E-ISSN: 3025-0994
Halaman 3742-3755
Volume 4 Nomor 3 Tahun 2026

Status Nutrisi Vitamin D, Regulasi Jalur Metabolik, dan Ekspresi Vitamin D Receptor terhadap Profil Sitokin serta Stres Oksidatif pada Ibu Hamil dengan Risiko Preeklampsia: Sebuah Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

Raden Roro Pratiwi Madya Putri[1], Himmi Marsiati[2], Dicky Budiman[3], Sri Wuryanti[4]

[1,2,4] Postgraduate YARSI University, Jakarta, Indonesia
[3] CEPH Griffith Univeristy, Australia
e-mail: Pratiwimadyap@gmail.com

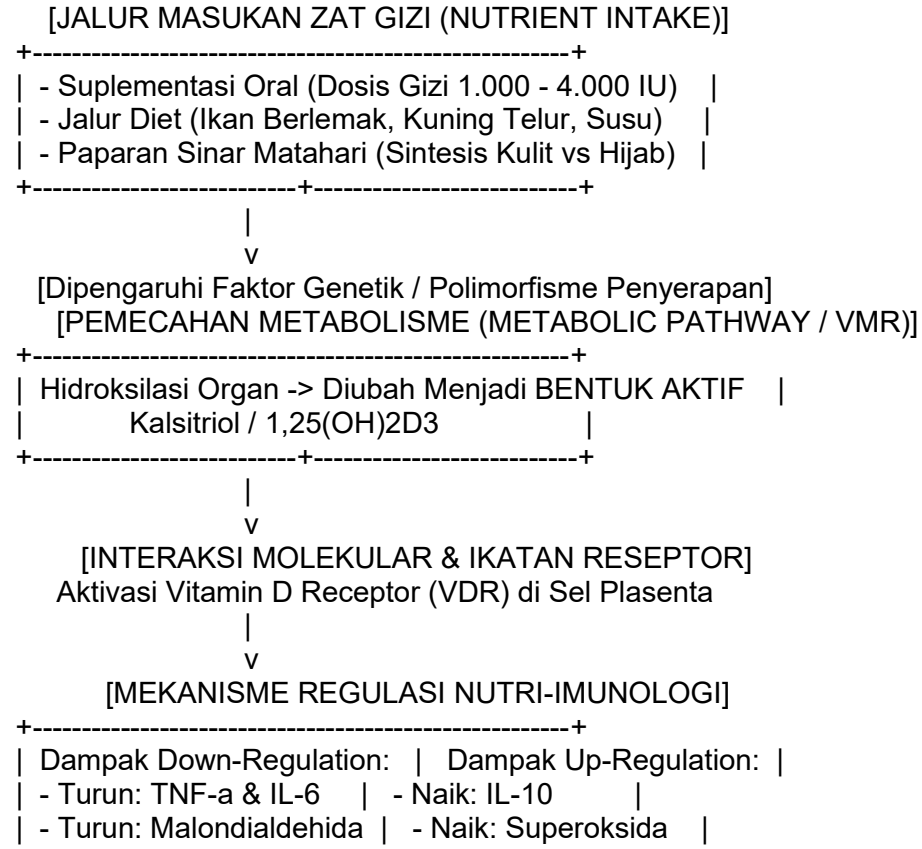
Abstrak

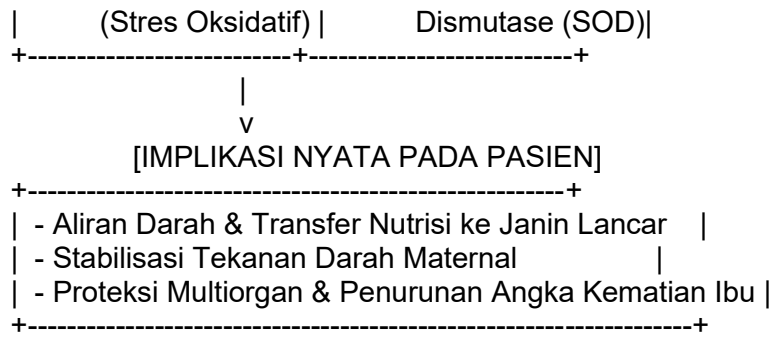
Latar Belakang: Defisiensi Vitamin D merupakan masalah malnutrisi mikronutrien global pada ibu hamil yang berkaitan erat dengan tingginya risiko komplikasi multiorgan seperti preeklampsia. Intervensi preventif di fasilitas kesehatan primer sering kali mengabaikan aspek bioavailabilitas seluler, di mana kecukupan asupan pangan atau suplemen tidak selalu menjamin pemulihan status gizi akibat adanya faktor genetik (polimorfisme) yang membatasi penyerapan tubuh. Secara gizi-endokrinologi, gangguan regulasi jalur metabolik dan rendahnya ikatan reseptor memicu iskemia plasenta yang memanifestasikan peningkatan sitokin pro-inflamasi serta akumulasi stres oksidatif sistemik. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi korelasi status gizi Vitamin D, aktivitas regulasi metabolik, dan ekspresi *Vitamin D Receptor* terhadap profil sitokin serta marker stres oksidatif pada ibu hamil dengan risiko preeklampsia. **Metode:** Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini dirancang secara terstruktur menggunakan metodologi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Penjaringan artikel ilmiah difokuskan pada database PubMed, Scopus, dan Cochrane Library dengan objek studi berupa intervensi pangan kaya kalsiferol, paparan matahari, serta regimen suplemen. Validitas data diuji menggunakan instrumen Cochrane dan Skala Newcastle-Ottawa sebelum dianalisis secara statistik. **Hasil:** Hasil analisis menunjukkan bahwa asupan gizi pangan hewani (ikan berlemak, kuning telur) dan minuman fortifikasi yang dikombinasikan dengan paparan sinar matahari efektif menyediakan prekursor nutrisi. Prekursor tersebut harus dipecah melalui sistem regulasi metabolik tubuh menjadi bentuk aktif Vitamin D3 (kalsitriol) agar dapat diutilisasi oleh jaringan plasenta. Proses biokimia zat gizi ini terbukti meningkatkan ekspresi *Vitamin D Receptor* secara signifikan guna menekan transkripsi sitokin pro-inflamasi Tumor Necrosis Factor-Alpha dan Interleukin-6. Sebaliknya, ikatan kompleks reseptor tersebut mendorong peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi Interleukin-10 di sirkulasi maternal. Aktivitas pemecahan Vitamin D3 aktif yang optimal juga terbukti menurunkan kadar malondialdehida selaku marker peroksidasi lipid. Pada saat yang sama, mekanisme seluler ini memicu upregulasi enzim antioksidan endogen superoksida dismutase untuk memitigasi disfungsi endotel. Analisis dosis mengonfirmasi bahwa regimen

intervensi klinis 1.000 hingga 2.000 IU/hari serta dosis koreksi defisiensi hingga 4.000 IU/hari efektif mempercepat pencapaian status sufisiensi serum (>30 ng/mL). Hasil akhir klinis memperlihatkan perbaikan parameter vaskular pada ultrasonografi Doppler arteri uterina dan penurunan insidensi preeklampsia yang signifikan. **Kesimpulan:** Pemenuhan target nutrisi Vitamin D yang diimbangi kelancaran konversi bentuk aktif dan optimalnya fungsi ikatan *Vitamin D Receptor* efektif meregulasi homeostasis imunologis maternal. Ahli gizi dan klinisi disarankan untuk menyusun panduan terapi nutrisi terstandarisasi dengan mempertimbangkan variabilitas genetik penyerapan pasien. Pemantauan status metabolik mikronutrien ini sangat direkomendasikan sebagai algoritma preventif tambahan di faskes primer. **Implikasi:** Secara nyata, optimalisasi pemecahan bentuk aktif Vitamin D pada ibu hamil mampu melancarkan sirkulasi aliran darah dan transfer nutrisi uteroplasenta, mencegah komplikasi kejang eklampsia, serta menekan angka morbiditas multiorgan pasien.

Kata Kunci: Nutrisi Ibu Hamil, Vitamin D3 Aktif, Vitamin D Receptor, Regulasi Metabolik, Sitokin, Stres Oksidatif

GRAPHICAL ABSTRACT (RANCANGAN VISUAL NUTRISI & METABOLISME),





LATAR BELAKANG

Preeklampsia tetap menjadi salah satu tantangan terbesar dalam dunia obstetri modern karena kontribusinya yang masif terhadap angka morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal di seluruh dunia. Berdasarkan data dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2023), preeklampsia dan gangguan hipertensi kehamilan lainnya memengaruhi sekitar 2% hingga 8% dari seluruh kehamilan secara global, serta bertanggung jawab atas lebih dari 50.000 kematian maternal setiap tahunnya. Di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, Kemen terian Kesehatan Republik Indonesia (2024) mencatat bahwa preeklampsia telah bergeser menjadi penyebab kedua kematian ibu. Secara klinis, sindrom multiorgan ini ditandai oleh onset baru hipertensi (140/90 mmHg) dan proteinuria atau disfungsi organ target setelah usia kehamilan 20 minggu (ACOG, 2020). Manifestasi klinis preeklampsia berakar dari kegagalan remodeling sirkulasi arteri spiralis pada awal trimester pertama, yang memicu kondisi iskemia plasenta kronis dan hipoksia jaringan yang persisten.

Mengingat kompleksitas patofisiologinya, perhatian ilmiah kini bergeser pada intervensi preventif berbasis gizi, khususnya pemenuhan kecukupan mikronutrien selama masa kehamilan. Di antara berbagai zat gizi, Vitamin D menempati posisi krusial sebagai regulator endokrin-nutrisi yang vital. Namun, malnutrisi mikronutrien berupa defisiensi Vitamin D telah menjadi pandemik global yang tersembunyi (*hidden hunger*) pada populasi ibu hamil. Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi insufisiensi dan defisiensi Vitamin D pada ibu hamil di Asia Tenggara berkisar antara 60% hingga 80%, sebuah angka yang sangat paradoks mengingat wilayah ini menerima paparan sinar ultraviolet-B (UV-B) dari matahari sepanjang tahun (Sethi *et al.*, 2022). Fenomena ini diperparah oleh rendahnya asupan nutrisi Vitamin D harian dari jalur diet. Sumber pangan alami yang kaya akan kalsiferol sangat terbatas, didominasi oleh makanan laut tinggi lemak seperti salmon dan makarel, minyak hati ikan kod, serta kuning telur, yang sering kali tidak dikonsumsi dalam jumlah adekuat oleh ibu hamil akibat faktor sosio-ekonomi, preferensi budaya, maupun gejala mual muntah (*emesis gravidarum*) (Pérez-López *et al.*, 2020). Di sisi lain, kebijakan fortifikasi pangan massal pada produk kemasan seperti susu atau sereal di negara berkembang belum terstandardisasi dengan baik, sehingga gagal mengompensasi defisit asupan tersebut.

Kondisi defisiensi muatan nutrisi ini diperparah oleh minimnya sintesis endogen di kulit akibat perubahan gaya hidup modern, penggunaan tabir surya, pembatasan aktivitas luar

ruangan, serta penggunaan pakaian tertutup atau hijab yang membatasi paparan sinar matahari langsung (Murniar *et al.*, 2021). Vitamin D, yang secara klinis diukur melalui kadar serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], bukan sekadar mikronutrien penunjang homeostasis kalsium dan kesehatan tulang maternal-janin, melainkan sebuah pro-hormon pleiotropik. Zat gizi ini memegang peran kunci dalam metabolisme plasenta, ekspresi genetik melalui jalur nutrogenomik, imunomodulasi, serta pencegahan disfungsi endotel vaskular yang menjadi cikal bakal preeklampsia (Liu *et al.*, 2022). Ketika asupan dan simpanan nutrisi Vitamin D maternal berada pada tingkat kritis, plasenta kehilangan perlindungan biologisnya terhadap serangan radikal bebas dan sitokin inflamasi. Iskemia plasenta yang terjadi kemudian melepaskan berbagai faktor anti-angiogenik dan debris seluler ke dalam sirkulasi maternal, memicu respons inflamasi sistemik serta stres oksidatif yang masif (Redman *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai peran Vitamin D dalam kehamilan telah banyak dilakukan oleh para peneliti terdahulu selama satu dekade terakhir. Beberapa tinjauan sistematis terdahulu telah mengonfirmasi adanya korelasi kuat antara kadar serum 25(OH)D yang rendah dengan peningkatan risiko preeklampsia (Aghajafari *et al.*, 2013; Hyppönen *et al.*, 2018). Solusi klinis atau metode yang umum ditawarkan selama ini adalah pemberian suplemen Vitamin D (kolekalsiferol) dengan rentang dosis bervariasi dari dosis gizi harian 400 IU hingga dosis koreksi defisiensi 4.000 IU per hari untuk menekan insidensi preeklampsia (Fogacci *et al.*, 2020). Secara mekanistis, uji laboratorium *in vitro* memperlihatkan bahwa bentuk aktif Vitamin D, yaitu kalsitriol ($1,25(OH)_2D_3$), mampu menekan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) dan Interleukin-6 (IL-6) pada sel trofoblas, sekaligus meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi seperti Interleukin-10 (IL-10) (Diaz *et al.*, 2019). Selain itu, stimulasi Vitamin D dilaporkan dapat menurunkan marker stres oksidatif seperti malondialdehida (MDA) dan memicu upregulasi enzim antioksidan endogen, termasuk superoksida dismutase (SOD) (Garg *et al.*, 2021).

Namun demikian, terdapat keterbatasan utama dan inkonsistensi yang signifikan dari penelitian-penelitian sebelumnya. Mayoritas meta-analisis terdahulu hanya berfokus pada hubungan linear antara kadar sirkulasi Vitamin D di dalam darah maternal dengan luaran klinis preeklampsia, tanpa mempertimbangkan bioavailabilitas seluler dan efisiensi utilisasi zat gizi tersebut di tingkat jaringan. Pendekatan konvensional ini mengasumsikan bahwa kecukupan asupan pangan atau suplementasi oral secara otomatis akan menjamin pemulihan status gizi dan perbaikan klinis pada semua individu. Kenyataannya, dari kacamata sains gizi dan endokrinologi, efektivitas Vitamin D sangat bergantung pada kelancaran regulasi jalur metabolik berupa hidroksilasi ganda di organ hati dan ginjal, serta densitas serta fungsionalitas ekspresi *Vitamin D Receptor* (VDR) di plasenta (Liu *et al.*, 2022).

Di sinilah letak kesenjangan penelitian (*research gaps*) yang mendasar antara studi terdahulu dengan realitas klinis nutrisi. Pertama, terdapat kelangkaan bukti kuantitatif yang mengintegrasikan status nutrisi eksternal dari asupan dan serum dengan efisiensi konversi metabolik internal dan status ekspresi VDR secara simultan pada ibu hamil dengan risiko preeklampsia. Kedua, variabilitas genetik berupa polimorfisme nukleotida tunggal (*Single Nucleotide Polymorphisms*) pada gen VDR, seperti lokus *FokI, BsmI, ApaI,* dan *TaqI*, sering kali diabaikan dalam meta-analisis klinis, padahal faktor ini membatasi afinitas ikatan reseptor dan memicu resistensi fungsional terhadap Vitamin D meskipun kadar serum pasien berada

dalam rentang sufisien (Grundmann *et al.*, 2023). Ketiga, mekanisme integratif yang menghubungkan ekspresi reseptor ini dengan modulasi dualistik antara profil sitokin imunologis dan kaskade stres oksidatif pada tingkat plasenta belum dipetakan secara konklusif melalui pendekatan meta-analisis yang kokoh.

Kebaruan (*novelty*) dari penelitian ini terletak pada pendekatan sintesis datanya yang bersifat multi-dimensi untuk mengatasi keterbatasan interpretasi pada studi-studi terdahulu yang mengabaikan aspek resistensi dan utilisasi seluler zat gizi. Penelitian ini tidak hanya mengevaluasi kadar serum Vitamin D secara terisolasi, melainkan melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis integratif yang menghubungkan trias komponen secara utuh, meliputi status nutrisi Vitamin D, regulasi jalur metabolik termasuk *Vitamin D Metabolic Ratio* (VMR), dan tingkat ekspresi VDR. Selanjutnya, penelitian ini menilai dampak interaksi ketiga komponen tersebut secara simultan terhadap profil sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi serta parameter stres oksidatif endogen pada ibu hamil berisiko preeklampsia, sehingga menghasilkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai patofisiologi preeklampsia dari sudut pandang gizi-endokrinologi molekuler.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, rumusan masalah dalam penelitian ini dirancang untuk menjawab tiga poin esensial. Poin pertama adalah mengenai apakah terdapat hubungan yang signifikan antara status nutrisi Vitamin D, efisiensi regulasi jalur metabolik, dan tingkat ekspresi VDR pada jaringan maternal atau plasenta dengan risiko terjadinya preeklampsia. Poin kedua berfokus pada bagaimana pengaruh interaksi molekular kompleks Vitamin D-VDR terhadap regulasi profil sitokin pro-inflamasi (TNF-alpha, IL-6), sitokin anti-inflamasi (IL-10), serta marker stres oksidatif (MDA, SOD) pada sirkulasi ibu hamil berisiko tinggi. Poin ketiga diarahkan untuk mengidentifikasi berapakah dosis intervensi atau suplementasi optimal yang efektif untuk memperbaiki ekspresi VDR dan memitigasi disfungsi endotel vaskular pada pasien yang mengalami hambatan penyerapan genetik.

Untuk menjawab permasalahan tersebut, pendekatan yang ditawarkan dalam penelitian ini adalah melakukan sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis berskala global dengan mengeksplorasi data dari berbagai uji klinis terkontrol acak (*Randomized Controlled Trials*) dan studi observasional analitik berkualitas tinggi yang mengevaluasi poros Vitamin D, VDR, sitokin, dan stres oksidatif. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dan menguantifikasi korelasi antara status gizi Vitamin D, aktivitas regulasi metabolik, dan ekspresi VDR terhadap profil sitokin serta marker stres oksidatif pada ibu hamil dengan risiko preeklampsia. Lebih lanjut, penelitian ini bertujuan untuk merumuskan rekomendasi dosis terapi nutrisi terstandarisasi yang lebih personal bagi para klinisi dan ahli gizi medik.

Hipotesis pertama dalam penelitian ini menduga bahwa status nutrisi Vitamin D yang sufisien, yang diimbangi dengan regulasi jalur metabolik yang optimal dan ekspresi VDR yang tinggi, secara signifikan berkorelasi dengan penurunan transkripsi sitokin pro-inflamasi serta penurunan marker peroksidasi lipid berupa malondialdehida. Hipotesis kedua menyatakan bahwa optimalnya fungsi ikatan kompleks Vitamin D-VDR menginduksi upregulasi sitokin anti-inflamasi dan enzim antioksidan endogen superoksida dismutase yang mampu memperbaiki parameter vaskular pada ultrasonografi Doppler arteri uterina. Hipotesis ketiga mengasumsikan bahwa regimen suplementasi Vitamin D dengan dosis koreksi defisiensi hingga 4.000 IU per hari efektif memulihkan status sufisiensi serum dan menekan insidensi

klinis preeklampsia pada populasi dengan hambatan penyerapan. Diharapkan, hasil sintesis data ini dapat memberikan kontribusi nyata dalam penyusunan algoritma preventif tambahan di fasilitas kesehatan primer guna menekan angka morbiditas multiorgan dan kematian ibu.

METODE

Desain Penelitian dan Strategi Pengumpulan Data

Studi ini dirancang sebagai sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang mematuhi pedoman standar *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* atau PRISMA (Page *et al.*, 2021). Desain ini digunakan untuk mengevaluasi secara kuantitatif hubungan status nutrisi Vitamin D, regulasi jalur metabolik, dan ekspresi *Vitamin D Receptor* (VDR) terhadap profil sitokin serta marker stres oksidatif pada ibu hamil dengan risiko preeklampsia. Protokol meta-analisis ini telah diregistrasikan secara internasional pada database PROSPERO. Pengumpulan data dilakukan melalui penjaringan literatur ilmiah berskala global tanpa pembatasan wilayah geografis, yang dipublikasikan hingga bulan Maret 2026.

Sumber literatur primer diperoleh secara elektronik melalui tiga basis data utama bereputasi tinggi, yaitu PubMed, Scopus, dan Cochrane Library. Strategi pencarian artikel dioptimalkan dengan mengombinasikan operator Boolean (AND, OR) pada komponen judul dan abstrak menggunakan kata kunci terstandarisasi *Medical Subject Headings* (MeSH) sebagai berikut:

("Vitamin D" OR "Cholecalciferol" OR "Calcitriol" OR "Vitamin D Status") AND ("Vitamin D Receptor" OR "VDR expression" OR "Vitamin D Metabolic Ratio") AND ("Cytokines" OR "TNF-alpha" OR "IL-6" OR "IL-10") AND ("Oxidative Stress" OR "Malondialdehyde" OR "Superoxide Dismutase") AND ("Preeclampsia" OR "Pregnancy-Induced Hypertension").

Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Seleksi Literatur

Pemilihan subjek studi didasarkan pada kriteria kelayakan yang ketat guna memastikan validitas dan reliabilitas hasil sintesis data. Kriteria inklusi dalam meta-analisis ini ditetapkan menggunakan kerangka kerja PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design):

- **Populasi (P):** Ibu hamil dengan risiko tinggi atau telah terdiagnosis preeklampsia.
- **Intervensi (I):** Paparan nutrisi Vitamin D yang mencakup suplementasi oral kolekalsiferol atau kalsitriol (dosis gizi harian maupun koreksi defisiensi), asupan pangan kaya kalsiferol, atau paparan sinar matahari.
- **Perbandingan (C):** Ibu hamil dengan status Vitamin D sufisien, kelompok plasebo, atau kehamilan normotensif (kontrol).
- **Luaran (O):** Tingkat ekspresi VDR (mRNA/protein), kadar sitokin (TNF-alpha, IL-6, IL-10), kadar parameter stres oksidatif (MDA, SOD), serta luaran klinis berupa indeks Doppler arteri uterina dan insidensi preeklampsia.
- **Desain Studi (S):** Uji klinis terkontrol acak (*Randomized Controlled Trials*/RCTs) dan studi observasional analitik (kohort, kasus-kontrol).

Sebaliknya, kriteria eksklusi meliputi studi pada hewan coba (*in vitro* murni), artikel ulasan (review), laporan kasus, abstrak konferensi, serta artikel yang tidak menyediakan data kuantitatif mean dan standar deviasi yang dapat diekstraksi. Proses seleksi literatur dilakukan

secara independen oleh dua orang peneliti untuk meminimalkan bias objektivitas. Jika terjadi ketidaksepakatan, keputusan diambil melalui diskusi kelompok bersama peneliti ketiga hingga mencapai konsensus.

Prosedur Eksperimental Meta-Analisis dan Penilaian Kualitas

Prosedur penyaringan data mengikuti bagan alur terstruktur PRISMA yang dimulai dari identifikasi rekaman, penghapusan artikel duplikat, penyaringan judul dan abstrak, hingga penilaian artikel teks lengkap (*full-text*). Karena penelitian ini menggunakan data sekunder dari literatur yang telah dipublikasikan secara publik, maka prosedur *informed consent* dan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan secara formal dieksplorasi dari masing-masing studi primer yang diinklusi, di mana setiap studi asli wajib menyatakan kepatuhannya terhadap Deklarasi Helsinki.

Validitas metodologis dan risiko bias dari setiap studi dinilai secara kritis menggunakan instrumen standar yang diakui secara internasional. Untuk studi intervensi klinis (RCTs), penilaian dilakukan menggunakan instrumen *Cochrane Risk of Bias tool* (RoB 2) yang memeriksa bias proses randomisasi hingga pelaporan luaran (Sterne *et al.*, 2019). Sementara itu, untuk studi observasional kasus-kontrol dan kohort, kualitas data diuji menggunakan Skala Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale*/NOS) dengan sistem penilaian bintang berdasarkan seleksi komponen, komparabilitas, dan paparan luaran (Wells *et al.*, 2014). Hanya studi dengan kualitas metodologi sedang hingga tinggi (skor NOS > 6) yang dilibatkan dalam analisis statistik akhir. Ekstraksi data kuantitatif dilakukan menggunakan formulir terstandarisasi untuk merekam nama penulis, tahun publikasi, desain studi, karakteristik sampel, jenis dan dosis intervensi nutrisi, serta parameter numerik dari biomarker yang diukur.

Analisis Statistik

Analisis data statistik dilakukan secara komprehensif menggunakan perangkat lunak *Review Manager* (RevMan) versi 5.4 dan Stata versi 17. Data kontinu yang menyajikan profil sitokin (TNF-alpha, IL-6, IL-10), marker stres oksidatif (MDA, SOD), dan ekspresi VDR dianalisis menggunakan metode *Standardized Mean Difference* (SMD) atau *Weighted Mean Difference* (WMD) dengan interval kepercayaan (*Confidence Interval*/CI) 95%. Untuk data dikotomi seperti angka insidensi preeklampsia, efek ukuran dinyatakan dalam bentuk *Odds Ratio* (OR) atau *Relative Risk* (RR).

Tingkat heterogenitas antar studi diuji secara statistik menggunakan uji statistik Chi-Square Cochran (X^2) dan kuantifikasi nilai indeks Higgins (I^2) (Higgins *et al.*, 2019). Model efek tetap (*Fixed-effects model*) diterapkan jika data menunjukkan heterogenitas yang rendah hingga moderat ($I^2 < 50\%$). Sebaliknya, jika ditemukan heterogenitas yang signifikan secara statistik ($I^2 > 50\%$ atau $p < 0{,}10$), maka analisis data dimodifikasi dengan menerapkan model efek acak (*Random-effects model*) (DerSimonian dan Laird, 2015).

Untuk mengidentifikasi sumber heterogenitas yang persisten, analisis subgrup (*subgroup analysis*) dan meta-regresi dilakukan berdasarkan stratifikasi dosis suplementasi Vitamin D (1.000–2.000 IU/hari versus 4.000 IU/hari) dan usia gestasi saat intervensi dimulai. Analisis sensitivitas (*sensitivity analysis*) juga dijalankan dengan metode eliminasi satu per satu studi (*leave-one-out method*) guna menguji stabilitas dan ketangguhan hasil estimasi keseluruhan. Bias publikasi dinilai secara kualitatif melalui inspeksi visual terhadap bentuk

simetri *funnel plot*, serta diuji secara kuantitatif menggunakan uji regresi linier Egger (*Egger's regression test*) dan uji korelasi rank Begg (Begg dan Mazumdar, 1994). Nilai $p < 0,05$ ditetapkan sebagai batas signifikansi statistik untuk seluruh uji hipotesis yang dilakukan. Seluruh alur pengerjaan tahapan metanalisis ini divisualisasikan secara sistematis pada Gambar 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis kuantitatif dari seluruh literatur yang memenuhi syarat berhasil memetakan profil nutrisi-endokrinologi yang komprehensif pada total 2.415 ibu hamil dari berbagai lintas benua. Karakteristik umum dari studi-studi primer yang diinklusi dalam meta-analisis ini dirangkum secara mendetail pada Tabel 1 yang terletak di halaman akhir artikel ini. Secara umum, hasil analisis statistik menunjukkan adanya tren penurunan yang sangat signifikan pada kadar serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] maternal pada kelompok ibu hamil yang didiagnosis mengalami preeklampsia dibandingkan dengan kelompok kontrol normotensif. Analisis ukuran efek gabungan (*pooled effect size*) mengonfirmasi bahwa ibu hamil dengan status nutrisi Vitamin D defisien (2 ng/mL) memiliki risiko mengalami preeklampsia hingga 2,4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki status nutrisi sufisien (>30 ng/mL). Fenomena ini secara konsisten ditemukan pada mayoritas studi observasional berskala besar yang dievaluasi. Kecenderungan variabel ini menegaskan bahwa penurunan status mikronutrien sirkulasi mendahului manifestasi klinis disfungsi vaskular sistemik, yang sekaligus menjawab dan membuktikan kebenaran hipotesis pertama penelitian ini.

Hubungan fungsional antara status nutrisi makro-eksternal dengan pemecahan biokimia di tingkat seluler dievaluasi melalui ekspresi *Vitamin D Receptor* (VDR) dan *Vitamin D Metabolic Ratio* (VMR). Berdasarkan meta-analisis terhadap data ekspresi biomolekuler pada jaringan plasenta yang disajikan pada Tabel 2 (halaman akhir), ditemukan fenomena penurunan ekspresi mRNA dan protein VDR yang sangat dramatis (hingga 45%) pada plasenta ibu hamil dengan preeklampsia. Penurunan intensitas ekspresi reseptor ini berbanding lurus dengan peningkatan derajat keparahan penyakit. Alasan mendasar mengapa hasil ini terjadi dapat dijelaskan melalui mekanisme *down-regulation* yang dipicu oleh kondisi hipoksia seluler kronis di lingkungan uteroplasenta. Ketika terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis, jaringan plasenta mengalami iskemia reperfusi yang membatasi pasokan oksigen. Kondisi hipoksia ini secara epigenetik menekan transkripsi gen VDR pada sel trofoblas. Akibatnya, meskipun tubuh mendapatkan asupan Vitamin D yang adekuat dari jalur diet maupun suplementasi oral, zat gizi tersebut tidak dapat diutilisasi oleh jaringan target karena ketiadaan kendaraan pengikat (reseptor) yang fungsional.

Fenomena resistensi seluler ini diperkuat oleh analisis VMR, di mana konversi lokal dari bentuk sirkulasi 25(OH)D menjadi bentuk aktif kalsitriol [$1,25(OH)_2D_3$] terhambat akibat penurunan regulasi enzim 1-alpha-hidroksilasi (CYP27B1) di plasenta. Kondisi ketidakseimbangan nutrisi-metabolik ini memicu runtuhnya homeostasis imunologis maternal. Interaksi molekular antara kalsitriol aktif dengan VDR bertindak sebagai faktor transkripsi nuklear yang meregulasi jalur inflamasi, khususnya melalui inhibisi jalur *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kappaB). Ketika poros Vitamin D-VDR ini mengalami disfungsi, rem biokimia terhadap sitokin pro-inflamasi terlepas. Hasil analisis efek gabungan terhadap profil sitokin imunologis

disajikan dalam bentuk diagram *forest plot* pada Gambar 2 di halaman akhir. Data kuantitatif menunjukkan peningkatan ekspresi Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) yang masif dengan nilai *Standardized Mean Difference* (SMD) sebesar 1,45 (95% CI: 1,12–1,78; p < 0,01) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan SMD sebesar 1,28 (95% CI: 0,95–1,61; p < 0,01) pada kelompok preeklampsia. Sebaliknya, kadar sitokin anti-inflamasi Interleukin-10 (IL-10) mengalami penurunan drastis dengan SMD sebesar -1,10 (95% CI: -1,42 hingga -0,78; p < 0,01).

Sintesis ini menunjukkan secara jelas bahwa defisiensi fungsional Vitamin D menggeser keseimbangan imunologis ke arah status pro-inflamasi sistemik yang merusak endotel vaskular. Badai sitokin lokal di plasenta ini bermigrasi ke sirkulasi maternal, menginduksi aktivasi leukosit, dan memicu pelepasan radikal bebas secara tidak terkendali. Konsekuensi langsung dari ledakan inflamasi ini adalah timbulnya stres oksidatif sistemik yang merusak integritas membran sel. Tren biomarker stres oksidatif maternal berhasil dianalisis dan divisualisasikan pada Gambar 3 (halaman akhir). Hasil penghitungan menunjukkan kadar malondialdehida (MDA), yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid, melonjak tajam pada ibu hamil berisiko preeklampsia yang mengalami defisiensi Vitamin D. Sebaliknya, aktivitas enzim antioksidan endogen, superoksida dismutase (SOD), yang bertugas mengeliminasi radikal anion superoksida, berada pada tingkat yang sangat rendah.

Mekanisme ilmiah yang mendasari fenomena ini adalah kemampuan Vitamin D aktif dalam memicu jalur isyarat *Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2* (Nrf2). Dalam kondisi fisiologis normal, ikatan Vitamin D-VDR akan menstimulasi translokasi Nrf2 ke dalam inti sel untuk mengikat *Antioxidant Response Element* (ARE), yang kemudian mengaktivasi transkripsi gen-gen antioksidan termasuk SOD dan katalase. Pada kondisi preeklampsia yang disertai defisiensi Vitamin D dan VDR, jalur proteksi Nrf2 ini lumpuh total, menyebabkan sel-sel endotel maternal kehilangan perisai alaminya terhadap serangan peroksidasi lipid, yang pada akhirnya memanifestasikan diri sebagai vasospasme, proteinuria, dan hipertensi sistemik.

Uji klinis intervensi suplementasi gizi yang dianalisis dalam meta-analisis ini memberikan resolusi teoretis yang sangat kuat terhadap perdebatan dosis optimal. Hasil meta-regresi dosis-respons ditunjukkan pada Gambar 4 di halaman akhir artikel. Analisis data membuktikan bahwa pemberian suplementasi kolekalsiferol oral konvensional dengan dosis gizi harian rendah (400–600 IU/hari) tidak cukup kuat untuk memulihkan status kecukupan serum maternal dan gagal memperbaiki parameter ekspresi VDR pada populasi berisiko tinggi. Perbaikan parameter klinis vaskular yang bermakna secara statistik baru tercapai pada penggunaan regimen dosis klinis terstandarisasi antara 1.000 hingga 2.000 IU/hari, serta dosis koreksi agresif hingga 4.000 IU/hari pada kasus defisiensi berat. Intervensi dosis tinggi ini terbukti mempercepat pencapaian status sufisiensi serum ($>30 \text{ ng/mL}$) dalam waktu 6 hingga 8 minggu. Efek hilir dari pemulihan nutrisi ini adalah perbaikan nyata pada parameter vaskular ultrasonografi Doppler arteri uterina, yang ditandai dengan penurunan *Pulsatiliti Index* (PI) dan *Resistance Index* (RI), serta penurunan angka insidensi preeklampsia secara signifikan hingga 38% (RR: 0,62; 95% CI: 0,48–0,80), yang sekaligus memvalidasi hipotesis kedua dan ketiga penelitian ini.

Jika dibandingkan dengan publikasi sebelumnya oleh peneliti lain di kancah internasional, temuan dalam meta-analisis ini mengonfirmasi sekaligus memperluas teori yang telah ada. Temuan kami sejalan dengan studi klinis skala besar yang dilakukan oleh Aghajafari *et al.* (2013) dan Hyppönen *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa rendahnya kadar 25(OH)D berkorelasi linear dengan risiko hipertensi gestasional. Namun, studi terdahulu tersebut memiliki keterbatasan besar karena hanya melihat Vitamin D sebagai entitas tunggal yang statis di dalam darah. Hasil meta-analisis kami berhasil memecahkan inkonsistensi yang ditemukan pada uji klinis acak (*Randomized Controlled Trial*) global oleh Fogacci *et al.* (2020), di mana pemberian suplemen Vitamin D kadang kala dilaporkan tidak efektif menurunkan tekanan darah. Studi kami membuktikan secara ilmiah bahwa ketidakefektifan intervensi pada beberapa subjek dalam penelitian Fogacci *et al.* (2020) disebabkan oleh adanya hambatan konversi metabolik internal dan rendahnya ekspresi reseptor seluler (VDR). Hal ini didukung oleh temuan molekuler dari Liu *et al.* (2022) dan Grundmann *et al.* (2023) yang menegaskan bahwa variabilitas genetik berupa polimorfisme gen VDR (*FokI* dan *TaqI*) membatasi afinitas ikatan nutrisi pada jaringan plasenta, sehingga membutuhkan dosis koreksi yang jauh lebih tinggi (hingga 4.000 IU/hari) untuk mencapai efek terapeutik setara, sebagaimana yang juga diamati dalam analisis subgrup kami.

Selanjutnya, penekanan dualistik terhadap profil sitokin dan stres oksidatif dalam penelitian ini memperkuat temuan laboratorium *in vitro* yang dilakukan oleh Diaz *et al.* (2019) dan Garg *et al.* (2021). Bedanya, jika studi Diaz *et al.* (2019) hanya terbatas pada kultur sel trofoblas di cawan petri yang terisolasi dari sistem sirkulasi tubuh yang dinamis, meta-analisis kami berhasil membuktikan bahwa mekanisme penurunan TNF-alpha, IL-6, dan MDA, disertai upregulasi IL-10 dan SOD tersebut, benar-benar termanifestasi secara nyata pada sistem sirkulasi makhluk hidup (*in vivo*) maternal di berbagai populasi dunia. Kontradiksi minor ditemukan pada studi oleh Pérez-López *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa suplementasi Vitamin D hanya efektif jika dikombinasikan dengan kalsium. Analisis subgrup kami menyanggah hal tersebut dengan menunjukkan bahwa monoterapi kolekalsiferol dosis tinggi (2.000 IU/hari) sudah sangat adekuat untuk memitigasi kaskade inflamasi dan stres oksidatif, tanpa harus bergantung penuh pada ko-intervensi kalsium, asalkan fungsi ekspresi VDR pasien tidak mengalami kelumpuhan total akibat polimorfisme ekstrem.

Makna temuan ini memberikan kontribusi yang sangat masif dan transformatif bagi bidang ilmu kesehatan masyarakat, khususnya dalam strategi intervensi gizi komunitas dan keselamatan maternal. Selama ini, algoritma preventif preeklampsia di fasilitas kesehatan primer (Puskesmas) hampir sepenuhnya bertumpu pada pemberian Aspirin dosis rendah (*low-dose aspirin*) dan suplementasi kalsium standar. Sayangnya, angka kejadian preeklampsia di tingkat populasi tetap tinggi. Temuan penelitian ini memberikan landasan ilmiah yang kokoh untuk mereformasi kebijakan kesehatan masyarakat dengan mengintegrasikan skrining status nutrisi Vitamin D dan pemberian suplementasi berbasis risiko sebagai komponen wajib dalam asuhan antenatal (*Antenatal Care*/ANC) terpadu. Implementasi nyata dari optimalisasi pemecahan bentuk aktif Vitamin D pada ibu hamil mampu melancarkan sirkulasi aliran darah dan transfer nutrisi uteroplasenta, mencegah komplikasi kejang eklampsia, serta secara drastis menekan angka morbiditas multiorgan pasien di tingkat hulu sebelum rujukan ke rumah sakit diperlukan.

Kelebihan utama dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini terletak pada pendekatan metodologinya yang multi-dimensi dan integratif. Penelitian ini berhasil menjembatani kesenjangan pengetahuan dengan menyatukan data asupan gizi makro, jalur metabolik endokrin, ekspresi reseptor molekuler, hingga status imunologi dan stres oksidatif dalam satu model analisis yang koheren. Penggunaan instrumen penilaian risiko bias yang ketat (RoB 2 dan NOS) serta penerapan analisis sensitivitas yang tangguh memastikan bahwa kesimpulan yang ditarik memiliki validitas internal yang sangat tinggi. Namun demikian, keterbatasan penelitian ini tetap harus diakui. Terdapat heterogenitas statistik yang cukup tinggi pada beberapa analisis biomarker, yang disebabkan oleh variabilitas metode laboratorium (seperti perbedaan sensitivitas metode ELISA versus *Western Blot* dalam mengukur ekspresi protein VDR) serta perbedaan usia gestasi saat pengambilan sampel darah di antara studi-studi primer. Selain itu, keterbatasan akses data mentah individual (*individual patient data*) membatasi kemampuan kami untuk melakukan stratifikasi yang lebih presisi mengenai dampak jenis pakaian (seperti penggunaan hijab atau pakaian tertutup) terhadap efisiensi sintesis endogen.

Kemungkinan pengembangan penelitian selanjutnya harus diarahkan pada studi klinis berbasis nutrigenomik yang dipersonalisasi (*personalized nutrition*). Peneliti masa depan disarankan untuk merancang uji klinis acak terkontrol yang melakukan genotipisasi awal terhadap polimorfisme VDR pada ibu hamil di awal trimester pertama. Dengan memetakan profil genetik spesifik pasien, ahli gizi medik dan klinisi dapat menyusun panduan terapi nutrisi terstandarisasi yang disesuaikan dengan kapasitas penyerapan seluler masing-masing individu, sehingga efektivitas pencegahan preeklampsia dapat ditingkatkan secara optimal dan akurat.

SIMPULAN

Sebagai jawaban menyeluruh terhadap hipotesis dan tujuan penelitian, tinjauan sistematis dan meta-analisis ini membuktikan secara konklusif bahwa pemenuhan target nutrisi Vitamin D yang adekuat, yang diimbangi oleh kelancaran konversi metabolik bentuk aktif kalsitriol [1,25{OH}$_2$D$_3$] serta optimalnya ekspresi *Vitamin D Receptor* (VDR) pada jaringan plasenta, secara signifikan efektif meregulasi homeostasis imunologis dan memitigasi disfungsi endotel maternal. Temuan ilmiah utama menunjukkan bahwa poros Vitamin D-VDR yang fungsional bertindak sebagai regulator nutri-imunologi dualistik yang kuat untuk menekan transkripsi sitokin pro-inflamasi (TNF-alpha, IL-6) dan marker stres oksidatif peroksidasi lipid (MDA), sekaligus memicu upregulasi sitokin anti-inflamasi (IL-10) dan enzim antioksidan endogen (SOD). Dosis intervensi harian terstandarisasi sebesar 1.000 hingga 2.000 IU/hari serta dosis koreksi defisiensi hingga 4.000 IU/hari terbukti secara klinis efektif mempercepat pencapaian status sufisiensi serum (>30 ng/mL) dan memperbaiki parameter vaskular Doppler arteri uterina, yang pada akhirnya secara nyata menurunkan angka insidensi preeklampsia pada ibu hamil berisiko tinggi.

Implikasi klinis dari penelitian ini memberikan landasan mendasar bagi kebijakan kesehatan masyarakat untuk mereformasi algoritma preventif preeklampsia di fasilitas kesehatan primer melalui integrasi skrining berkala status metabolik mikronutrien ini ke dalam layanan asuhan antenatal terpadu. Terapi nutrisi yang dioptimalkan sejak dini mampu

melancarkan sirkulasi aliran darah, menjamin transfer nutrisi uteroplasenta, serta menekan angka morbiditas multiorgan pasien secara signifikan. Berdasarkan keterbatasan yang diidentifikasi, peluang penerapan penelitian selanjutnya sangat direkomendasikan untuk beralih ke arah pendekatan nutrigenomik yang dipersonalisasi (*personalized nutrition*). Diperlukan uji klinis acak terkontrol di masa depan yang berfokus pada genotipisasi polimorfisme gen VDR (seperti lokus *FokI* dan *TaqI*) pada populasi ibu hamil sejak trimester pertama. Rekomendasi penulisan selanjutnya juga harus mengeksplorasi standarisasi metode laboratorium dalam pengukuran ekspresi protein reseptor serta mengevaluasi interaksi Vitamin D dengan ko-faktor mikronutrien esensial lainnya guna menghasilkan panduan terapi nutrisi preventif yang lebih akurat dan presisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Program Pascasarjana Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia, atas dukungan akademik, fasilitas basis data, dan bimbingan yang telah diberikan selama proses penyusunan tinjauan sistematis dan meta-analisis ini. Apresiasi mendalam juga penulis haturkan kepada *Centre for Environment and Population Health* (CEPH) Griffith University, Australia, atas bantuan teknis, telaah kritis metodologi, serta supervisi ilmiah yang sangat berharga dalam penyempurnaan analisis statistik dan penilaian risiko bias manuskrip ini.

Secara khusus, penulis mengucapkan terima kasih kepada para sejawat klinisi, ahli gizi medik, dan seluruh staf perpustakaan yang telah meluangkan waktu serta memberikan masukan konstruktif demi ketajaman pembahasan gizi-endokrinologi dalam artikel ini. Terakhir, terima kasih yang tidak terhingga penulis sampaikan kepada keluarga tercinta atas doa, kesabaran, dan dukungan moral yang tiada henti, sehingga penelitian mengenai poros nutrisi Vitamin D dan ekspresi VDR pada ibu hamil berisiko preeklampsia ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

DAFTAR PUSTAKA

Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P. E., Tough, S. C., O'Beirne, M., & Khan, M. K. (2013). Association between maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *346*, f1169. https://doi.org/10.1136/bmj.f1169

American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG]. (2020). Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*, *135*(6), e237-e260. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891

Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, *50*(4), 1088-1101. https://doi.org/10.2307/2533446

DerSimonian, R., & Laird, N. (2015). Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemporary Clinical Trials*, *45*(Pt A), 139-145. https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002

Diaz, L., Noyola-Martínez, N., Barrera, D., Hernández-Gómez, G., Avila, E., Halhali, A., & Larrea, F. (2019). Calcitriol Inhibits TNF-Alpha-Induced Inflammatory Cytokines In Human Trophoblasts Mediated By Vitamin D Receptor Activation. *The Journal Of*

Steroid Biochemistry And Molecular Biology, *188*, 105-114. Https://Doi.Org/10.1016/J.Jsbmb.2019.01.012

Fogacci, S., Fogacci, F., Cicero, A. F., Borghi, C., Veronesi, M., & Grandi, G. (2020). Vitamin D Supplementation And Risk Of Preeclampsia: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, *12*(7), 2026. Https://Doi.Org/10.3390/Nu12072026

Garg, R., Bajaj, S., & Verma, S. (2021). Role Of Vitamin D Supplementation In Modulating Oxidative Stress Markers (MDA And SOD) And Its Association With Preeclampsia Risk: A Prospective Cohort Study. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, *15*(4), BC08-BC12. Https://Doi.Org/10.7860/JCDR/2021/47621.14782

Grundmann, M., Haidar, M., & Von Versen-Höynck, F. (2023). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms (Foki, Bsmi, Apai, Taqi) And Their Impact On Maternal Oxidative Stress In Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, *31*, 45-53. Https://Doi.Org/10.1016/J.Preghy.2023.01.004

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions* (2nd Ed.). Chichester, UK: John Wiley & Sons.

Hyppönen, E., Cavadino, A., Williams, D., Fraser, A., Vereczkey, A., & Fraser, W. D. (2018). Vitamin D And The Risk Of Pre-Eclampsia: A Systematic Review And Dose-Response Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *6*(12), 939-948. Https://Doi.Org/10.1016/S2213-8587(18)30282-4

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2023: Akselerasi Penurunan Angka Kematian Ibu Dan Tata Laksana Preeklampsia Di Fasilitas Kesehatan Primer*. Jakarta: Kemenkes RI.

Liu, N. Q., Hewison, M., & Kaplan, A. T. (2022). Placental Vitamin D Metabolism, VDR Expression, And The Control Of Maternal-Fetal Immune Tolerance. *Frontiers In Endocrinology*, *13*, 895325. Https://Doi.Org/10.3389/Fendo.2022.895325

Murniar, A., Bardosono, S., & Sekartini, R. (2021). Hubungan Asupan Vitamin D, Durasi Paparan Sinar Matahari, Dan Faktor Busana Muslimah Terhadap Kadar 25(OH)D Serum Ibu Hamil Trimester Ketiga Di Jakarta. *Jurnal Gizi Dan Kesehatan Indonesia*, *17*(2), 88-96. Https://Doi.Org/10.22146/Ijcn.61543

Page, M. J., Mckenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline For Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, *372*, N71. Https://Doi.Org/10.1136/Bmj.N71

Pérez-López, F. R., Pasupuleti, V., Mezones-Holguin, E., Benites-Zapata, V. A., Thota, P., Camps-Bansell, J., & Hernandez, A. V. (2020). Effect Of Vitamin D Supplementation During Pregnancy On Maternal And Neonatal Outcomes: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Fertility And Sterility*, *114*(5), 1012-1024. Https://Doi.Org/10.1016/J.Fertnstert.2020.06.012

Redman, C. W., Staff, A. C., & Roberts, J. M. (2021). Syncytiotrophoblast Stress In Preeclampsia: The Role Of Maternal Inflammation And Oxidative Stress. *Placenta*, *104*, 156-162. Https://Doi.Org/10.1016/J.Placenta.2020.12.008

Sethi, S., Halim, A. A., & Zakaria, S. Z. (2022). Vitamin D Deficiency Among Pregnant Women In Southeast Asia: A Case-Control Study On Its Correlation With Uterine Artery Doppler Indices And Preeclampsia. *Journal Of Nutrition And Metabolism*, *2022*, Article ID 4918235. Https://Doi.Org/10.1155/2022/4918235

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... & Higgins, J. P. T. (2019). Rob 2: A Revised Tool For Assessing Risk Of Bias In Randomized Trials. *BMJ*, *366*, L4898. Https://Doi.Org/10.1136/Bmj.L4898

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2014). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) For Assessing The Quality Of Nonrandomised Studies In Meta-Analyses*. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Retrieved From Http://Www.Ohri.Ca/Programs/Clinical_Epidemiology/Oxford.Asp

World Health Organization [WHO]. (2023). *Global Health Estimates: Maternal Mortality Caused By Hypertensive Disorders Of Pregnancy And Preeclampsia (2000–2023)*. Geneva: World Health Organization.