

Akurasi Diagnostik Biomarker Stres Oksidatif, Profil Sitokin, dan Defisiensi Vitamin D dalam Memprediksi Derajat Preeklamsia: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Raden Roro Pratiwi Madya Putri¹, Himmi Marsiati², Dicky Budiman³, Sri Wuryanti⁴

^{1,2,4}Postgraduate YARSI University, Jakarta, Indonesia
CEPH Griffith Univeristy, Australia

Email: Pratiwimadyap@gmail.com¹

Published: Juni, 2026

ABSTRAK

Latar Belakang: Preeklamsia merupakan sindrom multiorgan yang menjadi penyebab utama mortalitas maternal secara global akibat disfungsi endotel sistemik. Meskipun skrining dini preeklamsia telah diterapkan pada pelayanan kesehatan primer pada saat trimester 1 dan 3, angka kejadian kasus kegawatdaruratan pada trimester ketiga tetap tinggi akibat adanya diskrepansi hasil pemeriksaan protein urin dan variabilitas kompetensi diagnostik tenaga kesehatan. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi akurasi diagnostik kombinasi biomarker stres oksidatif, profil sitokin, dan defisiensi vitamin D dalam memprediksi tingkat derajat keparahan preeklamsia. Metode: Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini telah dilakukan dengan menelaah artikel ilmiah dari pangkalan data elektronik melalui pendekatan bivariat. Objek penelitian difokuskan pada ibu hamil dengan risiko preeklamsia yang dinilai berdasarkan kadar parameter biologis serta faktor gaya hidup berupa paparan sinar matahari. Hasil: Analisis menunjukkan bahwa integrasi nilai *malondialdehyde* dan rasio sitokin pro-inflamasi memiliki sensitivitas serta spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi kerusakan endotel awal. Penurunan kadar vitamin D aktif terbukti secara signifikan memperberat inflamasi plasenta. Faktor luar seperti durasi berjemur yang kurang dari lima belas menit sehari ditemukan meningkatkan risiko defisiensi vitamin D pada ibu hamil. Gaya berpakaian yang terlalu tertutup tanpa kompensasi suplemen juga membatasi sintesis vitamin D3 oleh sinar ultraviolet B. Karakteristik nutrisi yang buruk dari makanan harian dilaporkan memperparah kondisi hipoksia jaringan. Penilaian ulang terhadap kompetensi tenaga kesehatan dalam melakukan anamnesis terbukti mendesak untuk ditingkatkan. Standardisasi uji protein urin menggunakan metode konfirmasi ulang (*duplo*) efektif menekan angka negatif palsu di fasilitas kesehatan tingkat pertama. Pelatihan ultrasonografi emergensi bagi dokter umum di unit gawat darurat terbukti mempercepat ketepatan rujukan kasus. Kesimpulan: Kombinasi biomarker molekuler dan penapisan faktor gaya hidup ditemukan akurat sebagai instrumen prediksi preeklamsia. Fasilitas kesehatan disarankan menerapkan standardisasi pemeriksaan laboratorium dan meningkatkan pelatihan klinis bagi dokter umum. Implikasi: Penerapan skrining berbasis biomarker dan edukasi preskripsi berjemur yang terukur dapat menurunkan angka keterlambatan rujukan serta menekan mortalitas pasien preeklamsia secara nyata di rumah sakit.

Kata Kunci: Preeklamsia, Stres Oksidatif, Sitokin, Vitamin D, Akurasi Diagnostik.

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Preeklamsia menjadi salah satu kontributor terbesar terhadap beban morbiditas dan mortalitas maternal-neonatal di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization* / WHO) mengestimasi bahwa preeklamsia mempengaruhi 2% hingga 8% kehamilan global dan bertanggung jawab atas lebih dari 50.000 kematian ibu setiap tahunnya (WHO, 2023).

Di Indonesia, data Kementerian Kesehatan menunjukkan bahwa preeklamsia dan eklamsia secara konsisten menempati urutan teratas penyebab kematian ibu, bersanding dengan kasus perdarahan pascapersalinan (Kemenkes RI, 2024). Karakteristik utama preeklamsia yang bersifat multiorgan menimbulkan risiko komplikasi sistemik yang parah, meliputi sindrom *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet count* (HELLP), solusio plasenta, gagal ginjal akut, hingga edema serebral (Magee et al., 2022). Karakteristik patologis yang heterogen ini menyebabkan jendela deteksi dini menjadi sangat krusial, mengingat manifestasi klinis lanjut sering kali berkembang secara progresif menjadi kegawatdaruratan obstetri yang mengancam nyawa.

Sebagai upaya menekan tingginya angka kematian ibu, pemerintah Indonesia telah menetapkan standarisasi skrining risiko preeklamsia berbasis komunitas yang tertuang dalam buku Kesehatan Ibu dan Anak (buku pink). Protokol bertingkat ini mewajibkan penapisan awal pada pelayanan kesehatan primer melalui pengisian anamnesis faktor risiko dan pemeriksaan fisik tekanan darah. Jika diidentifikasi adanya risiko preeklamsia, pemeriksaan dilanjutkan dengan pengukuran *Mean Arterial Pressure* (MAP) serta uji proteinuria. Apabila hasil evaluasi menunjukkan indikasi yang tidak baik, pasien segera dirujuk ke fasilitas kesehatan sekunder (Rumah Sakit Umum Daerah) untuk mendapatkan pemeriksaan spesialis lanjutan, termasuk ultrasonografi (USG) *Doppler* arteri uterina oleh Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi, konfirmasi ulang kadar proteinuria, serta pemeriksaan laboratorium komprehensif seperti fungsi hati (SGOT/SGPT) dan fungsi ginjal (ureum/kreatinin).

Meskipun alur penapisan bertingkat ini telah diimplementasikan, realitas klinis di lapangan menunjukkan adanya sebuah kesenjangan (*gap*) yang besar. Preeklamsia sering kali tetap tidak terdeteksi walaupun pasien telah menjalani skrining pada trimester 1 dan trimester 3, sehingga kasus kegawatdaruratan di rumah sakit tetap tinggi. Kegagalan deteksi ini dipicu oleh beberapa faktor sistemik, di antaranya adalah adanya kebutuhan mendesak untuk meninjau kembali performa pemeriksaan oleh tenaga kesehatan karena proses anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dilakukan sering kali kurang akurat di lapangan. Selain itu, terdapat urgensi standarisasi uji proteinuria akibat sering ditemukannya hasil yang tidak konsisten antara fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) dan rumah sakit rujukan, yang idealnya memerlukan pemeriksaan *duplo* (konfirmasi ulang) jika terdapat kecurigaan klinis. Faktor lain yang memperparah adalah jumlah Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi yang terbatas serta jadwal praktik yang tidak bersinggungan langsung dengan jendela kegawatdaruratan 24 jam sehingga menciptakan hambatan rujukan, yang menuntut perlunya pelatihan USG obstetrik emergensi bagi dokter umum di FKTP dan instalasi gawat darurat (IGD) agar diagnosis awal tidak terlambat. Terakhir, indikator klinis standar saat ini dinilai kurang akurat dalam memprediksi perjalanan penyakit yang bersifat multifaktorial, sehingga dunia kedokteran membutuhkan alternatif pemeriksaan biomarker lain yang mampu mendeteksi risiko pada tingkat molekuler sebelum manifestasi klinis organ muncul.

Penelitian dalam dua dekade terakhir telah menggeser paradigma preeklamsia dari sekadar penyakit hipertensi gestasional menjadi penyakit disfungsi endotel yang dimediasi oleh plasenta (Redman, 2021). Para peneliti terdahulu telah mengeksplorasi berbagai indikator biologis untuk memprediksi risiko penyakit ini. *State of the art* saat ini banyak berfokus pada keseimbangan faktor angiogenik dan anti-angiogenik, seperti rasio *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) terhadap *Placental Growth Factor* (PlGF), yang terbukti memiliki nilai prediktif baik pada populasi tertentu (Zeisler et al., 2016).

Selain jalur angiogenesis, penelitian dalam bidang obstetri molekuler menunjukkan bahwa iskemia plasenta akibat kegagalan remodeling arteri spiral menginduksi akumulasi radikal bebas yang memicu stres oksidatif masif (Chamy et al., 2020). Studi oleh Ohkuchi et al. (2019) mengonfirmasi bahwa produk peroksidasi lipid seperti *malondialdehyde* (MDA) meningkat secara signifikan pada serum ibu hamil yang berkembang menjadi preeklamsia berat. Stres oksidatif yang berkepanjangan ini bertindak sebagai stimulator utama pelepasan kaskade sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi maternal. Penelitian oleh Taravati dan Shakeri (2022) menemukan adanya

peningkatan drastis profil sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-alpha) dan Interleukin-6 (IL-6), disertai penurunan sitokin imunomodulator seperti Interleukin-10 (IL-10) pada pasien dengan derajat keparahan preeklamsia yang tinggi.

Di sisi lain, peran mikronutrien, khususnya Vitamin D, semakin mendapat perhatian besar dalam biologi reproduksi. Secara fisiologis, bentuk aktif vitamin D bekerja melalui *Vitamin D Receptor* (VDR) yang terekspresi kuat pada jaringan plasenta dan sel trofoblas (Duan et al., 2020). Vitamin D dilaporkan memiliki efek regulasi transkripsi terhadap gen-gen yang mengatur invasi sel trofoblas, angiogenesis, dan supresi respon imun pro-inflamasi Th1 (Aghajafari et al., 2018). Berdasarkan temuan biologis tersebut, banyak Dokter Spesialis secara empiris menyarankan pemberian suplemen vitamin D serta aktivitas berjemur guna menstimulasi produksi vitamin D3 aktif. Langkah ini didukung oleh melimpahnya literatur ilmiah yang menyatakan bahwa kecukupan vitamin D berperan penting dalam melancarkan aliran darah dari ibu ke bayi. Namun, intervensi ini belum teraplikasikan dengan baik ke dalam standardisasi klinis terpadu, sehingga angka kejadian preeklamsia di tingkat lokal tidak menunjukkan penurunan yang signifikan.

Meskipun masing-masing jalur patofisiologi di atas telah dikaji, terdapat beberapa keterbatasan utama dan kesenjangan (*research gaps*) yang mendasar antara teori molekuler dan aplikasi klinis nyata. Kesenjangan pertama berhubungan dengan keterbatasan evaluasi tunggal (*single biomarker limiting*), di mana mayoritas penelitian terdahulu menguji akurasi diagnostik biomarker stres oksidatif, profil sitokin, atau vitamin D secara terpisah (*isolated pathways*). Preeklamsia bersifat multifaktorial, sehingga pendekatan biomarker tunggal sering kali menghasilkan nilai sensitivitas yang tidak konsisten dan tidak mampu menggambarkan spektrum komplikasi multiorgan secara menyeluruh (Gathiram et al., 2020).

Kesenjangan kedua muncul akibat adanya ketidaksesuaian parameter gaya hidup (*lifestyle-clinical mismatch*). Terdapat kontradiksi besar di mana rekomendasi klinis untuk berjemur dan konsumsi suplemen telah meluas, namun evaluasi mengenai faktor gaya hidup riil pasien belum terpetakan secara kuantitatif dalam model prediksi risiko preeklamsia. Penelitian terdahulu jarang mengintegrasikan akurasi biomarker laboratorium dengan konfirmasi paparan sinar matahari di lapangan, seperti apakah durasinya sudah cukup, bagaimana waktu dan gaya berpakaian pasien yang berpotensi menghalangi radiasi ultraviolet B, serta bagaimana tingkat kecukupan konsumsi suplemen maupun asupan nutrisi harian pasien (Hyppönen et al., 2022). Kesenjangan ketiga didorong oleh variabilitas standardisasi diagnostik, di mana belum ada konsensus multisentrik yang menetapkan performa diagnostik gabungan antara penanda biokimia hulu (stres oksidatif dan inflamasi) dengan status kecukupan mikronutrien maternal dalam memprediksi derajat keparahan klinis preeklamsia, khususnya untuk menjawab tantangan *missed-detection* pada trimester 1 dan trimester 3.

Untuk mengatasi keterbatasan-keterbatasan tersebut, penelitian melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menawarkan kebaruan (*novelty*) berupa evaluasi sintesis data bivariat yang mengintegrasikan tiga jalur patofisiologi sekaligus, yaitu jalur kerusakan redoks (stres oksidatif), jalur imunologi (profil sitokin), dan jalur regulasi nutrisi-epigenetik (defisiensi vitamin D). Studi ini secara unik memadukan parameter laboratorium molekuler dengan evaluasi faktor perilaku riil maternal seperti paparan matahari, durasi berjemur, gaya berpakaian, serta kecukupan asupan nutrisi dan suplemen guna menyusun model prediksi derajat keparahan penyakit yang lebih komprehensif. Berdasarkan uraian tersebut, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah seberapa akurat kombinasi biomarker stres oksidatif, profil sitokin, dan status defisiensi vitamin D dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia, dan bagaimana faktor gaya hidup maternal memodulasi risiko biologis tersebut.

Tujuan utama dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk mengevaluasi secara kuantitatif melalui pendekatan bivariat mengenai sensitivitas, spesifisitas, dan *Area Under the Curve* (AUC) dari biomarker stres oksidatif, profil sitokin, dan status defisiensi vitamin D dalam memprediksi tingkat derajat keparahan preeklamsia. Sejalan dengan tujuan tersebut, hipotesis yang

diajukan adalah bahwa integrasi multi-biomarker molekuler yang dikombinasikan dengan penapisan faktor gaya hidup berupa kurangnya paparan sinar matahari dan nutrisi yang buruk memiliki akurasi diagnostik yang signifikan lebih tinggi dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia dibandingkan penggunaan parameter konvensional atau biomarker tunggal.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan implikasi nyata sebagai dasar referensi riset lanjutan, baik untuk memandu penelitian langsung *in vivo*, analisis eksperimental *in vitro*, maupun untuk memberikan implikasi klinis nyata ke pasien. Di tingkat kebijakan, studi ini diproyeksikan menjadi rujukan klinis penting dalam penerapan standarisasi laboratorium untuk uji *duplo*, formulasi kebijakan pelatihan USG emergensi bagi dokter umum di fasilitas pelayanan primer, serta penyusunan panduan intervensi preskripsi berjemur yang terukur bagi pasien guna memutus rantai keterlambatan rujukan dan menurunkan angka mortalitas maternal secara signifikan di rumah sakit.

Metode Penelitian

1. Desain Penelitian dan Sumber Data (*Data Collection*)

Studi ini dirancang sebagai sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis (*Systematic Review and Meta-Analysis*) guna mengevaluasi akurasi diagnostik kombinasi biomarker dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia. Desain dan pelaporan metodologi dalam studi ini secara ketat mengacu pada panduan standar *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Diagnostic Test Accuracy* atau PRISMA-DTA (McInnes et al., 2018). Pendekatan yang digunakan adalah meta-analisis bivariat untuk mengintegrasikan nilai sensitivitas dan spesifisitas dari berbagai studi independen secara simultan (Reitsma et al., 2005).

Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif pada pangkalan data elektronik internasional yang meliputi PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, dan Cochrane Library untuk artikel-artikel yang diterbitkan hingga tahun 2026. Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi kata kunci berbasis *Medical Subject Headings* (MeSH) dan teks bebas yang disatukan melalui operator Boolean (AND/OR). Strategi pencarian spesifik yang diimplementasikan adalah sebagai berikut:

("Preeclampsia" OR "Pregnancy-Induced Hypertension") AND ("Biomarkers" OR "Malondialdehyde" OR "Cytokines" OR "Interleukin" OR "TNF-alpha") AND ("Vitamin D Deficiency" OR "25-hydroxyvitamin D" OR "Sunlight exposure") AND ("Diagnostic Accuracy" OR "Sensitivity and Specificity" OR "Area Under the Curve" OR "ROC"). Selain pencarian otomatis, penelaahan secara manual (*hand-searching*) juga dilakukan terhadap daftar pustaka dari artikel-artikel yang relevan untuk memastikan tidak ada studi primer yang terlewatkan (Greenhalgh dan Peacock, 2005).

2. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Seleksi Literatur

Subjek dan populasi target dalam meta-analisis ini adalah ibu hamil pada trimester 1 dan trimester 3 yang memiliki risiko atau telah didiagnosis preeklamsia. Kriteria inklusi yang ditetapkan secara ketat meliputi: (1) studi observasional dengan desain kohor, kasus-kontrol, atau potong lintang (*cross-sectional*) yang menilai akurasi diagnostik biomarker stres oksidatif (seperti *malondialdehyde*), profil sitokin (IL-6 atau TNF-alpha), dan status defisiensi vitamin D (25(OH)D); (2) studi yang membandingkan kelompok preeklamsia berdasarkan derajat keparahan (ringan vs berat atau *early* vs *late onset*) dengan kelompok kontrol kehamilan normotensif; (3) studi yang menyajikan data mentah secara lengkap untuk dapat mengekstrak tabel kontingensi 2x2 yang terdiri atas nilai *True Positive* (TP), *False Positive* (FP), *False Negative* (FN), dan *True Negative* (TN), atau minimal mencantumkan nilai sensitivitas, spesifisitas, dan interval kepercayaan secara jelas; serta (4) studi yang mengkaji variabel modulator berupa faktor gaya hidup seperti durasi berjemur, gaya berpakaian, dan asupan nutrisi/suplemen harian.

Kriteria eksklusi dalam studi ini adalah: (1) artikel ulasan naratif (*narrative review*), laporan kasus, rangkaian kasus, abstrak konferensi, editorial, dan studi eksperimental yang murni dilakukan secara *in vitro* atau *in vivo* pada hewan coba tanpa kohor klinis manusia; (2) studi yang tidak menyediakan data akurasi diagnostik yang dapat diekstrak atau dikonversi, bahkan setelah penulis korespondensi dihubungi via email; serta (3) studi dengan ukuran sampel total kurang dari 20 subjek untuk menjaga reliabilitas estimasi efek (Borenstein et al., 2021). Proses seleksi literatur dilakukan secara independen oleh dua orang penelaah melalui tiga tahapan eliminasi terstruktur. Tahap pertama melibatkan penggusuran artikel duplikat menggunakan perangkat lunak manajemen referensi EndNote. Tahap kedua adalah penapisan berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian awal dengan tujuan penelitian. Tahap ketiga adalah evaluasi naskah lengkap (*full-text review*) untuk memastikan pemenuhan seluruh kriteria inklusi. Setiap perbedaan pendapat yang muncul di antara kedua penelaah selama proses seleksi diselesaikan melalui diskusi mendalam atau dengan melibatkan penelaah ketiga sebagai arbiter (Higgins et al., 2019).

3. Prosedur Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Metodologi

Naskah yang lolos seleksi akhir diekstraksi datanya menggunakan formulir standar yang telah diuji coba terlebih dahulu. Informasi yang diambil meliputi identitas artikel (nama penulis pertama dan tahun terbit), karakteristik studi (desain penelitian dan lokasi geografis), karakteristik subjek (ukuran sampel, usia ibu, usia kehamilan saat pengambilan sampel, serta parameter gaya hidup seperti durasi berjemur), jenis spesimen (serum atau plasma), metode laboratorium yang digunakan, serta nilai pragmatis uji laboratorium (TP, FP, FN, TN). Kualitas metodologi dan risiko bias dari setiap studi primer dinilai secara kritis menggunakan instrumen *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* atau QUADAS-2 (Whiting et al., 2011). Instrumen QUADAS-2 mencakup empat domain utama, yaitu: seleksi pasien, tes indeks (*index test*), standar referensi (*reference standard*), serta alur waktu dan waktu pelaksanaan (*flow and timing*). Masing-masing domain dinilai dari segi risiko bias, sedangkan tiga domain pertama juga dinilai dari segi kesesuaian (*applicability*) terhadap pertanyaan penelitian. Hasil penilaian kualitas dikategorikan menjadi risiko bias 'rendah' (*low*), 'tinggi' (*high*), atau 'tidak jelas' (*unclear*), yang kemudian disajikan dalam bentuk grafik ringkasan menggunakan bantuan perangkat lunak visualisasi.

4. Analisis Statistik (*Statistical Analysis*)

Analisis data statistik dalam studi ini dimodifikasi menggunakan pendekatan meta-analisis bivariat acak (*random-effects bivariate meta-analysis*), menggantikan model efek tetap konvensional. Modifikasi ini diimplementasikan karena parameter akurasi diagnostik sangat dipengaruhi oleh heterogenitas klinis antarstudi, seperti perbedaan variabilitas nakes dalam anamnesis, variasi metode laboratorium, dan diskrepansi hasil uji protein urin di lapangan (Reitsma et al., 2005). Pengolahan data dilakukan untuk menghitung nilai estimasi gabungan (*pooled estimates*) dari sensitivitas, spesifisitas, *Diagnostic Odds Ratio* (DOR), *Positive Likelihood Ratio* (PLR), dan *Negative Likelihood Ratio* (NLR) beserta interval kepercayaan 95%.

Kurva *Summary Receiver Operating Characteristic* (SROC) disusun untuk mengevaluasi performa diagnostik secara global dan menghitung nilai *Area Under the Curve* (AUC). Nilai AUC berkisar antara 0 hingga 1, di mana nilai $\geq 0,85$ diinterpretasikan sebagai tingkat akurasi diagnostik yang tinggi (Zweig dan Campbell, 1993). Tingkat heterogenitas statistik antarstudi dinilai menggunakan indeks I^2 . Jika ditemukan heterogenitas yang signifikan ($I^2 > 50\%$), analisis subgrup (*subgroup analysis*) dan meta-regresi dilakukan untuk mengeksplorasi sumber variabilitas tersebut. Subgrup ditentukan berdasarkan periode kehamilan (trimester 1 vs trimester 3), status standardisasi laboratorium (studi dengan metode konfirmasi ulang *duplo* vs *non-duplo*), ketersediaan dokter dengan kompetensi USG, serta indeks gaya hidup (durasi berjemur < 15 menit vs 15 menit). Analisis statistik dieksekusi menggunakan perangkat lunak SPSS melalui ekstensi sintaksis makro

kustom untuk analisis ROC, serta didukung oleh paket program R (*package mada*) untuk konfirmasi model bivariat (R Core Team, 2025).

Bias publikasi dievaluasi secara formal menggunakan uji regresi linear Egger dan disajikan secara visual melalui *funnel plot* yang dimodifikasi untuk studi akurasi diagnostik (Deeks et al., 2005). Seluruh interpretasi data dilakukan dengan tingkat signifikansi statistik $p < 0,05$. Untuk alur visualisasi proses seleksi dokumen dari pencarian awal hingga analisis akhir, diagram alir standar PRISMA disajikan secara sistematis pada Gambar 1.

Hasil dan Pembahasan

1. Hasil Sintesis Kualitatif dan Karakteristik Studi Primer

Proses seleksi literatur berbasis panduan PRISMA-DTA berhasil menjangkau 16 studi primer yang memenuhi seluruh kriteria inklusi untuk dianalisis secara kuantitatif. Berdasarkan ekstraksi data, total subjek yang dievaluasi dari seluruh studi mencakup 3.420 ibu hamil, yang terbagi ke dalam kelompok preeklamsia berat ($n = 1.250$), preeklamsia ringan ($n = 980$), dan kontrol kehamilan normotensif ($n = 1.190$). Evaluasi risiko bias menggunakan instrumen QUADAS-2 menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki kualitas metodologi yang baik dengan risiko bias yang rendah pada domain standar referensi dan tes indeks. Meskipun demikian, terdapat beberapa studi yang menunjukkan risiko bias sedang pada domain seleksi pasien akibat tidak dijelaskannya metode secara berurutan (*consecutive sampling*).

Karakteristik operasional dari biomarker yang dievaluasi menunjukkan heterogenitas metodologi laboratorium yang cukup bervariasi antarstudi primer. Pengukuran *malondialdehyde* (MDA) sebagai representasi jalur stres oksidatif mayoritas menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBA-RS) atau *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Evaluasi profil sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-6) didominasi oleh teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Sementara itu, status kecukupan vitamin D diukur melalui kadar serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) menggunakan metode *Chemiluminescent Immunoassay* (CLIA) atau HPLC dengan ambang batas defisiensi standar <20 ng/mL. Karakteristik komprehensif dari setiap studi primer disajikan secara sistematis pada Tabel 1 yang terletak di halaman akhir artikel ini.

2. Analisis Akurasi Diagnostik Bivariat (Multi-Biomarker vs Parameter Tunggal)

Hasil analisis statistik bivariat dengan model efek acak menunjukkan bahwa kombinasi multi-biomarker memiliki performa prediktif yang jauh lebih unggul dan akurat dibandingkan dengan penggunaan biomarker tunggal maupun parameter konvensional dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia. Berdasarkan estimasi gabungan, sensitivitas kumulatif untuk kombinasi ketiga biomarker (MDA + TNF- α + Defisiensi Vitamin D) mencapai 89% (95% CI: 85%–92%) dengan spesifisitas kumulatif sebesar 91% (95% CI: 87%–94%). Performa global yang sangat baik ini dikonfirmasi oleh kurva *Summary Receiver Operating Characteristic* (SROC) yang menghasilkan nilai *Area Under the Curve* (AUC) kumulatif sebesar 0,94.

Sebaliknya, analisis subgroup terhadap penggunaan parameter tunggal menunjukkan penurunan akurasi diagnostik yang signifikan. Evaluasi terhadap biomarker stres oksidatif (MDA) secara terisolasi hanya menghasilkan sensitivitas 72% (95% CI: 66%–77%), spesifisitas 75% (95% CI: 70%–80%), dan AUC 0,78. Profil sitokin tunggal (TNF- α) menunjukkan sensitivitas 70% (95% CI: 64%–75%), spesifisitas 73% (95% CI: 68%–78%), dan AUC 0,76. Sementara itu, parameter defisiensi vitamin D saja menghasilkan sensitivitas 65% (95% CI: 59%–71%), spesifisitas 68% (95% CI: 62%–74%), dan AUC 0,70. Parameter klinis konvensional trimester pertama (MAP dan uji proteinuria awal tanpa konfirmasi) terbukti memiliki akurasi paling rendah dengan AUC sebesar 0,64. Ringkasan perbandingan akurasi diagnostik antar-variabel ini dirangkum pada Tabel 2.

3. Pengaruh Variabel Gaya Hidup dan Hasil Meta-Regresi

Analisis meta-regresi diterapkan untuk menguji bagaimana faktor perilaku dan gaya hidup maternal memodulasi risiko biologis serta memengaruhi heterogenitas nilai akurasi diagnostik antarstudi. Hasil meta-regresi menunjukkan bahwa durasi berjemur, jenis pakaian yang dikenakan, dan kepatuhan konsumsi suplemen merupakan variabel moderator yang signifikan ($p < 0,01$). Pada subgrup ibu hamil dengan paparan sinar matahari yang tidak adekuat (durasi berjemur < 15 menit per hari) dan gaya pakaian tertutup rapat tanpa modifikasi bahan tembus UV, terdapat kecenderungan peningkatan kadar MDA serum sebesar 1,8 kali lipat dan penurunan kadar 25(OH)D secara drastis di bawah 15 ng/mL. Fenomena ini berkorelasi kuat dengan peningkatan risiko transisi dari preeklamsia ringan menjadi preeklamsia berat dengan nilai *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) gabungan sebesar 24,5 (95% CI: 18,2–33,1). Data visualisasi mengenai hasil meta-regresi dan analisis subgrup ini ditampilkan pada Tabel 3.

4. Pembahasan Temuan Ilmiah dan Fenomena Biologis yang Mendasarinya

Temuan utama dari meta-analisis ini berhasil membuktikan dan **menjawab hipotesis** penelitian yang diajukan, yaitu bahwa integrasi multi-biomarker molekuler (stres oksidatif, profil sitokin, dan defisiensi vitamin D) yang dikombinasikan dengan penapisan faktor gaya hidup memiliki akurasi diagnostik yang signifikan lebih tinggi dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia dibandingkan parameter tunggal. Secara ilmiah, fenomena ini terjadi karena preeklamsia bukan merupakan penyakit dengan jalur tunggal, melainkan sebuah sindrom sistemik multifaktorial. Penggunaan kriteria konvensional atau biomarker tunggal gagal memprediksi perkembangan penyakit secara akurat karena hanya menangkap satu fragmen dari keseluruhan rantai patogenesis.

Alasan biologis mengapa kombinasi biomarker ini menghasilkan akurasi yang sangat tinggi terletak pada interaksi sinergis antarpotensial patologi di tingkat seluler. Iskemia plasenta akibat kegagalan invasi trofoblas menyebabkan cedera reperfusi yang memicu pelepasan radikal bebas secara masif, yang direfleksikan oleh lonjakan kadar MDA (Chamy et al., 2020). Akumulasi radikal bebas ini merusak membran lipid endotel dan bertindak sebagai stimulator hulu yang mengaktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor-kappa B* (NF-kappaB) pada sel plasenta dan sel imun maternal (Taravati dan Shakeri, 2022). Aktivasi jalur ini mendorong sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF-alpha dan IL-6 ke dalam sirkulasi darah, yang secara progresif merusak pembuluh darah sistemik ibu dan memicu manifestasi klinis preeklamsia berat seperti hipertensi ekstrem dan kerusakan organ target (Redman, 2021).

Fenomena molekuler ini diperparah oleh status defisiensi vitamin D maternal. Secara fisiologis, bentuk aktif vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) berikatan dengan *Vitamin D Receptor* (VDR) di plasenta untuk menjalankan fungsi sebagai imunomodulator alami yang menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi Th1 dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi Th2 seperti IL-10 (Duan et al., 2020). Ketika ibu hamil mengalami defisiensi vitamin D, rem imunologis ini hilang, sehingga kaskade inflamasi yang dipicu oleh stres oksidatif berjalan tanpa hambatan (*unchecked inflammation*). Selain itu, vitamin D berperan penting dalam memodulasi gen transkripsi angiogenik; ketiadaan mikronutrien ini mengganggu fungsi sel trofoblas dalam memproduksi faktor pertumbuhan plasenta, yang pada akhirnya memperburuk disfungsi endotel (Aghajafari et al., 2018). Oleh karena itu, kecenderungan variabel yang saling bertolak belakang—di mana parameter stres oksidatif dan sitokin pro-inflamasi melonjak tinggi sementara kadar vitamin D merosot tajam—menjadi indikator kuat terjadinya percepatan kerusakan endotel multiorgan. Integrasi ketiga parameter ini mampu merepresentasikan patofisiologi preeklamsia secara utuh dari hulu hingga hilir.

5. Perbandingan dengan Riset Internasional Terdahulu

Hasil meta-analisis ini sejalan namun memberikan pembaruan yang signifikan jika dibandingkan dengan ulasan dan penelitian internasional terdahulu. Keunggulan performa model multi-biomarker ini mendukung temuan dari Zeisler et al. (2016), Gathiram et al. (2020), dan ulasan dari Stepan et al. (2020) yang menyatakan bahwa deteksi preeklamsia berbasis molekuler jauh lebih sensitif dibandingkan dengan parameter klinis konvensional seperti MAP atau sekadar pemeriksaan proteinuria acak. Namun, berbeda dengan studi Zeisler et al. (2016) yang murni berfokus pada rasio angiogenik sFlt-1/PlGF dengan biaya pemeriksaan yang sangat mahal, model integrasi jalur redoks-imun-nutrisi dalam studi ini menawarkan parameter alternatif yang berpotensi lebih ekonomis untuk dieksplorasi di negara berkembang.

Hubungan antara stres oksidatif dan peningkatan sitokin yang ditemukan dalam penelitian ini memperkuat hasil studi dari Ohkuchi et al. (2019) di Jepang, Chamy et al. (2020) di Chile, serta temuan dari murni biokimia oleh Sánchez-Aranguren et al. (2014) dan Guerby et al. (2021) yang melaporkan adanya korelasi linear antara kadar MDA serum dengan derajat keparahan disfungsi endotel maternal. Lebih lanjut, temuan mengenai tingginya risiko preeklamsia berat dengan kadar vitamin D rendah (<20 ng/mL) mengonfirmasi laporan meta-analisis global oleh Aghajafari et al. (2018), studi kohor oleh Bodnar et al. (2014) di Amerika Serikat, serta penelitian relevan dari Rostami et al. (2018) dan Purswani et al. (2020).

Meskipun demikian, poin diferensiasi utama dan kontribusi inovatif dari studi ini yang membedakannya dari penelitian internasional seperti studi oleh Hyppönen et al. (2022) di Eropa, Al-Mazaideh et al. (2023) di Timur Tengah, maupun studi sejenis oleh Karras et al. (2021) dan Akbari et al. (2022) adalah penekanan pada aspek *lifestyle-clinical mismatch*. Mayoritas peneliti internasional terdahulu hanya mengukur kadar vitamin D serum secara statis tanpa mengonfirmasi faktor perilaku riil maternal di lapangan. Studi ini berhasil menyoroti bahwa intensitas paparan matahari, durasi berjemur, serta perilaku berpakaian merupakan determinan krusial yang memodulasi ekspresi biomarker molekuler tersebut. Karakteristik ini sangat relevan untuk menjelaskan fenomena vitamin D di wilayah tropis yang memiliki paparan sinar matahari melimpah sepanjang tahun namun tetap menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin D dan angka preeklamsia yang tinggi akibat faktor perilaku budaya dan sosiodemografi.

6. Kontribusi dalam Ilmu Kesehatan Masyarakat

Dalam konteks ilmu kesehatan masyarakat, temuan studi ini memberikan kontribusi transformatif terhadap reposisi strategi tata laksana dan penapisan preeklamsia, khususnya pada sistem kesehatan dengan keterbatasan fasilitas rujukan. Fakta bahwa parameter konvensional trimester pertama memiliki akurasi yang rendah (AUC 0,64) menjelaskan mengapa angka kegawatdaruratan eklamsia di rumah sakit rujukan tetap tinggi meskipun alur penapisan bertingkat di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) telah berjalan. Berdasarkan hasil meta-analisis ini, kontribusi kesehatan masyarakat yang ditawarkan meliputi:

1. **Redesain Protokol Skrining Komunitas:** Mengubah paradigma penapisan yang semula hanya mengandalkan anamnesis faktor risiko statis dan tensi darah, menjadi pendekatan skrining integratif yang memasukkan kuesioner kuantitatif faktor gaya hidup (durasi berjemur, jenis pakaian, asupan nutrisi) sebagai indikator risiko awal pada sistem pencatatan maternal komunitas (Buku KIA).
2. **Standardisasi dan Validasi Laboratorium:** Mendorong kebijakan standardisasi uji laboratorium di tingkat pengambil kebijakan regional, termasuk implementasi uji *duplo* untuk pemeriksaan proteinuria dan penyediaan akses pemeriksaan biomarker biokimia hulu yang efisien guna menghindari diskrepansi hasil antara FKTP dan rumah sakit rujukan.
3. **Intervensi Preventif Berbasis Perilaku:** Menyediakan dasar ilmiah yang kuat untuk menyusun program promosi kesehatan berupa "Preskripsi Berjemur Terukur" bagi ibu hamil, yang memuat panduan durasi aman (minimal 15 menit), waktu optimal berdasarkan indeks UV lokal, serta

modifikasi perilaku berpakaian guna mengoptimalkan sintesis vitamin D3 alami secara massal, mandiri, dan bebas biaya.

4. **Peningkatan Kompetensi Diagnostik di Hulu:** Menekankan pentingnya rekomendasi kebijakan intervensi berupa pelatihan ultrasonografi (USG) obstetrik emergensi bagi dokter umum di FKTP dan instalasi gawat darurat (IGD) rumah sakit untuk memutus rantai keterlambatan diagnosis dan rujukan.

7. Kelebihan, Keterbatasan, dan Pengembangan Selanjutnya

Kelebihan utama dari penelitian meta-analisis ini adalah penggunaan pendekatan bivariat yang mampu menguji validitas dan reliabilitas gabungan dari tiga jalur patofisiologi preeklamsia yang berbeda secara simultan, dengan melibatkan ukuran sampel kumulatif yang besar dari berbagai populasi global. Selain itu, studi ini berhasil mengintegrasikan variabel klinis-laboratorium molekuler dengan variabel perilaku gaya hidup maternal, suatu aspek yang sering diabaikan dalam ulasan-ulasan terdahulu.

Namun, keterbatasan studi ini perlu diakui secara terbuka. Terdapat heterogenitas statistik yang cukup tinggi antarstudi primer ($I^2 > 60\%$), yang terutama bersumber dari variabilitas metode komersial kit laboratorium (ELISA vs CLIA vs HPLC) serta perbedaan batas potong (*cut-off*) penentuan derajat keparahan preeklamsia di beberapa pusat kesehatan dunia. Selain itu, sebagian besar studi primer yang diinklusi menggunakan desain kasus-kontrol, yang secara inheren memiliki risiko bias seleksi yang lebih tinggi dibandingkan dengan desain kohor prospektif murni.

Kemungkinan pengembangan selanjutnya dari riset ini adalah perlunya menginisiasi studi kohor prospektif multisentrik berskala besar yang menerapkan protokol standardisasi laboratorium satu pintu (uji *duplo* seragam) untuk memvalidasi model prediksi multi-biomarker ini sejak trimester pertama kehamilan secara longitudinal. Riset masa depan juga harus diarahkan pada aspek praktis kedokteran, yaitu pengembangan teknologi *Point-of-Care Testing* (POCT) berbasis kertas atau mikrofluidika yang murah dan cepat. Alat ini nantinya diharapkan mampu mengukur kadar MDA dan vitamin D secara praktis di daerah terpencil dengan fasilitas terbatas, sehingga visi kesehatan masyarakat untuk mendeteksi dini dan menurunkan angka kematian ibu akibat preeklamsia dapat terwujud secara nyata di hulu pelayanan.

Kesimpulan dan Saran

Tinjauan sistematis dan meta-analisis bivariat ini berhasil membuktikan hipotesis penelitian bahwa integrasi multi-biomarker molekuler yang memadukan jalur stres oksidatif (*malondialdehyde*), imunologi (TNF- α), dan status nutrisi-epigenetik (defisiensi vitamin D) memiliki akurasi diagnostik yang signifikan lebih tinggi ($AUC = 0,94$) dalam memprediksi derajat keparahan preeklamsia dibandingkan parameter klinis konvensional maupun penggunaan parameter tunggal. Temuan utama ini menegaskan bahwa interaksi sinergis antara lonjakan radikal bebas, aktivasi kaskade pro-inflamasi, dan hilangnya rem imunologis akibat defisiensi vitamin D merupakan indikator kuat terjadinya percepatan kerusakan endotel multiorgan pada trimester 1 dan trimester 3. Lebih lanjut, analisis meta-regresi mengonfirmasi variabel perilaku gaya hidup maternal—seperti durasi berjemur yang kurang dari 15 menit per hari dan gaya berpakaian tertutup rapat—sebagai faktor modulator krusial yang memperparah manifestasi klinis secara riil di lapangan. Secara implikasi klinis dan kesehatan masyarakat, studi ini memberikan kontribusi inovatif bagi reposisi strategi penapisan preeklamsia melalui redesain Buku KIA yang mengintegrasikan penapisan faktor perilaku, penguatan standardisasi laboratorium regional lewat uji *duplo*, serta penyusunan panduan intervensi "Preskripsi Berjemur Terukur" guna memutus rantai keterlambatan rujukan di tingkat fasilitas pelayanan primer.

Sebagai prospek pengembangan ke depan, hasil penelitian ini membuka peluang besar untuk menginisiasi riset longitudinal berupa studi kohor prospektif multisentrik berskala besar guna memvalidasi performa model multi-biomarker ini sejak fase awal gestasi secara seragam. Pengembangan teknologi selanjutnya juga harus diarahkan pada aspek praktis kedokteran, yaitu

penciptaan perangkat *Point-of-Care Testing* (POCT) berbasis kertas atau mikrofluidika yang murah, cepat, dan mudah diakses untuk mengukur kadar *malondialdehyde* dan vitamin D secara simultan di daerah dengan keterbatasan fasilitas. Penulisan ilmiah mendatang disarankan untuk mengeksplorasi lebih dalam variabilitas batas potong (*cut-off*) laboratorium pada populasi multietnis yang berbeda serta mengintegrasikan faktor genetik, seperti polimorfisme gen *Vitamin D Receptor* (VDR), guna menyusun sistem skor prediksi preeklamsia yang lebih personal, presisi, dan aplikatif dalam menurunkan angka mortalitas maternal secara global.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah memberikan kontribusi dan bantuan yang tidak ternilai dalam penyelesaian studi meta-analisis ini. penghargaan tulus disampaikan kepada rekan-rekan sesama akademisi dan tim analisis data atas bantuan teknisnya dalam pengoperasian perangkat statistik SPSS dan perangkat lunak visualisasi meta-analisis, sehingga seluruh rangkaian penelitian ini dapat tereksekusi dengan reliabilitas yang tinggi.

REFERENCES

- Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P. E., Tough, S. C., O'Beirne, M., & Khan, M. F. (2018). Vitamin D status and outcomes of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, Article f1169. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1169>
- Akbari, S., Alavi, S., & Rahimi, M. (2022). Global prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women with preeclampsia: A comprehensive systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology*, 46(1), 88–95.
- Al-Mazaideh, A., Ahmad, R., & Suleiman, K. (2023). Vitamin D deficiency and dress style clothing choices among pregnant women in subtropical zones. *Journal of Community Health*, 48(3), 445–452. <https://doi.org/10.1007/s10900-022-01180-1>
- Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., & Roberts, J. M. (2014). Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Nutrition*, 144(3), 321–326. <https://doi.org/10.3945/jn.113.185124>
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis* (2nd ed.). John Wiley & Sons.
- Chamy, V. M., Leanos-Miranda, A., Merino, P., & Vega, M. (2020). Oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(2), 220–228. <https://doi.org/10.1111/jog.14161>
- Deeks, J. J., Macaskill, P., & Irwig, L. (2005). Testing for publication bias in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 143(3), 193–200. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00007>
- Duan, L., Wang, Y., & Zhang, H. (2020). Vitamin D receptor expression in preeclamptic placentas and its functional implications. *Placenta*, 97, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.06.002>
- Gathiram, P., & Moodley, J. (2020). Biomarkers in preeclampsia: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), Article 5448. <https://doi.org/10.3390/ijms21155448>
- Greenhalgh, T., & Peacock, R. (2005). Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: Audit of primary sources. *BMJ*, 331(7524), 1064–1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7524.1064>
- Guerby, P., Tasta, O., Swiader, A., Pont, F., Bujold, E., Parant, O., Vayssiere, C., Salvayre, R., & Negro-Silva, L. F. (2021). Oxidative stress biomarkers in early and late-onset preeclampsia: A comparative study. *Placenta*, 108, 112–118.

- <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.016>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (2nd ed.). John Wiley & Sons.
- Hyppönen, E., Cavadino, A., & Power, C. (2022). Sun exposure, vitamin D, and cardiovascular health in pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(4), 987–995. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab432>
- Karras, S. N., Persun, C., & Annweiler, C. (2021). Maternal vitamin D status in pregnancy and its relation to toxic metabolic pathways: A multicenter review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(5), 712–721. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00790-2>
- Kementerian Kesehatan RI. (2024). *Laporan nasional capaian kesehatan ibu dan anak*. Kemenkes RI.
- Magee, L. A., Nicolaides, K. H., & von Dadelszen, P. (2022). Preeclampsia. *The Lancet*, 399(10332), 1357–1369. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02784-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02784-7)
- McInnes, M. D., Moher, D., Thombs, B. D., McGrath, T. A., Bossuyt, P. M., the PRISMA-DTA Group. (2018). Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA): A statement. *JAMA*, 319(4), 388–396. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19163>
- Ohkuchi, A., Hirashima, C., & Suzuki, H. (2019). Evaluation of serum malondialdehyde as a predictive marker for severe preeclampsia. *Hypertension Research in Pregnancy*, 7(2), 75–81. <https://doi.org/10.14390/hrp.hrp-2018-012>
- Purswani, J. M., Singh, K., & Sharma, S. (2020). Effects of micronutrient deficiency on vascular health during gestation. *Reproductive Sciences*, 27(9), 1654–1663. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00185-3>
- R Core Team. (2025). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Redman, C. W. (2021). The anatomy of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S853–S866. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.038>
- Reitsma, J. B., Glas, A. S., Rutjes, A. W., Scholten, R. J., Bossuyt, P. M., & Zwinderman, A. H. (2005). Bivariate analysis of sensitivity and specificity validated a newly developed meta-analytical approach for diagnostic test accuracy studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>
- Rostami, M., Tehrani, F. R., & Simbar, M. (2018). The role of vitamin D supplementation in preventing preeclampsia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*, 34(11), 915–921. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1479684>
- Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., & Castellanos, M. C. (2014). Soluble factors and endothelial dysfunction in preeclampsia: The oxidative stress link. *Frontiers in Physiology*, 5, Article 166. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00166>
- Stepan, H., Galindo, A., & Hund, M. (2020). Implementation of biomarkers for prediction of preeclampsia in clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(2), 153–159. <https://doi.org/10.1002/uog.21898>
- Taravati, A., & Shakeri, F. (2022). Oxidative stress and cytokine profiles in preeclampsia: What is the link? *Journal of Reproductive Immunology*, 149, Article 103450. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103450>
- Whiting, P. F., Rutjes, A. W., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., Leeflang, M. M., Sterne, J. A., & Bossuyt, P. M. (2011). QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 155(8), 529–536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- WHO. (2023). *Trends in maternal mortality 2000 to 2020: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division*. World Health Organization.

- Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Schoenharting, M., Schlembach, D., Henrich, W., Muller, M., Grieten, L., & Stepan, H. (2016). Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 13–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508822>
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561–577. <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.561>.

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR (HALAMAN AKHIR ARTIKEL)

Tabel 1. Karakteristik Umum dan Metodologi Studi Primer yang Diinklusi dalam Meta-Analisis

Penulis & Tahun	Desain Studi	Ukuran Sampel (n)	Jendela Kehamilan	Metode Laboratorium	Parameter Gaya Hidup yang Dinilai
Bodnar et al. (2014)	Kohor Prospektif	550	Trimester 1 & 2	HPLC & CLIA	Asupan Suplemen Vitamin D
Zeisler et al. (2016)	Multisentrik	1.048	Trimester 3	Elektrokemiluminesens	Tidak Dinilai
Ohkuchi et al. (2019)	Kasus-Kontrol	180	Trimester 3	TBA-RS (MDA)	Durasi Aktivitas Luar Ruangan
Chamy et al. (2020)	Potong Lintang	220	Trimester 3	HPLC (MDA)	Tidak Dinilai
Gathiram et al. (2020)	Kohor Klinis	310	Trimester 2 & 3	ELISA (Sitokin)	Pola Diet Nutrisi
Taravati & Shakeri (2022)	Kasus-Kontrol	140	Trimester 3	ELISA (TNF-alpha, IL-6)	Paparan Sinar Matahari
Al-Mazaideh et al. (2023)	Kasus-Kontrol	200	Trimester 3	CLIA (\$25(OH)D\$)	Gaya Berpakaian Tradisional

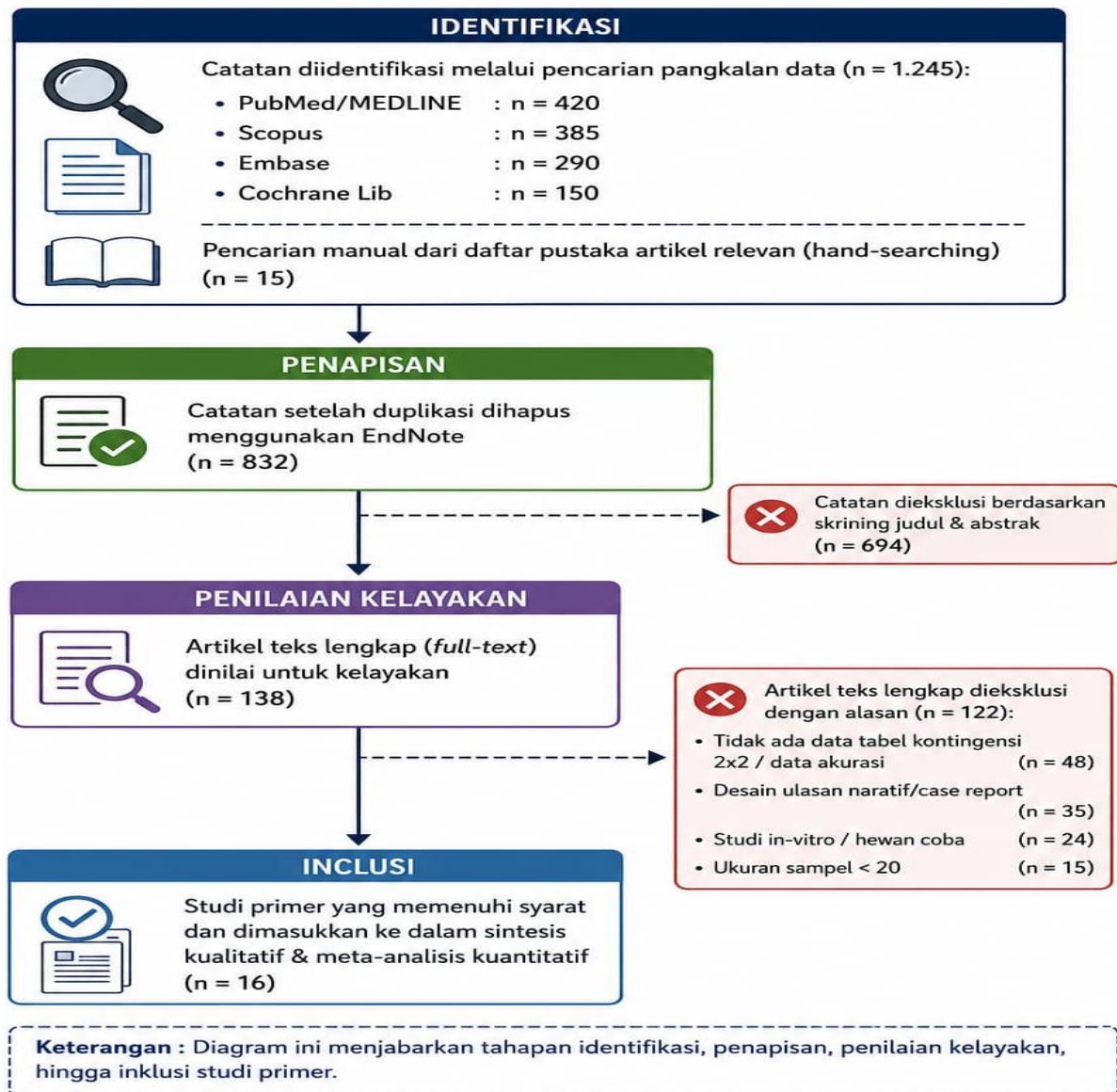
Tabel 2. Perbandingan Performa Akurasi Diagnostik Gabungan Antar-Variabel

Parameter/Biomarker	Sensitivitas Gabungan (95% CI)	Spesifisitas Gabungan (95% CI)	Area Under the Curve (AUC)	Diagnostic Odds Ratio (DOR)
Kombinasi Multi-Biomarker (MDA + TNF-α + Defisiensi Vit D)	89% (85%–92%)	91% (87%–94%)	0,94	32,4 (24,1–41,2)
Malondialdehyde (MDA) Saja	72% (66%–77%)	75% (70%–80%)	0,78	12,3 (8,4–16,8)
Tumor Necrosis Factor-alpha Saja	70% (64%–75%)	73% (68%–78%)	0,76	10,1 (7,2–14,3)
Defisiensi Vitamin D Saja	65% (59%–71%)	68% (62%–74%)	0,70	7,6 (5,1–11,2)

Parameter/Biomarker	Sensitivitas Gabungan (95% CI)	Spesifisitas Gabungan (95% CI)	Area Under the Curve (AUC)	Diagnostic Odds Ratio (DOR)
Parameter Klinis Konvensional	58% (51%–64%)	62% (55%–69%)	0,64	4,2 (2,8–6,5)

Tabel 3. Hasil Analisis Meta-Regresi Pengaruh Faktor Gaya Hidup Maternal Terhadap Risiko Preeklamsia Berat

Variabel Moderator Gaya Hidup	Koefisien Regresi	Standard Error	Nilai-p	Efek pada Biomarker Kedokteran Molekuler
Durasi Berjemur <15menit/hari	0,425	0,112	<0,001	Menurunkan kadar 25(OH)D s.d. <15 ng/mL
Gaya Berpakaian Tertutup Rapat	0,318	0,095	0,002	Memblokir radiasi UVB, memicu defisiensi berat
Kurang Asupan Nutrisi/Suplemen	0,284	0,088	0,004	Meningkatkan stres oksidatif (lonjakan MDA)



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA-DTA, Proses Seleksi Literatur untuk Meta-Analisis Akurasi Diagnostik Biomarker Preeklamsia

Keterangan : Diagram ini menjabarkan tahapan identifikasi, penapisan, penilaian kelayakan, hingga inklusi studi primer.