

Peran Defisiensi Vitamin D terhadap Risiko Preeklampsia: A Literature Review

Aristodo Samosir^{1*}

Program Studi Sarjana Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Corresponding Naura Aristodo Samosir, e-mail: aristodonys@gmail.com

Published: March, 2026

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal, sementara defisiensi vitamin D pada ibu hamil sangat tinggi, termasuk di Indonesia. Penelitian ini bertujuan meninjau peran defisiensi vitamin D terhadap risiko preeklampsia, mekanisme biologis yang mendasari, serta efektivitas suplementasi sebagai strategi pencegahan. Jenis penelitian adalah literature review naratif dengan pendekatan kualitatif. Data diperoleh dari artikel di Scopus, PubMed, dan Google Scholar yang memenuhi kriteria inklusi populasi ibu hamil, pengukuran kadar 25(OH)D atau suplementasi vitamin D, dan luaran preeklampsia. Instrumen berupa lembar ekstraksi data terstruktur, dianalisis dengan teknik naratif-deskriptif yang memanfaatkan OR dan CI sebagai penguat interpretasi. Hasil menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D konsisten terkait peningkatan risiko preeklampsia dan bahwa suplementasi dini menurunkan risiko secara bermakna. Kesimpulannya, vitamin D merupakan target intervensi penting untuk pencegahan preeklampsia dan perbaikan luaran kehamilan.

Kata Kunci: Kekurangan, Kehamilan, Preeklampsia, Suplementasi, Vitamin D

© 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

Preeklampsia (PE) merupakan komplikasi kehamilan serius yang ditandai oleh timbulnya hipertensi dan proteinuria baru setelah usia kehamilan 20 minggu. Secara global, kondisi ini diperkirakan mempengaruhi 2-8% dari seluruh kehamilan dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas ibu di seluruh dunia (Giourga et al., 2023; AlSubai et al., 2023). Di Indonesia, situasi ini sangat mengkhawatirkan mengingat hipertensi dalam kehamilan tercatat sebagai penyebab utama kematian ibu, dengan 801 kasus kematian akibat hipertensi pada kehamilan dilaporkan pada tahun 2022 saja, sementara kematian ibu akibat PE pada tahun 2021 mencapai 1.077 kasus (Aldika Akbar et al., 2025; Pratiwi, 2024). Besarnya beban epidemiologi ini menjadikan PE sebagai prioritas utama dalam program kesehatan ibu dan anak di Indonesia.

Dampak PE tidak hanya terbatas pada periode kehamilan. Bukti ilmiah terkini secara konsisten menunjukkan bahwa wanita yang pernah mengalami PE memiliki risiko 2 hingga 4 kali lipat lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular kronis, termasuk hipertensi, penyakit jantung iskemik, dan stroke dalam dekade pascapersalinan (Honigberg et al., 2022; Benschop et al., 2021). Lebih jauh lagi, paparan intrauterin terhadap kondisi PE terbukti meningkatkan risiko hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular pada anak di kemudian hari, sehingga memperluas dampaknya melintasi generasi (Benschop et al., 2021; Wang et al., 2023).

Patofisiologi PE sangat kompleks dan bersifat multifaktorial, melibatkan plasentasi abnormal, kegagalan remodeling arteri spiralis, disfungsi endotel, dan ketidakseimbangan faktor angiogenik seperti peningkatan sFlt-1 serta penurunan PlGF (Rana et al., 2023; Giourga et al., 2023). Dalam konteks ini, vitamin D berperan sebagai hormon steroid pleiotropik yang reseptornya (Vitamin D Receptor/VDR) diekspresikan secara luas pada sel imun, desidua maternal, dan jaringan trofoblas plasenta (Tamblyn et al., 2018; Zakerinasab et al., 2025). Vitamin D diketahui memfasilitasi invasi

trofoblas ke dalam arteri spiralis, mengatur keseimbangan sitokin pro-inflamasi, serta menekan aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) yang berperan sentral dalam regulasi tekanan darah selama kehamilan (Giourga et al., 2023; AlSubai et al., 2023).

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang prevalensinya sangat tinggi di kalangan ibu hamil. Studi meta-analisis di Indonesia menemukan prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil mencapai 65%, dengan angka hipovitaminosis D (kadar di bawah ambang kecukupan) sebesar 78%, sebuah temuan yang menepis asumsi bahwa negara tropis seperti Indonesia bebas dari masalah ini (Yusnaini et al., 2023; Hamid et al., 2022). Kondisi ini diperparah oleh faktor-faktor risiko yang umum dijumpai pada populasi ibu hamil, seperti obesitas, minimnya paparan sinar matahari akibat gaya hidup dalam ruangan, dan rendahnya asupan makanan sumber vitamin D, yang secara bersama-sama mendorong insiden defisiensi ini ke angka yang mengkhawatirkan (Zakerinasab et al., 2025; Giourga et al., 2023). Oleh karena itu, hubungan antara defisiensi vitamin D dan PE menjadi sangat relevan untuk dikaji secara mendalam, terutama dalam konteks populasi Indonesia.

Meskipun berbagai penelitian telah mengindikasikan keterkaitan antara status vitamin D dan kejadian PE, masih terdapat ketidakkonsistenan dalam literatur mengenai dosis suplementasi yang optimal, waktu pemberian yang paling efektif, serta variasi respons berdasarkan latar belakang etnis dan geografis populasi yang diteliti (Negm et al., 2022; Zakerinasab et al., 2025). Sebagian besar tinjauan sistematis yang ada berfokus pada populasi negara maju, sehingga generalisasinya terhadap populasi Asia Tenggara, khususnya Indonesia, masih terbatas. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk meninjau secara komprehensif bukti ilmiah terkini mengenai hubungan antara defisiensi vitamin D dan risiko preeklampsia, mengkaji mekanisme biologis yang mendasarinya, serta mengevaluasi efektivitas suplementasi vitamin D sebagai strategi preventif. Urgensi penelitian ini terletak pada tingginya beban PE di Indonesia dan tingginya prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil secara nasional. Kebaruan kajian ini terletak pada upaya mensintesis bukti dari studi-studi terbaru (2021-2025) yang mencakup dimensi klinis, biologis, dan intervensi secara terintegrasi, guna memberikan rekomendasi berbasis bukti yang lebih kuat bagi praktisi klinis dan pembuat kebijakan kesehatan maternal di Indonesia.

METODE

Jenis dan Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan jenis literature review atau tinjauan pustaka naratif (*narrative literature review*). Menurut Creswell dan Creswell (2023), penelitian kualitatif merupakan pendekatan yang bertujuan untuk mengeksplorasi dan memahami makna dari suatu fenomena melalui pengumpulan dan analisis data non-numerik secara sistematis. Dalam konteks ini, tinjauan literatur bersifat naratif dipilih karena memungkinkan peneliti untuk mensintesis beragam sudut pandang dari berbagai jenis studi, termasuk studi observasional, uji klinis acak (Randomized Controlled Trials/RCT), dan tinjauan sistematis, guna membangun pemahaman yang komprehensif dan mendalam tentang peran defisiensi vitamin D terhadap risiko preeklampsia (Green et al., 2025; Giourga et al., 2023). Pendekatan ini dipandang paling tepat mengingat kompleksitas hubungan antara status vitamin D dan preeklampsia yang memerlukan sintesis lintas jenis studi dan konteks populasi yang beragam (Creswell & Creswell, 2023; Sudaryono, 2018).

Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian dilaksanakan melalui serangkaian tahapan yang sistematis dan terstruktur. Tahap pertama meliputi perumusan pertanyaan klinis menggunakan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), di mana populasi yang menjadi fokus adalah ibu hamil, intervensi berupa kadar vitamin D serum atau pemberian suplementasi vitamin D, pembandingan adalah ibu hamil dengan status vitamin D normal, dan luaran utama adalah kejadian preeklampsia (Page et al., 2021; AlSubai et al., 2023). Tahap selanjutnya adalah penelusuran literatur secara sistematis pada basis data ilmiah Scopus, PubMed, dan Google Scholar menggunakan kombinasi kata kunci: "*vitamin D*", "*25-hydroxyvitamin D*", "*preeclampsia*", "*pregnancy*", "*deficiency*", dan "*supplementation*" dengan operator Boolean AND/OR, serta dibatasi pada rentang publikasi hingga tahun 2023 (Giourga et al., 2023; Zakerinasab

et al., 2025). Tahap terakhir mencakup seleksi studi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, ekstraksi data, serta sintesis narasi dari seluruh studi yang memenuhi syarat, mengikuti panduan pelaporan PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sebagai acuan transparansi prosedur (Page et al., 2021).

Populasi dan Sampel

Dalam konteks tinjauan literatur, yang dimaksud populasi penelitian adalah seluruh artikel ilmiah yang tersedia di basis data Scopus, PubMed, dan Google Scholar yang membahas hubungan antara kadar vitamin D dengan preeklampsia pada ibu hamil (Sugiyono, 2022; Emzir, 2012). Teknik pengambilan sampel literatur dilakukan secara purposif (*purposive sampling*), yaitu pemilihan studi yang dilakukan secara sengaja berdasarkan kesesuaian dengan tujuan dan kriteria penelitian yang telah ditetapkan (Sudaryono, 2018; Sugiyono, 2022). Kriteria inklusi yang ditetapkan meliputi: (1) studi observasional berdesain kasus-kontrol atau kohort serta RCT yang mengevaluasi kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum pada ibu hamil dan hubungannya dengan kejadian preeklampsia; (2) studi yang mengevaluasi dampak suplementasi vitamin D terhadap insidensi PE; (3) ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia; serta (4) diterbitkan dalam rentang tahun yang relevan hingga 2023 (AlSubai et al., 2023; Negm et al., 2022). Studi yang berbentuk laporan kasus, editorial, opini pakar, abstrak konferensi, serta studi pada hewan dikecualikan dari analisis ini (AlSubai et al., 2023; Zakerinasab et al., 2025). Melalui proses seleksi bertahap tersebut, sebanyak 31 studi klinis beserta berbagai tinjauan sistematis dan meta-analisis berhasil diidentifikasi dan dilibatkan dalam sintesis penelitian ini.

Instrumen dan Teknik Analisis Data

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar ekstraksi data terstruktur yang dirancang untuk mencatat secara sistematis informasi dari tiap studi yang memenuhi kriteria inklusi, meliputi identitas studi (nama penulis, tahun, negara), desain penelitian, karakteristik sampel, metode pengukuran kadar vitamin D, definisi operasional defisiensi, serta temuan utama terkait risiko preeklampsia dan efek suplementasi (Emzir, 2012; Sudaryono, 2018). Pengukuran kadar vitamin D pada seluruh studi yang disertakan mengacu pada pemeriksaan 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum sebagai penanda status vitamin D yang paling representatif secara klinis, dengan nilai batas defisiensi ditetapkan pada kadar kurang dari 20 ng/mL (50 nmol/L) sesuai standar yang paling umum digunakan dalam literatur obstetri (AlSubai et al., 2023; Zakerinasab et al., 2025). Teknik analisis data dilakukan secara naratif-deskriptif, yaitu dengan menginterpretasikan, membandingkan, dan mengintegrasikan temuan dari berbagai studi secara kualitatif berdasarkan kesamaan dan perbedaan hasil, desain studi, serta karakteristik populasi (Creswell & Creswell, 2023; Green et al., 2025). Selain itu, nilai odds ratio (OR) dan confidence interval (CI) dari studi-studi yang relevan juga digunakan sebagai acuan kuantitatif dalam memperkuat interpretasi naratif, sebagaimana dilaporkan oleh Giourga et al. (2023) dan Negm et al. (2022).

HASIL

Karakterisasi Defisiensi Vitamin D pada Kehamilan

Status vitamin D dalam tubuh manusia diukur melalui kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) dalam serum darah, yang merupakan bentuk simpanan vitamin D yang paling stabil dan representatif secara klinis. Secara internasional, klasifikasi status vitamin D pada ibu hamil dibagi menjadi defisiensi berat (<10 ng/mL), defisiensi moderat (10–20 ng/mL), insufisiensi (20–30 ng/mL), dan sufisien (>30 ng/mL). Penetapan klasifikasi ini penting karena derajat keparahan defisiensi berkorelasi dengan risiko komplikasi obstetri termasuk preeklampsia.

Prevalensi defisiensi vitamin D pada ibu hamil secara global berkisar 40–90%. Di Indonesia, meta-analisis menunjukkan prevalensi defisiensi mencapai 65%, dengan hipovitaminosis D mencapai 78%. Hal ini menunjukkan bahwa negara tropis tidak otomatis bebas dari defisiensi vitamin D. Kebutuhan vitamin D meningkat selama kehamilan untuk mendukung absorpsi kalsium, perkembangan tulang janin, dan fungsi imun plasenta. Faktor risiko defisiensi meliputi obesitas,

pigmentasi kulit gelap, paparan sinar matahari rendah, konsumsi makanan rendah vitamin D, dan penyakit kronis.

Studi kohort di China menunjukkan 21,7% mengalami defisiensi berat (<10 ng/mL), 41,1% insufisiensi (10–20 ng/mL), dan hanya 37,2% yang sufisien pada trimester pertama. Defisiensi persisten meningkatkan risiko kelahiran prematur secara signifikan.

Tabel 1. Ringkasan Studi tentang Karakteristik Defisiensi Vitamin D pada Ibu Hamil

Penulis	Desain Studi	Populasi	Prevalensi	Nilai Ambang	Temuan Utama
Giourga et al. (2023)	Literature Review	Global	40-90%	<20 ng/mL	Defisiensi sangat umum
Zakerinasab et al. (2025)	Systematic Review	Global	Bervariasi	<20 ng/mL	VD trimester awal berhubungan dengan luaran
Yusnaini et al. (2023)	Meta-Analysis	Indonesia	65%	<50 nmol/L	Paradoks negara tropis
Trozzi et al. (2023)	Kohort Longitudinal	Eropa	59,5%	<50 nmol/L	Median 43,6 nmol/L
Chen et al. (2025)	Kohort Retrospektif	China	21,7% defisiensi berat	<10 ng/mL	Risiko prematur meningkat

Hubungan Defisiensi Vitamin D dengan Risiko Preeklampsia

Meta-analisis menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia sebesar 33%. Setiap peningkatan 10 ng/mL kadar 25(OH)D menurunkan risiko sebesar 14%. Studi kasus-kontrol dan kohort melaporkan peningkatan risiko hingga 3–4 kali lipat pada wanita dengan kadar <20 ng/mL. Konsistensi temuan lintas desain studi memperkuat hubungan kausalitas.

Tabel 2. Ringkasan Studi Hubungan Defisiensi Vitamin D dengan Risiko Preeklampsia

Penulis	Desain	Partisipan	Ambang VD	Hasil	Kesimpulan
AlSubai et al. (2023)	Meta-Analysis	31 studi	<20 ng/mL	OR 4,30	Risiko meningkat signifikan
Jee et al. (2023)	Dose-Response MA	76.394	<20 ng/mL	RR 0,67	Hubungan dosis-respons
Zakerinasab et al. (2025)	Meta-Analysis	Beragam	<20 ng/mL	OR 1,67	Heterogenitas tinggi
Negm et al. (2022)	Case-Control	Mesir	<20 ng/mL	OR ~3,0	Risiko 3x lipat
Giourga et al. (2023)	Review	Global	<20 ng/mL	80% PE berat defisien	Korelasi kuat

Mekanisme Biologis Vitamin D dalam Patofisiologi Preeklampsia

Vitamin D aktif ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) berinteraksi dengan VDR di trofoblas, endotel, dan sel imun. Defisiensi memengaruhi regulasi gen yang terlibat dalam angiogenesis, imun, dan tekanan darah. Vitamin D menekan sistem renin-angiotensin-aldosteron, memodulasi toleransi imun maternal-fetal, menjaga keseimbangan angiogenik (sFlt-1/PlGF), serta mengurangi stres oksidatif melalui jalur NF- κ B dan Nrf2.

Tabel 3. Ringkasan Mekanisme Biologis Vitamin D

Jalur	Efek Defisiensi	Efek Adekuat	Referensi
SRAA	Renin meningkat	Renin ditekan	Giourga et al.
Imun Th1/Th2	Pro-inflamasi	Anti-inflamasi	Thiago et al.
Angiogenik	PlGF turun	PlGF meningkat	Lim et al.
Stres Oksidatif	NF- κ B aktif	Nrf2 aktif	Lim et al.
Plasentasi	Invasi terganggu	Invasi optimal	Tamblyn et al.

Efektivitas Suplementasi Vitamin D sebagai Strategi Preventif Preeklampsia

Meta-analisis 33 RCT menunjukkan suplementasi vitamin D menurunkan risiko preeklampsia sebesar 44,8%. Suplementasi paling efektif jika dimulai sebelum usia kehamilan 20 minggu. Dosis umum berkisar 1.000–4.000 IU/hari atau 25.000 IU/minggu. Kombinasi vitamin D dan kalsium memberikan efek sinergis terhadap hipertensi gestasional.

Tabel 4. Ringkasan RCT dan Meta-Analisis

Penulis	Desain	Partisipan	Dosis	Hasil	Waktu
Amraei et al. (2024)	Meta-Analysis	10.613	400–4000 IU	RR 0,55	Bervariasi
Zakerinasab et al. (2025)	Meta-Analysis	52.372	Bervariasi	OR 0,58	Trimester I efektif
Giourga et al. (2023)	Review	31 studi	Hingga 4000 IU	PE turun 50%	<20 minggu
Mathewson et al. (2024)	RCT	762	4000 IU	Risiko turun	Trimester I
Abdulah et al. (2023)	RCT	Trim III	VD+Kalsium	Hipertensi turun 25%	Trim III

Dampak Vitamin D terhadap Luaran Maternal dan Neonatal

Suplementasi vitamin D menurunkan risiko persalinan prematur sebesar 30% serta meningkatkan berat badan lahir bayi secara signifikan. Defisiensi persisten berhubungan dengan keterlambatan perkembangan neurokognitif anak dan peningkatan risiko kardiovaskular jangka panjang pada ibu.

Tabel 5. Dampak Suplementasi Vitamin D

Luaran	Temuan	Besaran Efek	Referensi
Preeklampsia	Risiko menurun	42–44,8%	Amraei; Zakerinasab
Prematur	Risiko menurun	30%	Amraei
BBL	Berat meningkat	Signifikan	Valla et al.
Hipertensi Gestasional	Risiko turun	~25%	Abdulah et al.
Neurokognitif	Risiko tinggi pada defisien	aOR 4,46	Chen et al.
APGAR/Pertumbuhan	Skor meningkat	Signifikan	Li et al.

PEMBAHASAN

Defisiensi vitamin D terbukti berperan penting dalam meningkatkan risiko preeklampsia melalui kombinasi mekanisme biologis, pola epidemiologi yang konsisten, dan bukti intervensi

suplementasi, sehingga relevan dijadikan target pencegahan dalam konteks beban PE yang tinggi di Indonesia dan global.

Defisiensi vitamin D pada kehamilan sebagai masalah kesehatan masyarakat

Defisiensi vitamin D pada ibu hamil muncul sebagai masalah kesehatan masyarakat yang signifikan secara global dan tidak lagi dapat dipandang sebagai isu terbatas pada negara empat musim. Berbagai meta-analisis menunjukkan bahwa proporsi ibu hamil dengan kadar 25(OH)D di bawah ambang kecukupan berkisar sangat tinggi, mencapai puluhan hingga lebih dari separuh populasi di banyak negara, termasuk kawasan tropis. Fakta bahwa penelitian di Indonesia menemukan prevalensi defisiensi dan hipovitaminosis D masing-masing sekitar dua pertiga dan lebih dari tiga perempat ibu hamil, mematahkan asumsi bahwa intensitas sinar matahari yang tinggi otomatis menjamin kecukupan vitamin D. Situasi ini menggambarkan bahwa faktor perilaku dan sosial—seperti gaya hidup lebih banyak di dalam ruangan, penggunaan pakaian tertutup, serta minimnya konsumsi makanan kaya vitamin D atau fortifikasi—dapat mengimbangi keuntungan geografis paparan matahari. Implikasinya, intervensi promotif dan preventif di layanan antenatal Indonesia tidak cukup hanya mengandalkan anjuran “lebih sering terkena matahari”, tetapi memerlukan strategi yang lebih sistematis mencakup skrining kadar vitamin D dan edukasi gizi yang terarah.

Karakterisasi status vitamin D selama kehamilan juga penting karena kebutuhan fisiologis meningkat seiring perubahan metabolisme kalsium-fosfat dan perkembangan sistem muskuloskeletal serta imun janin. Peningkatan konversi 25(OH)D menjadi bentuk aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ selama kehamilan mengakibatkan ibu membutuhkan cadangan vitamin D yang lebih tinggi untuk mempertahankan homeostasis tanpa mengorbankan suplai bagi janin. Dalam konteks ini, klasifikasi defisiensi, insufisiensi, dan sufisiensi bukan sekadar kategori biokimia, tetapi berfungsi sebagai indikator risiko terhadap serangkaian luaran kehamilan yang merugikan, termasuk preeklampsia, persalinan prematur, dan gangguan pertumbuhan janin. Hal ini menjelaskan mengapa banyak studi memilih ambang 20 ng/mL (50 nmol/L) sebagai batas defisiensi yang bermakna secara klinis, karena pada rentang tersebut mulai terlihat peningkatan insiden luaran kehamilan yang merugikan dalam berbagai populasi. Penggunaan ambang yang konsisten juga memudahkan perbandingan lintas studi dan menjadi dasar perencanaan program skrining dalam skala nasional.

Perjalanan kadar vitamin D sepanjang kehamilan menunjukkan dinamika yang tidak selalu linier, di mana sebagian ibu dapat mengalami penurunan kadar pada trimester tertentu, terutama bila kebutuhan meningkat namun asupan dan paparan tidak memadai. Studi yang mengukur kadar 25(OH)D secara serial menunjukkan bahwa proporsi ibu hamil dengan insufisiensi atau defisiensi tetap tinggi dari awal hingga pertengahan kehamilan, dan hanya minoritas yang konsisten berada dalam kategori sufisien. Fenomena defisiensi yang persisten ini berkaitan dengan keterlambatan identifikasi dan intervensi, terutama bila skrining vitamin D tidak menjadi bagian rutin antenatal care. Dalam konteks Indonesia, hal ini menjadi tantangan karena pemeriksaan 25(OH)D belum menjadi standar, sementara faktor risiko seperti obesitas, warna kulit yang cenderung lebih gelap, dan kebiasaan kerja di dalam ruangan semakin meningkat seiring urbanisasi. Kondisi tersebut menempatkan ibu hamil Indonesia pada situasi yang berisiko ganda: paparan faktor risiko preeklampsia yang tinggi dan status vitamin D yang tidak menguntungkan.

Faktor risiko defisiensi vitamin D pada ibu hamil saling berinteraksi dan sering kali berkelindan dengan faktor risiko klasik preeklampsia, seperti obesitas dan penyakit metabolik, sehingga memperkuat jalur risiko terhadap PE. Obesitas, misalnya, berasosiasi dengan penurunan bioavailabilitas vitamin D akibat terperangkapnya vitamin yang bersifat lipofilik di jaringan lemak, sekaligus meningkatkan inflamasi sistemik dan resistensi insulin yang dikenal sebagai faktor komorbid preeklampsia. Pigmentasi kulit yang lebih gelap juga menurunkan efisiensi sintesis vitamin D di kulit, sehingga populasi dengan kulit coklat atau gelap memerlukan paparan matahari lebih lama untuk menghasilkan kadar vitamin D yang setara dengan individu berkulit lebih terang. Di sisi lain, penyakit kronis seperti hipertensi kronis dan diabetes gestasional bukan hanya faktor risiko PE, tetapi juga dapat memengaruhi metabolisme vitamin D dan respons jaringan terhadap vitamin ini. Dengan

demikian, identifikasi ibu hamil yang memiliki kombinasi faktor risiko tersebut penting untuk prioritas skrining dan intervensi yang lebih agresif.

Konsekuensi klinis dari defisiensi vitamin D yang bertahan sejak trimester awal hingga pertengahan kehamilan tidak hanya terlihat pada peningkatan risiko preeklampsia, namun juga pada outcome lain seperti kelahiran prematur dan gangguan perkembangan anak. Beberapa studi kohort menunjukkan bahwa ibu dengan defisiensi persisten memiliki kemungkinan lebih besar melahirkan bayi prematur, serta anak dengan risiko keterlambatan perkembangan neurokognitif yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang memiliki kadar vitamin D cukup sepanjang kehamilan. Fakta bahwa normalisasi kadar vitamin D pada trimester berikutnya tidak sepenuhnya menghapus risiko ini menguatkan pentingnya deteksi dan koreksi sejak trimester pertama. Secara praktis, hal tersebut menyiratkan bahwa program skrining vitamin D sebaiknya diintegrasikan sesegera mungkin pada kunjungan antenatal awal, bukan menunggu trimester lanjut. Dengan demikian, karakterisasi defisiensi vitamin D pada kehamilan menjadi landasan penting untuk memahami dan mengelola risiko preeklampsia secara lebih proaktif.

Hubungan epidemiologis defisiensi vitamin D dan risiko preeklampsia

Hubungan antara defisiensi vitamin D dan preeklampsia telah ditelaah secara luas melalui berbagai desain studi, dari observasional hingga uji klinis, menghasilkan pola yang secara umum konsisten meskipun masih menyisakan heterogenitas. Meta-analisis besar yang menggabungkan puluhan studi prospektif melaporkan bahwa wanita pada kuartil tertinggi kadar 25(OH)D memiliki risiko preeklampsia sekitar sepertiga lebih rendah dibandingkan mereka yang berada pada kuartil terendah, menunjukkan adanya gradien dosis-respons. Lebih jauh, analisis kuantitatif menunjukkan bahwa setiap peningkatan 10 ng/mL kadar 25(OH)D berkaitan dengan penurunan risiko PE sekitar belasan persen, yang mengindikasikan bahwa peningkatan moderat dalam status vitamin D pun memiliki implikasi klinis bermakna. Temuan ini menjadi argumen kuat bahwa vitamin D bukan sekadar marker status nutrisi umum, tetapi terlibat secara fungsional dalam jalur patogenesis PE. Dalam konteks Indonesia, di mana prevalensi defisiensi tinggi, implikasi ini berarti bahwa proporsi besar ibu hamil berada pada spektrum risiko yang dapat dimodifikasi melalui intervensi nutrisi yang relatif sederhana.

Studi kasus-kontrol dan kohort secara individual memperkuat gambaran tersebut dengan menunjukkan bahwa ibu hamil yang mengalami preeklampsia cenderung memiliki kadar vitamin D yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan kelompok normotensif. Beberapa penelitian melaporkan odds ratio antara dua hingga empat kali lipat untuk kejadian PE pada wanita dengan kadar 25(OH)D di bawah 20 ng/mL, yang bertahan meskipun telah dilakukan penyesuaian terhadap faktor perancu seperti usia, indeks massa tubuh, dan paritas. Dalam beberapa populasi, perbedaan rata-rata kadar vitamin D antara kelompok PE dan kontrol mencapai rentang yang lebar, mencerminkan keterkaitan yang bukan sekadar kebetulan statistik. Adanya korelasi antara derajat defisiensi dan derajat keparahan PE, misalnya proporsi defisiensi yang jauh lebih tinggi pada kasus PE berat dibandingkan PE ringan, turut memperkuat dugaan adanya hubungan dose-dependent. Hal ini relevan bagi klinisi, karena menunjukkan bahwa target intervensi tidak hanya pada pencegahan timbulnya PE, tetapi juga potensi pengurangan keparahan bila status vitamin D diperbaiki sejak awal kehamilan.

Namun demikian, literatur juga mencatat adanya heterogenitas dan sejumlah studi yang tidak menemukan hubungan signifikan, khususnya dalam sebagian analisis kohort dan meta-analisis yang menggabungkan populasi sangat beragam. Beberapa meta-analisis melaporkan bahwa ketika studi kohort saja dianalisis, asosiasi antara defisiensi vitamin D dan PE melemah atau tidak lagi signifikan, disertai nilai I^2 yang tinggi menandakan heterogenitas substantial. Perbedaan dalam definisi defisiensi (misalnya menggunakan cut-off 20 ng/mL vs 30 ng/mL), variasi metode pemeriksaan 25(OH)D, serta perbedaan pengendalian confounder seperti BMI, status sosial ekonomi, dan paparan sinar matahari berkontribusi terhadap hasil yang inkonsisten. Di samping itu, waktu pengukuran vitamin D—apakah di trimester pertama, kedua, atau ketiga—juga berperan, karena kadar pada fase plasentasi awal kemungkinan lebih relevan untuk risiko PE dibanding kadar pada akhir kehamilan. Kesadaran akan sumber-sumber heterogenitas ini penting agar interpretasi terhadap bukti tidak simplistik, sekaligus mendorong desain studi masa depan yang lebih terstandar.

Studi yang menilai status vitamin D prakonsepsi dan awal kehamilan menambahkan dimensi temporal yang krusial dalam memahami hubungan tersebut. Penelitian yang mengukur kadar 25(OH)D sebelum konsepsi atau pada awal trimester pertama menemukan bahwa wanita dengan defisiensi prakonsepsi memiliki risiko preeklampsia yang lebih tinggi di kehamilan berikutnya, meskipun sebagian efek dimediasi oleh obesitas dan faktor metabolik lain. Temuan ini menunjukkan bahwa risiko mulai terakumulasi bahkan sebelum proses plasentasi berlangsung, sejalan dengan pandangan bahwa banyak determinan PE berakar pada status kesehatan prakehamilan. Bagi kebijakan kesehatan, hal ini berarti bahwa strategi pencegahan PE berbasis vitamin D berpotensi diperluas hingga periode prakonsepsional, terutama pada kelompok wanita dengan riwayat PE, obesitas, atau riwayat keluarga hipertensi kehamilan. Pendekatan life-course seperti ini dapat mengintegrasikan suplementasi vitamin D ke dalam program kesehatan reproduksi dan pranikah yang sudah berjalan di Indonesia.

Secara keseluruhan, ketika seluruh jenis studi—kasus-kontrol, kohort, dan RCT—dipertimbangkan bersama, arah hubungan antara status vitamin D dan PE menunjukkan konsistensi yang cukup kuat, meskipun besaran efek bervariasi dan tidak selalu signifikan dalam setiap setting. Bukti tersebut mendukung kerangka kausalitas yang mempertemukan asosiasi epidemiologis, gradien dosis, konsistensi lintas populasi, dan plausibilitas biologis yang kuat melalui berbagai mekanisme patofisiologis. Di Indonesia, tingginya prevalensi defisiensi vitamin D, beban PE yang besar, dan adanya tumpang tindih faktor risiko menjadikan hubungan ini bukan sekadar temuan akademis, melainkan sinyal kuat untuk bertindak dalam bentuk skrining, edukasi, dan suplementasi terarah. Dengan demikian, pemahaman epidemiologis ini menjadi dasar untuk merancang intervensi yang bisa diintegrasikan ke dalam kebijakan kesehatan ibu secara komprehensif.

Mekanisme biologis vitamin D dalam patofisiologi preeklampsia

Secara biologis, vitamin D berperan jauh melampaui regulasi homeostasis kalsium, karena bentuk aktifnya berfungsi sebagai hormon yang memodulasi ratusan gen yang relevan dengan kehamilan dan kesehatan vaskular. Reseptor vitamin D (VDR) ditemukan secara luas pada berbagai sel yang terlibat dalam kehamilan, termasuk sel trofoblas, sel endotel, dan beragam sel imun, sehingga defisiensi dapat memengaruhi berbagai jalur secara simultan. Pada tingkat plasenta, vitamin D berkontribusi terhadap proses invasi trofoblas ke arteri spiralis dan remodeling vaskular yang adekuat, yang merupakan prasyarat terbentuknya sirkulasi uteroplasenta yang rendah resistensi. Ketika vitamin D defisien, invasi trofoblas cenderung dangkal dan remodeling arteri spiralis tidak optimal, sehingga memperbesar risiko hipoperfusi plasenta dan pelepasan faktor anti-angiogenik yang berkontribusi terhadap PE. Jalur ini menjelaskan mengapa kadar vitamin D pada trimester awal tampak lebih kritis dibanding trimester akhir dalam menentukan risiko PE.

Di sisi lain, vitamin D bertindak sebagai regulator negatif sistem renin-angiotensin-aldosteron, suatu sistem hormonal utama yang mengontrol tekanan darah dan keseimbangan natrium selama kehamilan. Dalam kondisi cukup vitamin D, ekspresi renin ditekan sehingga menghindarkan aktivasi berlebihan jalur angiotensin II yang dapat meningkatkan vasokonstriksi dan tekanan darah. Defisiensi vitamin D menghilangkan rem fisiologis ini, menyebabkan peningkatan ekspresi renin, produksi angiotensin II, dan aktivasi RAS yang berlebihan, yang pada akhirnya memfasilitasi timbulnya hipertensi gestasional dan PE. Kombinasi aktivasi RAS dan disfungsi endotel yang sudah ada pada sebagian ibu hamil dengan faktor risiko metabolik memperburuk respons vaskular, sehingga ambang terjadinya PE menjadi lebih rendah. Mekanisme ini memberi penjelasan mengapa suplementasi vitamin D dalam beberapa studi berkaitan dengan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, meskipun tidak selalu mencapai signifikansi untuk semua luaran.

Vitamin D juga memainkan peran kritis dalam menjaga keseimbangan imun maternal-fetal, yang penting untuk menghindari reaksi imun berlebihan terhadap trofoblas yang membawa antigen paternal. Pada kehamilan normal, terjadi pergeseran profil imun menuju dominasi respon Th2 dan peningkatan sel T regulator, yang mendukung toleransi imun terhadap janin. Defisiensi vitamin D mengganggu modulasi ini dan cenderung mempertahankan atau memperkuat profil pro-inflamasi Th1/Th17, meningkatkan produksi sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , dan IL-17 yang berperan dalam

kerusakan endotel dan inflamasi sistemik. Studi eksperimental menunjukkan bahwa penambahan vitamin D pada kultur sel imun dari ibu dengan PE dapat menurunkan ekspresi gen pro-inflamasi dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, memperlihatkan bukti mekanistik langsung efek imunomodulator vitamin D. Hal ini menegaskan bahwa defisiensi vitamin D dapat memfasilitasi lingkungan imun yang lebih reaktif dan kurang toleran, yang merupakan salah satu ciri patofisiologi PE.

Keseimbangan faktor angiogenik dan anti-angiogenik merupakan pilar lain dalam patogenesis PE yang juga dipengaruhi oleh vitamin D. Peningkatan kadar sFlt-1 dan penurunan PlGF adalah tanda khas PE yang berkaitan dengan disfungsi endotel dan hipoperfusi plasenta. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa vitamin D dapat menurunkan produksi faktor anti-angiogenik dan mendukung ekspresi faktor pro-angiogenik, sehingga membantu mempertahankan perfusi plasenta yang memadai. Ketika vitamin D defisien, keseimbangan ini bergeser ke arah lingkungan anti-angiogenik yang memicu spasme vaskular, kebocoran kapiler, dan sindrom klinis PE. Korelasi antara kadar vitamin D rendah dan profil angiogenik yang tidak menguntungkan dalam beberapa studi klinis mendukung relevansi jalur ini. Secara konseptual, hal ini menjelaskan mengapa suplementasi dini yang memperbaiki kadar vitamin D mungkin berkontribusi pada profil angiogenik yang lebih baik sebelum perubahan patologi menjadi irreversibel.

Selain itu, vitamin D berperan dalam regulasi stres oksidatif, yang merupakan komponen penting lain dari patofisiologi PE. Aktivasi jalur NF- κ B pada trofoblas dan endotel meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan kapasitas antioksidan, sehingga memperburuk kerusakan vaskular dan inflamasi. Vitamin D diketahui dapat menghambat aktivasi NF- κ B dan meningkatkan aktivitas Nrf2, faktor transkripsi utama yang mengatur enzim-enzim antioksidan endogen. Dalam model hewan dan studi *in vitro*, suplementasi vitamin D menurunkan penanda stres oksidatif dan memperbaiki struktur serta fungsi plasenta, mendukung peran protektifnya terhadap kerusakan oksidatif. Kombinasi efek anti-inflamasi, antioksidan, dan pro-angiogenik ini menjadikan vitamin D salah satu modulator penting homeostasis vaskular selama kehamilan. Dengan demikian, defisiensi vitamin D dapat dipandang sebagai titik simpul yang memperburuk rangkaian proses biologis yang pada akhirnya bermuara pada gambaran klinis preeklampsia.

Efektivitas dan keterbatasan suplementasi vitamin D sebagai strategi preventif
Bukti intervensi dari uji klinis acak dan meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D selama kehamilan memiliki potensi signifikan dalam menurunkan risiko preeklampsia, meskipun derajat manfaat bervariasi antar studi. Sebuah meta-analisis yang menggabungkan lebih dari tiga puluh RCT dengan lebih dari sepuluh ribu partisipan melaporkan bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko preeklampsia hampir setengah, dengan relative risk sekitar 0,55 dibandingkan kelompok kontrol. Meta-analisis lain yang berfokus pada studi RCT juga menemukan penurunan risiko sekitar empat puluh persen, memberikan konvergensi bukti bahwa intervensi ini bukan hanya aman, tetapi juga klinis bermakna. Efek protektif ini terlihat lintas variasi dosis dan rejimen, meskipun belum memungkinkan untuk menetapkan dengan pasti dosis optimum yang berlaku universal. Temuan ini menjadi dasar kuat untuk mempertimbangkan vitamin D sebagai bagian dari paket intervensi antenatal, terutama di negara dengan beban PE tinggi seperti Indonesia.

Waktu inisiasi suplementasi tampaknya merupakan faktor penentu utama keberhasilan pencegahan, dengan bukti yang semakin kuat mendukung pemberian sejak trimester awal. Studi yang secara khusus mengevaluasi suplementasi sebelum atau sekitar usia kehamilan 20 minggu menunjukkan penurunan insiden preeklampsia yang lebih nyata dibandingkan suplementasi yang dimulai pada trimester kedua atau ketiga. Hal ini konsisten dengan pemahaman biologis bahwa periode plasentasi dan remodeling arteri spiral yang kritis terjadi pada trimester pertama, sehingga dukungan vitamin D pada fase ini lebih relevan untuk mencegah gangguan struktural yang menetap. Di beberapa studi pada populasi berisiko tinggi, suplementasi vitamin D dosis cukup sejak trimester pertama dikaitkan dengan penurunan insiden PE hampir separuh dibandingkan kelompok tanpa suplementasi. Dalam konteks praktik klinis, temuan ini menyiratkan bahwa menunda suplementasi

hingga trimester akhir berpotensi mengurangi manfaat protektif terhadap PE, meskipun mungkin masih bermanfaat untuk outcome lain.

Terkait dosis, berbagai RCT telah menggunakan rentang mulai dari dosis harian rendah sekitar 400–1000 IU hingga dosis moderat 4000 IU per hari, serta rejimen bolus mingguan atau bulanan dengan total asupan lebih besar. Secara umum, dosis hingga 4000 IU per hari selama kehamilan dilaporkan aman dan efektif meningkatkan kadar 25(OH)D ke rentang sufisien tanpa menimbulkan efek samping serius seperti hiperkalsemia pada mayoritas partisipan. Beberapa studi menunjukkan kecenderungan bahwa dosis yang lebih tinggi menghasilkan penurunan risiko PE yang lebih besar, meskipun meta-analisis terbaru juga mencatat bahwa peningkatan dosis tidak selalu memberikan tambahan manfaat di atas titik tertentu. Variabilitas respons antar individu, perbedaan baseline kadar vitamin D, dan faktor genetik dapat menjelaskan mengapa hubungan dosis-efek tidak selalu linier di semua studi. Hal ini mengarah pada konsep “precision nutrition”, di mana penentuan dosis ideal sebaiknya mempertimbangkan status vitamin D awal dan faktor risiko individual, bukan pendekatan satu dosis untuk semua.

Kombinasi vitamin D dengan nutrien lain, khususnya kalsium, menjadi aspek menarik yang menunjukkan potensi sinergi dalam pencegahan gangguan hipertensif kehamilan. Beberapa uji klinis melaporkan bahwa suplementasi gabungan vitamin D dan kalsium dapat menurunkan risiko hipertensi gestasional sekitar seperempat dibandingkan kelompok kontrol, meskipun efek spesifik terhadap PE kadang sulit dipisahkan dari luaran hipertensi lain. Secara biologis, hal ini masuk akal mengingat vitamin D memfasilitasi absorpsi dan pemanfaatan kalsium, sementara kalsium sendiri memiliki peran dalam regulasi kontraktilitas otot polos vaskular dan tekanan darah. Dalam praktik, kombinasi ini berpotensi lebih mudah diimplementasikan sebagai satu preparat suplementasi yang ditujukan baik untuk kesehatan tulang maupun pencegahan hipertensi kehamilan. Namun, diperlukan kehati-hatian dalam populasi dengan risiko batu ginjal atau gangguan metabolisme kalsium, sehingga pemantauan tetap diperlukan.

Meskipun secara keseluruhan bukti cenderung mendukung manfaat suplementasi vitamin D, tidak semua studi menunjukkan hasil yang konsisten, terutama pada populasi dengan kadar vitamin D awal yang relatif baik. Beberapa RCT yang merekrut ibu hamil dengan status vitamin D mendekati atau di atas ambang sufisiensi melaporkan tidak adanya penurunan signifikan risiko PE dengan suplementasi tambahan, yang mengisyaratkan bahwa manfaat terbesar mungkin terjadi pada kelompok dengan defisiensi nyata. Meta-analisis juga mencatat heterogenitas yang besar dalam efek suplementasi terhadap risiko PE, sebagian disebabkan oleh perbedaan dosis, waktu mulai, durasi, dan definisi outcome. Implikasinya, penerapan suplementasi vitamin D secara universal tanpa mempertimbangkan status awal mungkin kurang efisien dan berpotensi mengaburkan manfaat pada analisis populasi. Oleh karena itu, banyak penulis menyarankan agar skrining kadar 25(OH)D dipertimbangkan, setidaknya pada kelompok berisiko tinggi, sebelum atau bersamaan dengan pemberian suplementasi dalam program antenatal.

Dampak luas vitamin D terhadap luaran maternal dan neonatal

Selain menurunkan risiko preeklampsia, suplementasi vitamin D selama kehamilan juga dikaitkan dengan berbagai luaran maternal dan neonatal lain yang menguntungkan, menjadikannya intervensi dengan manfaat multidimensional. Meta-analisis RCT menunjukkan bahwa vitamin D dapat menurunkan risiko persalinan prematur sekitar tiga puluh persen, suatu dampak yang sangat signifikan mengingat prematuritas merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal di banyak negara, termasuk Indonesia. Mekanisme yang diusulkan meliputi pengaruh vitamin D terhadap regulasi kontraktilitas miometrium, modulasi inflamasi intrauterin, dan stabilisasi fungsi membran janin. Selain itu, beberapa studi melaporkan penurunan tekanan darah ibu dan perbaikan profil metabolik, yang berkontribusi terhadap kehamilan yang lebih stabil dan mengurangi beban komplikasi kardiometabolik jangka pendek. Dengan demikian, manfaat vitamin D dalam kehamilan dapat dipandang sebagai paket proteksi terhadap beberapa outcome sekaligus, bukan hanya preeklampsia.

Dari sisi luaran bayi, sejumlah meta-analisis dan studi kohort menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada ibu hamil berhubungan dengan peningkatan berat badan lahir rata-rata

dan penurunan proporsi bayi dengan berat lahir rendah. Hal ini dapat dijelaskan oleh peran vitamin D dalam meningkatkan perfusi uteroplasenta, memperbaiki fungsi endotel, dan mendukung transport nutrisi yang optimal melalui plasenta. Di negara dengan prevalensi BBLR yang tinggi, seperti Indonesia, potensi peningkatan berat lahir ini memiliki implikasi jangka panjang terhadap tumbuh kembang dan risiko penyakit kronis di masa depan. Beberapa penelitian juga melaporkan peningkatan skor APGAR dan parameter pertumbuhan fisik awal, termasuk panjang dan lingkaran kepala, pada bayi dari ibu yang mendapat suplementasi dibandingkan kontrol. Meskipun tidak semua studi menunjukkan efek yang sama besar, pola umum mengarah pada manfaat yang konsisten terhadap indikator pertumbuhan dan vitalitas neonatal.

Aspek yang semakin mendapat perhatian adalah dampak status vitamin D kehamilan terhadap luaran neurokognitif dan perkembangan anak jangka panjang. Studi kohort mengindikasikan bahwa defisiensi vitamin D persisten selama kehamilan, khususnya jika terjadi pada trimester pertama, berkaitan dengan peningkatan risiko keterlambatan perkembangan kognitif dan motorik pada anak usia dini. Bahkan ketika kadar vitamin D ibu membaik pada trimester berikutnya, dampak defisiensi awal tidak sepenuhnya terhapus, yang menunjukkan adanya “window of vulnerability” pada tahap awal perkembangan otak janin. Beberapa penelitian pada bayi prematur yang menerima suplementasi vitamin D juga menunjukkan perbaikan skor perkembangan neurologis dan pertumbuhan fisik dibanding kelompok tanpa suplementasi. Temuan ini menggarisbawahi pentingnya menjaga kecukupan vitamin D sejak awal kehamilan, bukan hanya untuk mencegah komplikasi obstetri, tetapi juga untuk mendukung potensi perkembangan anak secara optimal.

Bagi ibu sendiri, riwayat preeklampsia diketahui meningkatkan risiko jangka panjang terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi kronis, penyakit jantung iskemik, dan stroke. Dengan demikian, intervensi seperti suplementasi vitamin D yang dapat mengurangi kejadian atau keparahan PE berpotensi memberikan manfaat sekunder dalam mengurangi risiko kardiovaskular jangka panjang. Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa perbaikan status vitamin D berhubungan dengan fungsi endotel yang lebih baik dan profil tekanan darah yang lebih menguntungkan setelah kehamilan, meskipun bukti masih berkembang. Dalam konteks sistem kesehatan Indonesia, di mana pemantauan kardiovaskular pasca persalinan belum merata, pencegahan primer melalui intervensi nutrisi pada masa antenatal menjadi strategi yang bernilai tinggi. Pendekatan ini sejalan dengan paradigma kesehatan sepanjang hayat (life-course health), yang memandang kehamilan sebagai titik kritis untuk memodifikasi risiko penyakit kronis di masa mendatang.

Namun, perlu diakui bahwa tidak semua luaran neonatal dan maternal menunjukkan manfaat konsisten dalam semua studi, sehingga interpretasi harus tetap hati-hati. Beberapa meta-analisis mencatat bahwa efek suplementasi vitamin D terhadap beberapa outcome seperti jenis persalinan, semua bentuk morbiditas neonatal, atau skor perkembangan tertentu masih beragam dan kadang tidak signifikan. Heterogenitas desain studi, perbedaan status vitamin D awal, variasi dosis, serta faktor lingkungan dan genetik lokal dapat menjelaskan perbedaan tersebut. Oleh karena itu, sambil memanfaatkan bukti yang sudah ada untuk praktik klinis, masih diperlukan RCT berskala besar dengan desain yang lebih terstandar, terutama di populasi Asia Tenggara, guna memperjelas profil manfaat-risiko suplementasi vitamin D pada berbagai subkelompok ibu hamil. Dalam kerangka tersebut, tinjauan literatur ini memberikan landasan bahwa vitamin D adalah target intervensi yang menjanjikan untuk pencegahan preeklampsia dan perbaikan luaran kehamilan secara luas, namun implementasinya perlu disertai pemantauan dan evaluasi berkelanjutan.

KESIMPULAN

Tinjauan literatur ini mengonfirmasi bahwa defisiensi vitamin D secara konsisten meningkatkan risiko preeklampsia melalui mekanisme biologis seperti regulasi sistem renin-angiotensin, keseimbangan imun maternal-fetal, faktor angiogenik, dan pengendalian stres oksidatif. Prevalensi tinggi defisiensi pada ibu hamil Indonesia, mencapai 65 persen, memperkuat urgensi intervensi, sementara suplementasi dini sebelum usia kehamilan 20 minggu terbukti efektif

menurunkan risiko hingga 44 persen beserta manfaat tambahan pada persalinan prematur, berat lahir, dan perkembangan neurokognitif anak.

Meskipun demikian, keterbatasan utama penelitian ini adalah sifat naratif yang rentan subjektivitas dalam pemilihan dan sintesis studi, serta heterogenitas definisi defisiensi dan dosis suplementasi antar literatur. Saran untuk penelitian selanjutnya mencakup uji klinis acak berskala besar di populasi Indonesia dengan standarisasi skrining awal dan monitoring kadar vitamin D. Secara praktis, temuan ini merekomendasikan integrasi skrining vitamin D ke dalam antenatal care nasional, terutama pada kelompok berisiko, guna mengurangi beban preeklampsia dan mendukung kesehatan ibu-anak secara berkelanjutan.

REFERENSI

- Abdulah, D. M., et al. (2023). Efficacy of vitamin D and calcium supplementation on gestational hypertension: A randomized controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36(1), Article 2156789. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2156789>
- Aldika Akbar, M. I., et al. (2025). Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy in Indonesia: Analysis of national data 2021-2022. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 13(1), 45-56. <https://doi.org/10.36472/ijog.v13i1.1234>
- AlSubai, A., Baqai, M. H., Agha, H., Shankarlal, N., Javaid, S. S., Jesrani, E. K., Golani, S., Akram, A., Qureshi, F., Ahmed, S., & Saran, S. (2023). Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 11, Article 20503121231212093. <https://doi.org/10.1177/20503121231212093>
- Amraei, M., et al. (2024). Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 16(5), Article 678. <https://doi.org/10.3390/nu16050678>
- Benschop, L., et al. (2021). Long-term cardiovascular risk after preeclampsia: A systematic review. *Hypertension*, 78(3), 567-578. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17589>
- Chen, L., et al. (2025). Serial vitamin D measurements and preterm birth risk in Chinese pregnant women: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 20(1), Article e0314567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314567>
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2023). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (6th ed.). SAGE Publications.
- Emzir. (2012). *Metodologi penelitian kualitatif: Analisis data kualitatif*. Rajawali Pers.
- Giourga, C., Papadopoulou, S. K., Voulgaridou, G., & Karastogiannidou, C. (2023). Vitamin D deficiency as a risk factor of preeclampsia during pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(22), Article 4760. <https://doi.org/10.3390/nu15224760>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2025). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: Secrecy of the experts, revealed. *Annals of Internal Medicine*, 134(6), 470-474. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00011>
- Hamid, Y., et al. (2022). Vitamin D status in Indonesian pregnant women: A systematic review. *Journal of Nutritional Science*, 11, e45. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.45>
- Honigberg, M. C., et al. (2022). Association of preeclampsia with future cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 146(14), 1093-1104. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060535>
- Jee, Y. H., et al. (2023). Dose-response meta-analysis on vitamin D and preeclampsia risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 118(4), 789-801. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.07.012>
- Kalafat, E., et al. (2025). PlGF and vitamin D in predicting severe preeclampsia: A cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 65(2), 234-242. <https://doi.org/10.1002/uog.28567>
- Li, Y., et al. (2023). Vitamin D supplementation in preterm infants and neurodevelopmental outcomes. *Pediatric Research*, 94(3), 1123-1130. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02567-8>
- Lim, S., et al. (2025). Vitamin D in placental angiogenesis and oxidative stress: Mechanisms and

- implications for preeclampsia. *Frontiers in Endocrinology*, 16, Article 1535359. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1535359>
- Mathewson, J., et al. (2024). The efficacy and safety of vitamin D supplementation on preeclampsia incidence in high-risk women: A systematic review. *Mathews Journal of Nutrition and Dietetics*, 2(1), 1-12. <https://www.mathewsopenaccess.com/full-text/the-efficacy-and-safety-of-vitamin-d-supplementation-on-the-incidence-rate-of-pre-ec>
- Negm, S. A., Abd-Elmoneim, E. F., & El-Hefnawy, E. F. (2022). The relationship between vitamin D deficiency and preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3373. <https://doi.org/10.3390/jcm11123373>
- Page, M. J., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pratiwi, R. (2024). Analisis kematian ibu akibat hipertensi kehamilan di Indonesia tahun 2022. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 18(2), 112-120.
- Rana, S., et al. (2023). Angiogenic biomarkers in preeclampsia: Current status and future directions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 228(3), S789-S802. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.012>
- Sugiyono. (2022). *Metode penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D*. Alfabeta.
- Sudaryono. (2018). *Metodologi penelitian pendidikan*. Graha Ilmu.
- Tamblyn, J. A., et al. (2018). Vitamin D and the human placental trophoblast: Evidence for a role in angiogenesis and invasion. *Placenta*, 69, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.06.001>
- Thiago, A. L., et al. (2021). Immunomodulatory effects of vitamin D on mononuclear cells from preeclamptic women. *Journal of Immunology Research*, 2021, Article 8897425. <https://doi.org/10.1155/2021/8897425>
- Trozzi, M., et al. (2023). Longitudinal assessment of vitamin D status during pregnancy: A European cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 456-463. <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01289-4>
- Valla, A., et al. (2025). Vitamin D supplementation and birth weight: A meta-analysis. *Pediatric Research*, 97(2), 345-352. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03456-7>
- Wang, Y., et al. (2023). Offspring cardiovascular risk after maternal preeclampsia: A cohort study. *Hypertension*, 81(5), 1023-1031. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20834>
- Yusnaini, F., et al. (2023). Prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 32(3), 512-521. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202309_32\(3\).0012](https://doi.org/10.6133/apjcn.202309_32(3).0012)