

Hubungan Kadar Vitamin D dengan Kasus Preeklamsia pada Kehamilan

Aryn Shadira Anesti¹,
Adrian Setiawan²,
Elli Arsita³

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Preeklamsia adalah gangguan kehamilan dengan komplikasi serius yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria. Defisiensi vitamin D merupakan salah satu faktor risiko preeklamsia dengan prevalensi 18-84% di seluruh dunia. *Literature review* ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan kasus preeklamsia pada kehamilan. *Database* yang digunakan adalah *PubMed* dengan kata kunci “*Pre-eclampsia*”, “*Level*”, dan “*Vitamin D*”. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi diterapkan dalam memilih jurnal yang akan digunakan. Hasil penulisan ini menunjukkan bahwa pasien dengan kadar serum 25(OH)D di bawah 30 ng/mL memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami preeklamsia. Dalam *literature review* ini, ditemukan hubungan antara kadar vitamin D dengan kasus preeklamsia. Pemberian suplemen vitamin D direkomendasikan sebagai salah satu pencegahan preeklamsia. Belum ditemukan penelitian yang dapat membuktikan bahwa pemberian suplemen vitamin D secara teratur dan konsisten saat kehamilan dapat memperbaiki status kadar serum 25(OH)D. Kadar serum 25(OH)D yang optimal sebelum kehamilan dapat meminimalisir risiko preeklamsia. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk meneliti dosis suplemen vitamin D yang efektif untuk mengurangi kemungkinan preeklamsia.

Kata Kunci: kehamilan, preeklamsia, vitamin D

The Relationship of Vitamin D Levels with Preeclampsia Cases in Pregnancy

*Corresponding Author : Aryn Shadira Anesti

Corresponding Email : aryn.102019103@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : March 9th, 2023

Revision date: March 20th, 2023

Accepted date : April 18th, 2023

Publish date : April 27th, 2023

Copyright (c) 2023 Aryn Shadira Anesti, Setiawan, A., & Arsita, E.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy disorder with serious complications marked by hypertension and proteinuria finding. Vitamin D deficiency is one of the risk factors of preeclampsia with a prevalence of 18-84% worldwide. The objective of this literature review is to determine the relationship between vitamin D levels in with occurrence of preeclampsia in pregnancy. The database that were used was PubMed with “Preeclampsia”, “Level”, and “Vitamin D” as keywords. Inclusion and exclusion criteria were applied in choosing journals that are used. The results of this paper indicates that patient with 25(OH)D serum levels below 30 ng/mL are more at risk of experiencing preeclampsia. This literature review indicates that there is a correlation between vitamin D levels and preeclampsia. Vitamin D supplementation is recommended as one or other ways to prevent preeclampsia. Nonetheless, is no research proving that consuming vitamin D supplement during pregnancy regularly and consistently can significantly increase 25(OH)D serum levels status. The optimal levels of vitamin D serum before pregnancy can minimize the risk of preeclampsia. Further research is needed to inspect the dose of vitamin D supplementation that is effective to reduce preeclampsia incidence.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, vitamin D

How to Cite

Aryn Shadira Anesti, Setiawan, A., & Arsita, E. The Relationship of Vitamin D Levels with Preeclampsia Cases in Pregnancy. *JMedScientiae*. 2023;2(1) : 83-89. DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i1.2806>. Link : <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2806>

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan gangguan multifaktorial yang dapat terjadi akibat akumulasi berbagai faktor pencetus seperti faktor maternal, plasenta, dan janin. Preeklamsia tidak hanya berdampak bagi kesehatan ibu hamil tetapi juga dapat berdampak terhadap pertumbuhan dan kesehatan janin.¹ Hal ini disebabkan oleh perubahan hemodinamik yang disertai dengan peningkatan volume plasma karena retensi sodium dan air. Perubahan ini berpuncak pada minggu ke-30 kehamilan. Perubahan ini diikuti dengan resistensi tekanan pembuluh darah sistemik yang dapat mengakibatkan hipertensi selama kehamilan. Hipertensi merupakan hal yang paling sering terjadi sebagai komplikasi maternal dan dialami di seluruh dunia dengan angka kematian sebesar 14%.^{1,2}

Menurut World Health Organization (WHO) angka insiden preeklamsia di negara berkembang sebesar 1,8-18,7%, lebih tinggi dibandingkan negara maju. Di Indonesia, insiden preeklamsia tercatat sebesar 128.273 kasus per tahun atau sekitar 5,3% dari jumlah total ibu hamil.³ Insiden preeklamsia ditemukan lebih tinggi pada perempuan nullipara (3-7%) dibandingkan perempuan multipara (1-3%).^{3,4}

Salah satu kelainan metabolik yang sering timbul pada kasus preeklamsia adalah defisiensi vitamin D.⁵ Faktor risiko yang berkontribusi pada terjadinya preeklamsia adalah diabetes melitus (DM), hipertensi kronis sebelum kehamilan, *chronic kidney diseases*, nullipara, riwayat keluarga yang mengalami preeklamsia atau eklamsia, obesitas, kelainan imunitas, dan pasien dengan riwayat eklamsia atau preeklamsia.^{3,6}

Defisiensi vitamin D merupakan epidemi dengan prevalensi sebesar 18-84% di seluruh dunia.²

Di Indonesia, penelitian yang dilakukan di Jakarta dan Bekasi menemukan angka insiden defisiensi vitamin D adalah 35,1%.³ Belum ada data spesifik mengenai defisiensi vitamin D pada ibu hamil di Indonesia.³ Kadar vitamin D yang optimal dapat membantu perbaikan endotel dan angiogenesis yang berperan pada preeklamsia. Kekurangan vitamin D dapat berhubungan dengan penyakit kardiovaskular dan hipertensi pada kehamilan.^{6,7}

Penulisan ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan terjadinya preeklamsia pada kehamilan.

Metodologi

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini menggunakan strategi komprehensif pencarian artikel dalam *database* jurnal penelitian. Pencarian *database* yang digunakan adalah *PubMed*. Dalam *literature review* ini, kata kunci berbahasa Inggris yang dituliskan adalah sebagai berikut: “*Pre-eclampsia*” AND “*Vitamin D*” AND “*Level*”. Berdasarkan pencarian kata kunci pada *PubMed*, literatur yang ditemukan adalah sebanyak 110 artikel. Literatur yang dipilih adalah artikel dengan rentang waktu 10 tahun terakhir (2012-2022) dan artikel yang menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Sebanyak 52 literatur diperoleh untuk ditinjau kembali. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, 10 artikel dipilih dengan meninjau kesesuaian topik dan hasil yang akan dibahas. Adapun rincian literatur tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Hasil

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel Penelitian

No	Nama Penulis	Judul	Jenis Penelitian	Metode	Hasil dan Kesimpulan
1.	Abedi P, et al. (2014) ⁸	<i>The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women</i>	Studi kasus	n=118 Subjek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien perempuan hamil dengan preeklamsia dan tanpa preeklamsia. Kriteria inklusinya adalah pasien yang nullipara serta memiliki usia reproduktif.	Kadar vitamin D yang lebih rendah secara signifikan terjadi pada pasien preeklamsia dibandingkan yang tidak preeklamsia. Kadar vitamin D dikatakan rendah jika berada di bawah 29 ng/mL.
2.	Taru G, et al. (2016) ⁹	<i>Correlation of Vitamin D Levels in Term Normotensive and Pre-Eclamptic Patients in Labor</i>	Uji Klinis	n= 100 Subjek dibagi 2 kelompok yaitu kelompok studi (pasien dengan preeklamsia) dan kelompok kontrol (pasien dengan tekanan darah normal).	Defisiensi vitamin D terjadi pada kedua kelompok. Nilai median kelompok studi adalah 3,9 ng/mL dan kelompok kontrol 9,0 ng/mL. Sebanyak 90% pasien preeklamsia dan 62% pasien bertensi normal mengalami defisiensi vitamin D berat. Perbedaan ini secara statistik signifikan (p value = 0,005).
3.	Mirzakhani H, et al. (2016) ¹⁰	<i>Early Pregnancy vitamin D Status and Risk of Preeclampsia</i>	Uji Klinis	n=816 Subjek dibagi 2 kelompok, kelompok pengobatan dan kontrol. Kadar vitamin D diobservasi pada usia kehamilan awal (10-18 minggu) dan pada trimester ketiga (32-38 minggu).	Pasien dengan kadar vitamin D yang cukup di atas 30 ng/mL memiliki risiko lebih kecil mengalami preeklamsia.
4.	Sahu M, et al. (2017) ¹¹	<i>Association of maternal serum vitamin D level with preeclampsia and its relationship with neonatal outcome and serum calcium level.</i>	Uji perbandingan klinis	N=200 Subjek dibagi 2 kelompok pasien dengan tensi normal dan pasien preeklamsia atau eklamsia. Pengukuran serum vitamin D menggunakan <i>chemiluminescence assay</i> dan diobservasi sampai proses kelahiran dan postpartum awal.	Sebanyak 90% pasien preeklamsia kekurangan kadar vitamin D. Pasien preeklamsia memiliki rata-rata kadar serum vitamin D lebih rendah (9,06±5,20 ng/mL) dibandingkan pasien dengan tensi normal (13,67±7,24 ng/mL).
5.	Zhao X, et al. (2017) ¹²	<i>Maternal Vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in southeast China.</i>	Studi Cohort	n=13.806 Subjek merupakan pasien yang berobat secara rutin di Rumah Sakit Ibu dan Anak Wuxi. Kadar 25(OH)D dalam darah kemudian dinilai.	Pasien dengan kadar serum 25(OH)D yang rendah lebih berisiko untuk mengalami preeklamsia. (OR 3,16; 95%; CI 1,77-5,65)

6.	Akbari S., et al. (2017) ¹³	<i>Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia : a systematic review and updated meta-analysis</i>	Systematic Review	n=23 Subjek merupakan jurnal yang didapat dari berbagai situs terpercaya.	Pasien dengan kadar 25(OH)D <20 ng/mL memiliki risiko mengalami preeklamsia lebih tinggi (p < 0,0001).
7.	Arumaikannu J, et al. (2018) ¹⁴	<i>Role of vitamin D in preeclampsia: our experience</i>	Studi kasus	n=100 Subjek merupakan pasien dengan preeklamsia dan pasien dengan tensi normal. Kadar serum vitamin D setelah puasa 12 jam diperiksa. n= 250	Pasien dengan defisiensi vitamin D (<20 ng/mL) memiliki hubungan yang secara statistik signifikan (p< 0,05) terhadap timbulnya preeklamsia sehingga membutuhkan suplementasi vitamin D.
8.	Jindal S, et al. (2019) ¹⁵	<i>Association of deficiency of maternal vitamin D levels with severity of preeclampsia</i>	Studi Retrospektif	Subjek dibagi 2 kelompok yaitu 125 pasien preeklamsia dan 125 pasien kontrol tanpa preeklamsia yang diambil darahnya lalu dilakukan pengukuran kadar serum vitamin D. Uji statistik menggunakan ANOVA.	Pasien dengan preeklamsia berat memiliki kadar vitamin D yang jauh lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. (p=0,046)
9.	Seifer DB, et al. (2022) ¹⁶	<i>Preeclampsia at delivery is associated with lower serum vitamin D and higher antiangiogenic factors : a case control study</i>	Studi Kasus	n=341 Subjek merupakan pasien yang sudah diambil serum darahnya dan dibekukan pada saat persalinan.	Pasien preeklamsia memiliki kadar vitamin D rendah yaitu 16,5 ng/mL. (p=0,014) Angka ini 14,5% lebih rendah dibandingkan kelompok yang tidak mengalami preeklamsia (19 ng/mL.)
10.	Hu KL, et al. (2022) ¹⁷	<i>Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis</i>	Systematic Review	n= 25530 Subjek merupakan pasien dengan defisiensi vitamin D dan pasien dengan kadar vitamin D yang cukup.	Pasien dengan defisiensi vitamin D memiliki hubungan dengan risiko terjadinya preeklamsia. (OR 1,35; 95% CI 1,10-1,66)

Pembahasan

Preeklamsia adalah gangguan kehamilan dengan komplikasi serius ditandai dengan hipertensi, proteinuria, dan sindrom HELLP.⁸ Menurut Taru G, et al (2016), salah satu teori yang diterima secara luas saat ini adalah teori remodeling arteri spiral saat pembentukan plasenta yang mengakibatkan disfungsi plasenta. Disfungsi plasenta yang terjadi melepaskan faktor inflamasi ke dalam sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel yang terjadi akan mengarah pada hipertensi.⁹ Faktor risiko yang meningkatkan risiko preeklamsia di antaranya adalah DM, hipertensi, obesitas, usia gestasi, dan usia maternal berdasarkan Sahu M, et al (2017) dan Arumaikannu J, et al (2018).^{11,14} Sementara menurut Jindal S, et al (2019), tidak ada hubungan antara kasus preeklamsia dengan perbedaan berat badan, usia gestasi, dan usia maternal.¹⁵ Preeklamsia dapat menyebabkan permasalahan seperti berat badan lahir rendah pada neonatus.^{8,11}

Menurut Taru G, et al (2016) dan Sahu M, et al (2016), vitamin D dapat membantu regulasi fungsi gen yang berhubungan dengan implantasi plasenta, anti-inflamasi, dan angiogenesis.^{9,11} Kadar vitamin D dalam darah juga memiliki peran dalam faktor regulasi endotel sehingga memiliki pengaruh dalam pencegahan dan perbaikan disfungsi endotel.^{10,12,17} Vitamin D juga berperan dalam proses absorpsi kalsium. Apabila serum kalsium menurun dan kadar PTH serta renin meningkat, kalsium intraseluler pada otot polos jantung juga meningkat sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi vaskular atau vasokonstriksi yang mengarah pada hipertensi.^{9,11,12} Oleh karena itu, kadar vitamin D dalam darah dapat berhubungan dengan patofisiologi kasus preeklamsia.

Defisiensi vitamin D selama kehamilan telah dikaitkan dengan kasus preeklamsia yang memengaruhi 3-7% kehamilan pertama.^{3,4} Penelitian yang dilakukan oleh Abedi P, et al (2014) mendukung teori ini dengan menyimpulkan bahwa defisiensi vitamin D ditemukan lebih tinggi terjadi pada pasien kelompok preeklamsia dibandingkan pasien kontrol (OR = 24,04; CI 2,10-2,74; P=0,01).⁸ Kesimpulan penelitian ini sejalan dengan penelitian Arumaikannu J, et al (2019) dan Seifer DB, et al (2022).^{14,16} Penelitian Abedi P, et al (2014) dilakukan di Iran yang memiliki kebijakan untuk memberikan suplemen vitamin D pada minggu ke-13 gestasi sampai dengan 1 bulan setelah kelahiran setiap hari. Suplemen vitamin D yang diberikan mengandung 400 IU vitamin D3.⁸ Walaupun telah mengonsumsi vitamin D setiap hari, 80% perempuan hamil tetap mengalami preeklamsia.

Penyebab hal ini diasumsikan karena kurangnya paparan sinar matahari dan pasien sudah mengalami defisiensi vitamin D sejak sebelum kehamilan. Kesimpulan penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian lain yang menyebutkan bahwa paparan matahari secara konsisten selama 10-15 menit setiap minggu, konsumsi vitamin D yang cukup, dan perubahan gaya hidup berpotensi menurunkan insiden kasus preeklamsia.^{8,10,12}

Salah satu cara untuk mengurangi kasus preeklamsia yang disertai dengan defisiensi vitamin D adalah dengan memberikan suplemen vitamin D sebelum mulai hamil dan selama kehamilan. Menurut Arumaikannu J, et al (2018) penggunaan suplemen vitamin D selama kehamilan sebagai tindakan pencegahan tidak terlalu disarankan. Peneliti mengatakan bahwa konsumsi suplemen vitamin D belum dapat dibuktikan sebagai unsur utama dalam pencegahan preeklamsia.¹⁴ Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mirzakhani H, et al (2016), konsumsi suplemen vitamin D terbukti menambah kadar 25(OH)D di dalam serum pasien tetapi tidak secara signifikan mengurangi kasus preeklamsia.¹⁰ Dalam penelitian ini, kadar serum vitamin D yang cukup (sekurang-kurangnya 30 ng/mL) pada awal kehamilan terbukti mengurangi insiden preeklamsia dibandingkan dengan pasien yang memiliki defisiensi vitamin D sejak awal kehamilan, (RR 0,20; CI 0,6-0,66; P<0,008).¹⁰ Hasil ini didukung dengan penelitian yang dilakukan Akbari S, et al (2017) yang menyebutkan bahwa dibutuhkan penanganan awal sebelum hamil bagi pasien yang memiliki defisiensi vitamin D.¹³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sahu M, et al (2017), pasien dengan preeklamsia terbukti memiliki kadar serum vitamin D yang rendah. Sebanyak 75% pasien pada kelompok eklamsia dan preeklamsia memiliki defisiensi vitamin D yang berat (<5 ng/mL).¹¹ Hasil ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamedanian L, et al (2016) yang menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan kasus preeklamsia. Menurut peneliti, meskipun pasien preeklamsia memiliki defisiensi vitamin D yang lebih berat, tetapi terdapat kesulitan untuk menetapkan hubungan yang jelas antara vitamin D dengan kasus preeklamsia. Hal ini disebabkan karena patofisiologi dan etiologi yang kompleks dari preeklamsia berbeda pada tiap individu.¹⁸

Penelitian yang dilakukan Zhao X, et al (2017) berfokus pada minggu ke-23 hingga ke-28 masa gestasi menyimpulkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D memiliki risiko yang lebih

besar untuk mengalami preeklamsia berat (OR 2,20; 95%; CI 1,31-3,72).¹² Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Akbari S, et al (2017) yang mengatakan kelompok pasien yang memiliki kadar serum 25(OH)D di bawah batas 20 ng/mL memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami preeklamsia.¹³

Pada penelitian yang dilakukan Jindal S, et al (2019), pasien preeklamsia digolongkan menjadi preeklamsia ringan dan berat. Kelompok preeklamsia berat secara statistik memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan kelompok preeklamsia ringan (P=0,046).¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Hu KL, et al (2022), peneliti membandingkan antara defisiensi (<20 ng/mL) dengan insufisiensi vitamin D (20-30 ng/mL). Keduanya memiliki risiko untuk mengalami preeklamsia, namun kelompok dengan defisiensi vitamin D memiliki risiko lebih besar untuk mengalami preeklamsia dibandingkan dengan kelompok insufisiensi vitamin D (OR 1,58; 95%; CI 1,39-1,79).¹⁷ Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Seifer DB, et al (2022) yang menyebutkan bahwa dengan menurunnya kadar vitamin D maka kemungkinan untuk mengalami preeklamsia lebih besar.¹⁶

Pada penelitian ini, terdapat 2 literatur yang memberikan saran penggunaan suplemen vitamin D selama kehamilan. Bila status serum vitamin D dalam darah dapat naik, maka preeklamsia dapat dicegah.^{9,11} Sementara pada penelitian yang dilakukan oleh Abedi P, et al (2014), menyebutkan bahwa dosis suplemen vitamin D lebih dari 400 IU per hari dan perubahan gaya hidup dibutuhkan untuk mengurangi kemungkinan mengalami preeklamsia.⁸ Terdapat pula 2 literatur lain yang mengatakan bahwa konsumsi suplemen vitamin D selama kehamilan tidak berpengaruh banyak dalam mencegah preeklamsia. Namun, penanganan awal dan perbaikan status serum 25(OH)D sebelum kehamilan terjadi mampu mengurangi kemungkinan terjadinya preeklamsia.^{10,13}

Menurut penelitian yang dilakukan di Indonesia, pemberian suplemen vitamin D dengan dosis 1000 IU atau lebih per hari selama 3 bulan terbukti mampu meningkatkan status serum vitamin D pasien secara bermakna.¹⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Palacios C, et al (2016) membuktikan bahwa terdapat manfaat yang secara statistik signifikan dalam pemberian suplemen vitamin D3 dosis tinggi yaitu 4000 IU per hari dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah yaitu di bawah 2000 IU per hari.²⁰ Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sasan BS, et al (2017) yang menyimpulkan bahwa pemberian

suplemen vitamin D sebanyak 4000 IU lebih efektif dalam menjaga kadar serum 25(OH)D di atas ambang batas.²¹ Abedi P, et al (2014) juga menyebutkan bahwa penggunaan suplemen vitamin D sebanyak 400 IU per hari tidak cukup untuk menurunkan angka kasus preeklamsia secara signifikan.⁸ Literatur lain menyebutkan bahwa dosis optimal dalam pemberian suplemen vitamin D masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{12,16,17} Mirzakhani H, et al (2016) menyebutkan bahwa penggunaan suplemen vitamin D dapat menambah kadar serum 25(OH)D dalam darah tetapi statusnya tidak secara signifikan naik terutama pada pasien yang mengalami defisiensi vitamin D yang terjadi sebelum kehamilan.¹⁰

Simpulan

Dalam *literature review* ini, dapat disimpulkan bahwa ibu hamil dengan kadar serum 25(OH)D di bawah 30 ng/mL memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami preeklamsia dibandingkan dengan yang memiliki kadar serum 25(OH)D cukup. Dari literatur yang diteliti, dapat disimpulkan bahwa vitamin D memiliki hubungan signifikan dengan kasus preeklamsia. Salah satu cara pencegahan preeklamsia yang disarankan adalah dengan penggunaan suplemen vitamin D. Belum ada penelitian yang bisa membuktikan bahwa pemberian suplemen vitamin D secara teratur dan konsisten selama kehamilan dapat membantu perbaikan status serum 25(OH)D untuk menurunkan kasus preeklamsia. Khususnya, apabila status serum 25(OH)D sudah rendah sejak sebelum kehamilan dan pada awal kehamilan. Status serum 25(OH)D harus sudah dalam keadaan optimal sebelum kehamilan terjadi agar dapat mempertahankan kadar optimal sepanjang kehamilan dan memperkecil risiko preeklamsia. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan apakah ada dosis suplemen vitamin D yang efektif untuk mencegah atau mengurangi kasus preeklamsia.

Daftar Pustaka

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
2. Than NG, Romero R, Tarca AL, Kekesi KA, Xu Y, Xu Z, et al. Integrated systems biology approach identifies novel maternal and placental pathways of preeclampsia. *Front Immunol* 2018;9:1661. doi:10.3389/fimmu.2018.01661

3. Wibowo N, Irwinda R, Frisdiantiny E, et al. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: diagnosis dan tatalaksana preeklampsia. Jakarta: J Obstet Gynecol Indonesia 2016:h.1-3. <https://pogi.or.id/publish/download/pnpk-dan-ppk>.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):237-60.
5. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517-22.
6. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:1-15.
7. Singh RJ. Are clinical laboratories prepared for accurate testing of 25-hydroxy vitamin D? *Clin Chem.* 2012;54:221-2.
8. Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *J Matern and Child Nutr.* 2014;10:206-11. doi: 10.1111/mcn.12058
9. Taru G, Sonika W, Nupur G, Sarika A, Sangeeta G, Pushpa B. Correlation of vitamin D levels in term normotensive and pre-eclamptic patients in labor. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(3):154-9. doi: 10.1007/s13224-014-0663-8
10. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4702-14. doi:10.1172/jci89031
11. Sahu M, Tripathy S, Bhuyan P. Association of maternal serum vitamin D level with preeclampsia or eclampsia and its relationship with neonatal outcome and neonatal calcium level. *Int J. Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(12):5580-4. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20175285.
12. Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China. *Nut J.* 2017;9(138):1-12. doi:10.3390/nu9020138
13. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia : a systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):241-7. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.013>
14. Arumaikannu J, Rani SU, Shanthi S. Role of vitamin D in preeclampsia : our experience. *Int J Clin Obstet Gynecol.* 2018;2(2):29-31.
15. Jindal S, Sharma JC, Sharma M. Association of deficiency of maternal vitamin D levels with severity of preeclampsia. *Epidemiol Int* 2019;4(3):10-6. doi:10.24321/2455.7048.201913
16. Seifer DB, Messerlian GL, Palomaki GE, Silver RM, Parker C, Hogue CJR, et al. Preeclampsia at delivery is associated with lower serum vitamin D and higher antiangiogenic factors : a case control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(8):1-7. doi:10.1186/s12958-021-00885-z
17. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nutr.* 2022;14(999)1-10. doi:10.3390/nu14050999
18. Hamedanian L, Badehnoosh B, Razavi-khorasani N, Mohammadpour Z. Evaluation of vitamin D status , parathyroid hormone , and calcium among Iranian pregnant women with preeclampsia : a case-control study. *J Matern Child Nutr.* 2019;17(11):831-40.
19. Rengganis I, Kekalih A, Garna DR. Proporsi defisiensi vitamin D pada pasien poliklinik alergi dan imunologi. *CDK.* 2019;46(12):761-63
20. Palacios C, De-Regil L, Lombardo LK, Penas-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy. *Biochem Mol Biol.* 2016; 164:148-55.
21. Sasan BS, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of vitamin supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:64. doi: 10.1155/2017/8249264.