

## Perbandingan Kadar 25-(OH)-Vitamin D<sub>3</sub> Serum Kelompok Mioma Uteri dan Non-Mioma Uteri

**Aria Prasetya Masoem, Tono Djuwantono, Mulyanusa A. Ritonga,  
Jusuf Sulaeman Effendi, Wiryawan Permadi, Tita Husnitawati Madjid**  
Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Korespondensi: Aria Prasetya, email: ariamasoem@gmail.com

### Abstrak

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan perbedaan kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada serum kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan komparatif *cross sectional*. Subjek penelitian adalah wanita usia reproduksi yang menjalani prosedur laparotomi/laparoskopi yang memenuhi kriteria inklusi penelitian (n=42). Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok mioma uteri (n=21) dan non-mioma uteri (n=21). Pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan kadar serum 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> kemudian diperiksa dengan metode *Electro-chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)*. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Juni–Agustus 2017.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> rata-rata pada kelompok mioma uteri adalah 6,70 (3,29) ng/ml, sementara pada kelompok non-mioma uteri 10,34 (2,79) ng/ml. Perbedaan kadar rata-rata 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kedua kelompok tersebut bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Namun, tidak didapatkan korelasi antara kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan berat massa mioma uteri.

**Kesimpulan :** Kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non-mioma uteri.

**Key words:** Mioma uteri, vitamin D, 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub>

## *Comparison Serum Level OF 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> in Uterine Fibroid Group and Non-Uterine Fibroid Group*

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine if there is any significant difference between serum levels of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> of uterine fibroid group and non-uterine fibroid group.

**Method:** This was an observational analytic study with comparative cross-sectional method. Subjects were women in reproductive age who underwent laparotomy / laparoscopy procedures who met the study criteria (n=42). The subjects were divided into two groups, uterine fibroid group (n=21) and non-uterine fibroid (n=21). Measurement of serum 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> was performed using *Electro-chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)* method. The study was conducted at Dr. Hasan Sadikin hospital in June–August 2017.

**Result:** The results showed the mean level 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> on uterine fibroid group was 6.70 (3.29) ng / ml and non-uterine fibroid group 10.34 (2.79) ng/ml. There was significant difference between serum level of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in uterine fibroid group and non-uterine fibroid with  $p$  value  $< 0.001$ . But, there was no correlation between serum level of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> content and the weight of uterine fibroid mass.

**Conclusions:** Serum level of 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> is lower in uterine fibroid group than non-uterine fibroid group.

**Key words:** Uterine fibroid, vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub>

## Pendahuluan

Mioma uteri, atau disebut juga fibroid atau leiomioma adalah jenis tumor yang paling banyak ditemukan pada wanita. Tumor ini diduga ditemukan pada 20–35% wanita yang berada pada masa reproduksi. Angka prevalensi di Indonesia 2,4–11,7% sedangkan data di Rumah Sakit Hasan Sadikin, mioma uteri mencapai 6,43–12,46%.<sup>1</sup> Tumor ini merupakan bentuk tumor tidak ganas yang tumbuh pada miometrium, yang merupakan bentuk tumor monoklonal dari sel otot polos uterus akan tetapi dapat memiliki kandungan bahan-bahan ekstraseluler seperti kolagen, fibronektin dan proteoglikan.<sup>2</sup> Mioma uteri memiliki karakteristik sebagai deposisi yang berlebihan matriks ekstraseluler dan dikenal dengan proses fibrosis.<sup>3</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gen yang mengkode protein matriks ekstraseluler diekspresikan secara abnormal pada mioma uteri.

Faktor pertumbuhan *Transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) merupakan peptida yang memiliki fungsi yang beragam, diantaranya adalah mengatur fungsi biologi yang bermacam-macam, seperti pertumbuhan sel, diferensiasi, inflamasi, apoptosis, *remodeling* jaringan, dan seluruh proses tersebut merupakan hal yang penting dalam proses fibrosis jaringan. Faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  diketahui mengatur sintesis protein matriks ekstraseluler yang berhubungan dengan proses fibrosis. Gen-gen yang berhubungan dengan matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan fibronektin diekspresikan secara berlebihan di mioma uteri dibandingkan dengan miometrium yang normal. Faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  menstimulasi produksi matriks ekstraseluler di mioma uteri dengan cara menginduksi ekspresi kolagen tipe I, fibronektin, laminin, dan proteoglikan.

Peptida tersebut meningkatkan fibroproliferatif dan proses pembentukan tumor di berbagai sistem organ, termasuk

mioma uteri.<sup>4</sup> Beberapa studi menunjukkan TGF- $\beta$  meningkat pada proses fibrosis, seperti fibrosis pulmonal, sirosis hepar, skleroderma, dan keloid.<sup>4</sup>

Sintesis yang berlebihan dan akumulasi matriks ekstraseluler mengakibatkan pembentukan jaringan fibrosis. Vitamin D mempunyai peranan penting dalam protein-protein yang berhubungan dengan matriks ekstraseluler. Vitamin D<sub>3</sub> diketahui sebagai bentuk utama vitamin D. Vitamin D<sub>3</sub> secara biologi bersifat tidak aktif dan harus dimetabolisme untuk menjadi bentuk yang aktif. Setelah dikonsumsi atau disintesis di epidermis, vitamin D<sub>3</sub> masuk ke sirkulasi dan dialirkan menuju ke hati dan mengalami hidroksilasi menjadi bentuk 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi. 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> kemudian dikatalisasi oleh enzim di ginjal menjadi bentuk yang aktif secara biologi, yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> yang mempunyai efek secara fisiologis di seluruh tubuh.<sup>5</sup>

Kolagen merupakan komponen utama matriks ekstraseluler terutama kolagen tipe I dan III yang merupakan 90% dari total kolagen. Penelitian menunjukkan pemberian 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> dapat menekan ekspresi protein matriks ekstraseluler melalui reduksi kolagen tipe I dan protein fibronektin.

Beberapa penelitian telah membuktikan kaitan antara vitamin D dan mioma uteri. *Data National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) Uterine Fibroid Study* menunjukkan bahwa analisis kadar vitamin D berhubungan secara berlawanan dengan perkembangan mioma uteri. Pada pengukuran status kadar vitamin D (sirkulasi 25(OH)D) menunjukkan hubungan yang terbalik dengan prevalensi mioma uteri.<sup>6</sup>

Mioma uteri merupakan target organ yang sensitif untuk vitamin D. Pertumbuhan selnya dapat dihambat secara efektif oleh kadar fisiologis vitamin D secara *in vitro*. Status vitamin D seseorang diduga kuat berhubungan dengan kelainan proliferasi dari

jaringan miometrium.<sup>7</sup> TGF- $\beta$  menginduksi ekspresi fibronectin dan kolagen tipe I sedangkan vitamin D menekan ekspresi seluruh protein yang diekspresikan oleh TGF- $\beta$ . Penelitian membuktikan bahwa vitamin D dapat membatalkan pembentukan gen profibrotik dan faktor pencetus pembentukan tumor di sel HuLM yang terlibat dalam perkembangan mioma uteri. Defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor risiko yang potensial dalam perkembangan mioma uteri. Penelitian yang dilakukan oleh Sabry dkk menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang secara statistik bermakna antara serum 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> dengan total volume mioma uteri. Semakin rendah kadar vitamin D, semakin besar total volume mioma uteri dan berlaku sebaliknya.<sup>8</sup>

Hingga saat ini penelitian mengenai hubungan vitamin D dan mioma uteri di Indonesia belum ada. Penelitian terbaru menunjukkan vitamin D mempunyai potensi sebagai terapi non bedah dan non invasif dalam kasus mioma uteri. Perlu dilakukan penelitian mengenai analisis kadar vitamin D pada kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri sehingga faktor etiopatogenesis pada mioma uteri dapat diketahui dan pada akhirnya dapat membantu dalam upaya menekan pertumbuhan dan rekurensi mioma uteri.

## Metode

Subjek penelitian merupakan pasien dengan mioma uteri dan non-mioma uteri pada usia reproduksi yang menjalani prosedur laparotomi/laparoskopi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung selama bulan Juni–Agustus 2017 (sampai jumlah subjek penelitian terpenuhi). Selama periode tersebut didapatkan 42 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan 21 subjek masuk ke dalam kelompok mioma uteri dan 21 subjek ke dalam kelompok non-mioma uteri. Pemilahan kasus, melalui anamnesis,

pemeriksaan fisik, dan ultrasonografi. Masing-masing subjek penelitian dilakukan prosedur pengambilan darah vena sebanyak 3 cc untuk diperiksa kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan menggunakan metode ECLIA.

Penelitian yang digunakan perbandingan *cross sectional* yang membandingkan hasil laboratorium vitamin D dari subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Konsep potong lintang adalah untuk mengukur variabel independen dan dependen pada waktu bersamaan. Jenis penelitian ini berusaha mempelajari dinamika hubungan antara faktor-faktor risiko dengan dampaknya. Faktor risiko dan dampaknya diobservasi pada saat yang sama, artinya setiap subjek penelitian diobservasi hanya satu kali saja dan faktor risiko serta dampak diukur menurut keadaan atau status pada saat observasi.

Penelitian dilakukan setelah subjek penelitian diberi informasi dan dengan prinsip sukarela serta persetujuannya yang diperoleh dengan menandatangani formulir persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*).

## Hasil

Hasil penelitian akan membahas karakteristik subjek penelitian, perbandingan kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri, serta korelasi kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan berat massa mioma uteri. Karakteristik subjek penelitian kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri berdasarkan usia dan IMT dapat dilihat pada Tabel 1.

Perbandingan kadar 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri dapat dilihat pada Tabel 2.

Korelasi kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 1 Karakteristik Subjek pada Kedua Kelompok Penelitian**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Mioma uteri (n = 21)	Non Mioma Uteri (n = 21)	
<b>Usia (th)</b>			0,614 <sup>*</sup>
Mean (SD)	43,4 (5,3)	43,0 (8,5)	
Median	43	38	
Rentang	34-53	35-55	
<b>IMT (kg/m<sup>2</sup>)</b>			<b>0,234<sup>**</sup></b>
<25	11	7	
25 – <27	6	5	
≥27	4	9	
Mean (SD)	24,0 (3,8)	26,5 (3,9)	
Median	24,8	26,6	
Rentang	15,4 –30,3	19,9 – 34,5	

Keterangan: Umtuk usia (\*) nilai p dihitung berdasarkan uji Mann-Whitney, sedangkan untuk (\*\*) dengan uji chi kuadrat.

**Tabel 2 Perbandingan Kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada Kelompok Mioma uteri dan Non-Mioma uteri**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Mioma uteri (n = 21)	Non-mioma uteri (n = 21)	
Kadar 25–hidroksi-vitamin D <sub>3</sub>			< 0,001 <sup>x</sup>
Mean (SD)	6,70 (3,29)	10,34 (2,79)	
Rentang	2,38 - 11,98	5,58 – 18,76	

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji t tidak berpasangan. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai p < 0,05. Tanda \* menunjukkan *p value* <0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

**Tabel 3 Korelasi Kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan Berat Massa pada Penderita Mioma Uteri**

Korelasi	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Kadar Vitamin D dan berat massa mioma uteri	-0,279	0,221

Keterangan: koefisien korelasi Rank Spearman

## Pembahasan

Karakteristik subjek penelitian yang dibandingkan pada penelitian ini adalah usia dan IMT. Hal ini berdasarkan dugaan bahwa kedua faktor tersebut dapat menjadi faktor perancu terhadap hasil penelitian ini,

sehingga untuk dapat membandingkan kedua kelompok penelitian ini, maka karakteristik subjek antara kelompok mioma uteri dan non mioma uteri harus homogen.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dipaparkan di atas didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik

subjek penelitian, yaitu usia pasien (nilai  $p=0,614$ ) dan IMT (nilai  $p=0,234$ ). Dapat disimpulkan bahwa kedua kelompok subjek penelitian ini homogen, dengan demikian diharapkan bias akibat usia pasien dan IMT dapat disingkirkan dan kedua kelompok dapat dibandingkan.

Karakteristik usia dari subjek penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Baird dkk. Dalam penelitian tersebut didapatkan bahwa insidensi mioma uteri pada wanita berusia 35 tahun sebesar 35% dan meningkat hingga 80% pada usia 50 tahun.<sup>9</sup> Beberapa penelitian melaporkan terdapat peningkatan yang cepat dari insidensi mioma uteri pada usia lebih dari 30 tahun.<sup>10-12</sup> Hal ini disebabkan adanya perubahan hormonal yang terus berlangsung atau terdapat peningkatan gejala yang diakibatkan oleh mioma uteri.<sup>13</sup>

Kadar rata-rata 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  pada kelompok mioma uteri dalam penelitian ini didapatkan lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok non-mioma uteri. Kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  pada kelompok mioma uteri memiliki nilai rata-rata 6,70 (3,29) ng/mL, sedangkan pada kelompok non-mioma uteri memiliki nilai rata-rata 10,34 (2,79) ng/mL. Untuk data numerik diuji dengan menggunakan uji statistik T tidak berpasangan.

Hasil uji statistika pada kedua kelompok penelitian memiliki nilai  $p$  lebih kecil dari 0,05 (nilai  $p=0,001$ ) yang berarti kedua kelompok signifikan atau bermakna secara statistik. Keseluruhan subjek pada penelitian ini memiliki kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  di bawah nilai normal ( $<30$  ng/mL). Keseluruhan subjek juga termasuk dalam golongan defisiensi vitamin D ( $<20$  ng/mL).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis yang menyatakan terdapat perbedaan kadar 25-(OH)-vitamin  $D_3$  pada kelompok pasien mioma uteri dibandingkan kelompok non-mioma uteri dan didukung oleh penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan membandingkan kadar

25-hidroksi-vitamin  $D_3$  pada serum kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri.<sup>14-16</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Sabry dkk. didapatkan kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  pada serum kelompok mioma uteri lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non-mioma uteri. Penelitian tersebut dilakukan pada 104 orang wanita dengan mioma uteri dan 50 kontrol, kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  rata-rata pada kelompok mioma uteri adalah  $19,7 \pm 11,8$  ng/mL dan  $22,3 \pm 6,5$  ng/mL pada kelompok non-mioma uteri.<sup>16</sup> Baird dkk. juga mendapatkan perbedaan yang bermakna kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  pada kelompok mioma uteri dan non-mioma uteri.<sup>37</sup> Begitu juga halnya dengan penelitian yang dilakukan Paffoni dkk. pada tahun 2013 meneliti 128 wanita dengan mioma uteri dan 256 kontrol menyimpulkan bahwa kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  lebih rendah pada kelompok mioma uteri dibandingkan dengan kelompok bukan mioma uteri, dengan nilai  $p=0,010$ .<sup>15</sup>

Vitamin D memiliki peran penting dalam homeostasis kalsium serta perkembangan dan mineralisasi tulang. Paparan terhadap sinar ultraviolet B (290-320 nm) merupakan sumber utama vitamin D.<sup>17</sup> Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global walaupun tidak jarang ditemukan di daerah tropis seperti Indonesia. Prevalensi defisiensi vitamin D di dunia tinggi. Pada ulasan sistematis yang dilakukan oleh Hilger dkk, dari 195 penelitian yang dilakukan di 44 negara dengan partisipan lebih dari 168.000 orang, kadar 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  rata-rata pada serum kurang dari 20 ng/mL pada 37,3% penelitian. Prevalensi defisiensi vitamin D pada kelompok wanita ras Afrika-Amerika sebesar 42,4%, wanita hamil di Turki 81,4%, dan wanita di China 79,7%.<sup>18</sup>

Pada penelitian di Indonesia dan Malaysia yang dilakukan oleh Green dkk., pada 504 wanita usia subur (WUS) berusia 18-40 tahun menemukan rata-rata konsentrasi serum 25-hidroksi-vitamin  $D_3$  adalah 48 nmol/L dengan prevalensi defisiensi

vitamin D sebesar 63%. Sebanyak 63% WUS di Jakarta berusia 18–40 tahun di Jakarta mengalami defisiensi vitamin D dengan rata-rata konsentrasi serum 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> adalah 19,2 ng/mL. Berdasarkan uraian pada penelitian tersebut, defisiensi vitamin D dapat disebabkan gaya hidup yang cenderung menghindari matahari, penggunaan tabir surya, dan asupan makanan kaya vitamin D rendah. Orang-orang yang tinggal dekat ekuator yang terpapar sinar matahari tanpa menggunakan pelindung sejenis tabir surya mempunyai konsentrasi serum 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> di atas 30 mg/mL.<sup>19</sup> Efek vitamin D adalah mengurangi proliferasi sel, meningkatkan apoptosis, diferensiasi, dan regulasi proses biologis termasuk angiogenesis, produksi matriks ekstraseluler dan respon imun. Patogenesis mioma uteri diduga berasal dari terjadinya umpan balik positif antara produksi matriks ekstraseluler dengan proliferasi sel, dan vitamin D berperan menghambat umpan balik positif.<sup>14</sup> Mioma uteri memiliki karakteristik adanya deposit matriks ekstra-seluler yang berlebihan dan dikenal dengan proses fibrosis. Faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  diketahui mengatur sintesis protein matriks ekstraseluler yang berhubungan dengan proses fibrosis. Faktor pertumbuhan TGF- $\beta$  menginduksi ekspresi fibronectin dan kolagen tipe I sedangkan vitamin D menekan ekspresi seluruh protein yang diekspresikan oleh TGF- $\beta$ .

Penelitian membuktikan bahwa vitamin D dapat membatalkan pembentukan gen profibrotik dan faktor pencetus pembentukan tumor di sel HuLM yang terlibat dalam perkembangan mioma uteri.

Defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor risiko yang potensial dalam perkembangan mioma uteri.<sup>20</sup>

Hubungan antara vitamin D dan mioma uteri di populasi Indonesia perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Walaupun pada penelitian ini didapatkan kadar serum 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok

mioma uteri lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non mioma uteri, akan tetapi keseluruhan subjek penelitian masuk dalam kelompok defisiensi vitamin D.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dipaparkan sebelumnya disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara berat massa mioma uteri dengan kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub>. Hasil analisis statistika korelasi antara berat massa mioma uteri dengan kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri dalam penelitian ini mempunyai nilai kemaknaan atau nilai  $p=0,221$  (nilai  $p>0,05$ ). Simpulan ini berbeda dengan hipotesis dan hasil penelitian Sabry, dkk. yang menyatakan adanya korelasi terbalik antara kadar serum vitamin D dengan volume mioma uteri. Sabry dkk. melakukan studi kohort terhadap 104 wanita yang terdiagnosis mioma uteri secara ultrasonografi transvaginal dan memperoleh hasil yang signifikan secara statistik ( $p=0.002$ ) bahwa semakin rendah kadar serum vitamin D maka semakin besar volume mioma uteri, demikian juga sebaliknya.<sup>16</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Ciavattini dkk. yang dilakukan pada 208 wanita yang didiagnosis dengan mioma uteri dan hipovitaminosis D yang bersamaan, didapatkan korelasi negatif antara konsentrasi 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan volume mioma uteri terbesar ataupun total volume mioma uteri. Tidak ada korelasi yang ditemukan antara nilai dasar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dan jumlah mioma uteri per pasien.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan Jian-Jun Wei dkk. menunjukkan hasil analisis hormon steroid sex dan hormon steroid non-sex. Terdapat perbedaan pola ekspresi dari jaringan miometrium berdasarkan ukuran dan usia penderita. Kelompok penderita mioma uteri berusia lebih dari 40 tahun memiliki ukuran mioma uteri yang lebih besar. Hal ini menunjukkan ukuran mioma uteri tidak dipengaruhi hanya oleh hormon steroid sex tetapi oleh pengaturan faktor hormon steroid non-sex.<sup>22</sup>

Terdapat bukti yang menyatakan bahwa vitamin D merupakan faktor anti fibrotik dan menghambat pertumbuhan serta menginduksi apoptosis pada sel miometrium.<sup>20-25</sup> Suatu penelitian di laboratorium mengenai kultur jaringan mioma yang diberikan terapi menggunakan calcitriol, suatu bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), menunjukkan hasil reduksi pada proliferasi sel dan pengurangan produksi matriks ekstraseluler. Hal ini sesuai dengan penelitian pada tikus *Eker* yang menunjukkan terapi dengan calcitriol membatasi pertumbuhan mioma secara *in vivo*.<sup>25</sup>

Berdasarkan hasil pengkajian di atas, disimpulkan bahwa kegunaan dan efektivitas vitamin D sebagai alternatif terapi nonbedah dan noninvasif pada kasus mioma uteri membutuhkan penelitian lebih jauh lagi. Kesimpulan, kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> pada kelompok mioma uteri lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non-mioma uteri. Tidak terdapat korelasi antara kadar 25-hidroksi-vitamin D<sub>3</sub> dengan berat massa mioma uteri.

#### Daftar Pustaka

1. Ilma N, Tjahyadi D, Judistiani TD. The Relationship of Age, Parity and Body Mass Index as Risk Factors to the Incidence of Uterine Myoma in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Althea Medical Journal*. 2015;2(3):409–13.
2. Bulun SE. Mechanism of Disease: Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369:1344–55.
3. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308(5728):1589–92.
4. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Reduces Extracellular Matrix-Associated Protein Expression in Human Uterine Fibroid Cells 1. *Biol Reprod*. 2013;89(6):Article 150, 1-13.
5. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):296-307.
6. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 2013;24(3):447-53.
7. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T, Heinonen PK. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1919–25.
8. Sabry M, Halder SK, Allah ASA, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D<sub>3</sub> level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *J Womens Health*. 2013;5:93.
9. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100–7.
10. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Env Health Pers*. 2003;111(8):1037.
11. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-36.
12. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Env Health Pers*. 2000:821–7.
13. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, dkk. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Int Obstet Gynecol*. 2013;2013.
14. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and Risk of Uterine Fibroids. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(3):447.

15. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, dkk. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):E1374–E8.
16. Sabry M, Halder SK, Allah ASA, Roshdy E, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *International journal of women's health*. 2013;5:93.
17. Mackawy AMH, Al-ayed BM, Al-rashidi BM. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *International Journal of Health Sciences*. 2013;7(No. 3).
18. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, dkk. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Brit J Nutrition*. 2014;111(1):23–45.
19. Yosephine B, Khomsan A, Briawan D, Rimbawan. Peranan ultraviolet B sinar matahari terhadap status vitamin D dan tekanan darah pada wanita usia subur. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2014;8(No. 6).
20. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-β3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):E754–E62.
21. Ciavattini A, Carpini GD, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, dkk. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine*. 2016;95(52).
22. Wei J-J, Chiriboga L, Mittal K. Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2005;84(2):474–84.
23. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biology of reproduction*. 2012;86(4):116, 1–10.
24. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and-9 in human uterine fibroid cells. *Human reproduction*. 2013;28(9):2407–16.
25. Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. 1, 25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biology of reproduction*. 2013;89(6):150, 1–13.