perubahan fungsi organ yang terlibat dalam proses sintesis 25(OH)D seperti kulit, hati, ginjal dan usus, selain itu gaya hidup yang menghindari sinar matahari, penggunaan tabir surya dan rendahnya asupan makanan yang mengandung vitamin D (Bolland et al., 2007). Maka untuk itu asupan suplemen vitamin D merupakan strategi yang tepat untuk mencegah dan mengendalikan kekurangan vitamin D pada ibu hamil dan menyusui yaitu sebanyak 15µg (600IU)

per hari atau paling sedikit dalam batas toleransi yaitu 400IU, menurut *The Food and Nutrition Board at the Institute of Medicine of the National Academies* (F Perez-Lopez, Pasupuleti et al., 2015.) Asupan vitamin D yang cukup selama kehamilan diperlukan oleh janin untuk melengkapi kebutuhan kalsium dalam masa pertumbuhan dan perkembangan janin (Perez-lopez et al., 2017; Ponsonby, Lucas, Lewis, & Halliday, 2010). Berdasar uraian di atas, artikel ini disusun untuk melihat apakah vitamin D pada masa kehamilan memengaruhi kejadian kelahiran prematur (<37 minggu).

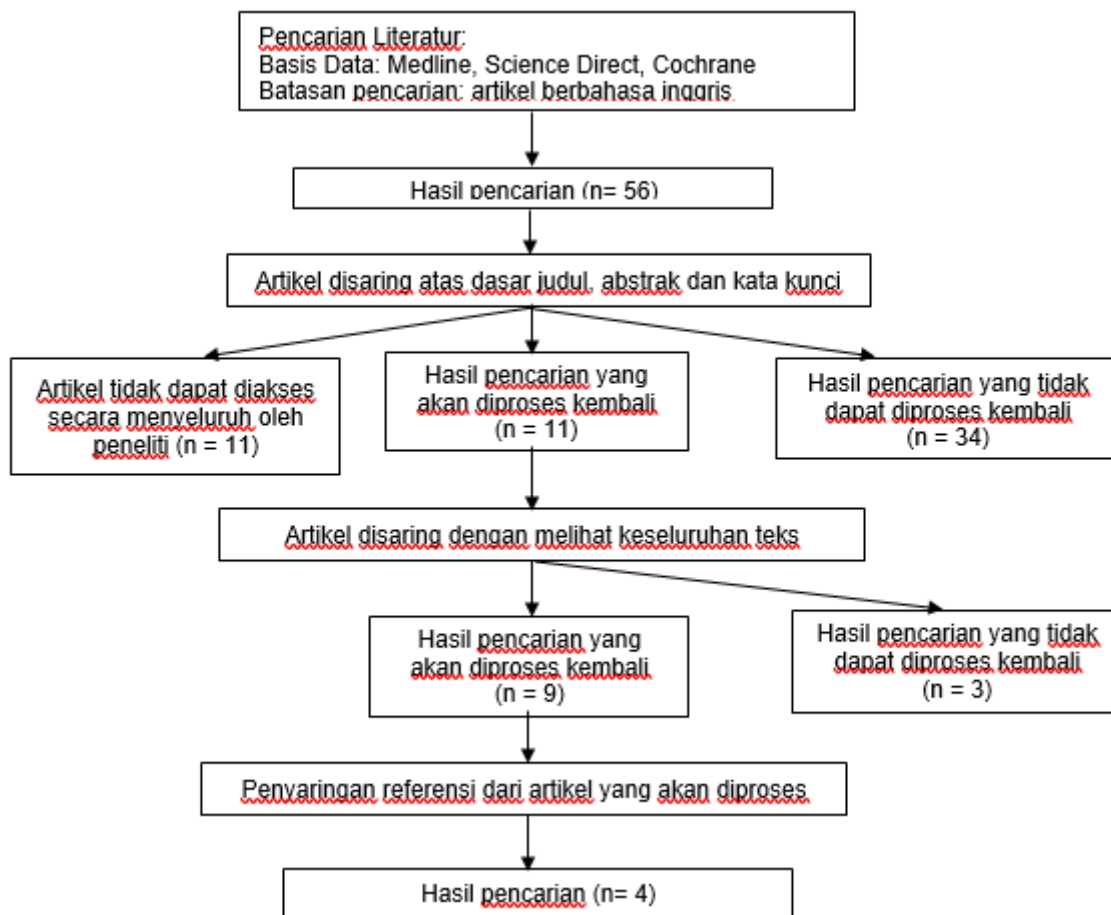
METODOLOGI PENELITIAN

Penyusunan ini menggunakan metode *literature review* terhadap artikel-artikel mengenai vitamin D pada wanita hamil yang dapat menurunkan risiko kejadian persalinan prematur (<37 minggu). Kriteria inklusi yang digunakan adalah manfaat vitamin D yang dihasilkan dari sediaan suplemen dan juga vitamin D yang dihasilkan dari paparan langsung sinar matahari yang dapat menurunkan risiko kejadian persalinan premature dan berat bayi lahir rendah. Kriteria eksklusi dalam penyusunan artikel ini adalah artikel yang abstrak, artikel yang tidak menggunakan Bahasa Inggris dan artikel yang tidak *full* teks.

Pencarian artikel dibatasi pada artikel-artikel yang berbahasa Inggris dan diakses oleh pencarian internet dari *database*, diantaranya adalah Medline, Sciencedirect, dan Cochrane database dengan kata kunci *vitamin D supplement*, *pregnancy*, dan *preterm birth*. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dikumpulkan dan diperiksa secara sistematis. Pencarian literatur dilihat dari publikasi artikel lima tahun terakhir (2014-2019). Proses pencarian yang memenuhi syarat sesuai kriteria inklusi dan eksklusi ada sebanyak 4 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasar dari *database* pencarian yang dilakukan oleh peneliti, ditemukan ada sebanyak 56 artikel yang sesuai dengan tema, setelah dilakukan *screening* ditemukan 11 artikel yang tidak dapat diakses dan 34 artikel yang terlalu luas skema penelitiannya sedangkan yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi ada terdapat 4 artikel yang selanjutnya akan dilakukan *review*. Adapun strategi literatur dapat dilihat dari gambar berikut:



Gambar 1.
Tahapan Literatur Review dengan PRISMA

Artikel yang layak untuk *review* tersebut dilakukan di berbagai negara dengan berbagai metode diantaranya satu artikel kohort retrospektif, satu artikel kohort prospektif, dua artikel *cross sectional* (potong lintang). Setelah dilakukan

pengkajian pada kualitas artikel dikategorikan *high* dan selanjutnya dilakukan ekstraksi data berdasar nama penulis, judul, tujuan, metode penelitian, dan hasil. Ekstraksi data dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1.
Hasil Ekstraksi Data Artikel

No.	Penulis	Judul - Tahun	Jurnal	Tujuan	Metode	Hasil
1.	Lixia Yang, Shilei Pan, Yufeng Zhou, Xiaoyang Wang, Aikai Qin, Yuxin Huang, Suxia Sun.	The Correlation Between Serum Vitamin D Deficiency and Preterm Birth – 2016.	Medical Science Monitor. (indexed by Scopus)	Untuk menganalisis efek defisiensi vitamin D pada persalinan premature.	Metode yang digunakan adalah kohort prospektif pada sekitar 200 wanita hamil dari Bulan Mei 2013 – Mei 2015. Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan selama 3 kali pada trimester 1, 2, dan 3 kehamilan. Selanjutnya dilakukan uji regresi logistik untuk menganalisis korelasi antara	Pemeriksaan kadar serum vitamin D dilakukan berdasar karakteristik dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dari usia, kebiasaan merokok/konsumsi minuman alkohol, tingkat pendidikan, IMT, dan kelompok sampel yang bersalin prematur serta kelompok sampel bersalin <i>aterm</i> .

				25(OH)D dan risiko persalinan prematur.	Tidak ditemukan perbedaan kadar vitamin D yang signifikan pada setiap trimester kehamilan. Setelah dilakukan analisis dengan faktor <i>counfounding</i> , serum vitamin D tidak meningkatkan risiko persalinan prematur.	
2.	Nalina Bhupornvivat, Vorapong Phupong.	Serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women during preterm labor – 2017.	Asia Pacific Journal Clinical Nutrition. (indexed by Thomson Reuters)	Untuk mengevaluasi konsentrasi serum vitamin D pada wanita hamil di Thailand dengan dan tanpa persalinan prematur serta untuk menemukan prevalensi defisiensi vitamin D dan insufisiensi pada kedua kelompok tersebut.	Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan studi potong lintang (<i>cross-sectional</i>). Sampel darah diambil dari wanita hamil bersalin prematur dan <i>aterm</i> , pemeriksaan kadar 25(OH)D diukur menggunakan metode <i>chemiluminescence</i> .	Ada sebanyak 60 wanita hamil yang dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu 30 wanita dengan persalinan prematur dan 20 wanita pada kelompok kontrol. Konsentrasi serum 25(OH)D 21,0-7,7ng/mL dan prevalensi defisiensi vitamin D adalah 48,3% pada seluruh kelompok sampel. Tidak ada perbedaan konsentrasi serum 25(OH)D pada kelompok persalinan prematur dan kelompok kontrol ($20,9 \pm 8,4$ vs $21,2 \pm 6,7$ ng / mL, $p=0,91$). Tidak ditemukan perbedaan prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D antara kelompok persalinan preterm dan kelompok kontrol (53,3% vs 43,3%, $p=0,44$ dan 83,3% vs 90%, $p=0,45$).
3.	Shannon K. Flood-Nichols1, Deborah Tinnemore2, Raywin R. Huang, Peter G. Napolitano, Danielle L. Ippolito	Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy in The United States – 2015.	PLoS One. (indexed by Scopus)	Untuk menganalisis hubungan antara defisiensi vitamin D pada trimester pertama dan hasil klinis berikutnya.	Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah kohort retrospektif. Plasma darah dikumpulkan pada trimester pertama kehamilan dari 310 wanita nulipara dengan kehamilan tunggal tanpa masalah kesehatan lain yang signifikan. Pemeriksaan serum vitamin D dilakukan pada spesimen	Dari 315 responden yang bersedia menjadi sampel, ada 310 yang telah sepakat dengan menandatangani <i>inform consent</i> , setelah analisis akhir yang masuk ke dalam kategori sampel yang memenuhi syarat, ada sebanyak 235 responden. Kadar vitamin D diperoleh dari 235 responden dengan kisaran usia

				plasma yang disimpan dan setelah melahirkan. Regresi logistik dilakukan pada responden yang dikelompokkan berdasarkan konsentrasi vitamin D plasma dan hasil klinis lainnya, diantaranya mereka yang mengalami: preeklampsia, kelahiran prematur, pertumbuhan janin yang terhambat, diabetes gestasional dan aborsi spontan.	18-40 tahun. 70% dari populasi penelitian ditemukan kadar vitamin D yang tidak cukup dengan konsentrasi serum kurang dari 30ng/ml (konsentrasi serum rata-rata 27,6ng/ml, kisaran 13-71,6ng/ml). Regresi logistik dilakukan dengan melihat sosio-demografi responden diantaranya usia, ras, IMT, perokok, dan musim. Tidak ada hubungan antara kekurangan vitamin D dengan komplikasi kehamilan (preeklampsia, hambatan pertumbuhan, kelahiran prematur, diabetes gestasional, dan aborsi spontan) dengan OR 1,01 (nilai p=0,738, CI 95% 0,961-1,057).	
4.	Ayodeji A. Oluwole, Kehinde S. Okunade, Osemen E. Okojie	Maternal serum vitamin D levels and preterm delivery among low-risk parturients in Lagos, Nigeria – 2018.	International Journal of Gynecology and Obstetrics. (indexed by Scopus)	Untuk menentukan defisiensi vitamin D pada ibu hamil dengan persalinan prematur di Lagos, Nigeria.	Metode yang dilakukan dalam penelitian ini adalah <i>cross-sectional</i> . Pada sampel wanita yang bersalin prematur dan <i>aterm</i> di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Lagos mulai tanggal 1 Desember 2015 - 31 Oktober 2016. Pemeriksaan dilakukan dengan pengambilan darah vena ibu yang dikumpulkan segera setelah persalinan dengan mengukur konsentrasi serum 25(OH)D menggunakan immunoassay.	Sampel ini terdiri dari 103 wanita di setiap kelompok. Prevalensi keseluruhan defisiensi vitamin D adalah 14,1% (29/206). 23,3% wanita dengan persalinan preterm memiliki serum vitamin D yang rendah (<30 ng/ml) dibandingkan dengan 4,9% wanita dengan persalinan prematur, nilai P <0,001. Apabila dibandingkan dengan kadar vitamin D serum yang normal, kadar serum vitamin D ibu yang rendah memiliki risiko ±9 kali lipat kemungkinan kelahiran prematur (OR 9,41, CI 95% 2,42-36,54; P <0,001).

PEMBAHASAN

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak, vitamin D paling utama didapatkan dari

paparan sinar matahari dan ditemukan secara alami dalam beberapa makanan, seperti minyak hati ikan, kuning telur, dan hati (Heaney, R. P., Davies, K. M.,

Chen, T. C., Holick, M. F., & Barger-Lux, 2003). Ada dua bentuk vitamin D yang aktif secara fisiologis yakni D2 dan D3. Vitamin D2 (*ergocalciferol*) yang disintesis oleh tanaman sementara vitamin D3 (*cholecalciferol*) diproduksi di bawah kulit dari 7-*dehydrocholecalciferol* setelah terpapar sinar ultraviolet B (UVB) (Deluca, 2018). Holick et al., (2011) kadar vitamin D serum (dalam bentuk 25(OH) D), dibagi dalam empat kategori sesuai dengan standar internasional, diantaranya: normal ($\geq 30\text{ng/ml}$), tidak cukup ($20 - 30\text{ng/ml}$), defisiensi ringan ($10 - 20\text{ng/ml}$), dan sedang hingga defisiensi berat ($< 10\text{ng/ml}$). Penelitian yang dilakukan oleh Wang (2016)

Hasil statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara 25(OH)D, 25(OH)D2, and 25(OH)D3 pada setiap trimester kehamilan. Hal tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Jepang, kadar 25(OH)D berbeda secara signifikan pada kelompok persalinan prematur dibandingkan dengan kelompok persalinan *aterm* (Shibata, et., al., 2011). Penelitian yang sama juga dilakukan di Amerika yang menemukan wanita hamil dengan kadar 25(OH)D $>75\text{ ng/ml}$ memiliki insiden persalinan prematur yang lebih sedikit (Bodnar et al., 2013).

Berdasar hasil tersebut maka defisiensi vitamin D memengaruhi persalinan prematur. Namun, apakah vitamin D memainkan peran langsung atau tidak dalam mengatur hormonal wanita hamil masih belum dijelaskan. Selain itu, kadar vitamin D menunjukkan pola musiman dengan sintesis UVB lebih tinggi pada musim panas karena lebih banyak terpapar sinar matahari. Kompleksitas geografis seperti itu membuat keterbatasan membandingkan hasil penelitian yang berbeda. Keterbatasan penelitian ini terletak pada ukuran sampel yang relatif kecil dan *confounding* faktor dalam penelitian harus diperhitungkan. Penelitian yang dilakukan Bhupornvivat & Phupong (2017)

Hasil statistik menunjukkan tidak ada perbedaan prevalensi defisiensi dan insufisiensi kadar vitamin D pada wanita bersalin prematur dan kelompok kontrol. Meskipun secara statistik tidak ada perbedaan antara 2 kelompok sampel, akan tetapi peran vitamin D dalam persalinan prematur sangat penting karena fungsinya dalam mengatur respon imun yang dimediasi sel, sehingga kekurangan vitamin D selama kehamilan dapat meningkatkan peradangan pada wanita hamil dan meningkatkan risiko kelahiran prematur.

Hasil di atas, bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di sesama Asia yakni di Jepang sangat berbeda, prevalensi kejadian

defisiensi vitamin D sebesar 89,5% dengan standar deviasi sebesar $14.5\pm 5.0\text{ng/ml}$, sedangkan di Thailand ada sebesar 48,3% prevalensi kejadian defisiensi vitamin D dan standar deviasi konsentrasi serum 25(OH)D sebesar $21.0\pm 7.5\text{ng/ml}$ (Shibata et al., 2011). Kejadian itu dimungkinkan karena perbedaan letak geografis dan populasi, Bangkok-Thailand berada di garis lintang 13° sedangkan Jepang ada pada garis lintang $35,5^\circ$ dengan demikian Thailand lebih banyak terpapar sinar matahari dibandingkan dengan Jepang. Posisi atau letak geografis suatu negara juga tentu akan menentukan perbedaan prevalensi defisiensi vitamin D.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penggalan informasi tentang asupan makanan/nutrisi dan paparan sinar matahari. Penelitian yang dilakukan Nichols, Tinnemore Shannon K & Huang (2012)

Hasil statistik penelitian ini tidak menunjukkan adanya pengaruh kadar serum 25(OH)D pada proses kehamilan maupun persalinan prematur. Hal ini dikarenakan dalam penelitian ini dilakukan kepada wanita nullipara, usia reproduksi sehat (24.3 ± 4.4 tahun), dan memiliki risiko relatif rendah untuk mengalami komplikasi kehamilan.

Tetapi, prevalensi kejadian defisiensi vitamin D pada wanita usia muda dalam penelitian ini ada sebesar 74%. Prevalensi defisiensi vitamin D pada usia reproduksi wanita tampaknya meningkat di seluruh dunia selama dua dekade terakhir, sehingga menguatkan penelitian ini (Looker et al., 2008).

Keterbatasan penelitian ini seharusnya terfokus kepada wanita reproduksi sehat sehingga peneliti menyarankan untuk selanjutnya perlu penelitian lanjutan tentang hipovitaminosis D dalam kehamilan dan kesehatan reproduksi. Penelitian Oluwole, Okunade, & Okojie (2019)

Hasil statistik menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D relatif rendah pada ibu melahirkan di Lagos-Nigeria dan ada kemaknaan secara statistik ibu hipovitaminosis D dengan persalinan prematur. Peneliti mengakui bahwa dalam penelitian ini dipilih populasi wanita yang berpendidikan dan cenderung melakukan diet yang kaya akan vitamin D dan nutrisi lain dibandingkan dengan wanita yang melahirkan di luar fasilitas kesehatan.

Temuan ini didukung oleh meta-analisis sebelumnya yang menemukan bahwa kekurangan vitamin D merupakan faktor risiko yang signifikan untuk kelahiran premature (Lu-Lu Qin, Fang-Guo Lu, Sheng-Hui Yang, 2016). Penelitian lain

menunjukkan kekurangan serum 25(OH)D lebih tinggi di antara wanita berkulit gelap daripada di antara wanita kulit yang lebih terang, karena wanita dengan kompleks kulit gelap memiliki lebih banyak melanin yang melindungi kulit terhadap kerusakan akibat paparan UVB dibandingkan dengan wanita berkulit putih (Thota et al., 2013).

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah hubungan sebab dan akibat tidak dapat ditentukan karena desain penelitian yang digunakan serta dalam mengekstraksi informasi yang dapat dipercaya tentang asupan diet vitamin D dari responden yang diteliti dan faktor ini mungkin memiliki pengaruh langsung atau tidak langsung pada hubungan yang dianalisis dalam penelitian.

KESIMPULAN

Meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar serum 25(OH)D yang rendah dengan kejadian persalinan prematur. Akan tetapi, angka prevalensi kejadian serum 25(OH)D yang rendah ditemukan pada wanita yang bersalin prematur.

Maka dari itu sebagai negara tropis, Indonesia yang sepanjang tahun mendapat sinar matahari yang cukup, kebutuhan vitamin D bisa didapat dengan terpapar sinar matahari (UVB) setiap pagi menjelang siang. Vitamin D diperlukan tubuh dalam hal ini ditujukan wanita pada usia reproduktif yang sedang mempersiapkan kehamilan untuk menguatkan sistem imun dan penguatan otot-otot dalam organ sistem reproduksi sehingga saat kehamilan terjadi otot rahim akan kuat dan persalinan akan terjadi pada usia cukup bulan (*at term*).

SARAN

Kebutuhan vitamin D sangat penting dimiliki oleh wanita usia subur dalam persiapan kehamilan untuk menunjang kesejahteraan kesehatan ibu dan calon bayi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut khususnya di Indonesia baik di perkotaan maupun pedesaan mengenai kandungan serum 25(OH)D dengan melihat karakteristik dari ibu hamil serta lingkungannya.

DAFTAR PUSTAKA

Bhupornvivat, N., & Phupong, V. (2017). Serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women during preterm labor. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(August 2015), 287–290.
<https://doi.org/10.6133/apjcn.112015.11>

Bodnar, L. M., Ph, D., Rouse, D. J., Momirova, V., Peaceman, A. M., Sciscione, A., ... Jr, J.

M. T. (2013). Maternal 25-Hydroxyvitamin D and Preterm Birth in Twin Gestations. *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 122(1), 91–98.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182941d9a>.Maternal

Bolland, M. J., Grey, A. B., Ames, R. W., Horne, A. M., Mason, B. H., Wattie, D. J., ... Reid, I. R. (2007). Age-, gender-, and weight-related effects on levels of 25-hydroxyvitamin D are not mediated by vitamin D binding protein. 2(67), 259–264.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02873.x>

Deluca, H. F. (2018). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D 1 – 4. 80(February), 1689–1696.

F Perez-Lopez, Pasupuleti, V., Mezones-holguin, E., Benites-zapata, V. A., Thota, P., Deshpande, A., & Hernandez, A. V. (2015). Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 5(103), 1278–1288.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>

Grundmann, M., & von Versen-höyneck, F. Von. (2011). Vitamin D - roles in women ' s reproductive health ? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9(1), 146.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-146>

Hague, T., & Wuister, J. D. (2018). High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western. *The American Journal Clinical Nutrition*, (April), 350–353.

Harvey, N. C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., Moon, R., ... Cooper, C. (2014). *Vitamin D supplementation in pregnancy : a systematic review*. 18(45).
<https://doi.org/10.3310/hta18450>

Heaney, R. P., Davies, K. M., Chen, T. C., Holick, M. F., & Barger-Lux, M. J. (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 204–210.

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation , Treatment , and Prevention of Vitamin D Deficiency : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(July), 1911–1930.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Riset Kesehatan Dasar Indonesia 2018* -. Jakarta.
- Looker, A. C., Pfeiffer, C. M., Lacher, D. A., Schleicher, R. L., Picciano, F., & Yetley, E. A. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1519–1527. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26182>. Serum
- Lu-Lu Qin, Fang-Guo Lu, Sheng-Hui Yang, H.-L. X. and B.-A. L. (2016). Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutriens*, 8(5)(301). <https://doi.org/10.3390/nu8050301>
- Nichols, Tinnemore Shannon K, D., & Huang, R. R. (2012). *Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy*. 19(3), 133A-133A. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123763>
- Oluwole, A. A., Okunade, K. S., & Okojie, O. E. (2019). Maternal serum vitamin D levels and preterm delivery among risk parturients in Lagos , Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.*, 144 (2)(June 2018), 216–220. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12719>
- Perez-lopez, F. R., Pasupuleti, V., Group, H. C., & Benites-zapata, V. A. (2017). Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and review and meta-analysis of. *Fertility and Sterility*, 5(103), 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>
- Ponsonby, A., Lucas, R. M., Lewis, S., & Halliday, J. (2010). Vitamin D status during Pregnancy and Aspects of Offspring Health. *Nutriens*, 2(3), 389–407. <https://doi.org/10.3390/nu2030389>
- Scarlett, W. L. (2003). Ultraviolet Radiation : Sun Exposure , Tanning Beds , and Vitamin D Levels . What You Need to Know and How to Decrease the Risk of Skin Cancer. *The Journal of The American Osteopathic Association*.
- Shibata, M., Suzuki, A., & Sekiya, T. (2011). High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29 (5), 615–620. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0264-x>
- Thota, C., Menon, R., Fortunato, S. J., Brou, L., Lee, J., & Al-hendy, A. (2013). 1 , 25-Dihydroxyvitamin D Deficiency Is Associated With Preterm Birth in African American and Caucasian Women. 21(2). <https://doi.org/10.1177/1933719113493513>
- van Schoor, N., & Lips, P. (2018). Worldwide Vitamin D Status. In *Vitamin D (Fourth Edition)* (Vol. 2, pp. 15–40). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809963-6.00059-6>
- Wang, X. (2016). *The Correlation Between Serum Vitamin D Deficiency and Preterm Birth*. 4401–4405. <https://doi.org/10.12659/MSM.898117>