JIKES: JURNAL ILMU KESEHATAN
Tahun 2026, Volume 5, Nomor 1, Bulan Juli-Desember: hlm 1754-1764
e-ISSN: 2963-069X | URL: https://yptb.org/index.php/jik | e-Mail: jurnalq17@gmail.com

Lisensi: CC-BY
DOI: https://doi.org/10.71456/jik.v5i1.2973

DARI ASOSIASI MENUJU PLAUSIBILITAS KAUSAL: SINTESIS BUKTI HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN DAN RISIKO KARDIOVASKULAR JANGKA PANJANG

Lailatul Evinanta Pertiwi[1]*, & Diki Tri Bagus Dermawan[2]

*[1] RSU Aulia, Indonesia
[2] IIK Bhakti Wiyata Kediri, Indonesia
*e-Mail: evinanta23@gmail.com

Submit Tgl: 12-Oktober-2026 Diterima Tgl: 23-Oktober-2026 Diterbitkan Tgl: 24-Oktober-2026

Abstrak: Hipertensi dalam kehamilan (*hypertensive disorders of pregnancy*/HDP) berkaitan dengan morbiditas maternal dan risiko kardiovaskular jangka panjang. Penelitian ini mengintegrasikan bukti faktor risiko, genetik, dan luaran HDP serta menilai plausibilitas kausal hubungannya dengan penyakit kardiovaskular. Metode menggunakan *integrative evidence synthesis with limited quantitative meta-analysis and causal plausibility assessment* terhadap 33 studi periode 2013–2026 dengan pelaporan seleksi PRISMA-informed. Meta-analisis empat kohort menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular jangka panjang setelah HDP (HR 1,95; IK95% 1,73–2,20; I^2=0%). Riwayat keluarga hipertensi berkaitan dengan peningkatan risiko preeklampsia sekitar dua kali lipat, sedangkan Mendelian randomization menunjukkan arah asosiasi konsisten untuk penyakit jantung iskemik dan stroke. Triangulasi bukti mendukung plausibilitas kontribusi kausal, tetapi tidak membuktikan kausalitas definitif. HDP perlu diposisikan sebagai penanda dini risiko kardiovaskular dan diikuti pemantauan postpartum.

Kata Kunci: Epidemiologi Maternal; Hipertensi dalam Kehamilan; Mendelian Randomization; Penyakit Kardiovaskular; Preeklampsia

Abstract: *Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are associated with maternal morbidity and long-term cardiovascular risk. This study integrated evidence on HDP risk factors, genetic susceptibility, and long-term outcomes and assessed causal plausibility with cardiovascular disease. We used an integrative evidence synthesis with limited quantitative meta-analysis and causal plausibility assessment of 33 studies published from 2013 to 2026, with PRISMA-informed reporting. A meta-analysis of four cohorts showed increased long-term cardiovascular risk after HDP (HR 1.95; 95% CI 1.73–2.20; I^2=0%). Family history of hypertension was associated with an approximately twofold higher preeclampsia risk, while Mendelian randomization showed directionally consistent associations with ischemic heart disease and stroke. Evidence triangulation supports a plausible causal contribution but does not establish causality definitively. HDP should be recognized as an early cardiovascular risk marker and incorporated into postpartum surveillance.*

Keywords: *Cardiovascular Disease; Hypertensive Disorders of Pregnancy; Maternal Epidemiology; Mendelian Randomization; Preeclampsia*

Cara mengutip Pertiwi, L. E., & Dermawan, D. T. B. (2026). Dari Asosiasi Menuju Plausibilitas Kausal: Sintesis Bukti Hipertensi dalam Kehamilan dan Risiko Kardiovaskular Jangka Panjang. *JIKES : Jurnal Ilmu Kesehatan*, *5*(1), 1754–1764. https://doi.org/10.71456/jik.v5i1.2973

PENDAHULUAN

Hipertensi dalam kehamilan (*hypertensive disorders of pregnancy*; HDP) tetap menjadi masalah utama kesehatan maternal karena mencakup hipertensi gestasional, preeklampsia/eklampsia, hipertensi kronik pada kehamilan, dan preeklampsia superimposed. Di Indonesia, Angka Kematian Ibu masih tinggi, dan komplikasi hipertensi/eklampsia tetap menjadi penyebab langsung penting kematian maternal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025). Pada konteks layanan kebidanan Indonesia, penelitian yang pernah terbit di Jurnal Kebidanan Manna juga menunjukkan bahwa usia dan riwayat hipertensi keluarga berkaitan dengan hipertensi dalam kehamilan (Hernida et al., 2022).

Dalam dua dekade terakhir, HDP tidak lagi dipandang semata sebagai komplikasi yang berakhir setelah persalinan. Kohort besar menunjukkan bahwa perempuan dengan riwayat HDP memiliki risiko lebih tinggi terhadap hipertensi kronik, penyakit jantung iskemik, stroke, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, dan diabetes melitus tipe 2. Garovic et al. (2020) dan Stuart et al. (2022) menunjukkan peningkatan beban kardiometabolik jangka panjang, sedangkan Wyatt et al. (2024) dan Singh et al. (2025) menguatkan hubungan dengan mortalitas kardiovaskular. Bukti terbaru tahun 2026 juga menunjukkan heterogenitas risiko menurut subtipe HDP. Dalam kohort propensity-matched berskala besar, preeklampsia superimposed menunjukkan peningkatan odds tertinggi untuk gagal jantung, stroke, penyakit jantung iskemik, dan major adverse cardiovascular events dibanding kehamilan normotensif (Alhuneafat et al., 2026).

Meskipun asosiasi tersebut kuat, inferensi kausal masih menantang. Obesitas, hipertensi kronik, resistensi insulin, diabetes, dislipidemia, dan predisposisi genetik dapat meningkatkan risiko HDP sekaligus penyakit kardiovaskular sehingga residual confounding sulit dihilangkan sepenuhnya dalam studi observasional. Di sisi lain, penelitian faktor risiko menunjukkan bahwa usia maternal lanjut, obesitas, kehamilan ganda, riwayat preeklampsia, dan riwayat keluarga hipertensi merupakan determinan yang berulang pada berbagai populasi. Studi kohort tahun 2026 pada 20.081 perempuan juga menemukan usia ≥35 tahun, overweight/obesitas, peningkatan glukosa puasa, dan diabetes gestasional sebagai faktor yang konsisten pada berbagai subtipe HDP; kehamilan kembar menunjukkan asosiasi paling kuat dengan preeklampsia (Li et al., 2026).

Perkembangan genome-wide association studies (GWAS), polygenic risk score (PRS), dan Mendelian randomization (MR) memberi peluang untuk menilai apakah hubungan HDP dengan penyakit kardiovaskular sekadar mencerminkan faktor risiko bersama atau memiliki komponen biologis yang lebih langsung. Steinthorsdottir et al. (2020), Tyrmi et al. (2023), dan Honigberg et al. (2023) menunjukkan adanya arsitektur genetik yang terkait dengan HDP dan regulasi tekanan darah. Rayes et al. (2023), Tschiderer et al. (2023), dan Nielsen et al. (2025) kemudian menggunakan MR untuk mengevaluasi hubungan dengan penyakit jantung iskemik dan stroke.

Kesenjangan utama terletak pada masih terpisahnya bukti faktor risiko konvensional, epidemiologi jangka panjang, genetik, dan MR. Karena itu, penelitian ini mengintegrasikan keempat lapisan bukti tersebut dalam satu kerangka analitis. Tujuannya adalah: (1) merangkum faktor risiko dan konsekuensi jangka panjang HDP; (2) menilai dukungan genetik dan MR; (3) melakukan meta-analisis terbatas ketika ukuran efek cukup sebanding; dan (4) menilai plausibilitas kausal menggunakan kerangka Bradford Hill tanpa menganggapnya sebagai alat pembuktian kausalitas definitif.

METODE PENELITIAN

Desain dan pendekatan sintesis

Penelitian ini menggunakan integrative evidence synthesis with limited quantitative meta-analysis and causal plausibility assessment. Pendekatan ini dipilih karena korpus bukti bersifat heterogen, mencakup *systematic review/meta-analysis*, kohort, kasus-kontrol, cross-sectional, GWAS/PRS, Mendelian randomization, dan model prediksi. Meta-analisis hanya dilakukan pada subset studi dengan paparan, luaran, dan ukuran efek yang cukup sebanding; bukti lain disintesis secara naratif dan melalui triangulasi lintas desain.

Korpus bukti, periode, dan kriteria eligibilitas

Periode publikasi diperluas menjadi 2013–2026. Korpus awal berasal dari 31 studi terverifikasi pada naskah sumber, kemudian diperbarui secara terarah dengan dua studi tahun 2026 yang memenuhi tujuan sintesis, yaitu Li et al. (2026) untuk heterogenitas faktor risiko dan Alhuneafat et al. (2026) untuk luaran kardiovaskular lima tahun. Dengan demikian, 33 studi digunakan dalam sintesis akhir. Kata kunci konseptual yang digunakan pada telaah awal meliputi "preeclampsia", "gestational hypertension", "hypertensive disorders of pregnancy", "cardiovascular risk", "genetic risk", "family history", "recurrence", "postpartum outcomes", dan "Mendelian randomization", dengan kombinasi istilah MeSH yang relevan.

Studi dipertimbangkan bila: (1) melibatkan perempuan usia reproduktif dengan HDP atau riwayat HDP; (2) menilai faktor risiko demografis, klinis, familial, genetik, atau konsekuensi kardiovaskular/metabolik; (3) berupa artikel *peer-reviewed* berbahasa Inggris pada periode 2013–2026; dan (4) menyediakan informasi metodologis yang memadai. Untuk sintesis kuantitatif, studi harus melaporkan OR, RR, atau HR beserta 95% CI yang dapat diverifikasi dan memiliki kesetaraan substantif pada paparan serta luaran. Studi yang tidak memenuhi syarat pooling tetap dipertahankan dalam sintesis naratif bila relevan.

Seleksi studi dan pelaporan alur PRISMA

Pelaporan seleksi mengikuti prinsip PRISMA 2020 (Page et al., 2021) secara PRISMA-informed. Log mentah identifikasi database dan deduplikasi dari telaah awal tidak tersedia dalam naskah sumber, sehingga angka tersebut tidak direka. Gambar 1 merekonstruksi alur yang dapat diverifikasi: 31 studi analitik dari naskah sumber ditambah dua studi 2026 yang unik, menghasilkan 33 studi untuk verifikasi full-text dan sintesis akhir. Pendekatan rekonstruksi ini dipilih untuk menjaga transparansi dan mencegah fabrikasi angka screening yang tidak dapat diaudit.

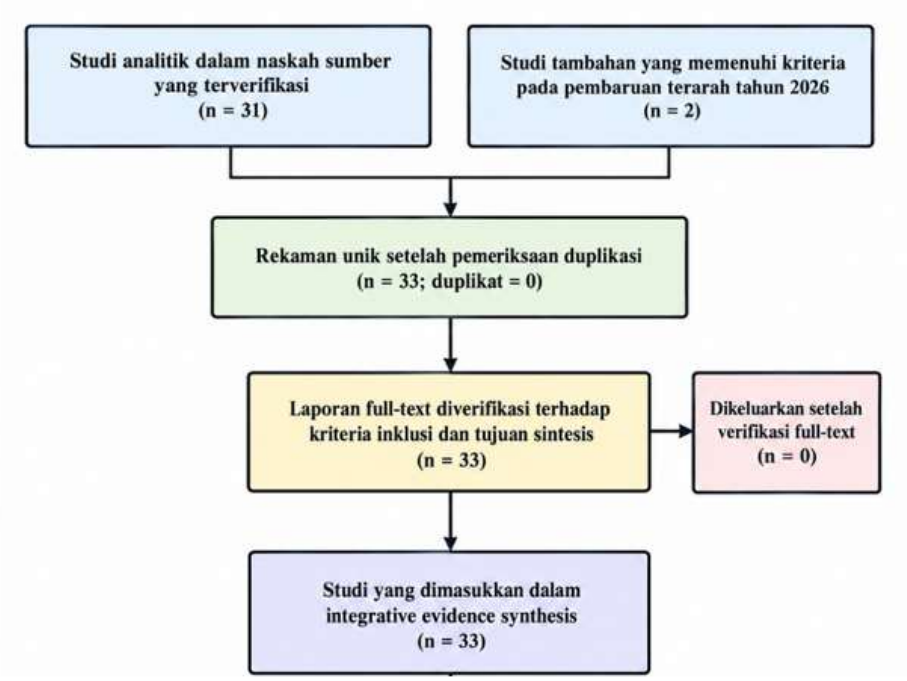
Penilaian kualitas dan risiko bias

Systematic review/meta-analysis dinilai dengan domain AMSTAR 2, sedangkan studi kohort dan kasus-kontrol menggunakan prinsip Newcastle–Ottawa Scale (NOS). Untuk GWAS, PRS, dan MR, penilaian dilakukan secara domain-based dengan mempertimbangkan definisi fenotipe, kualitas sumber GWAS, pengendalian population stratification, kekuatan instrumen, pleiotropi, dan analisis sensitivitas. Karena NOS bukan instrumen yang divalidasi khusus untuk studi genetik/MR, skor NOS termodifikasi tidak digunakan sebagai bukti tunggal kualitas; interpretasi lebih menekankan kekuatan dan keterbatasan metodologis setiap desain.

Sintesis kuantitatif dan penilaian plausibilitas kausal

Meta-analisis terbatas menggunakan transformasi log dari ukuran efek dan model random-effects. Heterogenitas dinilai dengan Q, τ^2, dan I^2. Uji asimetri publikasi tidak

dilakukan pada subset dengan jumlah studi sangat kecil karena daya uji yang tidak memadai. Pada hubungan HDP dengan luaran kardiovaskular jangka panjang, pooling dibatasi pada empat kohort observasional yang melaporkan HR dengan 95% CI yang dapat diverifikasi (Garovic et al., 2020; Stuart et al., 2022; Wyatt et al., 2024; Singh et al., 2025). Studi genetik/MR dianalisis secara terpisah. Plausibilitas kausal dievaluasi menggunakan sembilan pertimbangan Bradford Hill (Hill, 1965) sebagai kerangka inferensi, bukan sebagai checklist yang membuktikan kausalitas.



Gambar 1. Alur seleksi bukti berbasis PRISMA (rekonstruksi terverifikasi dari korpus naskah sumber dan pembaruan 2026).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dan kualitas bukti

Sebanyak 33 studi periode 2013–2026 masuk dalam sintesis. Korpus terdiri atas empat systematic review/meta-analysis, studi kohort dan kasus-kontrol dari berbagai populasi, studi GWAS/PRS, studi Mendelian randomization, serta model prediksi. Mayoritas kohort besar memiliki kualitas metodologis baik, sedangkan keterbatasan lebih sering ditemukan pada studi potong lintang, studi retrospektif dengan kontrol confounding terbatas, dan model prediksi yang belum tervalidasi eksternal. Dua studi 2026 memperluas bukti pada heterogenitas subtipe HDP dan luaran kardiovaskular jangka menengah.

Tabel 1. Karakteristik 33 studi yang digunakan dalam integrative evidence synthesis

No.	Studi	Desain	Fokus utama	Appraisal
1	Brouwers et al. (2018)	Systematic review & meta-analysis	Rekurensi PE dan CVD	Tinggi
2	Meazaw et al. (2020)	Systematic review & meta-analysis	Faktor risiko/rekurensi PE	Tinggi
3	Kay et al. (2020)	Systematic review	Riwayat keluarga	Sedang
4	Zhao et al. (2021)	Systematic review & meta-analysis	HDP dan DM tipe 2	Tinggi
5	Countouris et al. (2021)	Prospective cohort	Remodeling ventrikel kiri	Baik
6	Garovic et al. (2020)	Population-based cohort	Luaran jangka panjang HDP	Baik
7	Oliver-Williams et al. (2022)	Retrospective cohort	CVD pasca-HDP	Baik
8	Stuart et al. (2022)	Prospective cohort	Mediator risiko CVD	Baik
9	Xu et al. (2022)	Retrospective cohort	Hipertensi kronik pasca-HDP	Sedang
10	Wyatt et al. (2024)	Population-based cohort	Mortalitas CVD	Baik
11	Singh et al. (2025)	Population-based cohort	Mortalitas CVD/familial	Baik
12	Guerrier et al. (2013)	Case-control	Faktor risiko PE/eklampsia	Sedang
13	Fikadu et al. (2020)	Case-control	Riwayat keluarga/PE	Baik
14	Khan et al. (2022)	Case-control	Insiden dan faktor risiko PE	Sedang
15	Wu et al. (2021)	Retrospective cohort/case-control	Riwayat keluarga	Baik
16	Nie et al. (2024)	Retrospective case-control	PE pada hipertensi kronik	Baik
17	Serrano et al. (2020)	Case-control	Riwayat keluarga PE/CVD	Baik
18	Nandagopal et al. (2025)	Case-control	Risiko dan luaran PE	Baik
19	Chakulya et al. (2025)	Cross-sectional	Prevalensi/faktor PE	Sedang
20	Lewandowska (2021)	Cross-sectional/cohort	Hipertensi familial	Baik
21	Honigberg et al. (2023)	GWAS/PRS	Prediksi poligenik HDP	Baik*
22	Smith et al. (2016)	Cohort + genetic analysis	GRS hipertensi dan PE	Baik
23	Steinthorsdottir et al. (2020)	GWAS	Predisposisi hipertensi dan PE	Baik*
24	Tyrmi et al. (2023)	GWAS/genetic epidemiology	Lokus risiko HDP	Baik*
25	Schuermans et al. (2024)	Genetic association/MR	Protein kardiovaskular	Baik*
26	Mathew et al. (2025)	Prospective cohort + genetics	Risiko genetik trimester I	Baik
27	Rayes et al. (2023)	Mendelian randomization	HDP → CVD	Baik*
28	Tschiderer et al. (2023)	Mendelian randomization	HDP → CVD	Baik*
29	Nielsen et al. (2025)	Genetic epidemiology + MR	PE/GH → CVD	Baik*
30	Huang et al. (2025)	Prediction model	Luaran kehamilan berisiko	Sedang
31	Wang et al. (2026)	Machine learning + nomogram	Prediksi PE berat	Sedang
32	Li et al. (2026)	Retrospective cohort	Faktor risiko per subtipe HDP	Baik**
33	Alhuneafat et al. (2026)	Propensity-matched cohort	Luaran CVD 5 tahun	Baik**

Catatan: *appraisal domain-based untuk studi genetik/MR; **appraisal domain-based berdasarkan metodologi studi 2026 yang ditelaah. PE=preeclampsia; CVD=cardiovascular disease; PRS=polygenic risk score; GRS=genetic risk score.

Faktor risiko demografis, klinis, dan familial

Pada studi yang secara khusus menilai faktor risiko konvensional, temuan paling konsisten adalah nulliparitas, usia maternal ≥35 tahun, overweight/obesitas, kehamilan ganda, hipertensi kronik, riwayat preeklampsia sebelumnya, dan riwayat keluarga hipertensi. Karena tidak seluruh 33 studi menilai faktor yang sama, hasil tidak digeneralisasi sebagai temuan seragam dari seluruh korpus. Meazaw et al. (2020) melaporkan efek teragregasi untuk beberapa determinan, sedangkan Serrano et al. (2020) dan Lewandowska (2021) menunjukkan odds preeklampsia yang meningkat pada riwayat keluarga hipertensi. Studi terbaru Li et al. (2026) memperkuat peran usia maternal lanjut, overweight/obesitas, peningkatan glukosa puasa, dan diabetes gestasional pada berbagai subtipe HDP, serta menunjukkan kehamilan kembar berasosiasi kuat dengan preeklampsia (OR 4,071; 95% CI 2,843–5,828).

Untuk riwayat keluarga hipertensi, tidak dilakukan pooling ulang antara meta-analisis yang telah dipublikasikan dan studi primer karena berisiko menimbulkan double counting. Meazaw et al. (2020) melaporkan OR 1,68 (95% CI 1,26–2,11), sedangkan Serrano et al. (2020) dan Lewandowska (2021) masing-masing melaporkan OR 2,85 (95% CI 1,49–5,47) dan OR 2,23 (95% CI 1,35–3,68). Secara keseluruhan, arah dan besaran efek mendukung

peningkatan risiko sekitar dua kali lipat. Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya juga merupakan prediktor kuat rekurensi; Meazaw et al. (2020) melaporkan OR 5,6 (95% CI 1,82–9,28). Estimasi tanpa 95% CI dari studi lain diperlakukan sebagai bukti naratif dan tidak dimasukkan dalam pooling.

Risiko kardiovaskular jangka panjang dan meta-analisis terbatas

Empat kohort observasional dengan HR dan 95% CI yang dapat diverifikasi serta luaran kardiovaskular jangka panjang yang cukup sebanding dimasukkan dalam meta-analisis terbatas: Garovic et al. (2020), Stuart et al. (2022), Wyatt et al. (2024), dan Singh et al. (2025). Model random-effects menghasilkan HR gabungan 1,95 (95% CI 1,73–2,20; Q=1,06; df=3; p=0,79; I^2=0%; τ^2=0; p gabungan<0,001). Hasil ini menunjukkan bahwa riwayat HDP berkaitan dengan peningkatan sekitar 95% risiko luaran kardiovaskular jangka panjang. I^2=0% menunjukkan konsistensi statistik pada subset ini, tetapi tidak menghapus heterogenitas klinis karena definisi luaran antar-kohort tidak sepenuhnya identik.

Bukti 2026 memperkuat sekaligus memperjelas heterogenitas tersebut. Alhuneafat et al. (2026), menggunakan jaringan electronic health record global dan propensity-score matching, menemukan bahwa superimposed preeclampsia memiliki odds tertinggi untuk gagal jantung (OR 3,80; 95% CI 3,46–4,16), stroke (OR 3,66; 95% CI 3,35–4,00), penyakit jantung iskemik (OR 3,08; 95% CI 2,83–3,36), dan MACE (OR 3,29; 95% CI 3,11–3,47). Preeclampsia/eklampsia juga berhubungan dengan peningkatan risiko gagal jantung dan stroke, sedangkan hipertensi gestasional menunjukkan profil risiko yang lebih terbatas. Temuan ini mendukung pendekatan stratifikasi risiko berdasarkan subtipe HDP pada tindak lanjut postpartum.

Tabel 2. Ringkasan bukti kuantitatif utama

Hubungan	Sumber analisis	Estimasi utama	Interpretasi
Riwayat keluarga hipertensi → PE	Meta-analisis sumber + studi primer	OR 1,68; 2,85; 2,23	Arah konsisten; tidak dipool ulang untuk menghindari double counting
Riwayat PE → rekurensi	Meazaw et al. (2020)	OR 5,60 (1,82–9,28)	Prediktor kuat; studi lain tanpa CI disintesis naratif
HDP → CVD jangka panjang	4 kohort observasional	HR 1,95 (1,73–2,20); I^2=0%	Meta-analisis terbatas
HDP → CAD/IHD	3 studi MR	OR gabungan ≈1,22 (1,12–1,32)	Eksploratif; instrumen/dataset berbeda
HDP → stroke iskemik	3 studi MR	OR gabungan ≈1,24 (1,15–1,33)	Eksploratif; arah konsisten
HDP → DM tipe 2	Zhao et al. (2021)	aHR 2,24 (1,95–2,58)	Meta-analisis sumber; PE aHR 2,70; GH aHR 1,77

Kontribusi bukti genetik dan Mendelian randomization

Bukti genetik mendukung adanya predisposisi biologis yang mendahului manifestasi klinis HDP. Steinthorsdottir et al. (2020) menunjukkan bahwa predisposisi genetik terhadap hipertensi berhubungan dengan preeklampsia, sedangkan Tyrmi et al. (2023) memperluas pemetaan lokus risiko HDP. Honigberg et al. (2023) menunjukkan potensi PRS untuk stratifikasi risiko, dan Mathew et al. (2025) menggabungkan risiko genetik dengan kesehatan kardiovaskular trimester pertama. Temuan-temuan tersebut mendukung konsep bahwa kehamilan dapat berfungsi sebagai "stress test" yang menyingkap kerentanan vaskular dan metabolik yang telah ada sebelumnya.

MR menambah kekuatan inferensi karena alokasi alel saat konsepsi mengurangi sebagian confounding klasik, meskipun tetap bergantung pada validitas instrumen, absence of horizontal pleiotropy, dan independensi sampel. Analisis eksploratif tiga studi MR (Rayes

et al., 2023; Tschiderer et al., 2023; Nielsen et al., 2025) menunjukkan estimasi gabungan sekitar OR 1,22 untuk CAD/penyakit jantung iskemik dan OR 1,24 untuk stroke iskemik. Efek MR lebih kecil daripada estimasi observasional, yang masuk akal karena studi observasional juga menangkap kontribusi mediator kardiometabolik dan faktor risiko bersama. Karena dataset, definisi HDP, dan instrumen genetik berbeda, hasil ini diperlakukan sebagai triangulasi bukti, bukan meta-analisis konfirmatori.

Outcome metabolik dan prediksi klinis

Zhao et al. (2021) menunjukkan bahwa HDP berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 (aHR 2,24; 95% CI 1,95–2,58), dengan estimasi lebih tinggi setelah preeklampsia (aHR 2,70) dibanding hipertensi gestasional (aHR 1,77). Stuart et al. (2022) juga menunjukkan bahwa faktor kardiometabolik pascakehamilan memediasi sebagian hubungan HDP dengan CVD. Pada sisi prediksi, Huang et al. (2025) dan Wang et al. (2026) menunjukkan berkembangnya model risiko berbasis klinis dan machine learning, tetapi validasi eksternal masih menjadi kebutuhan utama sebelum penerapan rutin.

Tabel 3. Penilaian plausibilitas kausal menggunakan pertimbangan Bradford Hill

Pertimbangan	HDP → CVD jangka panjang	Predisposisi familial/genetik hipertensi → HDP
Strength	Asosiasi observasional moderat-kuat (HR gabungan 1,95); MR lebih kecil namun searah.	Riwayat keluarga umumnya OR ~1,7–2,9; GRS/PRS mendukung kerentanan.
Consistency	Direplikasi lintas negara, desain, dan dataset; bukti 2026 menambah konsistensi.	Direplikasi pada populasi Amerika, Eropa, Afrika, dan Asia; hasil genetik searah.
Specificity	Terbatas karena HDP dan CVD berbagi banyak faktor risiko; hubungan lebih jelas pada outcome aterosklerotik.	Terbatas; obesitas, diabetes, dan faktor vaskular juga berkontribusi pada HDP.
Temporality	Terpenuhi: HDP mendahului CVD pada kohort jangka panjang.	Terpenuhi: riwayat keluarga dan varian genetik mendahului kehamilan.
Biological gradient	Didukung oleh perbedaan risiko menurut keparahan/subtipe dan rekurensi HDP.	Didukung secara terbatas oleh beban risiko familial/PRS yang lebih tinggi.
Plausibility	Disfungsi endotel, inflamasi, hipertensi kronik, resistensi insulin, dan jalur genetik bersama.	Regulasi tekanan darah, angiogenesis, dan arsitektur genetik bersama memberikan dasar biologis.
Coherence	Selaras dengan epidemiologi kardiovaskular dan mekanisme pasca-HDP.	Selaras dengan genetika hipertensi dan epidemiologi preeklampsia.
Experiment	Bukti langsung tidak tersedia secara etis; dukungan berasal dari pengelolaan mediator risiko dan quasi-experimental MR.	Eksperimen genotipe tidak mungkin; MR memberi dukungan kuasi-eksperimental, bukan eksperimen klasik.
Analogy	Mirip diabetes gestasional sebagai penanda risiko metabolik jangka panjang.	Analogi dengan heritabilitas hipertensi esensial dan penyakit kardiometabolik familial.

Interpretasi kausal dan implikasi kebidanan

Kerangka Bradford Hill menunjukkan bahwa temporalitas, konsistensi, plausibilitas biologis, koherensi, dan gradien risiko mendapat dukungan yang relatif kuat untuk hubungan HDP dengan CVD. Namun, spesifisitas terbatas dan tidak terdapat eksperimen langsung yang secara etis dapat mengekspos perempuan pada HDP. Oleh sebab itu, formulasi yang paling tepat adalah bahwa bukti saat ini mendukung plausibilitas adanya kontribusi kausal, bukan "membuktikan kausalitas". MR memperkuat inferensi tetapi tetap dapat dipengaruhi weak instruments, sample overlap, population stratification, dan horizontal pleiotropy.

Bagi praktik kebidanan, hasil ini penting karena riwayat HDP harus tercatat sebagai bagian dari profil risiko sepanjang kehidupan perempuan. Kunjungan postpartum tidak seharusnya hanya menilai pemulihan obstetri, tetapi juga menjadi titik masuk untuk pemantauan tekanan darah, status glikemik, profil lipid sesuai indikasi, berat badan, aktivitas fisik, dan rujukan ketika risiko meningkat. Pendekatan ini memperkuat continuity of care dari antenatal–postpartum menuju pencegahan penyakit tidak menular. Bukti subtipe-

specific tahun 2026 juga mendukung intensitas tindak lanjut yang disesuaikan dengan jenis dan keparahan HDP.

Keterbatasan penelitian

Sintesis ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, desain studi, definisi HDP, outcome, dan durasi *follow-up* heterogen sehingga pooling hanya layak pada subset terbatas. Kedua, beberapa bukti berasal dari *systematic review/meta-analysis* sementara bukti lain berasal dari studi primer; estimasi dari keduanya tidak dipool bersama untuk menghindari *double counting*. Ketiga, jumlah studi pada analisis MR eksploratif kecil dan asumsi MR tidak dapat dianggap selalu terpenuhi. Keempat, sebagian besar studi berasal dari populasi non-Indonesia sehingga generalisasi perlu hati-hati. Kelima, log mentah pencarian database pada telaah awal tidak tersedia; karena itu, alur PRISMA disajikan sebagai rekonstruksi transparan dari korpus bukti yang dapat diverifikasi, bukan sebagai klaim bahwa seluruh tahap identifikasi awal dapat diaudit ulang.

KESIMPULAN

Sintesis terhadap 33 studi periode 2013–2026 menunjukkan bahwa HDP merupakan kondisi multifaktorial yang berkaitan dengan faktor demografis, klinis, familial, genetik, dan metabolik. Usia maternal lanjut, *overweight*/obesitas, kehamilan ganda, hipertensi kronik, riwayat preeklampsia, dan riwayat keluarga hipertensi merupakan determinan yang paling konsisten pada studi yang menilainya. Meta-analisis terbatas empat kohort observasional menunjukkan peningkatan risiko luaran kardiovaskular jangka panjang setelah HDP (HR 1,95; 95% CI 1,73–2,20), sementara bukti MR menunjukkan asosiasi yang lebih kecil tetapi searah untuk penyakit jantung iskemik dan stroke. Triangulasi bukti observasional, genetik, dan MR mendukung plausibilitas adanya kontribusi kausal, namun tidak membuktikan kausalitas secara definitif. Riwayat HDP sebaiknya diperlakukan sebagai penanda dini risiko kardiovaskular perempuan.

Saran

Layanan kebidanan dan kesehatan primer perlu memperkuat tindak lanjut postpartum berupa pemantauan tekanan darah dan faktor risiko metabolik, konseling gaya hidup, serta rujukan berbasis risiko. Penelitian berikutnya perlu mengembangkan kohort prospektif pada populasi Indonesia dan memvalidasi polygenic risk score (PRS) maupun model prediksi sebelum implementasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

Alhuneafat, L., Obeidat, O., Mohammed, D., Sumzin, N., Ikbariah, K., Al-Abdouh, A., Jabri, A., Ramu, B., Schultz, J., Gottula, J., Sabol, B. A., & Carlson, S. (2026). Five-year cardiovascular outcomes across hypertensive disorders of pregnancy subtypes: A propensity-matched analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 13, 1875409. https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1875409

Brouwers, L., Van Der Meiden-Van Roest, A. J., Savelkoul, C., Vogelvang, T. E., Lely, A., Franx, A., & Van Rijn, B. V. (2018). Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. BJOG, 125, 1642–1654. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15394

Chakulya, M., Mulambo, P., Chama, G. C., et al. (2025). Preeclampsia, prevalence and associated factors. PLOS ONE, 20. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0337190

Countouris, M., Villanueva, F., Berlacher, K. L., et al. (2021). Association of hypertensive disorders of pregnancy with left ventricular remodeling later in life. Journal of the American College of Cardiology, 77, 1057–1068. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.051

Fikadu, K., G/Meskel, F., Getahun, F., Chufamo, N., & Misiker, D. (2020). Family history of chronic illness, preterm gestational age and smoking exposure before pregnancy increases the probability of preeclampsia in Omo district in southern Ethiopia. Clinical Hypertension, 26. https://doi.org/10.1186/s40885-020-00149-9

Garovic, V. D., Dechend, R., Easterling, T., et al. (2022). Hypertension in pregnancy: Diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension, 79(2), e21–e41. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000208

Garovic, V., White, W., Vaughan, L. E., et al. (2020). Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. Journal of the American College of Cardiology, 75, 2323–2334. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028

Guerrier, G., Oluyide, B., Keramarou, M., & Grais, R. F. (2013). Factors associated with severe preeclampsia and eclampsia in Jahun, Nigeria. International Journal of Women's Health, 5, 509–513. https://doi.org/10.2147/IJWH.S47056

Hernida, I., Nuru, H., & Darmawansyah, D. (2022). Faktor-faktor yang berhubungan dengan hipertensi pada kehamilan di wilayah kerja Puskesmas Padang Tepong Kecamatan Ulu Musi Kabupaten Empat Lawang. Jurnal Kebidanan Manna, 1(2), 75–88. https://doi.org/10.58222/jkm.v1i2.175

Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine, 58, 295–300.

Honigberg, M., Truong, B., Khan, R., et al. (2023). Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. Nature Medicine, 29, 1540–1549. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02374-9

Huang, Y., Li, Z., Zhu, J., et al. (2025). Construction of a risk prediction model for adverse pregnancy outcomes in primipara with gestational diabetes mellitus combined with pregnancy-induced hypertension syndrome. Clinical and Experimental Hypertension, 47. https://doi.org/10.1080/10641963.2025.2492621

Kay, V., Wedel, N., & Smith, G. N. (2020). Family history of hypertension, cardiovascular disease, or diabetes and risk of developing preeclampsia: A systematic review. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.08.010

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2025). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/560/2025 tentang Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Komprehensif di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Khan, B., Yar, R. A., Khakwani, A., Karim, S., & Ali, H. A. (2022). Preeclampsia incidence and its maternal and neonatal outcomes with associated risk factors. Cureus, 14. https://doi.org/10.7759/cureus.31143

Lewandowska, M. (2021). The association of familial hypertension and risk of gestational hypertension and preeclampsia. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18. https://doi.org/10.3390/ijerph18137045

Li, J., Li, D., Mo, J., Mo, L., Zhang, C., Zhang, J., Lu, Y., Wu, H., & Liang, X. (2026). Hypertensive disorders of pregnancy: Heterogeneity in risk factors and maternal and neonatal outcomes across subtypes—A 6-year retrospective cohort study. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 13, 1781870. https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1781870

Mathew, V., Khan, R. R., Jowell, A. R., et al. (2025). Genetic risk and first-trimester cardiovascular health predict hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. Journal of the American College of Cardiology, 85(14), 1488–1500. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.015

Meazaw, M. W., Chojenta, C., Muluneh, M. D., & Loxton, D. (2020). Systematic review and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in Sub-Saharan Africa. PLOS ONE, 15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237600

Nandagopal, P., Sanaullah, A. A. R., Nandagopal, S., et al. (2025). Unveiling the risks and outcomes of preeclampsia: A case-control study in the UAE. BMC Pregnancy and Childbirth, 25. https://doi.org/10.1186/s12884-025-08448-5

Nie, X., Xu, Z., & Ren, H. (2024). Analysis of risk factors of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension and its impact on pregnancy outcomes. BMC Pregnancy and Childbirth, 24. https://doi.org/10.1186/s12884-024-06476-1

Nielsen, T. S., Luo, J., Tybjærg-Hansen, A., et al. (2025). Preeclampsia, gestational hypertension, and cardiovascular disease risk: A genetic epidemiological study. European Heart Journal, 46, 4316–4325. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf565

Oliver-Williams, C., Stevens, D., Payne, R., et al. (2022). Association between hypertensive disorders of pregnancy and later risk of cardiovascular outcomes. BMC Medicine, 20. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02218-8

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Rayes, B., Ardissino, M., Slob, E., et al. (2023). Association of hypertensive disorders of pregnancy with future cardiovascular disease. JAMA Network Open, 6. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0034

Schuermans, A., Truong, B., Ardissino, M., et al. (2024). Genetic associations of circulating cardiovascular proteins with gestational hypertension and preeclampsia. JAMA Cardiology, 9, 209–220. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.4994

Serrano, N. C., Quintero-Lesmes, D. C., Dudbridge, F., et al. (2020). Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: The GenPE case-control study. Hypertension in Pregnancy, 39(1), 56–63. https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1704003

Singh, A., Wyatt, S., Kvalvik, L. G., & Skjærven, R. (2025). Hypertensive disorders of pregnancy, maternal cardiovascular disease mortality and the role of familial predisposition. American Journal of Epidemiology, 195, 991–1000. https://doi.org/10.1093/aje/kwaf257

Smith, C. J., Saftlas, A. F., Spracklen, C. N., et al. (2016). Genetic risk score for essential hypertension and risk of preeclampsia. American Journal of Hypertension, 29(1), 17–24. https://doi.org/10.1093/ajh/hpv069

Steinthorsdottir, V., McGinnis, R., Williams, N. O., et al. (2020). Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. Nature Communications, 11. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6

Stuart, J., Tanz, L. J., Rimm, E., et al. (2022). Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy. Journal of the American College of Cardiology, 79, 1901–1913. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.335

Tschiderer, L., Van Der Schouw, Y. T., Burgess, S., et al. (2023). Pregnancy associated hypertensive disorders and risk of cardiovascular disease: A Mendelian randomisation study. European Heart Journal, 44(Suppl 2). https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2726

Tyrmi, J., Kaartokallio, T., Lokki, A., et al. (2023). Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. JAMA Cardiology, 8, 674–683. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1312

Wang, X., Mao, X., & Xing, C. (2026). The clinical value of nomogram combined with machine learning models in predicting the progression of hypertensive disorders in pregnancy to severe preeclampsia. Frontiers in Global Women's Health, 7. https://doi.org/10.3389/fgwh.2026.1672534

Wu, C.-T., Kuo, C., Lin, C., et al. (2021). Association of family history with incidence and gestational hypertension outcomes of preeclampsia. International Journal of Cardiology Hypertension, 9. https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2021.100084

Wyatt, S., Kvalvik, L. G., Singh, A., et al. (2024). Heterogeneity in the risk of cardiovascular disease mortality after the hypertensive disorders of pregnancy across mothers' lifetime reproductive history. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 38, 230–237. https://doi.org/10.1111/ppe.13059

Xu, J., Li, T., Wang, Y., et al. (2022). The association between hypertensive disorders in pregnancy and the risk of developing chronic hypertension. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897771

Zhao, G., Bhatia, D., Jung, F., & Lipscombe, L. (2021). Risk of type 2 diabetes mellitus in women with prior hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Diabetologia, 64, 491–503. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05343-w