



Peran Vitamin D dalam Pencegahan Preeklampsia pada Ibu Hamil: Article Review

Ritha Mariati Sembiring¹, Edward Gabriel Hutagalung^{2*}, Nova Roulina Hutagalung³, William Soffyan⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas HKBP Nomensen, Indonesia

*Penulis Korespondensi: edwardgabriel.hutagalung@student.uhn.ac.id

Abstract. Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that contributes substantially to maternal and perinatal morbidity and mortality. Vitamin D may influence placentation, immune regulation, endothelial function, angiogenesis, and the renin-angiotensin system; therefore, low vitamin D status has been associated with preeclampsia risk. This structured literature review covered publications from the last 10 years (2016–11 August 2026), prioritizing randomized controlled trials, systematic reviews/meta-analyses, umbrella reviews, and relevant clinical or public-health guidance. Several recent meta-analyses reported lower preeclampsia incidence with vitamin D supplementation, with effect estimates around RR 0.55–0.62 or OR 0.50–0.58. Nevertheless, the evidence is not fully consistent. The 2024 Cochrane update judged the evidence for vitamin D alone on preeclampsia to be very uncertain after studies with trustworthiness concerns were excluded. Heterogeneity in baseline 25-hydroxyvitamin D status, dose, timing, comparators, maternal risk profiles, and study quality remains substantial. Vitamin D has biological plausibility and a possible adjunctive preventive role, particularly among women with deficiency, but current evidence is insufficient to support universal vitamin D supplementation specifically for preeclampsia prevention. Well-powered multicenter trials with standardized baseline assessment, dosing regimens, safety monitoring, and adjudicated preeclampsia phenotypes are required.

Keywords: 25-Hydroxyvitamin D; Preeclampsia; Pregnancy; Supplementation; Vitamin D.

Abstrak. Preeklampsia merupakan gangguan hipertensi kehamilan yang berkontribusi besar terhadap morbiditas dan mortalitas maternal-perinatal. Vitamin D diperkirakan berperan dalam implantasi plasenta, modulasi imun, fungsi endotel, angiogenesis, dan regulasi sistem renin-angiotensin, sehingga kekurangannya dikaitkan dengan risiko preeklampsia. Artikel ini menggunakan tinjauan literatur terstruktur terhadap publikasi 10 tahun terakhir (2016–2026), dengan prioritas pada uji acak terkontrol, tinjauan sistematis/meta-analisis, umbrella review, serta pedoman klinis dan kesehatan masyarakat yang relevan. Sejumlah meta-analisis terbaru melaporkan penurunan kejadian preeklampsia pada suplementasi vitamin D, dengan estimasi efek sekitar RR 0,55–0,62 atau OR 0,50–0,58. Namun, hasil tersebut tidak sepenuhnya konsisten. Pembaruan Cochrane 2024 menilai bukti untuk vitamin D tunggal terhadap preeklampsia masih sangat tidak pasti setelah studi yang diragukan keandalannya dikeluarkan. Heterogenitas kadar 25-hidroksivitamin D awal, dosis, waktu pemberian, komparasi, status risiko, serta kualitas studi menjadi sumber ketidakpastian utama. Vitamin D memiliki plausibilitas biologis dan sinyal manfaat sebagai intervensi tambahan, terutama pada ibu dengan defisiensi, tetapi bukti saat ini belum memadai untuk menetapkan suplementasi vitamin D sebagai strategi pencegahan preeklampsia universal. Penelitian multisenter berkualitas tinggi dengan stratifikasi status vitamin D awal, regimen terstandar, dan luaran preeklampsia yang teradjudikasi masih diperlukan.

Kata kunci: 25-Hidroksivitamin D; Kehamilan; Preeklampsia; Suplementasi; Vitamin D.

1. LATAR BELAKANG

Preeklampsia merupakan sindrom multisistem yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu dan ditandai oleh hipertensi baru yang disertai proteinuria dan/atau bukti disfungsi organ maternal maupun uteroplacenta. Patogenesisnya kompleks, melibatkan gangguan invasi trofoblas dan remodeling arteri spiralis, disfungsi endotel, ketidakseimbangan angiogenik, stres oksidatif, inflamasi, serta faktor imun dan metabolik. Karena persalinan tetap menjadi terapi definitif, upaya pencegahan dan identifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi memiliki nilai klinis yang penting (Dimitriadis et al., 2023).

Vitamin D tidak hanya berfungsi dalam homeostasis kalsium dan tulang. Reseptor vitamin D dan enzim metabolisme vitamin D ditemukan pada jaringan reproduksi dan plasenta, sehingga vitamin ini diduga memengaruhi diferensiasi trofoblas, toleransi imun maternal-fetal, ekspresi sitokin, angiogenesis, fungsi endotel, dan aktivitas sistem renin-angiotensin. Secara biologis, jalur-jalur tersebut beririsan dengan mekanisme yang terlibat dalam preeklampsia. Karena itu, kadar 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] yang rendah telah lama diteliti sebagai penanda risiko maupun target intervensi potensial (Purswani et al., 2017; Dimitriadis et al., 2023).

Konteks Indonesia memperkuat relevansi topik ini. Meta-analisis pada ibu hamil di Indonesia melaporkan prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi, meskipun estimasinya sangat heterogen antarstudi. Octavius et al. (2023) melaporkan prevalensi defisiensi 25(OH)D <50 nmol/L sekitar 63% dan hipovitaminosis D sekitar 78%. Temuan tersebut menunjukkan bahwa masalah status vitamin D pada kehamilan tidak dapat diabaikan, tetapi prevalensi yang tinggi tidak serta-merta membuktikan bahwa suplementasi akan mencegah preeklampsia secara kausal.

Dalam lima tahun terakhir (2022–2026), literatur berkembang cepat namun menghasilkan kesimpulan yang belum seragam. Meta-analisis dan umbrella review melaporkan penurunan risiko preeklampsia pada kelompok suplementasi vitamin D (AlSubai et al., 2023; Moghib et al., 2024; Kokkinari et al., 2025; Kartasurya et al., 2025; Lin et al., 2026). Sebaliknya, pembaruan Cochrane 2024 yang menerapkan pemeriksaan keandalan studi secara lebih ketat menyimpulkan bahwa efek vitamin D tunggal terhadap preeklampsia masih sangat tidak pasti (Palacios et al., 2024). WHO juga belum merekomendasikan suplementasi vitamin D oral secara rutin untuk semua ibu hamil semata-mata guna memperbaiki luaran maternal dan perinatal (*World Health Organization*, 2023).

Gap penelitian lima tahun terakhir terletak pada setidaknya empat aspek. Pertama, terdapat ketidaksesuaian antara besarnya efek pada sejumlah meta-analisis dan rendahnya kepastian bukti ketika studi bermasalah dikeluarkan. Kedua, definisi defisiensi, kadar 25(OH)D awal, dosis dan frekuensi suplementasi, usia gestasi saat intervensi dimulai, serta penggunaan kalsium atau mikronutrien lain sangat bervariasi. Ketiga, sebagian meta-analisis menggabungkan studi dengan risiko bias dan potensi tumpang tindih data; bahkan umbrella review 2024 menilai mutu metodologis meta-analisis yang tersedia secara umum rendah atau sangat rendah (Chien et al., 2024). Keempat, penelitian Indonesia masih terbatas untuk luaran klinis preeklampsia yang teradjudikasi dan berdaya uji memadai; uji lokal lebih banyak

menunjukkan perubahan kadar vitamin D atau tekanan darah daripada efek langsung terhadap insiden preeklampsia (Sunarno et al., 2023).

Berdasarkan kesenjangan tersebut, artikel ini bertujuan menganalisis peran vitamin D dalam pencegahan preeklampsia pada ibu hamil dengan menilai plausibilitas biologis, konsistensi bukti observasional dan intervensi, pengaruh dosis serta waktu pemberian, kualitas bukti, dan implikasinya bagi praktik klinis dan penelitian di Indonesia.

2. KAJIAN TEORITIS

Preeklampsia sebagai Gangguan Plasenta dan Endotel

Konsep modern memandang preeklampsia sebagai spektrum penyakit yang timbul dari interaksi faktor maternal, plasenta, dan janin. Pada sebagian kasus, gangguan plasentasi awal menyebabkan perfusi uteroplasenta yang tidak adekuat dan pelepasan mediator antiangiogenik serta proinflamasi ke sirkulasi maternal. Dampak sistemiknya berupa disfungsi endotel, hipertensi, gangguan ginjal dan hati, trombositopenia, gangguan neurologis, serta hambatan pertumbuhan janin. Heterogenitas fenotipe, misalnya preeklampsia onset dini dan onset lanjut, menjelaskan mengapa satu intervensi nutrisi tidak selalu menghasilkan efek yang seragam pada seluruh populasi (Dimitriadis et al., 2023).

Pencegahan preeklampsia idealnya diarahkan pada faktor yang dapat dimodifikasi sebelum kerusakan vaskular dan plasental menjadi menetap. Karena proses plasentasi berlangsung terutama pada trimester pertama dan awal trimester kedua, waktu paparan vitamin D menjadi variabel penting. Efek suplementasi yang dimulai terlambat dapat berbeda dari koreksi defisiensi sebelum atau pada awal kehamilan.

Vitamin D dan Status 25-Hidroksivitamin D pada Kehamilan

Vitamin D diperoleh dari sintesis kulit setelah paparan ultraviolet B dan dari asupan makanan atau suplemen. Vitamin D yang kemudian mengalami hidroksilasi menjadi 25(OH)D, bentuk sirkulasi utama yang umum digunakan untuk menilai status vitamin D, dan selanjutnya menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksivitamin D. Pada kehamilan terjadi perubahan metabolisme vitamin D, termasuk peningkatan produksi bentuk aktif untuk mendukung adaptasi maternal dan kebutuhan janin.

Interpretasi kadar 25(OH)D pada kehamilan perlu dilakukan dengan hati-hati karena ambang defisiensi tidak sepenuhnya seragam antarorganisasi dan penelitian. Variasi definisi ini memengaruhi estimasi prevalensi dan respons terhadap suplementasi. Oleh sebab itu, analisis peran vitamin D terhadap preeklampsia sebaiknya tidak hanya membandingkan 'suplementasi' dan 'tanpa suplementasi', tetapi juga mempertimbangkan status awal, target

konsentrasi, kepatuhan, paparan matahari, indeks massa tubuh, diet, etnisitas, musim, dan faktor komorbid.

Mekanisme Potensial Vitamin D dalam Pencegahan Preeklampsia

Mekanisme potensial vitamin D dalam pencegahan preeklampsia memiliki dua tugas: pertama, vitamin D memiliki efek imunomodulator yang dapat mendukung toleransi maternal terhadap jaringan fetal. Aktivasi reseptor vitamin D dapat memengaruhi keseimbangan sel T regulator, respons inflamasi, dan ekspresi sitokin. Dalam preeklampsia, inflamasi sistemik berlebihan dan gangguan toleransi imun merupakan bagian dari patofisiologi; karena itu, status vitamin D yang memadai secara teoretis dapat mempertahankan lingkungan imunologis yang lebih kondusif bagi plasentasi. Kedua, vitamin D diduga berperan pada fungsi endotel dan regulasi tekanan darah. Aktivitas vitamin D dapat berinteraksi dengan sistem renin-angiotensin, produksi nitric oxide, stres oksidatif, dan fungsi vaskular. Jalur tersebut relevan karena disfungsi endotel adalah manifestasi sentral dari preeklampsia. Kemudian vitamin D dapat memengaruhi invasi trofoblas dan angiogenesis, dua proses yang menentukan remodeling arteri spiralis dan perfusi plasenta. Walaupun hubungan biologis ini konsisten secara mekanistik, plausibilitas biologis tidak identik dengan bukti kausal klinis; manfaat terhadap biomarker tidak selalu berujung pada penurunan kejadian preeklampsia.

Konsep Pencegahan: Koreksi Defisiensi versus Suplementasi Universal

Secara konseptual, perlu dibedakan antara (1) pemenuhan kebutuhan nutrisi dan koreksi defisiensi vitamin D untuk kesehatan ibu dan janin dan (2) penggunaan vitamin D sebagai intervensi spesifik untuk mencegah preeklampsia. Dua tujuan tersebut tidak selalu memiliki dasar bukti yang sama. Seorang ibu hamil dengan defisiensi vitamin D dapat memiliki indikasi klinis untuk koreksi berdasarkan penilaian tenaga kesehatan, tetapi hal tersebut tidak berarti bahwa suplementasi vitamin D pada semua ibu hamil terbukti mencegah preeklampsia.

WHO menyatakan bahwa suplementasi vitamin D oral tidak direkomendasikan secara rutin untuk semua ibu hamil semata-mata untuk memperbaiki luaran maternal dan perinatal karena bukti masih terbatas (*World Health Organization*, 2023). Dengan demikian, kerangka pencegahan yang lebih tepat saat ini adalah pendekatan individual berdasarkan status nutrisi dan faktor risiko, sambil mempertahankan strategi pencegahan preeklampsia yang telah memiliki dasar bukti lebih mapan sesuai pedoman klinis yang berlaku.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain literature review terstruktur dengan rentang publikasi 10 tahun terakhir, yaitu 2016 hingga 2026. Fokus tinjauan adalah hubungan status vitamin D dan suplementasi vitamin D dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil. Sumber bukti diprioritaskan dari artikel jurnal bereputasi dan dokumen organisasi kesehatan yang relevan. Kerangka PICO digunakan untuk menjaga konsistensi seleksi: Population adalah ibu hamil; Intervention/Exposure adalah suplementasi vitamin D atau status 25(OH)D; Comparator adalah placebo/perawatan standar, dosis lebih rendah, atau status vitamin D yang lebih memadai; Outcome utama adalah kejadian preeklampsia, sedangkan luaran sekunder meliputi tekanan darah, hipertensi gestasional, dan luaran maternal-perinatal yang relevan.

Kriteria inklusi meliputi uji acak terkontrol, studi kohort atau kasus-kontrol yang informatif, tinjauan sistematis/meta-analisis, umbrella review, serta pedoman yang diterbitkan pada periode penelitian. Studi hewan, studi non-kehamilan, artikel tanpa luaran terkait preeklampsia, duplikasi publikasi, dan publikasi yang tidak menyediakan informasi metodologis memadai dikeluarkan. Dalam sintesis, bukti tingkat tinggi terutama RCT, meta-analisis RCT, Cochrane review, dan umbrella review diberi bobot lebih besar daripada asosiasi observasional.

Penilaian kualitas dilakukan secara kritis berdasarkan desain, risiko bias, ukuran sampel, konsistensi hasil, heterogenitas, keterbandingan regimen, status vitamin D awal, serta kemungkinan tumpang tindih studi pada meta-analisis. Hasil tidak digabungkan kembali secara kuantitatif karena heterogenitas intervensi dan karena tujuan artikel adalah sintesis analitis. Pelaporan temuan menekankan arah dan besaran efek, kepastian bukti, dan kesesuaian klinis, bukan hanya signifikansi statistik.

Tabel 1. Kerangka Penelusuran dan Seleksi Literatur.

Komponen	Kriteria
Periode publikasi	1 Januari 2016–Agustus 2026
Populasi	Ibu hamil
Paparan/intervensi	Status 25(OH)D dan/atau suplementasi vitamin D
Pembanding	Placebo/perawatan standar, dosis lebih rendah, atau status vitamin D lebih tinggi/memadai
Luaran utama	Kejadian preeklampsia
Jenis studi	RCT, observasional terpilih, systematic review/meta-analysis, umbrella review, pedoman
Prioritas kualitas	Cochrane/RCT/meta-analisis RCT; penilaian risiko bias, heterogenitas, konsistensi, dan applicability

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Bukti Utama 2016–2026

Literatur satu dekade terakhir menunjukkan dua pola yang berjalan paralel, yaitu adanya sinyal konsisten bahwa kadar vitamin D rendah berkaitan dengan risiko preeklampsia dan bahwa suplementasi dapat menurunkan kejadian pada sebagian analisis, tetapi kepastian kausal dan generalisasi regimen masih belum memadai. Tabel 2 merangkum studi kunci yang menjelaskan kedua sisi bukti tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Bukti Kunci tentang Vitamin D dan Preeklampsia.

Studi	Desain/Populasi	Temuan terkait preeklampsia	Interpretasi kritis
Mirzakhani et al. (2016)	RCT; 4.400 vs 400 IU/hari, mulai 10–18 minggu	Tidak ada penurunan signifikan pada analisis intention-to-treat (RR sekitar 0,97).	Menunjukkan suplementasi tidak otomatis efektif; status 25(OH)D yang lebih tinggi tetap berkaitan dengan risiko lebih rendah.
Fogacci et al. (2020)	Meta-analisis 27 RCT; 4.777 peserta	OR 0,37 (95% CI 0,26–0,52).	Sinyal manfaat kuat, tetapi regimen dan kualitas studi beragam.
Irwindi et al. (2022)	Systematic review/meta-analysis dosis tinggi vs rendah	Dosis ≤ 2.000 IU/hari dinilai dapat mencukupi untuk penurunan risiko; tidak ada keunggulan jelas dosis > 2.000 IU/hari untuk preeklampsia.	Mendukung pentingnya dose-response yang tidak linear dan menghindari asumsi “lebih tinggi lebih baik”.
AlSubai et al. (2023)	Systematic review/meta-analysis	Suplementasi dikaitkan dengan penurunan risiko, OR sekitar 0,50.	Mendukung efek protektif, tetapi heterogenitas studi primer tetap relevan.
Octavius et al. (2023)	Meta-analisis prevalensi ibu hamil Indonesia	Defisiensi < 50 nmol/L sekitar 63%; hipovitaminosis D sekitar 78%.	Menunjukkan beban defisiensi tinggi di Indonesia; bukan bukti kausal pencegahan preeklampsia.
Sunarno et al. (2023)	RCT Indonesia; 1.000 IU/hari dan/atau paparan matahari	Perbaikan status vitamin D; tekanan sistolik menurun pada kelompok suplementasi, tetapi bukan uji berdaya untuk insiden preeklampsia.	Memberi data lokal biologis/klinis awal, namun gap luaran preeklampsia masih besar.
Chien et al. (2024)	Umbrella review; 16 SR/meta-analisis	Kadar vitamin D lebih tinggi dan beberapa regimen suplementasi terkait risiko preeklampsia lebih rendah.	Seluruh meta-analisis yang dinilai memiliki mutu metodologis sangat rendah/“critically low” menurut AMSTAR 2.
Kabuyanga et al. (2024)	RCT primigravida; 60.000 IU/bulan	RR 0,36 (95% CI 0,19–0,69).	Efek besar, tetapi dosis, setting, dan karakteristik populasi membatasi generalisasi.
Moghib et al. (2024)	Meta-analisis 33 RCT; 10.613 peserta	RR 0,55 (95% CI 0,43–0,71).	Sinyal manfaat konsisten, tetapi risiko bias studi primer bervariasi.

Studi	Desain/Populasi	Temuan terkait preeklampsia	Interpretasi kritis
Palacios et al. (Cochrane, 2024)	Cochrane review terbaru; pemeriksaan trustworthiness	Efek vitamin D tunggal terhadap preeklampsia dinilai sangat tidak pasti.	Menjadi koreksi penting terhadap meta-analisis yang memasukkan studi bermasalah atau tidak dapat dipercaya.
Kokkinari et al. (2025)	Review RCT + meta-analisis	RR 0,61 (95% CI 0,50–0,75), dengan sinyal manfaat lebih kuat pada defisiensi awal.	Mendukung pendekatan berbasis status awal, tetapi belum menentukan regimen universal.
Ushida et al. (2025)	Review pencegahan preeklampsia dengan suplemen	Bukti vitamin D dinilai inkonsisten; RCT besar masih dibutuhkan.	Sejalan dengan kehati-hatian klinis.
Kartasurya et al. (2025)	SR/meta-analysis; 24 studi, 52.372 peserta	Pada RCT: OR 0,58 (95% CI 0,43–0,78); pada kohort asosiasi defisiensi tidak signifikan dan heterogen.	Perbedaan hasil RCT vs observasional menegaskan pengaruh desain dan confounding.
Lin et al. (2026)	Quantitative umbrella meta-analysis; 35 studi/188.370 peserta	RR 0,62 (95% CI 0,56–0,69).	Memperkuat sinyal manfaat agregat, namun overlap meta-analisis dan heterogenitas bukti primer tetap perlu dipertimbangkan.

Keterangan: CI = confidence interval; IU = international unit; OR = odds ratio; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio; SR = systematic review.

Hubungan Status Vitamin D dengan Risiko Preeklampsia

Banyak studi observasional menemukan kadar 25(OH)D lebih rendah pada ibu yang mengalami preeklampsia dibandingkan kehamilan tanpa preeklampsia. Temuan tersebut biologisnya masuk akal, tetapi rentan terhadap *reverse causality* dan *confounding*. Obesitas, pola makan, aktivitas luar ruang, status sosial ekonomi, musim, warna kulit, inflamasi, fungsi ginjal, dan komorbid dapat memengaruhi kadar vitamin D sekaligus risiko hipertensi kehamilan. Karena itu, asosiasi kadar rendah tidak dapat langsung diterjemahkan menjadi hubungan sebab-akibat.

Mirzakhani et al. (2016) memberi ilustrasi penting. Dalam uji suplementasi, kelompok dosis lebih tinggi tidak menunjukkan penurunan preeklampsia yang signifikan berdasarkan assignment intervensi, tetapi kadar vitamin D yang lebih tinggi pada awal dan akhir kehamilan berasosiasi dengan risiko yang lebih rendah. Hal ini dapat berarti bahwa status biologis vitamin D lebih informatif daripada sekadar dosis yang diresepkan, atau bahwa kadar 25(OH)D berperan sebagai penanda dari faktor kesehatan lain. Kedua kemungkinan tersebut harus dibedakan dalam desain penelitian masa depan.

Di Indonesia, prevalensi defisiensi yang tinggi meningkatkan kemungkinan bahwa efek suplementasi berbeda dari populasi yang status vitaminnya sudah memadai. Namun heterogenitas prevalensi yang sangat tinggi pada meta-analisis Indonesia menunjukkan variasi

antarwilayah dan metode pengukuran (Octavius et al., 2023). Dengan demikian, skrining atau pemetaan status vitamin D pada kelompok berisiko dapat lebih informatif untuk penelitian daripada mengasumsikan seluruh ibu hamil memiliki kondisi awal yang sama.

Efek Suplementasi: Sinyal Manfaat yang Konsisten tetapi Belum Definitif

Meta-analisis RCT pada 2020 melaporkan penurunan bermakna kejadian preeklampsia dengan suplementasi vitamin D (Fogacci et al., 2020). Sinyal tersebut kembali terlihat dalam analisis 2023–2026. Moghib et al. (2024) menggabungkan 33 RCT dengan 10.613 peserta dan menemukan RR 0,55; Kokkinari et al. (2025) memperoleh RR 0,61; Kartasurya et al. (2025) memperoleh OR 0,58 pada RCT; sedangkan umbrella meta-analysis Lin et al. (2026) melaporkan RR 0,62. Secara statistik, arah efek agregat tampak cukup konsisten menuju penurunan risiko. Namun, konsistensi arah efek tidak identik dengan kepastian bukti tinggi. Beberapa meta-analisis dapat memasukkan studi primer yang sama sehingga jumlah peserta agregat tidak boleh diperlakukan seolah-olah seluruhnya independen. Selain itu, perbedaan dosis, frekuensi, durasi, komparator, asupan kalsium, status awal, kepatuhan, dan definisi preeklampsia dapat menghasilkan effect estimate yang tampak presisi tetapi secara klinis heterogen. Chien et al. (2024) menekankan masalah mutu metodologis pada meta-analisis yang tersedia.

Pembaruan Cochrane 2024 menjadi bukti yang paling penting untuk menyeimbangkan interpretasi. Setelah penilaian keandalan dan pengeluaran sejumlah studi yang menimbulkan kekhawatiran, bukti mengenai vitamin D tunggal untuk mencegah preeklampsia dinilai sangat tidak pasti (Palacios et al., 2024). Artinya, hasil positif dari meta-analisis lain harus ditafsirkan sebagai sinyal manfaat yang menjanjikan, bukan sebagai kepastian bahwa suplementasi rutin universal telah terbukti efektif.

Dosis, Waktu Pemberian, dan Status Vitamin D Awal

Regimen vitamin D pada penelitian kehamilan sangat beragam, mulai dari dosis harian rendah hingga dosis bolus berkala. Uji Kabuyanga et al. (2024) menggunakan kolekalsiferol 60.000 IU per bulan dan menemukan penurunan insiden preeklampsia yang besar pada primigravida. Temuan tersebut menarik, tetapi tidak dapat langsung diekstrapolasikan sebagai regimen standar karena keamanan, populasi awal, asupan dasar, dan sistem pelayanan berbeda antarnegara.

Meta-analisis Irwinda et al. (2022) tidak menunjukkan bahwa dosis lebih dari 2.000 IU/hari secara konsisten lebih unggul daripada dosis lebih rendah untuk pencegahan preeklampsia. Ini mendukung hipotesis bahwa manfaat terbesar mungkin berasal dari koreksi defisiensi menuju kecukupan, bukan dari peningkatan dosis tanpa batas. Kokkinari et al. (2025)

juga melaporkan sinyal manfaat yang lebih nyata pada kelompok dengan kadar awal rendah. Oleh karena itu, baseline 25(OH)D merupakan effect modifier yang penting.

Waktu pemberian juga relevan. Jika mekanisme utama melibatkan implantasi dan remodeling arteri spiralis, koreksi status vitamin D sebelum konsepsi atau pada trimester pertama secara biologis lebih masuk akal daripada intervensi yang dimulai setelah gangguan plasentasi berkembang. Akan tetapi, bukti langsung untuk menentukan waktu optimal masih terbatas. Penelitian mendatang perlu membandingkan regimen berdasarkan trimester dan status awal, bukan hanya total dosis kumulatif.

Relevansi bagi Praktik Klinis dan Kesehatan Masyarakat

Berdasarkan sintesis bukti, vitamin D sebaiknya dipandang sebagai faktor nutrisi yang relevan dan calon intervensi tambahan, bukan pengganti pencegahan preeklampsia yang telah teruji. Pemenuhan kebutuhan vitamin D dan tata laksana defisiensi tetap penting untuk kesehatan ibu dan janin, tetapi keputusan suplementasi dosis terapeutik harus mempertimbangkan kadar awal, diet, paparan matahari, komorbid, obat, risiko hiperkalsemia, dan pedoman setempat.

WHO pada pembaruan 2023 belum merekomendasikan suplementasi vitamin D oral secara rutin bagi semua ibu hamil untuk memperbaiki luaran maternal dan perinatal. Posisi ini konsisten dengan temuan Cochrane 2024 bahwa kepastian bukti untuk preeklampsia masih sangat rendah. Dengan demikian, penggunaan vitamin D khusus sebagai profilaksis preeklampsia universal belum dapat disarankan berdasarkan bukti saat ini (*World Health Organization*, 2023; Palacios et al., 2024).

Untuk Indonesia, tingginya defisiensi vitamin D memberi alasan kuat untuk penelitian yang lebih kontekstual. Uji Sunarno et al. (2023) menunjukkan bahwa suplementasi 1.000 IU/hari dapat memperbaiki status vitamin D dan memengaruhi tekanan sistolik, tetapi ukuran sampelnya tidak dirancang untuk memastikan penurunan preeklampsia. Prioritas penelitian nasional adalah RCT multisenter yang menilai perempuan dengan defisiensi terkonfirmasi dan/atau risiko tinggi, menggunakan definisi preeklampsia terstandar serta pemantauan keamanan.

Gap Penelitian dan Agenda Riset

Penelitian selanjutnya perlu memperhatikan beberapa aspek penting untuk meningkatkan kualitas bukti terkait hubungan suplementasi vitamin D dan preeklampsia. Standarisasi definisi defisiensi atau insufisiensi 25(OH)D serta pelaporan kadar vitamin D pada awal, pertengahan, dan akhir kehamilan diperlukan agar hasil penelitian dapat dibandingkan secara lebih konsisten. Selain itu, diperlukan uji coba terkontrol secara acak (randomized controlled trial/RCT) multisenter dengan ukuran sampel yang memadai, dengan preeklampsia sebagai luaran utama, bukan hanya biomarker atau perubahan tekanan darah. Penelitian juga perlu mempertimbangkan stratifikasi berdasarkan risiko preeklampsia, status vitamin D awal, indeks massa tubuh, asupan kalsium, etnisitas, dan paparan sinar matahari.

Perbandingan berbagai regimen dosis, baik harian maupun intermiten, serta penentuan waktu pemberian mulai dari sebelum konsepsi, trimester pertama, hingga trimester kedua juga perlu dikaji lebih lanjut. Selain itu, diperlukan adjudikasi terhadap fenotipe preeklampsia onset dini dan onset lanjut serta evaluasi luaran maternal-perinatal yang memiliki relevansi klinis. Pemantauan aspek keselamatan, termasuk kadar kalsium serum atau urin bila diperlukan, kepatuhan konsumsi, dan interaksi dengan mikronutrien lain juga harus menjadi perhatian. Upaya pengurangan duplikasi penelitian dan peningkatan trustworthiness studi primer perlu dilakukan sebelum pelaksanaan meta-analisis baru agar estimasi efek yang diperoleh tidak dipengaruhi oleh bukti yang kurang andal.

Keterbatasan Tinjauan

Tinjauan ini merupakan literature review terstruktur dan bukan meta-analisis baru, sehingga tidak menghitung *pooled effect* tersendiri. Estimasi efek dikutip dari publikasi sumber dan dapat dipengaruhi oleh overlap studi primer. Selain itu, heterogenitas definisi 25(OH)D, dosis vitamin D, komparator, karakteristik peserta, dan kriteria diagnosis preeklampsia membatasi perbandingan langsung antarstudi.

Keterbatasan lain adalah bahwa publikasi terbaru tidak selalu berarti bukti dengan kualitas tertinggi. Dalam topik ini, perbedaan antara meta-analisis positif dan *Cochrane review* yang lebih konservatif menegaskan pentingnya menilai *trustworthiness*, bukan hanya tahun publikasi atau ukuran sampel agregat. Karena itu, kesimpulan artikel ini sengaja menggunakan bahasa probabilistik dan tidak mengubah asosiasi menjadi rekomendasi klinis universal.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Vitamin D memiliki dasar biologis yang relevan terhadap patogenesis preeklampsia melalui jalur imunologis, plasentasi, angiogenesis, fungsi endotel, stres oksidatif, dan regulasi tekanan darah. Sejumlah meta-analisis 2020–2026 menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D berasosiasi dengan penurunan kejadian preeklampsia, umumnya dengan estimasi efek relatif sekitar 38–50% lebih rendah dibandingkan kelompok pembanding pada analisis agregat tertentu. Namun, besarnya manfaat tersebut harus ditafsirkan secara hati-hati karena heterogenitas dan risiko bias studi primer.

Bukti paling konservatif saat ini belum mendukung kesimpulan bahwa suplementasi vitamin D secara rutin untuk seluruh ibu hamil merupakan strategi pencegahan preeklampsia yang sudah mapan. Pembaruan Cochrane 2024 menyatakan efek vitamin D tunggal terhadap preeklampsia sangat tidak pasti, sedangkan WHO belum merekomendasikan suplementasi universal untuk meningkatkan luaran kehamilan. Dengan demikian, peran vitamin D paling tepat diposisikan sebagai faktor nutrisi penting dan intervensi tambahan potensial terutama pada defisiensi yang masih memerlukan konfirmasi kausal berkualitas tinggi.

DAFTAR REFERENSI

- 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>
- Chien, M.-C., Huang, C.-Y., Wang, J.-H., Shih, C.-L., & Wu, P. (2024). Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrition & Diabetes*, 14, Article 35. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00296-0>
- Dimitriadis, E., Rolnik, D. L., Zhou, W., Estrada-Gutierrez, G., Koga, K., Francisco, R. P. V., Whitehead, C., Hyett, J., da Silva Costa, F., Nicolaides, K., & Menkhorst, E. (2023). Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
- Fogacci, S., Fogacci, F., Banach, M., Michos, E. D., Hernandez, A. V., Lip, G. Y. H., Blaha, M. J., Toth, P. P., Borghi, C., & Cicero, A. F. G. (2020). Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1742–1752. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.015>
- Gallo, S., McDermid, J. M., Al-Nimr, R. I., Hakeem, R., Moreschi, J. M., Pari-Keener, M., Stahnke, B., Papoutsakis, C., Handu, D., & Cheng, F. W. (2020). Vitamin D supplementation during pregnancy: An evidence analysis center systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(5), 898–924.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.07.002>

- Irwindi, R., Hiksas, R., Lokeswara, A. W., & Wibowo, N. (2022). Vitamin D supplementation higher than 2000 IU/day compared to lower dose on maternal-fetal outcome: Systematic review and meta-analysis. *Women's Health*, 18, Article 17455057221111066. <https://doi.org/10.1177/17455057221111066>
- Kabuyanga, R. K., Tugirimana, P. L., Sifa, B., Balezi, M., Dikete, M. E., Mitangala, P. N., Elongi, J. P. M., Kinenkinda, X. K., & Kakoma, J.-B. S. Z. (2024). Effect of early vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia in primigravid women: A randomised clinical trial in Eastern Democratic Republic of the Congo. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24, Article 107. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06277-6>
- Kartasurya, M. I., Stacey, T., Lisnawati, N., & Sulistianingsih, A. R. (2025). A systematic review and meta-analysis on the effect of vitamin D in preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnancy. *AIMS Public Health*, 12(4), 1223–1239. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2025062>
- Kokkinari, A., Antoniou, E., Orovou, E., Andronikidi, P. E., Tzitiroidou-Chatzopoulou, M., Sarantaki, A., Gourounti, K., & Iatrakis, G. (2025). The role of vitamin D supplementation in preventing pre-eclampsia: A review of randomized controlled trials with meta-analysis. *Healthcare*, 13(11), Article 1221. <https://doi.org/10.3390/healthcare13111221>
- Lin, L., Zhu, Q., Xiao, Y., & Zhang, X. (2026). Vitamin D supplementation during pregnancy and maternal and neonatal outcomes: Results from a quantitative umbrella meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 26, Article 518. <https://doi.org/10.1186/s12884-026-08994-6>
- 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. *Journal of Clinical Investigation*, 126(12), 4702–4715. <https://doi.org/10.1172/JCI89031>
- Moghib, K., Ghanm, T. I., Abunamoos, A., Rajabi, M., Moawad, S. M., Mohsen, A., Kasem, S., Elsayed, K., Sayed, M., Dawoud, A. I., Salomon, I., Elmaghreby, A., Ismail, M., & Amer, A. (2024). Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24, Article 852. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07081-y>
- Octavius, G. S., Adman Daleni, V., Angeline, G., & Virliani, C. (2023). A systematic review and meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency among Indonesian pregnant women: A public health emergency. *AJOG Global Reports*, 3(2), Article 100189. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100189>
- Palacios, C., De-Regil, L. M., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.008>
- Palacios, C., Kostiuik, L. L., Cuthbert, A., & Weeks, J. (2024). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(7), Article CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub5>

- Purswani, J. M., Gala, P., Dwarkanath, P., Larkin, H. M., Kurpad, A., & Mehta, S. (2017). The role of vitamin D in pre-eclampsia: A systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17, Article 231. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1408-3>
- Roth, D. E., Leung, M., Mesfin, E., Qamar, H., Watterworth, J., & Papp, E. (2017). Vitamin D supplementation during pregnancy: State of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*, 359, Article j5237. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237>
- Sunarno, R. D., Kartasurya, M. I., Suwondo, A., & Rahfiludin, M. Z. (2023). Vitamin D supplementation and sun exposure maintain blood pressures of pregnant women and increase birth weight in a randomized controlled trial. *Iranian Journal of Public Health*, 52(10), 2148–2156. <https://doi.org/10.18502/ijph.v52i10.13853>
- Ushida, T., Tano, S., Matsuo, S., Fuma, K., Imai, K., Kajiyama, H., & Kotani, T. (2025). Dietary supplements and prevention of preeclampsia. *Hypertension Research*, 48(4), 1444–1457. <https://doi.org/10.1038/s41440-025-02144-9>
- World Health Organization. (2023, August 9). *Vitamin D supplementation during pregnancy*. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/vitamind-supp-pregnancy>