

IDENTIFIKASI VARIABLE DETERMINAN DEFISIENSI DAN INSUFISIENSI KADAR PLASMA VITAMIN D PADA WANITA USIA SUBUR

Anggelia Puspasari¹, Herlambang², Nyimas Natasha Ayu Shafira^{3*}, Amelia Dwi Fitri³, Rita Halim¹, Dhea Assyifa⁴, Esa Indah Ayudia⁵, Erny Kusdiyah⁶, Citra Maharani¹, Rina Nofri Enis⁷

¹Departement Biologi Medik, Biokimia dan Nutrisi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Jambi, Indonesia

²Subdivisi Fetomaternal, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

³Departemen pendidikan kedokteran dan bioetik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

⁴Program pendidikan profesi dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

⁵Departement Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

⁶Departement Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

⁷Departement Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi, Rumah Sakit Umum Daerah Raden Mattaaher, Jambi, Indonesia.

*Email: nyimas_natasha@unja.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D have played role as nutrition for reproductive age healthy. Indonesia is tropical country which got sunshine along the year but previous study reported high prevalence of deficiency and insufficiency of Vitamin D. Factor which influence Vitamin D level is complex and may specific for the population.

Objective: This study aimed to determined Vitamin D plasma level and factors influenced in it.

Methods: This cross-sectional study attended by 23 non pregnant women in reproductive age between 20-45 years old. Plasma level of Vitamin D measure with CLIA. Risk factor assessed with questionnaire.

Results: This study reported all the women have deficient and insufficient. Factor which statistically significant associated with higher Vitamin D plasma level were older age, higher sun exposure score, history for delivery the baby, not applied sunscreen and Vitamin D supplement intake.

Conclusion: There are several factors influence plasma vitamin D level in women at reproductive age other than sun exposure.

Key words: sun exposure, Vitamin D, women in reproductive age

ABSTRAK

Latar belakang: Vitamin D dikenal sebagai nutrisi yang sangat berperan bagi kesehatan wanita usia reproduksi. Studi terdahulu menunjukkan meskipun Indonesia merupakan negara dengan sinar matahari yang berlimpah akan tetapi angka defisiensi dan insufisiensi Vitamin D yang cukup tinggi. Berbagai faktor mempengaruhi kadar Vitamin D dan dapat berbeda untuk berbagai populasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar plasma Vitamin D pada wanita usia subur dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Metode Penelitian ini merupakan studi potong lintang. Sebanyak 23 wanita usia subur berusia 20-45 tahun yang tidak sedang hamil mengikuti penelitian ini. Kadar Plasma Vitamin D diperiksa dengan metode CLIA. Faktor risiko yang terkait dengan kadar Vitamin D di nilai dengan kuesioner.

Hasil Wanita usia subur yang mengikuti penelitian ini memiliki kadar Vitamin D defisien dan insufisien. Faktor yang bermakna terkait dengan kadar Vitamin D yang lebih tinggi adalah usia yang lebih tua, skor paparan sinar matahari yang lebih tinggi, riwayat melahirkan anak, tidak menggunakan *sunscreen* dan konsumsi suplemen Vitamin D.

Simpulan Faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D plasma pada wanita usia subur tidak hanya paparan sinar matahari.

Kata Kunci: Paparan sinar matahari, Vitamin D, Wanita Usia Subur,

PENDAHULUAN

Vitamin D kini tidak hanya dikenal sebagai nutrisi yang berperan dengan kesehatan tulang akan tetapi juga berperan utama pada kesehatan reproduksi, kardiovaskuler dan fungsi imunitas tubuh pada wanita usia subur. Vitamin D merupakan Vitamin yang dapat disintesis dari 7-dehydrocholesterol dikulit dengan bantuan sinar matahari.⁽¹⁾ Meskipun Indonesia merupakan negara tropis dengan paparan sinar matahari sepanjang tahun, studi epidemiologi menunjukkan prevalensi defisiensi dan insufisiensi Vitamin D cukup tinggi.^{2,3}

Defisiensi Vitamin D meningkatkan risiko komplikasi maternal dan neonatal pada kehamilan.⁴⁻⁷ Lebih lanjut kadar plasma Vitamin D selain dapat ditingkatkan melalui paparan sinar matahari juga dapat dicapai dengan asupan diet baik dari suplemen maupun makanan.^{8,9} Lebih Lanjut, suplemen Vitamin D bukan merupakan suplemen rutin yang diberikan pada wanita usia subur baik yang hamil maupun tidak di Indonesia. Demikian juga pola konsumsi makanan yang mengandung Vitamin D masih dibawah angka kebutuhan harian.¹⁰

Studi epidemiologi sebelumnya yang mengkaji kadar plasma Vitamin D pada wanita usia subur di daerah tropis menunjukkan interaksi berbagai faktor penyebab defisiensi wanita usia subur dapat bersifat populasi spesifik. Hal tersebut terkait dengan interaksi faktor genetik, lokasi geografis dan gaya hidup. Perubahan gaya hidup yang lebih *sedentary*, pekerjaan yang lebih banyak dilakukan didalam ruangan, penggunaan *sunscreen* dan pakaian tertutup yang menyebabkan rendahnya paparan sinar matahari merupakan faktor yang banyak dilaporkan terkait defisiensi vitamin D.^{2,3,10} Selain faktor terkait paparan sinar matahari kadar plasma vitamin D juga dipengaruhi oleh asupan diet rendah vitamin D, peningkatan massa lemak tubuh, warna kulit dan genetik.^{1,8,11}

Sejauh studi kepustakaan yang dilakukan peneliti, belum banyak penelitian yang mengidentifikasi berbagai variabel yang terkait dengan defisiensi dan insufisiensi Vitamin D di Indonesia terutama pada wanita usia subur yang tidak hamil dan berdomisili di Kota Jambi masih terbatas. Studi terdahulu juga menunjukkan bahwa Identifikasi faktor

terkait dengan defisiensi dan insufisiensi D memungkinkan intervensi yang lebih spesifik untuk meningkatkan kadar plasma Vitamin D dalam rentangan nilai normal.

METODE

Rancangan penelitian dan rekrutmen subjek penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional potong-lintang yang dilaksanakan di kota Jambi pada bulan April-Agustus 2021. Sejumlah 23 wanita usia subur mengikuti penelitian ini. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu wanita usia subur yang berusia 20-45 tahun, masih menstruasi, tidak sedang hamil, berdomisili di kota Jambi, bersedia mengikuti rangkaian kegiatan penelitian dan menandatangani persetujuan keikutsertaan penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah wanita usia subur yang sedang hamil, tidak dapat membaca, tidak dapat menulis dan tidak kooperatif saat dilakukan wawancara.

Subjek yang bersedia mengikuti penelitian ini akan dilakukan pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar Vitamin D. Kemudian dilakukan wawancara untuk data karakteristik dasar, asupan makanan dan konsumsi suplemen serta dilakukan pengukuran antropometri untuk data massa lemak tubuh. Protokol penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Jambi dengan nomor etik 892/UN21.8/PT.01.04/2021.

Pemeriksaan kadar Vitamin D

Sebanyak 5 mL darah vena mediana cubiti diambil oleh petugas medis yang kompeten. Darah tersebut disimpan pada tabung yang mengandung antikoagulan, kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan plasma. Plasma yang didapatkan digunakan untuk kuantifikasi kadar Vitamin D dengan metode Chemiluminescent immunoassay (CLIA) dengan assay kit dari Liaison^R 25 OH-Diasorin^R berdasarkan standar operasional laboratorium PRODIA yang telah terstandarisasi. Hasil kuantitatif kemudian digolongkan berdasarkan kriteria IOM (*institutes of medicine*) terdiri dari defisiensi (<12 ng/mL); insufisiensi (12 - 20 ng/mL) dan suffisiensi (> 20 ng/ml).

Pengukuran asupan Vitamin D

Pengukuran asupan vitamin D dilakukan dengan metode *Semi Quantitatives Food Frequency Questionnaire* (FFQ-SQ) oleh pewawancara yang sebelumnya dilakukan persamaan persepsi tentang pengisian kuesioner oleh ahli gizi yang bersertifikasi. Hasil dari FFQ-SQ kemudian dianalisis menggunakan aplikasi nutrisurvey yang membandingkan banyaknya asupan dengan angka kecukupan gizi (AKG). Data tersebut kemudian dikategorikan menjadi defisit, kurang, dan cukup asupan vitamin D.

Pengukuran massa lemak tubuh

Data antropometri yang diukur adalah tinggi badan dan berat badan untuk mendapatkan indeks massa tubuh (IMT). IMT dikategorikan sebagai obese bila $> 25 \text{ kg/m}^2$, sesuai dengan kriteria obese untuk Asia-Pasifik. Presentase lemak visceral yang dilakukan dengan bioelectrical impedance (BIA) dari Omron^R. Kemudian digolongkan menjadi sangat tinggi-tinggi dan normal berdasarkan standar dari Omron.

Pengukuran paparan sinar matahari

Paparan sinar matahari diukur berdasarkan kuesioner Hanwell. Kuesioner ini menanyakan durasi dan area yang terpapar sinar matahari setiap hari selama seminggu terakhir. Skor akhir adalah penjumlahan skor harian selama seminggu. Skor harian didapatkan dari multiplikasi dari skor durasi dengan skor area yang terpapar.

Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan uji univariat dan bivariat untuk menunjukkan hubungan antar faktor dengan kejadian defisiensi dan insufisiensi vitamin D. Analisis menggunakan software SPSS 25 dari IBM.

HASIL

1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Sejumlah 23 orang wanita usia subur yang memenuhi kriteria ikut serta dalam rangkaian penelitian ini. Seluruh subjek penelitian menghabiskan sebagian besar waktu untuk bekerja indoor dan mengenakan pakaian yang menutupi bagian tubuh kecuali wajah dan kaki. Data karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Gambaran demografi subjek penelitian sebagian besar subjek penelitian adalah wanita usia subur nullipara, bekerja, dengan rerata usia yang berada pada usia subur optimal (<35 tahun). Data antropometri menunjukkan proporsi subjek yang obesitas dan tidak obesitas tidak berbeda jauh. Terkait Asupan vitamin D, proporsi subjek dengan intake vitamin D dari makan defisit-kurang lebih besar dibandingkan yang cukup. Proporsi subjek yang mengkonsumsi suplemen Vitamin D juga lebih kecil dibandingkan yang tidak mengkonsumsi Vitamin D. Sebagian besar subjek memiliki aktivitas fisik rendah-sedang dan menggunakan *sunscreen*. Jumlah subjek dengan paparan sinar matahari lebih 60 menit/minggu lebih besar dibandingkan <60 menit/minggu.

Tabel 1. Karakteristik Subjek penelitian Penelitian

Variabel	Mean ± SD
Usia (tahun)	29.83 ± 8.66
Pengukuran antropometri	
IMT (kg/m ²)	25.78 ± 5.71
Persentase massa lemak total	33.37 ± 5.28
Persentase massa lemak visceral	7.54 ± 5.74
Asupan Vitamin D dari diet (%AKG)	138.61 ± 116.76
Skor paparan sinar matahari	14.13 ± 9.28
Variabel	Presentase (n, %)
Pendidikan	
Perguruan tinggi	12 (52.2)
SMA atau dibawah SMA	11 (47.8)
Paritas	
Nullipara	13 (56.5)
Primipara	6 (26.1)
Multipara	4 (17.4)
Pekerjaan	
PNS/karyawan	15 (65.2)
Mahasiswa/pelajar	8 (34.8)
Obesitas	
Ya	11 (47.8)
Tidak	12 (52.2)
Asupan Vitamin D	
Defisit-kurang	15 (65.2)
Cukup	8 (34.8)
Penggunaan Suplemen Vitamin D	
Ya	6 (26.1)
Tidak	17 (73.9)
Aktivitas fisik	
Rendah-sedang	20 (87.0)
Tinggi	3 (13.0)
Paparan sinar matahari	
<60 menit/minggu	7 (30.4)
>60 menit/minggu	16 (69.9)
Penggunaan <i>Sunscreen</i>	
Ya	19 (82.6)
Tidak	4 (17.4)

2. Kadar Vitamin D pada subjek penelitian

Vitamin D plasma diperiksa dengan metode CLIA. Data kadar plasma Vitamin D subjek penelitian disajikan pada **Tabel 2**. Rerata kadar Plasma Vitamin D pada subjek penelitian 12.17 ± 3.53 ng/dL, jauh dari kadar sufisien 20 ng/dL. Berdasarkan kriteria IOM, sejumlah 52.2% subjek

mengalami defisiensi Vitamin D; 47.8% subjek mengalami insufisiensi vitamin D; serta tidak ada subjek penelitian yang kadar Vitamin D berada pada rentangan sufisiensi. Nilai terendah Vitamin D adalah 4.7 ng/dL dan nilai tertinggi adalah 19.30 ng/dL.

Tabel 2. Gambaran kadar Plasma Vitamin D pada subjek penelitian

	Nilai
Mean 25-hydroxyvitamin D serum (ng/mL)	12.17 \pm 3.53
Klasifikasi (n,%)	
Defisiensi (< 12ng/dL)	12 (52.2)
Insufisiensi (12-20 ng/dL)	11 (47.8)
Sufisiensi (>20 ng/dL)	0 (0)
Nilai persentil Vitamin D (ng/mL)	
Minimum	4.70
Persentil 5	5.32
Persentil 25	9.60
Persentil 50	11.90
Persentil 75	14.30
Persentil 95	19.02
Maksimum	19.30

3. Hubungan berbagai variabel determinan dengan kadar plasma Vitamin D

Subjek penelitian tidak ada yang berada pada kadar sufisiensi, sehingga model persamaan multivariat untuk menentukan determinan faktor penyebab defisiensi dan insufisiensi tidak dapat dilakukan, Sehingga analisis lanjutan

yang dilakukan adalah analisis korelasi dan juga membandingkan kadar plasma vitamin D berdasarkan variabel faktor risiko. Variabel faktor risiko yang dikaji pada penelitian ini adalah usia, massa lemak tubuh, paparan sinar matahari, asupan Vitamin D (**Tabel 3**).

Tabel 3. Hubungan Variabel determinan dengan Kadar Plasma Vitamin D Plasma

Variabel	Koefisien korelasi atau nilai rerata (95% CI)	Nilai-p
Usia yang lebih tua (tahun)	0.571	0.004^{a*}
Skor paparan sinar matahari yang lebih tinggi	0.515	0.012^{b*}
Paritas		
Nullipara	10.38 (9.02-11.69)	0.003^c
Primipara/multipara	14.50 (12.54-16.47)	
Obesitas		
Ya	12.91 (11.02-14.54)	0.348 ^c
Tidak	11.49 (9.43-13.84)	
Massa lemak visceral		
Tinggi dan sangat tinggi	13.20 (11.00-15.26)	0.418 ^c
Normal	11.81 (10.03-13.61)	
Asupan Vitamin D		
Defisit-kurang	11.43 (9.83-13.07)	0.185 ^c
Cukup	13.55 (10.10 -15.97)	
Penggunaan Suplemen Vitamin D		
Ya	15.77 (13.62-18.00)	0.004^{c*}
Tidak	10.90 (9.59-12.30)	
Aktivitas fisik		
Rendah-sedang	12.20 (10.67-13.85)	0.904 ^c
Tinggi	11.93 (9.60-14.00)	
Durasi paparan sinar matahari		
<60 menit/minggu	10.18 (7.98-12.00)	0.073 ^c
>60menit/minggu	13.04 (11.34 -14.81)	
Penggunaan Sunscreen		
Ya	11.50 (9.95-13.17)	0.044^{c*}
Tidak	15.35 (12.20-17.90)	

^aSpearman correlation; ^bPearson Correlation; ^cIndependen t-test, *bermakna secara statistik

Analisis korelasi menunjukkan usia dan skor paparan sinar matahari berkorelasi positif dengan kadar plasma Vitamin D, hal tersebut bermakna secara statistik. Subjek penelitian dengan obesitas, massa lemak visceral yang tinggi memiliki kadar plasma Vitamin D yang

lebih tinggi dibandingkan subjek yang tidak obese dan yang memiliki massa lemak visceral normal. Hasil antropometri tersebut tidak bermakna secara statistik. Subjek dengan asupan vitamin D cukup, dan terpapar sinar matahari minimal 60 menit/minggu memiliki kadar vitamin D

yang lebih tinggi, akan tetapi tidak bermakna secara statistik. Subjek yang meminum suplemen Vitamin D dan tidak menggunakan *sunscreen* memiliki kadar vitamin D yang lebih tinggi, hasil tersebut bermakna secara statistik

PEMBAHASAN

Vitamin D dikenal juga sebagai vitamin of *sunshine*, Vitamin D dapat disintesis endogen dengan bantuan UVB dari sinar matahari yang merubah 7-dehidrokolesterol dibawah kulit menjadi provitamin D. ⁽¹⁾ Meskipun demikian prevalensi defisiensi Vitamin D dinegara tropis cukup tinggi. Studi epidemiologi terdahulu di Indonesia pada wanita hamil maupun wanita usia subur melaporkan prevalensi defisiensi-insufisiensi Vitamin D 82.8%-94.9%.^{2,3} Penelitian ini melaporkan bahwa dari 23 wanita usia subur yang dilakukan pemeriksaan kadar Vitamin D didapatkan 52.2% yang mengalami defisiensi, 47.8% mengalami insufisiensi dan tidak ada yang berada pada kadar plasma vitamin D cukup (>20 ng/mL). Berbagai acuan nilai defisiensi Vitamin D digunakan, IOM menganjurkan nilai ambang batas kadar Vitamin D optimal adalah 50 nmol/L (20 ng/dL). Kadar vitamin D <30 nmol/L (12ng/mL) sangat meningkatkan risiko berbagai penyakit. ^{12,13} Rerata kadar Vitamin D pada penelitian ini didapatkan 12.17 ± 3.53 ng/mL lebih rendah dari penelitian terdahulu di Sumatera Utara (17.71 ng/dL) dan

Sumatera Barat (13.15 ng/mL).(2,3) Hal ini dapat dikaitkan dengan karakteristik subjek yang lebih banyak melakukan aktivitas sehari-hari didalam ruangan dan memakai pakaian tertutup (hijab) saat keluar rumah.^{3,14}

Pemeriksaan Vitamin D pada penelitian ini menggunakan metode CLIA. Metode ini dapat mendeteksi kadar Vitamin D hingga 4.0 ng/mL. Metode CLIA merupakan metode immuno-assay yang cukup mudah dikerjakan, sensitive dan tidak mahal, walaupun tingkat akurasi dibawah Liquid chromatografi-Mass Spectrometry (LC-MS). Pemeriksaan Vitamin D dengan LC-MS cukup mahal dan membutuhkan jumlah serum sampel yang cukup banyak, sehingga tidak menguntungkan untuk skrining kadar Vitamin D populasi.¹⁵

Penelitian eksperimental laboratorik menunjukkan kapasitas konversi 7-dehidrokolesterol pada kulit dengan bantuan UVB dan serangkaian proses enzimatik sehingga menjadi Vitamin D aktif menurun seiring bertambah usia.¹⁶ Meskipun demikian terdapat berbagai hasil yang berbeda mengenai hubungan antara usia dan kadar plasma Vitamin D. Studi di Iran mendapatkan hal yang serupa dengan penelitian ini, Kadar plasma Vitamin D berkorelasi positif dengan usia.¹⁷ Sejalan dengan studi tersebut studi di Korea pada wanita usia subur menyatakan bahwa kadar Vitamin D pada wanita usia subur 30-40 tahun lebih tinggi dibandingkan wanita usia subur pada usia 20-an.¹⁸ Hal yang

sebaliknya kadar plasma Vitamin D pada wanita usia 20-40 tahun lebih tinggi dibandingkan usia diatas 50 tahun.¹⁹ Rentang usia subjek penelitian dapat mempengaruhi kadar hasil, pada penelitian ini rentang usia subjek penelitian adalah 20-45 tahun.

Meskipun penelitian terdahulu menunjukkan usia yang lebih tua (lansia) mengalami penurunan kapasitas konversi 7-dehidrokolesterol menjadi Vitamin D aktif. Akan tetapi banyak studi epidemiologi yang melaporkan kadar plasma Vitamin D tidak lebih rendah dibandingkan usia muda karena durasi dan frekuensi aktivitas diluar ruangan yang lebih banyak. Hal tersebut relevan dengan penelitian ini, analisis lebih lanjut menunjukkan skor paparan sinar matahari dari Hanwell yang menghitung luas area tubuh yang terpapar dan durasi paparan meningkat seiring dengan peningkatan usia (data tidak ditampilkan di hasil).

Paparan sinar matahari merupakan faktor yang dilaporkan oleh banyak studi epidemiologi sebagai faktor yang dominan mempengaruhi kadar plasma Vitamin D.^{2,3,18,20-22} Penelitian ini melaporkan bahwa skor paparan sinar matahari berkorelasi positif dengan kadar plasma Vitamin D. Penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa paparan sinar matahari yang lebih banyak terkait dengan kadar Vitamin D yang lebih tinggi.^{2,3,20} Paparan tersebut dipengaruhi oleh luas area tubuh yang terpapar dan durasi terpapar. Hanwell et al., merancang

kuesioner yang meliputi luas area tubuh yang terpapar dan durasi yang terpapar selama satu minggu. Skor dari kuesioner tersebut berbanding lurus dengan kadar Vitamin D plasma.²¹ Durasi paparan yang lebih 60 menit juga terkait dengan kadar plasma Vitamin D yang lebih tinggi.

Primipara atau multipara, tidak menggunakan *sunscreen*, penggunaan supplement dikaitkan dengan kadar plasma Vitamin D yang lebih tinggi pada penelitian ini. Study epidemiologi kadar Vitamin D pada wanita hamil di Sumatera Barat juga menunjukkan bahwa nullipara memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan primara/multipara untuk mengalami defisiensi dan insufisiensi Vitamin D. Hal yang sama juga dilaporkan bahwa tidak mengkonsumsi suplemen vitamin D juga meningkatkan risiko defisiensi Vitamin D pada kehamilan.³ *Systematic review* yang dilakukan oleh Cochrane juga menunjukkan bahwa suplementasi Vitamin D dapat mengurangi risiko komplikasi kehamilan seperti diabetes gestational, berat badan lahir bayi rendah dan preeklampsia dengan meningkatkan kadar plasma Vitamin D.¹ Penggunaan *sunscreen* masih menjadi perdebatan, apakah merupakan faktor risiko defisiensi Vitamin D. Studi observasional dan *randomized controlled trial* di lapangan menyatakan bahwa penggunaan *sunscreen* tidak terkait dengan risiko defisiensi Vitamin D, meskipun studi eksperimental laboratorium menunjukkan hal sebaliknya

bahwa penggunaan *sunscreen* menurunkan produksi Vitamin D dengan exposure sinar UV artifisial.^{23s}

SIMPULAN

Wanita usia subur yang mengikuti penelitian ini memiliki kadar Vitamin D defisien dan

insufisien. Faktor yang bermakna terkait dengan kadar Vitamin D yang lebih tinggi adalah usia yang lebih tua, skor paparan sinar matahari yang lebih tinggi, riwayat melahirkan anak, tidak menggunakan *sunscreen* dan konsumsi suplemen Vitamin D.

REFERENSI

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*. 2020 Nov;74(11):1498-5132.
2. Dina Keumala S, D Alrasyid H, NurIndrawaty L, Zulkifli L. Occurrence of vitamin D deficiency among women in North Sumatera, Indonesia. *Malaysian Journal of Nutrition*. 2014 Jan 1;20(1).
3. 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 and Childbirth*. 2019 Dec;19(1):1-0.
4. Benachi A, Baptiste A, Taieb J, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Senat MV, Haidar H, Jani J, Guizani M, Jouannic JM, Haguët MC. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clinical nutrition*. 2020 Feb 1;39(2):440-6.
5. Woo J, Giurgescu C, Wagner CL. Evidence of an association between vitamin D deficiency and preterm birth and preeclampsia: a critical review. *Journal of midwifery & women's health*. 2019 Sep;64(5):613-29.
6. 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 and childbirth*. 2017 Dec;17(1):1-5.
7. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, Bánhidly F, Lawlor D, Czeizel AE. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013;63(4):331-40.
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Dec 1;80(6):1689S-96S.
9. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GY, Blaha MJ, Toth PP, Borghi C, Cicero AF, Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2020 Jun 1;39(6):1742-52.
10. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia. *Dermato-*

- endocrinology. 2013 Jan 1;5(1):34-7.
11. Zhan Y, Liu M, You Y, Zhang Y, Wang J, Wang X, Liu S, Liu X. Genetic variations in the vitamin-D receptor (VDR) gene in preeclampsia patients in the Chinese Han population. *Hypertension Research*. 2015 Jul;38(7):513-7.
 12. Ferrari D, Lombardi G, Banfi G. Concerning the vitamin D reference range: Pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochimica medica*. 2017 Oct 15;27(3):453-66.
 13. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. 2009 Feb 1;19(2):73-8.
 14. Judistiani RT, Nirmala SA, Rahmawati M, Ghrahani R, Natalia YA, Sugianli AK, Indrati AR, Suwarsa O, Setiabudiawan B. Optimizing ultraviolet B radiation exposure to prevent vitamin D deficiency among pregnant women in the tropical zone: report from cohort study on vitamin D status and its impact during pregnancy in Indonesia. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019 Dec;19(1):1-9.
 15. Han S, Qiu W, Zhang J, Bai Z, Tong X. Development of a Chemiluminescence Immunoassay for Quantification of 25-Hydroxyvitamin D in Human Serum. *Journal of analytical methods in chemistry*. 2020 Aug 1;2020.
 16. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *The Journal of clinical investigation*. 1985 Oct 1;76(4):1536-8.
 17. Nasri H, Ardalan MR. Association of serum vitamin D level with age in individuals with normal renal function. *Journal of nephro pharmacology*. 2012;1(1):7.
 18. Pang Y, Kim O, Choi JA, Jung H, Kim J, Lee H, Lee H. Vitamin D deficiency and associated factors in south Korean childbearing women: A cross-sectional study. *BMC nursing*. 2021 Dec;20(1):1-8.
 19. Kim YA, Cho YJ. The association between visceral fat, subcutaneous fat and serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels. *Obesity medicine*. 2019 Mar 1;13:29-33.
 20. Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, Ritrovato G, Chiodini I, Minisola S, Carnevale V. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010 Jul 1;121(1-2):334-7.
 21. de Santana KV, Oliver SL, Mendes MM, Lanham-New S, Charlton KE, Ribeiro H. Association between vitamin D status and lifestyle factors in Brazilian women: Implications of Sun Exposure Levels, Diet, and Health. *EClinicalMedicine*. 2022 May 1;47:101400.
 22. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *British Journal of Dermatology*. 2019 Nov;181(5):907-15.