

PENGARUH VITAMIN D DALAM MENURUNKAN RISIKO PRE-EKLAMPSIA : *SYSTEMATIC LITERATUR REVIEW*

Anita Dewi Anggraini^{1*}, Dwi Ardani Rochmaniah², Diyas Windarena³

Stikes Bhakti Husada Mulia^{1,2,3}

*Corresponding Author : anitadewi044@gmail.com

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin di seluruh dunia. Secara global, prevalensi wanita hamil yang mengalami preeklamsia sebesar 4,6%. Defisiensi vitamin D selama kehamilan telah dikaitkan dengan sejumlah masalah kesehatan. Prevalensi defisiensi Vitamin D pada wanita hamil berkisar 26%- 98% di berbagai negara di seluruh dunia. Beberapa penelitian melaporkan suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko preeklamsia. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh vitamin D dalam menurunkan risiko preeklamsia. Metode penelitian ini adalah *Systematic Literature Review*. Proses penelusuran artikel dengan menggunakan diagram alur *PRISMA*. Pencarian literatur menggunakan 3 database yang terdiri dari Pubmed, Spinger, dan Proquest. Dalam melakukan pencarian, kami menggunakan kata kunci "*Vitamin D*" atau "*Cholecalciferol*" atau "*Hydroxycholecalciferols*" atau "*Ergocalciferols*" dan "*Pre Eclampsia*" atau "*Preeclampsia*" atau "*Pregnancy Toxemias*". Hasil analisis artikel didapatkan 8 dari 768 artikel yang memenuhi syarat. Hasil dari studi melaporkan Enam dari delapan memiliki hubungan significant antara suplementasi vitamin D dengan preeklamsia. Sedangkan, Dua dari studi di Iran menunjukkan tidak ada pengaruh suplementasi vitamin D dengan preeklamsia secara statistik. Perbedaan dalam hasil mungkin disebabkan oleh variasi dosis vitamin D, waktu suplementasi, kadar vitamin D awal, dan faktor khusus studi lainnya. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis dan waktu optimal pemberian suplemen vitamin D.

Kata kunci : defisiensi, preeklamsia, vitamin D

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. Globally, the prevalence of pregnant women experiencing preeclampsia is 4.6%. Vitamin D deficiency during pregnancy has been associated with a number of health problems. The prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant women ranges from 26% - 98% in various countries around the world. Several studies have reported that vitamin D supplementation can reduce the risk of preeclampsia. This study aims to examine the effect of vitamin D in reducing the risk of preeclampsia. The research method is Systematic Literature Review. The article search process uses the PRISMA flow diagram. Literature search uses 3 databases consisting of Pubmed, Spinger, and Proquest. In conducting the search, we used the keywords "Vitamin D" or "Cholecalciferol" or "Hydroxycholecalciferols or "Ergocalciferols" and Pre Eclampsia" or "Preeclampsia" or "Pregnancy Toxemias". The results of the article analysis obtained 8 out of 768 eligible articles. The results of the studies reported that six of the eight had a significant association between vitamin D supplementation and preeclampsia. Meanwhile, two of the Iranian studies showed no statistically significant effect of vitamin D supplementation on preeclampsia. The differences in results may be due to variations in vitamin D dose, timing of supplementation, baseline vitamin D levels, and other study-specific factors. Further research is needed to determine the optimal dose and timing of vitamin D supplementation..

Keywords : deficiency, preeclampsia, vitamin D

PENDAHULUAN

Salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin di dunia adalah preeklamsia (Tranquilli et al., 2014). Secara global, prevalensi wanita hamil yang mengalami preeklamsia dan eklamsia masing- masing sebesar 4,6% dan 1,4%. Insidensi di negara maju

sekitar 3,4%, sedangkan di negara berkembang bervariasi dari 1,8% hingga 16,7% (Khaing et al., 2017; Poon et al., 2019). Preeklamsia merupakan hipertensi gestasional dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg dan diastolik ≥ 90 mm Hg yang dikombinasikan dengan proteinuria ($\geq 0,3$ g/hari) pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu kehamilan ("ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia," 2019).

Preeklamsia yang tidak ditangani akan mengancam jiwa ibu meliputi solusio plasenta, kelahiran prematur dan hemolisis, peningkatan enzim hati dan sindrom trombosit rendah (HELLP), dll ; sedangkan pada janin meliputi kelahiran prematur, lahir mati, berat badan lahir rendah, dan kecil untuk usia kehamilan, serta komplikasi seumur hidup bagi anak. Dengan demikian, pentingnya pencegahan preeklamsia yang efektif dalam mengurangi berbagai komplikasi tersebut. Bukti sebelumnya menunjukkan bahwa suplemen kalsium (≥ 1 g/hari) dapat menurunkan risiko preeklamsia. Oleh karena itu, WHO merekomendasikan suplemen kalsium untuk ibu hamil terutama populasi berisiko tinggi dengan pola makan rendah kalsium. Selain itu, penggunaan asam asetilsalisilat dosis kecil pada wanita hamil juga direkomendasikan dalam pencegahan preeklamsia dengan faktor risiko. Namun, beberapa kasus Preeklamsia didiagnosis pada wanita tanpa faktor risiko yang diketahui. Oleh karena itu, perlu dipelajari obat-obatan baru yang akan menargetkan elemen patogenetik dalam perkembangan preeklamsia (Rolnik et al., 2022).

Prevalensi defisiensi vitamin D masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di sebagian besar populasi dunia. Sumber vitamin D meliputi paparan sinar matahari (radiasi UV) dan hanya sedikit makanan yang mengandung vitamin D dalam jumlah yang signifikan. Vitamin D berperan penting bagi ibu hamil dan janin meliputi pengaturan metabolisme tulang, penyerapan kalsium dan fosfat, dan pemeliharaan fungsi otot. Dosis harian vitamin D yang direkomendasikan pada wanita hamil sebanyak 400–600 IU (Bodnar et al., 2007). Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, sebagian besar wanita mengalami penurunan kadar 25(OH)D (Pilz et al., 2018). Hal ini dapat meningkatkan risiko defisiensi vitamin D pada wanita hamil. Prevalensi defisiensi Vitamin D sebesar 66% pada semua kalangan dan pada wanita hamil berkisar antara 26%- 98% di berbagai negara di seluruh dunia.

Defisiensi vitamin D selama kehamilan dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan yang merugikan pada ibu dan bayi (Zhang et al., 2022). Status vitamin D ibu yang terganggu telah dikaitkan dengan peningkatan prevalensi cacat jantung bawaan sekitar dua kali lipat pada keturunannya dan insiden keguguran janin, diabetes gestasional, vaginosis bakterial, dan depresi perinatal yang lebih tinggi pada ibu, selain gangguan pertumbuhan janin dan anak-anak (Heyden & Wimalawansa, 2018; Koster et al., 2018; Sparling et al., 2017). Selain itu, konsentrasi plasma 25(OH)-vitamin D yang tidak memadai selama awal kehamilan tampaknya berhubungan dengan perubahan yang lebih nyata pada kolesterol total dan kolesterol lipoprotein densitas rendah sepanjang kehamilan (Lepsch et al., 2017), dan dengan peningkatan risiko timbulnya gangguan hipertensi (Serrano-Díaz et al., 2018). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam menurunkan regulasi faktor antiangiogenik plasenta (Schulz et al., 2017).

Dalam studi kohort yang dilakukan pada 13.806 wanita hamil, defisiensi vitamin D pada ibu usia kehamilan 23–28 minggu sangat terkait dengan peningkatan risiko preeklamsia berat setelah penyesuaian faktor pengganggu yang relevan dengan OR 3,16, interval kepercayaan CI 95%: 1,77–5,65 (Zhao et al., 2017). Hingga saat ini, suplementasi vitamin D telah terbukti memperkuat pengobatan nifedipine untuk preeklamsia, memperpendek waktu untuk mengendalikan tekanan darah dan memperpanjang waktu sebelum krisis hipertensi berikutnya, mungkin melalui mekanisme imunomodulatori (Shi et al., 2017) , meskipun data tentang efek suplementasi vitamin D dalam mencegah timbulnya preeklamsia pada kehamilan masih belum meyakinkan. Oleh karena itu, kami bertujuan untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D terhadap risiko preeklamsia melalui tinjauan sistematis literatur.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review*. Kami menggunakan checklist *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* sebagai panduan penulisan untuk memastikan semua langkah dilakukan dengan benar. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh vitamin D dalam menurunkan risiko preeklamsia. Pencarian sumber data (artikel) dimulai dari tahun 2015 sampai dengan tahun 2024. Pencarian literatur menggunakan 3 database yang terdiri dari Pubmed, Spinger, dan Proquest. Dalam melakukan pencarian, kami menggunakan kata kunci “*Vitamin D*” atau “*Cholecalciferol*” atau “*Hydroxycholecalciferols*” atau “*Ergocalciferols*” dan “*Pre Eclampsia*” atau “*Preeclampsia*” atau “*Pregnancy Toxemias*”. Dua orang reviewer bertanggung jawab untuk mereview judul, abstrak, dan teks lengkap untuk inklusi. Kriteria inklusi meliputi jurnal berbahasa Inggris, full paper, desain penelitian observasional, dan menyertakan hasil *Odds Ratio (OR)*.

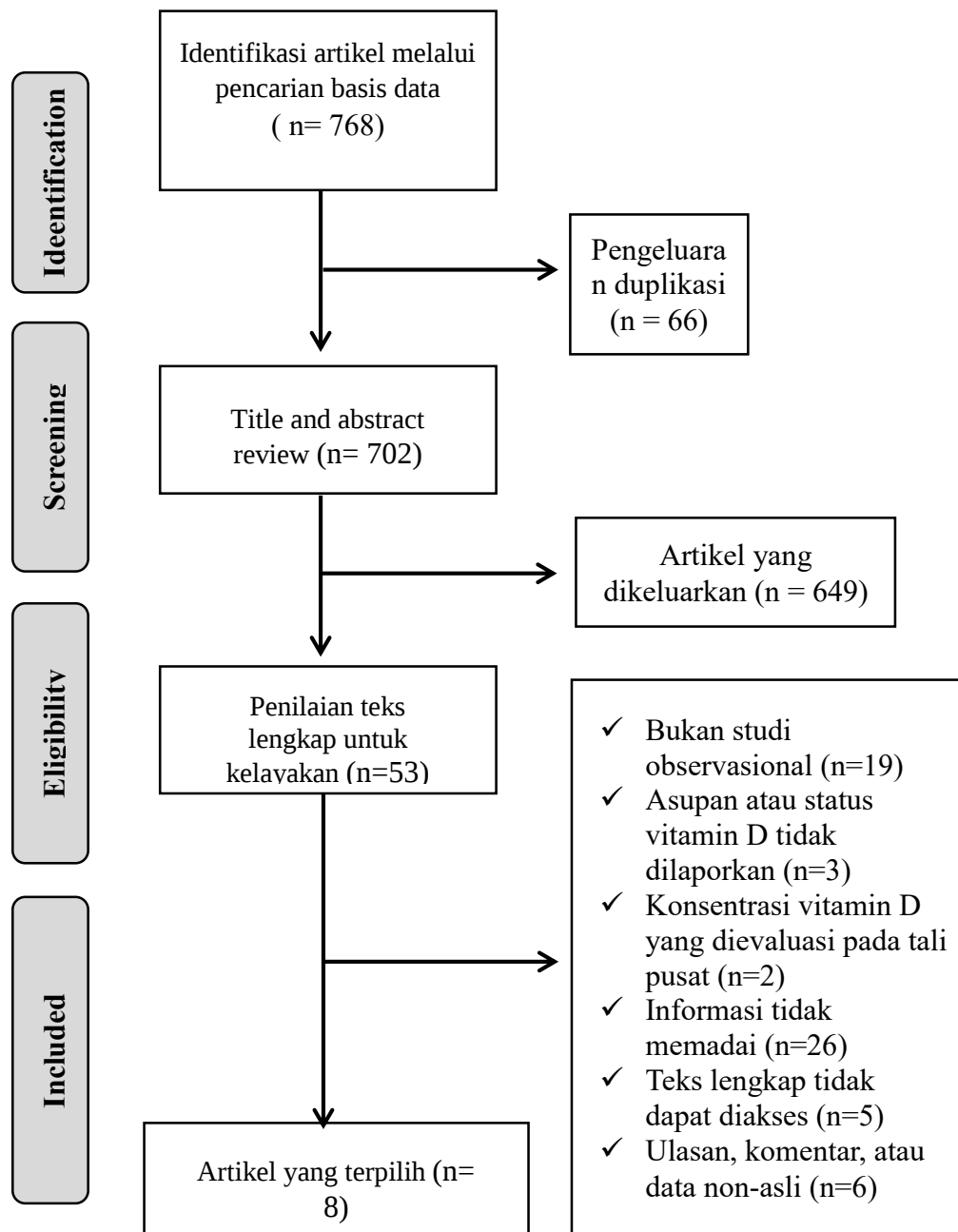
Semua artikel yang diperoleh dari pencarian basis data diimpor ke manajer basis data Mendeley untuk mengidentifikasi jurnal duplikat, judul tinjauan, dan abstrak. Ekstraksi data dilakukan pada artikel yang dipilih untuk tinjauan teks lengkap oleh dua peninjau independen. Data yang diambil dari setiap artikel adalah penulis, tahun publikasi, tempat penelitian, desain penelitian, ukuran populasi, dan tujuan utama penelitian. Lebih jauh lagi, kualitas artikel yang difilter dinilai secara independen oleh peninjau menggunakan alat Penilaian Kritis Institut Joanna Briggs untuk digunakan dalam Tinjauan Sistematis JBI pada tahun 2017. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah: 1) jurnal berbahasa Inggris dan full paper; 2) sasaran wanita hamil dari segala usia kehamilan; 3) Mengukur konsentrasi serum 25(OH)D atau mencatat penggunaan suplementasi vitamin D selama kehamilan dan; (4) menjadi uji klinis menggunakan suplementasi vitamin D. studi observasional oral atau prospektif dengan informasi tentang konsentrasi 25(OH)D. Studi dikecualikan dari tinjauan jika melibatkan kehamilan ganda.

HASIL

Kami melakukan penelusuran artikel pada tanggal 1-30 Oktober 2024 dan mengidentifikasi 768 artikel dari tiga basis data. Setelah menghilangkan duplikasi, terdapat 702 artikel untuk menyaring judul dan abstrak. Setelah menghilangkan artikel yang tidak relevan, kami menemukan 53 artikel untuk penilaian teks lengkap kelayakan. Akhirnya, 8 artikel memenuhi syarat dan dimasukkan dalam analisis. Proses penelusuran artikel dapat dilihat pada diagram alur *PRISMA* pada Gambar 1. Berdasarkan penilaian kualitas studi menggunakan alat Penilaian Kritis The Joanna Briggs Institute pada tahun 2017. Sebanyak 8 artikel yang dimasukkan dalam sintesis merupakan artikel dengan kategori baik.

Studi yang disertakan bervariasi dalam tanggal publikasi dari 2015 hingga 2022. Ukuran sampel bervariasi dari 46 hingga 816 wanita. Enam dari studi menggunakan metode penelitian RCT, satu studi case control, dan satu studi kohort. Penelitian dilakukan di Iran, Rumania, Ukraina, Saudi Arabia, dan California. Usia rata-rata peserta ($n = 2770$) bervariasi, berkisar antara 18 hingga 40 tahun. Enam studi dari studi mengambil sampel wanita di awal kehamilan dan dua studi melibatkan wanita di tengah usia kehamilan. Pada tabel 1, Hasil dari studi melaporkan Enam dari delapan memiliki hubungan significant antara suplementasi vitamin D dengan preeklamsia. Sedangkan, Dua dari studi di Iran menunjukkan tidak ada pengaruh suplementasi vitamin D dengan preeklamsia secara statistik ($p=0,15$) dan ($p = 0,09$) (Naghshineh & Sheikhalian, 2016a; Rostami et al., 2018). Selain itu, asupan vitamin D sangat bervariasi di antara penelitian, berkisar antara 400 IU dan 300.000 IU setiap hari. Sementara, sebagian besar studi mendefinisikan defisiensi vitamin D dengan kategori sangat

kekurangan (<10 ng/mL), cukup kekurangan (10- 20 ng/mL), dan >20 ng/mL. Perbedaan-perbedaan dalam waktu suplementasi ini mungkin juga berkontribusi terhadap ketidakkonsistenan dalam hasil yang diamati, karena waktu yang optimal untuk memulai suplementasi vitamin D untuk pencegahan preeklamsia masih belum jelas. Variabilitas dalam mendefinisikan kekurangan vitamin D ini harus dipertimbangkan ketika membandingkan hasil antar-studi, karena dapat memengaruhi hubungan yang diamati antara kadar vitamin D dan risiko preeklamsia.



Gambar 1. Proses Pemilihan Artikel dengan *PRISMA*

Tabel 1. Ekstraksi Data Untuk Studi yang Disertakan

No	Penulis (tahun)	Lokasi	Design	Sample size	Usia Kehamilan	Intervensi	Significant Association (p<0,05)	Kesimpulan
1	(Naghshi & Sheikhalian, 2016b)	Iran	Double-blind randomized controlled trial	140 wanita hamil	16 minggu	Vitamin D 600 IU	0,09	Suplementasi vitamin D selama trimester ketiga kehamilan dapat mengurangi risiko preeklamsia, namun hal ini tidak signifikan secara statistik.
2	(Behjat Sasan et al., 2017)	Iran	Randomized controlled clinical trial	142 wanita hamil	14 minggu	Vitamin D3 50.000 IU	0,036	Suplementasi vitamin D selama kehamilan dapat membantu mengurangi kejadian hipertensi gestasional/preeklamsia.
3	(Dahma et al., 2022)	Rumania	Case control	198 wanita hamil	32 minggu	Vitamin D 2000 IU, dan 4000 IU	0,036	Suplementasi vitamin D selama kehamilan dapat membantu mencegah hipertensi gestasional dan preeklamsia.
4	(Qian et al., 2015)	China	Double-blind placebo-controlled clinical trial	60 wanita hamil	20-32 minggu	Vitamin D 3 2000 IU	0,0025	Insiden preeklamsia secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan suplementasi vitamin D ₃ dibandingkan dengan kelompok plasebo.
5	(Rostami et al., 2018)	Iran	Stratified Randomized Field Trial	800 wanita hamil	14 minggu	50.000 IU D3 oral dan 300.000 IU D3 IM	0,15	Suplementasi vitamin D dapat mengurangi risiko preeklamsia, diabetes gestasional, dan kelahiran prematur, namun hal ini tidak signifikan secara statistik.
6	(Xiaoming & Yanling, 2021)	Finland	Randomized Controlled trial	450 wanita hamil	13 minggu	Vitamin D 400 IU, 1500 IU, dan 4000 IU	0,032	Insiden preeklamsia secara signifikan lebih rendah pada kelompok suplementasi vitamin D dosis tinggi dibandingkan kelompok dosis rendah
7	(Ali et al., 2019a)	Saudi Arabia	Randomized controlled trial	164 wanita hamil	6 dan 12 minggu	Vitamin D 4000 IU	0,049	Suplementasi vitamin D pada kelompok yang kekurangan vitamin D mengurangi risiko preeklamsia dan IUGR
8	(Mirzakhani et al., 2016)	California	Kohort	816 wanita hamil	10-18 minggu	Vitamin D harian 4.400 IU	0.04	wanita yang memiliki kadar vitamin D yang cukup (30 ng/ml) pada awal dan akhir kehamilan menunjukkan insiden preeklamsia yang secara signifikan lebih rendah

PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menyelidiki dampak suplementasi vitamin D dalam mengurangi risiko preeklamsia. Preeklamsia (PE) merupakan salah satu kelainan kehamilan yang paling umum terjadi setelah minggu ke-20 kehamilan dan dapat disertai

dengan keluhan-keluhan berikut seperti hipertensi, proteinuria, dan tanda-tanda kerusakan organ-akhir termasuk gagal ginjal, paru-paru, dan hati. Patofisiologi pasti preeklamsia belum diketahui. Kelainan plasenta, ketidakseimbangan faktor angiogenik, kelainan sistem imun ibu, dan variabel keturunan merupakan beberapa elemen yang dianggap paling signifikan dalam patofisiologi preeklamsia (Peraçoli et al., 2019).

Sumber utama vitamin D adalah paparan sinar matahari dan hanya sedikit makanan yang terkandung vitamin D, seperti minyak hati ikan, ikan berlemak, jamur, kuning telur, dan hati. Vitamin merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Vitamin D3 (cholecalciferol) dan vitamin D2 (ergocalciferol) adalah dua komponen aktif vitamin D pada manusia. Radiasi ultraviolet B matahari (panjang gelombang, 290- 315 nm) menembus kulit dan mengubah 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D3, yang secara spontan diisomerisasi menjadi vitamin D3 (cholecalciferol). Vitamin D dari fotosintesis atau konsumsi makanan dimetabolisme di hati menjadi 25-hidroksivitamin dan dihidroksilasi di tubulus proksimal ginjal oleh enzim 1 α -hidroksilase menjadi bentuk yang aktif secara biologis yaitu 1, 25-dihidroksi-vitamin D. Enzim ini terutama terletak di ginjal tetapi juga diekspresikan secara signifikan di plasenta (Jeong et al., 2017). Vitamin D mengendalikan respons imunologi, metabolisme glukosa, pembelahan dan proliferasi sel, angiogenesis, serta metabolisme kalsium dan fosfor untuk menjaga kesehatan tulang (Palacios et al., 2019). Kebutuhan 1,25-dihydroxyvitamin D mengalami peningkatan di awal kehamilan hingga melahirkan (Møller et al., 2013).

Enam dari delapan studi melaporkan bahwa Suplementasi vitamin D dapat mengurangi risiko preeklamsia. Disisi lain, Dua dari studi di Iran menunjukkan tidak ada pengaruh suplementasi vitamin D dengan preeklamsia secara statistik. Penelitian menyebutkan bahwa frekuensi preeklamsia pada kelompok kasus (menerima suplementasi vitamin D) lebih rendah daripada kelompok kontrol (tanpa suplementasi vitamin D). Akan tetapi perbedaan antara kelompok kasus dan kontrol ini tidak signifikan secara statistik. Subjek dengan preeklamsia pada kelompok kasus didiagnosis sebagai preeklamsia ringan sedangkan, pada kelompok kontrol, hampir setengah dari subjek didiagnosis sebagai preeklamsia berat. Dengan demikian, akan memengaruhi hasil penelitian (Naghshineh & Sheikhalian, 2016a). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists merekomendasikan konsumsi suplemen vitamin D sebanyak 400 IU/hari (10 mcg/hari) untuk wanita hamil (RCOG, 2014). Pada wanita berisiko tinggi (berkulit gelap, paparan sinar matahari berkurang, dan obesitas) merekomendasikan setidaknya 1000 IU/hari (25 mcg/hari). Selain itu, untuk wanita berisiko tinggi preeklamsia, mereka merekomendasikan setidaknya 800 IU/hari (20 mcg/hari) yang dikombinasikan dengan kalsium. Dosis yang disarankan oleh Institute of Medicine (IOM) (IOM, 2011), asupan harian minimum 4000 IU sebelum konsepsi dan pada awal kehamilan untuk mempertahankan kadar 25(OH)D setidaknya >40 ng/mL. Namun, Dosis dan durasi spesifik suplementasi vitamin D bervariasi di seluruh penelitian dari 400 IU/hari hingga 50.000 IU, atau dosis tunggal 120.000 unit, sehingga sulit untuk menetapkan hubungan yang pasti.

Studi yang dilakukan oleh Xiaomang et al, menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D yang lebih tinggi sebesar 4000 IU/hari, dibandingkan dengan dosis menengah 1500 IU/hari dan dosis rendah 400 IU/hari, dapat menurunkan insiden Preeklamsia secara signifikan tanpa menyebabkan hiperkalsemia ($p=0,032$) (Xiaomang & Yanling, 2020). Temuan ini sejalan dengan RCT yang dilakukan oleh Ali et al, yang menunjukkan bahwa insiden Preeklamsia lebih rendah dengan dosis suplementasi yang lebih tinggi sebesar 4000 IU 25(OH)D dibandingkan dengan dosis 400 IU. Pemberian suplemen vitamin D sebanyak 4000 IU setiap hari lebih efisien dalam mempertahankan kadar plasma normal 25(OH) vitamin D (>32 ng/ml) tanpa menimbulkan toksisitas (Ali et al., 2019b).

Mekanisme secara biologis yang mendasari kontribusi defisiensi vitamin D ibu terhadap patofisiologi preeklamsia. Defisiensi vitamin D mengakibatkan invasi trofoblas abnormal

pada perfusi plasenta. Plasenta yang perfusinya buruk menyebabkan disfungsi endotel sehingga berkontribusi terhadap gangguan plasentasi, dan pengembangan preeklampsia (Díaz et al., 2002). Sebagai bentuk bioaktif vitamin D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ memiliki sifat imunomodulatori dan mengatur proses angiogenik dengan meningkatkan sekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular dan ekspresi antioksidan CuZn superoksida dismutase melalui reseptor vitamin D (VDR) (Zhong et al., 2014). Studi in vitro telah menunjukkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dapat mengatur migrasi sel progenitor endotel dan angiogenesis (Brodowski et al., 2014). NF- κ B terlibat dalam transkripsi beberapa sitokin proinflamasi, dan juga memainkan peran penting dalam respons imun sitokin T helper 1 dan T helper 2. Aktivitas NF- κ B dalam limfosit darah tepi dan plasenta jauh lebih tinggi di antara pasien preeklampsia dibandingkan dengan pasien kontrol yang sehat (Vaughan & Walsh, 2012). Telah ditunjukkan bahwa VDR berinteraksi dengan I κ B kinase β untuk memblokir aktivasi NF- κ B dan mengurangi ekspresi faktor proinflamasi. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ditemukan meningkatkan penghambatan VDR terhadap aktivasi NF- κ B yang bergantung pada dosisnya (Chen et al., 2013). Kekurangan vitamin D selama kehamilan dapat berkontribusi terhadap aktivasi NF- κ B yang tidak tepat pada jaringan plasenta. Hal ini mengakibatkan ekspresi berlebihan sitokin proinflamasi dan inflamasi berlebihan sehingga meningkatkan risiko preeklampsia. Dalam studi observasional yang dilakukan pada wanita yang tidak hamil, kekurangan vitamin D berhubungan dengan disfungsi kardiovaskular termasuk hipertensi dan hipertrofi jantung (Nemerovski et al., 2009).

KESIMPULAN

Suplementasi vitamin D mungkin dapat menurunkan risiko preeklampsia. Analisis studi terpilih yang mencakup 2770 pasien mengungkapkan hasil yang beragam, 8 dari 6 studi menunjukkan suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko preeklampsia secara signifikan, sementara ada studi lain yang tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan. Perbedaan dalam hasil mungkin disebabkan oleh variasi dosis vitamin D, waktu suplementasi, kadar vitamin D awal, dan faktor khusus studi lainnya. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis dan waktu optimal pemberian suplemen vitamin D dalam menurunkan preeklampsia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan pada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, semoga hasil penelitian ini membantu perkembangan ilmu pengetahuan

DAFTAR PUSTAKA

- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. (2019). *Obstetrics and Gynecology*, 133(1), e1–e25. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
- Ali, A. M., Alobaid, A., Malhis, T. N., & Khattab, A. F. (2019a). Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 557–563. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2018.02.023>
- Ali, A. M., Alobaid, A., Malhis, T. N., & Khattab, A. F. (2019b). Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 557–563. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2018.02.023>

- Behjat Sasan, S., Zandvakili, F., Soufizadeh, N., & Baybordi, E. (2017). The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*, 2017, 8249264. <https://doi.org/10.1155/2017/8249264>
- Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Powers, R. W., Frank, M. P., Cooperstein, E., & Roberts, J. M. (2007). High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of Nutrition*, 137(2), 447–452. <https://doi.org/10.1093/JN/137.2.447>
- Brodowski, L., Burlakov, J., Myerski, A. C., Von Kaisenberg, C. S., Grundmann, M., Hubel, C. A., & Von Versen-Hoynck, F. (2014). Vitamin D prevents endothelial progenitor cell dysfunction induced by sera from women with preeclampsia or conditioned media from hypoxic placenta. *PloS One*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0098527>
- Chen, Y., Zhang, J., Ge, X., Du, J., Deb, D. K., & Li, Y. C. (2013). Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ b activation by interacting with I κ B kinase β protein. *Journal of Biological Chemistry*, 288(27), 19450–19458. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.467670>
- Dahma, G., Neamtu, R., Nitu, R., Gluhovschi, A., Bratosin, F., Grigoras, M. L., Silaghi, C., Citu, C., Orlu, I. N., Bhattarai, S., Mocanu, A. G., Craina, M., & Bernad, E. (2022). The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients*, 14(15), 3008. <https://doi.org/10.3390/NU14153008>
- Díaz, L., Arranz, C., Avila, E., Halhali, A., Vilchis, F., & Larrea, F. (2002). Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(8), 3876–3882. <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.8.8730>
- Heyden, E. L., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 41–50. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.12.011>
- IOM. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academy Press.
- Jeong, H. Y., Park, K. M., Lee, M. J., Yang, D. H., Kim, S. H., & Lee, S. Y. (2017). Vitamin D and Hypertension. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.5049/EBP.2017.15.1.1>
- Khaing, W., Vallibhakara, S. A. O., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkestian, A. (2017). Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/NU9101141>
- Koster, M. P. H., van Duijn, L., Krul-Poel, Y. H. M., Laven, J. S., Helbing, W. A., Simsek, S., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2018). A compromised maternal vitamin D status is associated with congenital heart defects in offspring. *Early Human Development*, 117, 50–56. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2017.12.011>
- Lepsch, J., Eshriqui, I., Farias, D. R., Vaz, J. S., Cunha Figueiredo, A. C., Adegboye, A. R. A., Brito, A., Mokhtar, R., Allen, L. H., Holick, M. F., & Kac, G. (2017). Association between early pregnancy vitamin D status and changes in serum lipid profiles throughout pregnancy. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 70, 85–97. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2017.02.004>
- Mirzakhani, H., Litonjua, A. A., McElrath, T. F., O'Connor, G., Lee-Parritz, A., Iverson, R., MacOnes, G., Strunk, R. C., Bacharier, L. B., Zeiger, R., Hollis, B. W., Handy, D. E., Sharma, A., Laranjo, N., Carey, V., Qiu, W., Santolini, M., Liu, S., Chhabra, D., ... Weiss, S. T. (2016). Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(12), 4702. <https://doi.org/10.1172/JCI89031>

- Møller, U. K., Streym, S., Mosekilde, L., Heickendorff, L., Flyvbjerg, A., Frystyk, J., Jensen, L. T., & Rejnmark, L. (2013). Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(4), 1307–1320. <https://doi.org/10.1007/S00198-012-2062-2>
- Naghshineh, E., & Sheikhaliyan, S. (2016a). Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Advanced Biomedical Research*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.175239>
- Naghshineh, E., & Sheikhaliyan, S. (2016b). Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Advanced Biomedical Research*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.175239>
- Nemerovski, C. W., Dorsch, M. P., Simpson, R. U., Bone, H. G., Aaronson, K. D., & Bleske, B. E. (2009). Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*, 29(6), 691–708. <https://doi.org/10.1592/PHCO.29.6.691>
- Palacios, C., Kostiuk, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2019). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(7), CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.PUB4>
- Peraçoli, J. C., Borges, V. T. M., Ramos, J. G. L., de Carvalho Cavalli, R., de Almeida Martins Costa, S. H., de Oliveira, L. G., de Souza, F. L. P., Korkes, H. A., Brum, I. R., do Nascimento, M. L. C., Junior, M. D. C., Sass, N., Diniz, A. L. D., da Cunha Filho, E. V., & de Campos Prado, C. A. (2019). Pre-eclampsia/Eclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 41(5), 318–332. <https://doi.org/10.1055/S-0039-1687859>
- Pilz, S., Zittermann, A., Obeid, R., Hahn, A., Pludowski, P., Trummer, C., Lerchbaum, E., Pérez-López, F. R., Karras, S. N., & März, W. (2018). The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/IJERPH15102241>
- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., McAuliffe, F., da Silva Costa, F., von Dadelszen, P., McIntyre, H. D., Kihara, A. B., Di Renzo, G. C., Romero, R., D'Alton, M., Berghella, V., Nicolaides, K. H., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia (PE): A Pragmatic Guide for First Trimester Screening and Prevention. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145(Suppl 1), 1. <https://doi.org/10.1002/IJGO.12802>
- Qian, L., Wang, H., Wu, F., Li, M., Chen, W., & Lv, L. (2015). Vitamin D3 alters Toll-like receptor 4 signaling in monocytes of pregnant women at risk for preeclampsia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 18041. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4694299/>
- RCOG. (2014). *Vitamin D in Pregnancy* (Vol. 43). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Rolnik, D. L., Nicolaides, K. H., & Poon, L. C. (2022). Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), S1108–S1119. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2020.08.045/ATTACHMENT/20B4BA05-DEFE-4FDD-8C9C-5A473DBA254E/MMC1.PPTX>
- Rostami, M., Tehrani, F. R., Simbar, M., Yarandi, R. B., Minooee, S., Hollis, B. W., & Hosseinpanah, F. (2018). Effectiveness of Prenatal Vitamin D Deficiency Screening and Treatment Program: A Stratified Randomized Field Trial. *The Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism*, 103(8), 2936–2948. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-00109>
- Schulz, E. V., Cruze, L., Wei, W., Gehris, J., & Wagner, C. L. (2017). Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 273–279. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.02.003>
- Serrano-Díaz, N. C., Gamboa-Delgado, E. M., Domínguez-Urrego, C. L., Vesga-Varela, A. L., Serrano-Gómez, S. E., & Quintero-Lesmes, D. C. (2018). Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica : Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 38 Suppl 1, 43–53. <https://doi.org/10.7705/BIOMEDICA.V38I0.3683>
- Shi, D. D., Wang, Y., Guo, J. J., Zhou, L., & Wang, N. (2017). Vitamin D Enhances Efficacy of Oral Nifedipine in Treating Preeclampsia with Severe Features: A Double Blinded, Placebo-Controlled and Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Pharmacology*, 8(NOV). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00865>
- Sparling, T. M., Nesbitt, R. C., Henschke, N., & Gabrysch, S. (2017). Nutrients and perinatal depression: a systematic review. *Journal of Nutritional Science*, 6. <https://doi.org/10.1017/JNS.2017.58>
- Tranquilli, A. L., Dekker, G., Magee, L., Roberts, J., Sibai, B. M., Steyn, W., Zeeman, G. G., & Brown, M. A. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension*, 4(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/J.PREGHY.2014.02.001>
- Vaughan, J. E., & Walsh, S. W. (2012). Activation of NF-κB in placentas of women with preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 31(2), 243–251. <https://doi.org/10.3109/10641955.2011.642436>
- Xiaomang, J., & Yanling, W. (2020). Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on high risk factors - a randomized controlled trial. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(4), 480–484. <https://doi.org/10.1515/JPM-2020-0318>
- Xiaomang, J., & Yanling, W. (2021). Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on high risk factors - A randomized controlled trial. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(4), 480–484. <https://doi.org/10.1515/JPM-2020-0318/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Zhang, H., Wang, S., Tuo, L., Zhai, Q., Cui, J., Chen, D., & Xu, D. (2022). Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes. *Nutrients*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/NU14204230>
- Zhao, X., Fang, R., Yu, R., Chen, D., Zhao, J., & Xiao, J. (2017). Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients* 2017, Vol. 9, Page 138, 9(2), 138. <https://doi.org/10.3390/NU9020138>
- Zhong, W., Gu, B., Gu, Y., Groome, L. J., Sun, J., & Wang, Y. (2014). Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 140, 56–62. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2013.11.017>