

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

The Role of Hypocalcemia in Preeclampsia: A Review on Calcium Supplementation in Pregnancy

Laporan Kasus Weil's Disease
hal. 7

BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Prof. Raymond R. Tjandrawinata, Ph.D. ,
M.Sc. , M.B.A. , FRSPH

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

apt. Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm.

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed.

dr. Prihatini Hendri.

dr. Lubbi Ilmiawan, M. Biotek.

apt. Puji Rahayu, S.Farm.

apt. Anggie Karunia Septi Kristiyanti, S.Farm., M.M.

apt. Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si.

apt. Natalia Ni Putu Olivia Paramita S.D., S.Farm.

apt. Asvinastuti Rikasih, S.Farm.

apt. Marlina Rosalinda S., S.Farm.

apt. Kartika Widyanti, S.Farm.

apt. Natur Yasinka, S.Farm.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, Sp.PD-KEMD

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

Prof. Dr. apt. Heni Rachmawati, M.Si.

Prof. Dr. apt. Ary Yanuar, M.Si.

Corporate Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Praditya Kasworo, S.I.Kom, M.M.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Andri Lesmana Wanasurya, S.T., M.T.

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15424

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

Website: <https://medicinus.co/>

Contents

- 3 Instruction for Authors

PERSPECTIVE

- 4 Preeklamsia dan Dampaknya dalam Perspektif Psikologi

CASE REPORT

- 7 Laporan Kasus Weil's Disease

MEDICAL REVIEW

- 12 The Role of Hypocalcemia in Preeclampsia: A Review on Calcium Supplementation in Pregnancy
- 19 Anemia pada Remaja: Kajian Pustaka
- 29 A Comprehensive Review of Bioequivalence Studies: Methodologies, Regulatory Considerations, and Future Directions
- 41 Kalsium, Vitamin D, dan Farmakoterapi Masa Depan dalam Pencegahan Preeklamsia
- 47 Jejak Memori dalam Jaringan Fasia

PATIENT COMPLIANCE

- 53 Diagnosis dan Tata Laksana Penyakit *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (CIDP)

CONTRIBUTION

Medicinus Editors accept participation in form of writings, photographs and other materials in accordance with the mission of this journal. Editors reserve the right to edit or modify the writings, particularly redactionally without changing the content of the published articles, if necessary.

MEDICINUS Editors receive original papers/articles of literature review, research or case reports with original photographs in the field of Medicine and Pharmacy.

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on A4 size paper and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system preferably using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors/*curriculum vitae*, and the email address (if any), telephone number/fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-
euptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xi-xii

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Holland; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002

Preeklamsia dan Dampaknya dalam Perspektif Psikologi, Sosiologi, dan Medis

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist - Center for Pharmaceutical and Nutraceutical Research and Policy, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Abstrak

Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan serius yang berdampak multidimensional terhadap kesehatan ibu dan janin. Secara medis, kondisi ini ditandai oleh hipertensi pascausia kehamilan 20 minggu serta temuan proteinuria atau gangguan organ lain, dan dapat menyebabkan komplikasi seperti gagal organ, kelahiran prematur, hingga kematian maternal dan neonatal. Di sisi psikologis, diagnosis preeklamsia sering memicu kecemasan, depresi, dan stres mendalam akibat ketidakpastian terhadap kondisi kehamilan, yang memperburuk kualitas hidup ibu. Sementara itu, dari perspektif sosiologis, preeklamsia mencerminkan ketimpangan sosioekonomi, terutama di negara berkembang, di mana akses terhadap perawatan kesehatan yang memadai masih terbatas. Kurangnya edukasi, ketidakmerataan distribusi fasilitas medis, serta beban sosial terhadap keluarga semakin memperparah dampak dari kondisi ini. Oleh karena itu, pendekatan interdisipliner yang mencakup intervensi medis, dukungan psikososial, serta kebijakan publik yang progresif sangat penting untuk pencegahan dan penanganan preeklamsia secara komprehensif.

Kata kunci: preeklamsia, psikologis, kecemasan, kesehatan ibu dan bayi

Abstract

Preeclampsia is a serious pregnancy complication with multidimensional impacts on the health of both mother and fetus. Medically, this condition is characterized by hypertension after 20 weeks of pregnancy, along with findings of proteinuria or other organ dysfunction, and it can lead to complications such as organ failure, premature birth, as well as maternal and neonatal death. Psychologically, a diagnosis of preeclampsia often triggers anxiety, depression, and profound stress due to the uncertainty regarding pregnancy outcome, which worsens the mother's quality of life. Sociologically, preeclampsia reflects socioeconomic disparities, particularly in developing countries where access to proper healthcare remains limited. Lack of education, unequal distribution of medical facilities, and the social burden on families exacerbate the impact of this condition. Therefore, an interdisciplinary approach that includes medical interventions, psychosocial support, and progressive public policies is crucial for the comprehensive prevention and management of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, psychology, anxiety, maternal and neonatal health

Preeklamsia adalah salah satu komplikasi kehamilan yang serius dan secara signifikan memengaruhi kesehatan ibu dan janin. Sindrom ini ditandai dengan hipertensi yang terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu, serta temuan proteinuria atau gangguan pada sistem organ lainnya. Meskipun dianggap sebagai masalah medis utama dalam bidang obstetri, preeklamsia memiliki dampak yang lebih luas yang mencakup tidak hanya aspek medis, melainkan juga aspek psikologis dan sosiologis.

Dari perspektif medis, preeklamsia adalah kondisi yang berisiko tinggi bagi ibu dan janin. Kondisi ini berpotensi mengarah

pada komplikasi serius, termasuk gagal organ, kelahiran prematur, atau bahkan kematian maternal dan neonatal. Menurut World Health Organization (2020), preeklamsia bertanggung jawab atas sekitar 14% kematian maternal di seluruh dunia, dengan prevalensi yang lebih tinggi di negara-negara dengan sumber daya kesehatan yang terbatas.¹ Dalam banyak kasus, preeklamsia memengaruhi fungsi endotel vaskular, mengarah pada vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan gangguan perfusi plasenta, yang dapat menghambat perkembangan janin.²

Sebagai langkah medis, pemberian antihipertensi menjadi terapi utama untuk tata laksana preeklamsia, serta induksi persalinan bila terjadi komplikasi serius. Terapi tambahan seperti pemberian *magnesium sulfate* sering digunakan untuk mencegah eklamsia, bentuk komplikasi preeklamsia yang lebih parah di mana pasien mengalami kejang. Meskipun langkah medis ini dapat menyelamatkan nyawa, preeklamsia dapat menyebabkan dampak jangka panjang, termasuk hipertensi kronis bagi ibu yang pernah mengalaminya serta risiko gangguan perkembangan pada janin yang lahir prematur.³

Preeklamsia tidak hanya memengaruhi kondisi fisik ibu hamil, tetapi juga memiliki dampak psikologis yang signifikan. Diagnosis preeklamsia sering kali membawa kecemasan dan ketakutan yang mendalam tentang keselamatan diri ibu dan janin. Perasaan tertekan karena ketidakpastian yang terkait dengan perjalanan kehamilan sering kali menimbulkan stres yang berlebihan pada ibu. Ketegangan emosional yang disebabkan oleh diagnosis preeklamsia sering kali menyebabkan peningkatan kecemasan dan depresi pada ibu hamil.⁴ Ketakutan akan komplikasi kesehatan, baik bagi ibu maupun anak, dapat memperburuk kualitas hidup ibu selama kehamilan dan berlanjut bahkan pascapersalinan.

Studi lain juga menunjukkan bahwa ibu yang mengalami preeklamsia sering mengalami perasaan isolasi sosial dan ketergantungan pada perawatan medis, yang dapat menambah beban psikologis mereka. Ketidakmampuan untuk berpartisipasi dalam kegiatan sehari-hari, seperti pekerjaan atau perawatan rumah tangga, dapat menyebabkan timbulnya perasaan ketidakberdayaan. Psikologis ibu yang mengalami preeklamsia sering kali harus menangani kecemasan tentang kesehatan mereka sendiri serta kekhawatiran yang berkelanjutan tentang apakah bayi mereka akan lahir dengan sehat atau bahkan selamat.³

Preeklamsia juga memiliki dampak sosial yang mendalam, terutama terkait dengan ketimpangan dalam akses perawatan kesehatan dan kondisi sosial ekonomi ibu hamil. Di negara-negara berkembang atau dalam komunitas berpendapatan rendah, preeklamsia sering kali dikaitkan dengan kurangnya akses terhadap perawatan medis yang memadai. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan UNICEF (2023) mencatat bahwa Indonesia, angka kematian ibu hamil yang berhubungan dengan komplikasi preeklamsia masih sangat tinggi, yang disebabkan oleh keterbatasan akses terhadap fasilitas kesehatan yang memadai serta kurangnya pemantauan kehamilan yang teratur.⁵

Di berbagai area, ibu hamil dengan preeklamsia mungkin tidak dapat mengakses obat-obatan atau terapi yang diperlukan, atau mungkin terhalang oleh masalah ekonomi dan sosial seperti tingkat pendidikan yang rendah atau akses yang terbatas terhadap informasi tentang pentingnya suplementasi kalsium dan vitamin D dalam mencegah preeklamsia.⁶ Hal ini memperburuk kesenjangan kesehatan yang ada di masyarakat, karena ibu hamil di daerah kurang mampu sering kali tidak mendapatkan penanganan tepat waktu untuk kondisi yang dihadapi. Ketidaksetaraan ini semakin memperburuk tingkat morbiditas dan mortalitas maternal yang berhubungan dengan preeklamsia, menciptakan siklus kemiskinan dan kesehatan yang saling memperburuk satu sama lain.²

Dalam masyarakat dengan struktur sosial yang lebih mendalam, seperti di beberapa negara berkembang, ketegangan sosial juga dapat muncul terkait dengan beban finansial dan emosional yang ditanggung oleh keluarga ketika ibu menghadapi preeklamsia. Keluarga mungkin merasa kesulitan untuk mendapatkan perawatan medis yang diperlukan, yang berdampak pada kesejahteraan sosial mereka serta menambah beban sosial dan ekonomi.⁷

Preeklamsia adalah kondisi kehamilan yang memengaruhi tidak hanya aspek medis, tetapi juga aspek psikologis dan sosial ibu hamil. Dalam konteks medis, preeklamsia dapat menyebabkan komplikasi serius, bahkan kematian, bagi ibu dan janin, sehingga diperlukan tata laksana yang melibatkan pengawasan ketat serta intervensi terapi yang spesifik. Dari perspektif psikologis, dampak dari diagnosis preeklamsia dapat meningkatkan kecemasan, stres, dan depresi pada ibu, yang semakin memperburuk kualitas hidup mereka selama kehamilan. Di sisi sosiologis, ketidaksetaraan akses terhadap perawatan kesehatan yang tepat meningkatkan dampak buruk preeklamsia, terutama di daerah berpendapatan rendah, sehingga memperburuk ketimpangan sosial dan kesehatan yang sudah ada. Dari beberapa perspektif ini, tampak bahwa pencegahan dan pengelolaan preeklamsia membutuhkan pendekatan multidimensional yang melibatkan pendidikan kesehatan, akses medis yang lebih baik, serta dukungan psikososial yang memadai. Pemerintah dan lembaga kesehatan dunia seperti WHO dan UNICEF berperan penting dalam menciptakan kebijakan yang mendukung akses universal terhadap perawatan kesehatan, memastikan bahwa ibu hamil mendapatkan perawatan yang cukup selama masa kehamilan, dan mengendalikan dampak sosial yang ditimbulkan oleh preeklamsia.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, *et al.* World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–49.
3. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, *et al.* Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1742–52.
4. Yu Y, Zhang S, Mallow EB, Wang G, Hong X, Walker SO, *et al.* The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):e1–12.
5. Ministry of Health Republic of Indonesia and United Nations Children's Fund. Maternal nutrition in Indonesia: landscape analysis and recommendations. Jakarta: UNICEF, 2023.
6. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD000032.
7. Ng KW, Chaturvedi N, Coté GL, Fisher SA, Mabbott S. Biomarkers and point of care screening approaches for the management of preeclampsia. *Commun Med.* 2024;4:208.

Laporan Kasus: Weil's Disease

Devi Nurul Baeti

Speialis Penyakit Dalam

Rumah Sakit Umum Purwogondo Kebumen

Abstrak

Pendahuluan: Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang disebabkan oleh bakteri genus *Leptospira*. Penyakit ini masih banyak ditemukan di daerah tropis, terutama saat musim hujan. Leptospirosis memiliki manifestasi klinis yang bervariasi, dengan tingkat keparahan ringan sampai berat. **Kasus:** Seorang laki-laki berusia 49 tahun datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) Rumah Sakit Umum Purwogondo Kebumen dengan gejala demam disertai keluhan kuning pada mata dan kulit wajah serta badannya. Pasien juga mengeluhkan mual, muntah, serta nyeri pada kedua betisnya. Dari hasil pemeriksaan penunjang didapatkan adanya leukositosis, trombositopenia, peningkatan enzim transaminase, serta peningkatan ureum dan kreatinin. Pemeriksaan serologi antibodi *Leptospira* menunjukkan hasil positif. Setelah mendapatkan terapi antibiotik *ceftriaxone* injeksi 1 g/12 jam serta terapi suportif lainnya, pasien mengalami perbaikan dan pulang setelah enam hari perawatan.

Kata kunci: leptospirosis, ikterus, gagal ginjal

Abstract

Introduction: Leptospirosis is a zoonotic disease caused by bacteria from the genus *Leptospira*. Leptospirosis is still commonly found in tropical areas, especially during the rainy season. Clinical manifestation of leptospirosis varies from mild to severe degree. **Case:** A 49-year-old man came to Emergency Department (ED) Purwogondo Hospital Kebumen with symptoms of fever accompanied by yellowing of the eyes and skin of the face and body. The patient also complained of nausea, vomiting, and pain in both calves. Laboratory results showed that the patient had leukocytosis, thrombocytopenia, elevated transaminase enzymes, and increased levels of urea and creatinine. Serological test for *Leptospira* antibody showed positive result. After receiving antibiotic therapy with ceftriaxone injection 1 g/12 hours and other supportive therapy, the patient showed improvement and was discharged after six days of hospitalization.

Keywords: leptospirosis, jaundice, kidney failure

Pendahuluan

Leptospirosis adalah penyakit zoonosis yang tersebar luas dan berpotensi fatal yang bersifat endemik di banyak daerah tropis dan berpotensi menyebabkan epidemi besar setelah hujan lebat dan banjir. Leptospirosis terjadi akibat infeksi dari paparan langsung atau tidak langsung hewan inang reservoir yang membawa patogen dalam tubulus ginjalnya dan mengeluarkan bakteri *Leptospira* sp. melalui urine mereka. Meski banyak hewan liar dan domestik bisa berfungsi sebagai inang reservoir, tikus coklat (*Rattus norvegicus*) merupakan sumber utama kasus infeksi pada manusia. Individu yang tinggal di lingkungan kumuh dengan sanitasi yang tidak baik berisiko tinggi terhadap paparan air seni tikus dan penyakit leptospirosis.¹

Penyakit leptospirosis dapat menyebabkan disfungsi berbagai organ tubuh dan berpotensi mengancam jiwa. Akan tetapi, penyakit ini tergolong masih dapat diobati, tergantung dari berat atau ringan gejala yang muncul. Leptospirosis memiliki

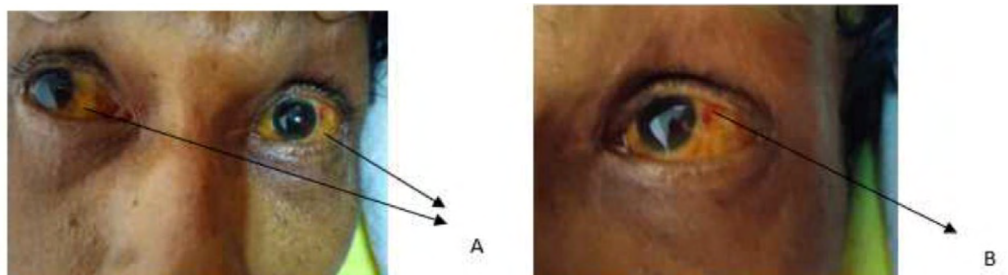
manifestasi klinis yang hampir mirip dengan penyakit tropis lainnya, seperti *dengue fever*, *typhoid fever*, hepatitis virus, juga malaria. Penyakit ini memiliki gejala klinis yang bermacam-macam. Hal ini tentu saja menjadi tantangan tersendiri dalam penegakan diagnosis leptospirosis.² Pemahaman klinisi yang masih tergolong rendah mengenai leptospirosis, terutama di Indonesia, menyulitkan pengumpulan data epidemiologi secara akurat. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan diperkirakan ada 895 kasus leptospirosis di Indonesia selama tahun 2018, dengan angka kematian 17,8%. Berbeda dengan angka morbiditas leptospirosis secara global yaitu 39,2 per 100.000 penduduk. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan *underestimate* leptospirosis di Indonesia.³

Presentasi Kasus

Seorang laki-laki, 49 tahun, datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) Rumah Sakit Umum Purwogondo Kebumen dengan keluhan demam disertai dengan badan dan mata kuning sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Demam dirasakan terus-menerus, cenderung tinggi, dan tidak membaik dengan pemberian obat penurun panas. Demam juga disertai dengan keluhan nyeri kepala hebat. Selain itu, pasien mengeluhkan bahwa air seni menjadi berwarna kuning seperti teh, namun tidak disertai dengan keluhan nyeri saat buang air kecil dan jumlah air seni masih cukup banyak. Pasien mengatakan tidak ada keluhan mengenai buang air besar. Pasien juga mengeluhkan badan terasa lemas dan nyeri di seluruh tubuh, terutama di kedua betis. Nyeri tidak berhubungan dengan aktivitas dan tidak membaik dengan istirahat. Nyeri betis bertambah apabila betis pasien ditekan. Pasien juga mengeluhkan mual dan muntah setiap makan dan minum sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan mual dan muntah semakin bertambah sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit, menyebabkan badan pasien menjadi semakin lemas, hingga akhirnya dibawa ke UGD.

Pasien merupakan seorang kepala keluarga yang tinggal bersama istri dan anaknya. Pasien bekerja sebagai seorang tukang “deres” (memanjat pohon kelapa untuk mengambil air kelapa yang ditampung kemudian dijadikan bahan pembuat gula merah). Pekerjaannya membuat pasien berada di area perkebunan sepanjang hari. Pasien juga mengaku kalau di rumahnya terdapat banyak tikus. Pasien tidak memiliki riwayat berkunjung ke daerah endemik malaria.

Dari pemeriksaan fisik saat pertama kali diperiksa di UGD didapatkan bahwa kesadaran pasien *compos mentis*, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 68x/menit, laju pernapasan 24x/menit, suhu 38,9°C, dan saturasi oksigen 98%. Kedua mata ditemukan mengalami *scleral icterus*, *bilateral conjunctival suffusion*, kulit wajah dan badan ikterik, auskultasi kedua paru bersih, serta nyeri tekan *gastrocnemius*. Tidak ditemukan adanya tanda hepatomegali maupun Murphy's sign.



Gambar 1. Foto kedua mata pasien.
(A) *Scleral icterus*. (B) *Bilateral conjunctival suffusion*

Dari pemeriksaan laboratorium pertama kali didapatkan hasil nilai Hb 10,9 g/dl, trombosit, 37.000/μl, leukosit 14,1 ribu/μl, SGOT 42 u/l, SGPT 106 u/l, ureum 361 mg/dl, kreatinin 4,05 mg/dl. Analisis urine memberikan hasil hematuria *moderate*, bilirubin negatif, dan proteinuria negatif, sedangkan pemeriksaan IgM *Leptospira* hari pertama didapatkan hasil negatif. Dari hasil pemeriksaan foto toraks ditemukan adanya infiltrat dan efusi pleural sinistra. Pemeriksaan elektrokardiografi

menunjukkan hasil ritme sinus normal dengan denyut nadi 68x/menit.

Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien, diagnosis mengarah ke infeksi leptospirosis, meskipun hasil pemeriksaan serologi antibodi *Leptospira* pertama kali menunjukkan hasil negatif. Pasien diberikan terapi antibiotik *ceftriaxone* injeksi 1 g/12 jam serta terapi suportif lainnya. Pada kasus ini, hemodialisis tidak diperlukan untuk pengobatan gagal ginjal. Pasien hanya diberikan terapi konservatif untuk memperbaiki fungsi ginjalnya dengan tetap memantau *urine output* setiap harinya.

Pada hari ketiga pemeriksaan laboratorium kembali dilakukan, dan tes cepat IgM *Leptospira* menunjukkan hasil positif, total bilirubin didapatkan 26,10 mg/dl, dan bilirubin direk 25,45 mg/dl. Keluhan pasien membaik, fungsi ginjal dan trombositopenia juga mengalami perbaikan. Pada hari keenam perawatan kondisi pasien semakin mengalami perbaikan. Pasien sudah tidak mengeluh adanya lemas, nyeri betis membaik, mual dan muntah sudah tidak dirasakan, serta nafsu makan juga sudah membaik. Selanjutnya, pasien memutuskan untuk melanjutkan perawatan di rumah dan rawat jalan.

Tabel 1. Pemantauan hasil laboratorium

Pemeriksaan	DPH 1	DPH 3	DPH 6	Rujukan	Satuan
Trombosit	37	130	172	150–440	ribu/ μ l
SGOT	42	42	45	<35	u/l
SGPT	106	84	68	<35	u/l
Ureum	361	397	261	15–38	mg/dl
Kreatinin	4,05	3,9	1,8	0,45–1,1	mg/dl
Bilirubin total	-	26,10	23,91	0,1–1,0	mg/dl
Bilirubin direk	-	25,45	21,40	$\leq$ 0,2	mg/dl

Diskusi

Pasien ini didiagnosis dengan leptospirosis (*Weil's disease*) karena berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik ditemukan tanda dan gejala leptospirosis dengan hasil serologi antibodi *Leptospira* positif. Pada pasien ditemukan adanya ikterik dan gagal ginjal akut yang merupakan tanda khas *Weil's disease*. Adanya faktor risiko pekerjaan dan paparan hewan pembawa (*reservoir*) diikuti oleh gejala klinis yang menunjukkan disfungsi berbagai organ yang terlibat merupakan kunci diagnosis dari *Weil's disease*.^{4,5}

Beberapa pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis leptospirosis. Hanya saja tidak semuanya dapat dilakukan di lapangan karena adanya keterbatasan sumber daya dan sarana prasarana. Diagnosis leptospirosis dapat dilakukan dengan mendeteksi adanya organisme penyebab (*Leptospira* sp.) di dalam cairan tubuh atau jaringan, menggunakan tes serologi dan metode kultur. Berdasarkan penelitian, antibodi *Leptospira* berkembang hanya 3–10 hari setelah gejala awal. Hasil tes serologi negatif yang diperoleh dari sampel yang dikumpulkan pada minggu pertama penyakit tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan kemungkinan adanya infeksi. Oleh karena itu, tes serologi harus diulang pada sampel yang dikumpulkan 7–14 hari setelah pemeriksaan utama. Selama sepuluh hari pertama sakit, cairan serebrospinal dan kultur darah sangat berguna. Dua jenis prosedur pewarnaan yang biasanya digunakan, yaitu metode histokimia dan *immunostaining*. Dalam prosedur pewarnaan histokimia, pewarnaan Warthin-Starry banyak digunakan. Kultur urine *Leptospira* diharapkan positif, bahkan setelah minggu kedua penyakit, dan dapat tetap positif selama 30 hari berikutnya, bahkan setelah resolusi gejala, akibat dampak organisme pada tubulus ginjal. *Gold standard* untuk diagnosis leptospirosis adalah tes aglutinasi mikroskopik (*microscopic agglutination test/MAT*). Tes diagnostik pendukung lainnya mencakup ELISA IgM, immuno-DOT, dan *polymerase chain reaction (PCR)*.^{5,6}

Manifestasi klinis leptospirosis dapat melibatkan semua organ tubuh. Keluhannya bisa bersifat ringan atau berat. Leptospirosis yang berat berhubungan dengan kondisi gagal ginjal dan ikterik. Hasil laboratorium akan menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi bilirubin dan juga peningkatan ureum serta kreatinin. Infeksi leptospirosis terjadi dalam dua fase, yaitu fase awal dan fase imun. Fase awal atau septikemia, merupakan stadium akut yang umumnya ditandai dengan gejala demam, menggigil, nyeri kepala hebat, mual, muntah, mialgia, dan diare. Fase septikemia ini terjadi pada minggu pertama infeksi dan berlangsung sekitar 5–7 hari. Fase ini menunjukkan kondisi di mana bakteri *Leptospira* sp. beredar di dalam darah inang. Sedangkan fase kedua atau fase imun merupakan fase yang relatif lebih berat dengan manifestasi berupa sepsis, gagal multiorgan, ikterik, serta perdarahan yang dapat menyebabkan syok kardiogenik dan meningkatkan risiko kematian. Fase imun ini biasanya terjadi pada minggu kedua dan berlangsung selama 4–30 hari. Fase ini menunjukkan bahwa inang mulai memperoleh dan menunjukkan antibodi anti-*Leptospira* di serum.^{2,7,8}

Leptospirosis dengan ikterik atau Weil's *disease* terjadi pada 5–10% dari seluruh kasus infeksi leptospirosis. Weil's *disease* memberikan gambaran klinis berupa *jaundice* pada fase akut hingga beberapa minggu dengan transisi ke fase kedua tanpa resolusi gejala. Adanya peningkatan enzim transaminase dan hiperbilirubinemia pada Weil's *disease*, termasuk pada pasien ini disebabkan adanya *hepatic injury*. Hal ini berhubungan dengan kerusakan hepatoseluler, gangguan sambungan antarsel hepatosit, serta infiltrat sel inflamasi akut yang menyebabkan bocornya cairan empedu dari saluran empedu ke dalam pembuluh darah sinusoidal hepar.^{8,9,10}

Adanya infiltrat pada hasil pemeriksaan foto toraks menandakan adanya *pulmonary injury*, meskipun pada pasien ini tidak menimbulkan adanya gangguan respirasi. Kondisi *pulmonary injury* akibat *Leptospira* sering disertai dengan perdarahan dan edema pulmonal yang dapat berujung pada *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Hal ini ternyata berkaitan dengan aktivasi *Toll-like receptor* (TLR) yang diinduksi lipoprotein *Leptospira*. Aktivasi TLR ini ternyata juga berhubungan dengan gagal ginjal akut, di mana dilaporkan bahwa sekitar 16–40% kasus dengan oligouria merupakan prediktor mortalitas. Trombositopenia dapat terjadi akibat adanya gagal ginjal akut tanpa adanya gangguan pembekuan darah intravaskular dan berhubungan dengan endotoksin leptospirosis.^{2,6,9}

Pada leptospirosis, gangguan ginjal dapat berasal dari azotemia prerenal ataupun gagal ginjal akut berat yang membutuhkan dialisis. Kejadian gagal ginjal akut terjadi pada sekitar 40–60% leptospirosis berat akibat respons inflamasi pada sel tubulus proksimal ginjal ketika terjadi aktivasi TLR2, NF- κ B, dan protein kinase. Gagal ginjal non-oligourik, hipokalemia, dan hiponatremia merupakan manifestasi klinis yang sering muncul pada leptospirosis. Kasus gagal ginjal non-oligourik (*urine output* masih tinggi) dapat ditangani dengan pemberian cairan dan elektrolit, sedangkan gagal ginjal oligourik, inisiasi dialisis berperan penting karena dapat menyelamatkan nyawa.¹⁰

Sebagian besar kasus leptospirosis bersifat ringan dan dapat sembuh secara spontan serta tidak membutuhkan terapi antibiotik pada pasien yang tidak datang ke pusat pelayanan kesehatan. Inisiasi terapi antimikroba dengan segera dapat mencegah infeksi berkembang menjadi penyakit yang lebih parah.

Pengobatan empiris harus segera dilakukan setelah diagnosis mengarah ke leptospirosis. Pasien rawat jalan dewasa dengan gejala ringan dapat diberikan *doxycycline* 100 mg per oral dua kali sehari selama 7 hari atau *azithromycin* 500 mg per oral sekali sehari selama tiga hari. Pasien dengan leptospirosis berat membutuhkan antibiotik intravena selama tujuh hari. Antibiotik yang bisa digunakan antara lain *penicillin* intravena (1,5 juta unit setiap 6 jam), *ampicillin* (0,5–1 g setiap 12 jam IV), *ceftriaxone* (1 g IV setiap hari), atau *cefotaxime* (1 g setiap 12 jam IV). Golongan *cephalosporin* seperti *ceftriaxone* merupakan antibiotik yang sering digunakan pada leptospirosis.^{8,11}

Pencegahan leptospirosis sangat penting dilakukan mengingat manifestasi klinis leptospirosis berpotensi mengancam

jiwa. Strategi pencegahan leptospirosis didasarkan pada kesadaran mengenai epidemiologi leptospirosis dan risiko penularan. Aktivitas pekerjaan yang membahayakan pekerja melalui paparan air yang terkontaminasi atau hewan yang terinfeksi harus diidentifikasi. Alat pelindung diri seperti sarung tangan, sepatu bot, kacamata pelindung, dan pakaian terusan untuk pekerja dalam pekerjaan berisiko tinggi penting untuk mencegah paparan selaput lendir dan kulit. Akan tetapi, hal ini mungkin akan sulit diterapkan di wilayah yang panas dan lembap. Kulit yang lecet, luka, dan rusak sangat berisiko sebagai pintu masuk bakteri *Leptospira*. Berjalan tanpa alas kaki dan berkegiatan di tempat berair di daerah endemik juga termasuk aktivitas berisiko tinggi. Selain itu, upaya pencegahan leptospirosis terutama daerah endemis juga dapat dilakukan dengan pemberian terapi *doxycycline* 200 mg secara oral setiap satu minggu sekali atau dengan *azithromycin* 250 mg oral dua kali seminggu.^{4,10}

Kesimpulan

Leptospirosis merupakan penyakit zoonosis yang masih banyak ditemukan di daerah tropis maupun subtropis dan berpotensi mengancam jiwa. Antibiotik golongan *cephalosporin* seperti *ceftriaxone* perlu diberikan sedini mungkin untuk mencegah komplikasi dari leptospirosis. Terapi suportif lainnya bisa diberikan untuk mengatasi keluhan pasien. Upaya pencegahan sangat perlu dilakukan terutama di daerah endemis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. In: Adler B, editor. *Leptospira and Leptospirosis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cited 2023 Feb 3]. p. 65–97. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 387). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8_5
2. Johri N, VM. A case report on leptospirosis with pseudohepatorenal syndrome. *Indian J Case Reports* 2022;219–21.
3. Gasem MH, Hadi U, Alisjahbana B, Tjitra E, Hapsari MMDEAH, Lestari ES, *et al.* Leptospirosis in Indonesia: diagnostic challenges associated with atypical clinical manifestations and limited laboratory capacity. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):179.
4. Sembiring E. Diagnostic approach in leptospirosis patients. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. 2018;125:012089.
5. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin Med*. 2022;22(1):14–7.
6. Chacko CS, Lakshmi SS, Jayakumar A, Binu SL, Pant RD, Giri A, *et al.* A short review on leptospirosis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2021;11:100741.
7. Harran E, Hilan C, Djelouadji Z, Ayrat F. Epidemiology of leptospirosis: the first literature review of the neglected disease in the Middle East. *Tropical Med*. 2022;7(10):260.
8. Ahmed A, Subhan A, Jasbir M. A rare case of leptospirosis-induced liver injury in an urban setting. *J Clin Gastroenterol Treat* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2023 Feb 3];8(1). Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/jcgt/journal-of-clinical-gastroenterology-and-treatment-jcgt-8-087.php?jid=jcgt>
9. Mazhar M, Kao JJ, Jr DTB. A 23-year-old man with leptospirosis and acute abdominal pain. *Public Health* 2016;75(10).
10. Rozalena S, Handayani L, Arman A, Permata M, Hudari H. Weil's disease in a 36 years old female: a case report. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. 2018;125:012066.

The Role of Hypocalcemia in Preeclampsia: A Review on Calcium Supplementation in Pregnancy

Dimas Kirana Mahaputra

Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

Abstract

Preeclampsia is a hypertensive disorder that contributes to the high maternal death rate worldwide. Furthermore, preeclampsia adversely affects fetal development due to reduced placental blood flow. Numerous factors are known to affect the development and pathophysiology of preeclampsia, one of them is micronutrient deficiency. Calcium, an essential mineral, plays a crucial role in the mechanism of vascular smooth muscle contraction, which regulates vascular tone and blood pressure. Placental dysfunction, a hallmark of preeclampsia, leads to hypocalcemia, which, in turn, exacerbates the condition through compensatory mechanisms involving parathyroid hormone. Conversely, adequate calcium intake has been proven beneficial and is recommended during pregnancy. This article aims to review current guidelines on calcium supplementation and nutritional recommendations as a viable strategy to minimize the risk of preeclampsia.

Keywords: hypocalcemia, preeclampsia, vitamin D, pregnancy, hypertension

Abstrak

Preeklamsia adalah kondisi hipertensi pada masa kehamilan yang berkontribusi pada tingginya angka kematian ibu secara global. Preeklamsia juga berdampak buruk terhadap perkembangan janin akibat gangguan sirkulasi darah plasenta. Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi dalam patofisiologi preeklamsia, salah satunya adalah defisiensi mikronutrien. Kalsium, merupakan mineral esensial yang memiliki peran penting dalam mekanisme kontraksi otot polos di pembuluh darah, berkontribusi dalam regulasi tonus vaskular dan tekanan darah. Patofisiologi preeklamsia salah satunya dapat dijelaskan melalui terjadinya disfungsi plasenta. Kondisi tersebut dapat menyebabkan hipokalsemia, di mana hipokalsemia dapat memperparah preeklamsia dengan mekanisme kompensasi hormon paratiroid. Asupan kalsium yang cukup terbukti bermanfaat dan disarankan selama kehamilan. Artikel ini bertujuan membahas rekomendasi terkini mengenai suplementasi kalsium dan rekomendasi nutrisi yang disarankan pada kehamilan sebagai strategi yang rasional dalam mengurangi risiko preeklamsia.

Keywords: hipokalsemia, preeklamsia, vitamin D, kehamilan, hipertensi

Introduction

Preeclampsia is a hypertensive disease that occurs during pregnancy. It is defined as a new onset elevation of blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg) accompanied by organ damage, such as proteinuria, visual disturbances, abdominal pain, or swelling of the extremities. Although preeclampsia typically develops after 20 weeks of gestation, hypertension may also

arise prior to 20 weeks, as seen in superimposed preeclampsia.^{1,2}

It is estimated that as many as 8% of pregnancies worldwide are affected by preeclampsia. Furthermore, this condition accounts for more than 50,000 worldwide maternal deaths annually, with the majority occurring in developing countries such as Indonesia.² Various factors contribute to the poor maternal survival rate in these regions.³ According to a 2020 national survey, Indonesia's maternal mortality rate was 189 deaths per 100,000 live births, the second highest in Southeast Asia. Many of these maternal deaths are attributed to preeclampsia.⁴

Additionally, preeclampsia contributes to perinatal mortalities and poor fetal outcomes. Preterm birth, often associated with preeclampsia, results in immature lung development and low birth weight, which subsequently increases the risk of metabolic disorders and developmental delays later in life.³ It is currently estimated that approximately 15 million preterm births occur globally each year.⁴

The prevention of preeclampsia has been extensively studied for over two decades, with both conventional pharmacological treatments and nutritional interventions being thoroughly researched. Low-dose aspirin is currently recommended to be given as early as 12 weeks of gestation for women with a history of early-onset preeclampsia. According to Cochrane's meta-analysis, low-dose aspirin was effective in reducing the risk of preeclampsia by 17%, which is considered significant. Recently, other aspects of prevention are being taken into consideration, particularly maternal nutritional intake. Recent studies indicate that alterations in trace element intake may play a substantial role in the development of preeclampsia. Calcium, for example, has been consistently found to be reduced in pregnant women with preeclampsia, and can be detected during antenatal care.⁵

Due to its high prevalence and associated maternal mortality rate, the management and prevention of preeclampsia are essential and involve all levels of care, including primary healthcare. Calcium deficiency, which is common in malnourished individuals, possesses potential benefit in addressing preeclampsia. This paper aims to explore the correlation between calcium deficiency and preeclampsia as a novel approach to minimize the risks of its occurrence.

Pathophysiology of Preeclampsia

Preeclampsia is caused by abnormal placentation, typically resulting from impaired trophoblast invasion during early pregnancy. Normally, trophoblast invades the decidualized endometrium to initiate spiral artery remodelling and eliminate vascular smooth muscle, thereby increasing placental blood flow. In preeclampsia, the invasion is impaired, preventing proper remodelling of the spiral arteries. This leads to a reduced blood flow, and consequently, the release of angiogenic markers, such as soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng). sFlt-1 inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF), which is essential for maintaining endothelial function. Ischemic conditions also stimulate the production of reactive oxygen species. Excessive and prolonged release of these cytokines results in endothelial dysfunction, triggering persistent and intense vasoconstriction, oxidative stress, and increased vascular resistance, ultimately leading to hypertension. In the kidneys, high sFlt-1 level causes tubular injury and disrupts the glomerular filtration barrier, leading to formations of fenestrae. As a result, the now-compromised renal tubular permeability fails to filter large molecular weight proteins effectively, allowing them to appear in the urine (proteinuria).⁶ If left unmanaged, preeclampsia may progress to eclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP) syndrome, among other complications that can severely impact both maternal and fetal outcomes.²

Calcium and Its Metabolism

Calcium is an element predominantly stored in the body as hydroxyapatite, which provides skeletal strength to our bones. It is estimated that an adult body contains approximately 1,000 grams of extracellular calcium, all of which must be obtained

through dietary sources.⁷ In muscle tissue, ionized calcium stored in sarcoplasmic reticulum is paramount for muscle contraction, as it binds to troponin to allow myosin and actin to form crossbridges in the sarcomere, thereby triggering muscular contraction. This process occurs in skeletal muscle, cardiac muscle, and even vascular smooth muscle cells.⁸ Typically, 45% of the body's calcium is bound to plasma protein, such as albumin, 15% is bound to anions, and 40% exists in ionized state, which is its active form. Normal total serum calcium concentration in adult ranges from 8.5 to 10.5 mg/dl, while normal ionized calcium level ranges from 1.16 to 1.31 mmol/l. Values below these range indicate hypocalcemia.⁹

Due to its critical role in various organ systems, calcium homeostasis is regulated by parathyroid hormone (PTH), vitamin D3, and calcitonin. When serum calcium is low, PTH will be released, which increases calcium reabsorption in the kidney, enhances intestinal calcium absorption with the help of vitamin D3, and stimulates osteoclasts to break down bone, releasing calcium into the bloodstream. In this way, the bones serve a reservoir for calcium. Conversely, when serum calcium is too high, calcitonin will be released by thyroid parafollicular C-cells to stimulate osteoblasts to deposit excess serum calcium into the bones, decreases calcium reabsorption in the kidneys, and reduces calcium absorption in the intestines. These two antagonistic mechanisms maintain stable serum calcium levels.⁸

Since calcium is exclusively obtained from dietary sources, adequate intake and proper intestinal absorption are crucial factors to evaluate. Approximately 30% of our total calcium intake is absorbed in the small intestines. This process is primarily facilitated by 1,25(OH)₂ D3 (calcitriol, the active form of vitamin D) through activated transport, while the remaining calcium is absorbed via passive diffusion.⁸

During pregnancy, calcium demand increases due to active transport of calcium across the placenta from the mother to the fetus, which is essential for fetal skeletal mineralization. The highest calcium demand occurs during the third trimester, when the fetus requires up to 250 mg/day of calcium to adequately support bone growth. However, maternal metabolic changes, such as increased intestinal calcium absorption, can be observed as early as in the first trimester.¹⁰

Hypocalcemia and Preeclampsia

Multiple studies from various demographics have consistently found that preeclamptic women tend to have significantly lower serum calcium levels compared to normotensive pregnant women. The results were consistent across studies in Thailand (9.0±0.4 mg/dl vs 9.7±0.7 mg/dl, *p*<0.001) and Nigeria (9.2±1.02 vs 9.98±0.87, *p*=0.043). A recent study confirmed similar findings in the Indian population (8.31±0.377 mg/dl vs 9.40±0.42 mg/dl, *p*=0.016). These findings across various demographics demonstrate that this phenomenon is not influenced by race. The study also found that 48% of women in preeclampsia group had serum calcium level below 8.0 mg/dl. On the other hand, over 67% of women in normotensive group exhibited serum calcium level within the range 1–10.0 mg/dl, with none below 8.0 mg/dl. Additional analysis further indicated that serum calcium level tends to be lower in higher diastolic blood pressure and higher proteinuria grade.

Table 1. Mean serum calcium level in comparison with diastolic blood pressure and proteinuria⁵

Diastolic BP (mmHg)	Mean calcium levels for diastolic BP (mg/dl)	Proteinuria	Mean calcium levels for proteinuria (mg/dl)
Up to 100	8.4	1	8.4
101–110	8.33	2	8.5
111–120	8.1	3	8.1
>120	7.8	4	7.65

Several studies have established links between hypocalcemia and elevated blood pressure.^{11–13} It is widely acknowledged that low serum calcium during pregnancy stimulates parathyroid hormone (PTH) secretion as a compensatory mechanism.

This, in turn, increases intracellular calcium in the cytoplasm via PTH receptor-1 pathway. In vascular smooth muscle, this leads to vascular reactivity, manifesting as vasoconstriction and increased peripheral vascular resistance. Elevated intracellular calcium also enhances the contractility of uterine smooth muscle and spiral arteries, which retain smooth muscle tissue in preeclampsia.^{11,14} Another mechanism involves hypocalcemia that stimulates calcitriol synthesis. PTH acts on kidney tubules to enhance the conversion of inactive 25-hydroxyvitamin D into 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol), the active form of vitamin D, as a compensatory mechanism. Calcitriol, in turn, promotes intracellular calcium uptake. Lastly, it is hypothesized that low serum calcium may induce renin release through increased cyclic AMP level. This activates the renin-angiotensin-aldosterone system, further elevating the blood pressure.¹⁴ An unique case study of a pregnant woman who had undergone thyroidectomy suggests that fetal hyperparathyroidism can develop in response to low maternal serum calcium, suggesting that the fetal parathyroid gland may also contribute to maternal calcium homeostasis. However, further research is required to confirm this finding.¹⁵

Maternal low serum calcium may result from reduced dietary intake, impaired absorption, fetal uptake of calcium, or low calcitriol levels. During pregnancy, placenta contributes to calcitriol production and serves as an extra renal source of calcitriol. It is suggested that in preeclampsia, a dysfunctional placenta fails to produce adequate calcitriol, leading to decreased intestinal calcium absorption. Furthermore, studies have found that initial vitamin D deficiency impairs trophoblast invasion and can result in placental attachment abnormalities, a hallmark of preeclampsia pathophysiology. These findings suggest that vitamin D deficiency disrupts calcium metabolism and may contribute early stages of preeclampsia development. However, the exact mechanisms remain under investigation.¹⁶⁻¹⁸

Current Guidelines on Supplementations

World Health Organization (WHO) recommends integrating calcium supplementation into antenatal care as a part of preeclampsia prevention for populations with low calcium intake, especially among individuals at higher risk of developing hypertension. These risk factors include obesity, history of preeclampsia, chronic hypertension, diabetes, renal diseases, advanced maternal age, and twin pregnancies. WHO recommends a daily intake of 1.5–2.0 grams of elemental calcium, divided into three doses, preferably taken during meals. Supplementations can begin at 20 weeks gestational age and continued until the end of pregnancy. It is important to ensure that calcium intake does not exceed 3 grams/day. The mother's diet and lifestyle should be taken into consideration before prescribing supplements. However, in populations with adequate calcium intake, supplementation is not encouraged.¹⁹ In such cases, the American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) recommends a daily intake of 1.0 gram of calcium for mothers aged 19–50, which should be obtained from dietary sources such as milk, cheese, sardines, and dark green leafy vegetables like bok choy or spinach. Younger mothers aged 14–18 are advised to consume 1.3 grams of calcium daily. ACOG also emphasizes the importance of adequate sunlight exposure and the consumption of calcium-rich as well as vitamin D-rich foods, such as sardines and milk.²⁰ The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) also promotes proper nutrition and balanced meals during pregnancy. Calcium can be obtained from dairy foods, including milk and cheese.²¹ Thus, adopting a healthy and balanced diet is generally recommended over the immediate prescription of calcium supplements.

There are several calcium salt formulations available. Calcium carbonate is relatively more affordable and widely accessible, however, its absorption may be reduced if taken between meals due to gastric acid production. On the other hand, calcium citrate contains less elemental calcium but has higher bioavailability, regardless of meal timing. Moreover, it is generally more expensive. When combined with other micronutrient regimens, calcium supplementation can inhibit iron absorption in the intestine, therefore, it is generally recommended to take calcium and iron supplements separately.²² Additionally, excessive calcium supplementation should be avoided, as hypercalcemia can lead to arterial calcification and, subsequently, arterial stiffening.²³

Table 2. Amount of elemental calcium in widely available calcium salt preparations²⁴

Calcium salt preparation	Percentage of elemental calcium (%)
Calcium carbonate	40%
Calcium citrate	21%
Calcium gluconate	9%

In terms of dietary intake, local calcium-rich foods should be recommended. Globally, dairy products such as milk, cheese, kefir, and yogurt are among richest natural sources of calcium. With their high bioavailability, these foods are ideal for maintaining adequate calcium intake. However, lactose intolerance, a condition that is common worldwide, presents a barrier to this approach. While some dairy products like yogurt may be tolerable due to their lower lactose content, they can still cause digestive discomfort for certain individuals. In such cases, fish, particularly small varieties, can serve as an excellent alternative. Not only they are high in calcium, but they are rich in iron and fatty acids. Tropical fish reportedly contain higher calcium concentration compared to those found in colder regions, making them suitable for this area. For example, in Bangladesh, a 30-gram serving of Darkina fish (a type of small fish) provides approximately 360 mg of elemental calcium, fulfilling around 35% of ACOG's recommended daily intake. Dried and ground fish is also a very good source of calcium. In a study involving children with rickets, fish-based diet over 24 weeks improved calcium level, increased 25-hydroxyvitamin D level, and enhanced bone mineral density (BMD) among the subjects.²⁵

Plant-based sources offer a more affordable alternative to naturally high-calcium food, though their bioavailability is relatively lower compared to dairy and meat products. Leafy green vegetables such as spinach and kale are high in calcium. In Asian countries, bok choy is popular due to its high calcium concentration and decent bioavailability. Root vegetables like sweet potatoes also serve as good calcium sources. Processed foods, such as fortified cereals and dried foods, are another alternative, as they are enriched with calcium salt. Calcium carbonate and calcium citrate are commonly used as additives in food fortification. Calcium carbonate, an odorless white compound, imparts a subtle lemony taste and can also function as a dough strengthener and thickener. Calcium citrate, which likewise odorless, is often used as a food additive.²⁵

Conclusion

Preeclampsia is a serious condition and remains one of the leading causes of maternal mortality worldwide, particularly in developing countries where malnutrition is prevalent. The nutritional aspect of preeclampsia is increasingly recognized as a promising approach to its prevention, particularly in high-risk mothers. Calcium plays a vital role in fetal bone mineralization and blood pressure regulation in pregnant women. It is hypothesized that low serum calcium levels in preeclampsia are linked to placental dysfunction, which subsequently leads to increased intracellular calcium levels. In vascular smooth muscle cells, this condition causes vasoconstriction, thereby elevating blood pressure. This is especially relevant in preeclampsia, where the spiral arteries retain their smooth muscle cells. Currently, WHO emphasizes the importance of dietary counselling and the promotion of locally available, calcium-rich food. This stance is also adopted by ACOG and RCOG. Calcium-rich food can be sourced locally, such as milk, cheese, and kefir. In pregnant women with lactose intolerance, alternative calcium sources like fish and green leafy vegetables can be consumed, as they also provide elemental calcium. In some regions, calcium-fortified food may be considered.

Calcium supplementation is recommended in high-risk mothers or those with low calcium intake, with a dosage of 1.5–2 grams daily, divided into three doses. There are several calcium preparations available, including calcium carbonate, citrate, and gluconate. Of these, calcium carbonate offers the highest elemental calcium percentage and is cost-effective, though its absorption is affected by gastric acid and meal timing. Overall, current calcium supplementation strategies emphasizes adequate nutritional intake before resorting to supplementation. General practitioners in primary care play vital role in

educating the mother regarding the importance of calcium and providing basic dietary consultation. Ultimately, ensuring adequate calcium intake is expected to reduce the occurrence of preeclampsia, improve the fetomaternal outcome, and improve the mother's quality of life.

DAFTAR PUSTAKA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
2. Karrar S, Hong PL. Preeclampsia [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
3. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, Himpunan Kedokteran Feto Maternal. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Diagnosis dan Tata Laksana Preeklamsia. Indonesia; 2016.
4. Rokom. Agar ibu dan bayi selamat [Internet]. Sehat Negeriku. Redaksi Sehat Negeriku; 2024. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/blog/20240125/3944849/agar-ibu-dan-bayi-selamat/>
5. Rashid B, Richard MM, Gul-E-Rana LNU. Low serum calcium levels in preeclampsia. J South Asian Fed Obstet Gynaecol. 2015;7(3):126-9.
6. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(14):1690-702.
7. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(Suppl 1):S23-30.
8. Yu E, Sharma S. Physiology, calcium [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/>
9. Goyal A, Singh S, Anastasopoulou C, Ngu M. Hypocalcaemia [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430912/>
10. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Overview of calcium [Internet]. NIH.gov. National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56060/>
11. Almaghami A, Almalki MH, Buhary BM. Hypocalcaemia in pregnancy: a clinical review update. Oman Med J. 2018;33(6):453-62.
12. Prada JA, Ross R, Clark KE. Hypocalcaemia and pregnancy-induced hypertension produced by maternal fasting. Hypertension. 1992;20(5):620-6.
13. Khan S, Urooj U, Khan R, Noor N, Zohra S, Khan T. Role of calcium levels in pregnant women with preeclampsia and severe preeclampsia. Pak Armed Forces Med J. 2023;73(6).
14. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure. Nutrients. 2019;11(5):1112.
15. Shah KH, Bhat S, Shetty S, Umakanth S. Hypoparathyroidism in pregnancy. BMJ Case Rep. 2015;bcr2015210228.
16. Lia NL, Sultana R, Zaman JA, Sultana F, Kheya AK. Urinary calcium creatinine ratio and association with preeclampsia. Anaesth Crit Care. 2024;6(3).
17. Gerovasili E, Sarantaki A, Bothou A, Deltsidou A, Dimitrakopoulou A, Diamanti A. The role of vitamin D deficiency in placental dysfunction: a systematic review. Metabolism Open. 2025;25:100350.
18. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. Placenta. 2010;31(12):1027-34.
19. World Health Organization. Guideline: calcium supplementation in pregnant women. Geneva: WHO; 2013.

20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Nutrition during pregnancy [Internet]. ACOG; 2022. Available from: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/nutrition-during-pregnancy>
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy [Internet]. UK: RCOG; 2022. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/lcfn54fw/healthy-eating-vitamin-supplements-pregnancy-large-print-patient-information.pdf>
22. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium supplementation to prevent preeclampsia: translating guidelines into practice in low-income countries. *Adv Nutr*. 2016;7(2):275-8.
23. Tap L, Kirkham FA, Mattace-Raso FU, Joly L, Rajkumar C, Benetos A. Unraveling the links underlying arterial stiffness, bone demineralization, and muscle loss. *Hypertension*. 2020;76(3):629-39.
24. Apgar B. Comparison of common calcium supplements. *Am Fam Physician*. 2000;62(8):1895-6.

Anemia pada Remaja: Kajian Pustaka

Loury Priskila, Hendi Wicaksono, Mikha Jhonatan, Emmanuel Vito Pandya Arkananta, Mahanani Yekti Putri Sion Warsito, Giovanni Surya Honesto, Benediktus Satria, Daniel Christian

Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Abstrak

Menyongsong *Sustainable Development Goals* (SDGs) pada tahun 2030 yang bertujuan menjamin kehidupan yang sehat dan mendorong kesejahteraan bagi seluruh lapisan usia, Indonesia mulai menempatkan fokus pada kondisi anemia, khususnya pada remaja. Anemia adalah kondisi di mana konsentrasi hemoglobin berada di bawah nilai normal, yang dalam jangka panjang dapat memengaruhi pertumbuhan serta perkembangan generasi muda. Tingginya prevalensi anemia di Indonesia yaitu sebesar 15,5%, membuat kondisi ini perlu menjadi perhatian. Tujuan kajian pustaka ini adalah untuk mendeskripsikan apa yang dimaksud dengan anemia, berikut faktor risiko, tata cara diagnostik dan deteksi dini, serta tantangan ke depan dalam pencegahan dan penatalaksanaannya. Kajian pustaka ini menghimpun jurnal dan artikel ilmiah yang didapatkan dari Pubmed maupun Google Scholar pada tahun 2018–2023. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka didapatkan kasus anemia yang tinggi, dengan salah satu faktor risikonya adalah kecukupan nutrisi dalam siklus hidup. Kecukupan nutrisi dapat dimulai dari keluarga, sehingga pendekatan keluarga dengan edukasi maupun program berbasis pendekatan keluarga lainnya diharapkan mampu mengurangi bahkan mengeliminasi anemia pada remaja. Deteksi dini dan skrining anemia juga dapat menjadi solusi yang akan mengurangi prevalensi terjadinya anemia.

Kata kunci: anemia, remaja, kajian pustaka, faktor risiko, epidemiologi

Abstract

Heading towards the Sustainable Development Goals (SDGs) in 2030, which aim to ensure a healthy life and promote well-being for all ages, Indonesia begins to pay attention to anemia, particularly among adolescents. Anemia is a condition in which the body's hemoglobin concentration falls below normal levels, and in the long run, this can affect the growth and development of younger generations. The high prevalence of anemia in Indonesia, at 15.5%, makes it an issue that deserves attention. The purpose of this literature review is to describe about anemia, its risk factors, diagnostic methods and early detection, as well as future challenges in anemia prevention and management. This literature review compiles journals and scientific articles obtained from PubMed and Google Scholar from 2018 to 2023. Results show that anemia cases remain high, with nutritional insufficiency throughout the life cycle being one of the risk factors. Nutritional adequacy can start within the family, so a family-based approach through education or other programs is expected to help reduce or even eliminate anemia among adolescents. Early detection and screening of anemia can also be a solution to reduce its prevalence.

Keywords: anemia, adolescent, literature review, risk factor, epidemiology

Pendahuluan

Anemia adalah kondisi ketika tubuh mengalami kekurangan sel darah merah (eritrosit) atau kondisi ketika konsentrasi hemoglobin berada di bawah nilai normal sehingga kebutuhan distribusi oksigen ke organ dan jaringan tidak terpenuhi

dengan baik. Anemia menjadi salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Secara global, terdapat 1,92 miliar (95% CI 1,89–1,95) kasus anemia yang terjadi pada tahun 2021.

Kondisi di Indonesia yang diperoleh dari data Survei Kesehatan Indonesia 2023 menunjukkan prevalensi anemia pada wanita usia 15–24 tahun sebesar 15,5%. Sebanyak 4.507 pelajar dengan anemia masih ditemukan di Indonesia. Penyebab anemia dapat dipengaruhi oleh asupan gizi yang tidak optimal, kurangnya aktivitas fisik, serta kehilangan darah saat menstruasi. Anemia pada remaja putri dapat berdampak buruk bagi kesehatan, seperti menurunkan daya tahan tubuh dan prestasi belajar, serta meningkatkan risiko komplikasi kehamilan di kemudian hari.

Anemia disebabkan oleh berbagai macam faktor seperti kelainan genetik maupun malnutrisi. Jenis anemia yang sering ditemukan di Indonesia adalah anemia akibat defisiensi zat besi (Fe). Kondisi ini dapat terjadi karena asupan yang rendah, penurunan bioavailabilitas, serta peningkatan kebutuhan tubuh akibat percepatan pertumbuhan atau kehamilan.

Pemerintah Indonesia telah menjalankan program pemberian tablet tambah darah (TTD) untuk mencegah dan mengatasi anemia, khususnya pada remaja putri dan ibu hamil. Program ini diberikan secara mingguan di sekolah-sekolah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian TTD tampak efektif dalam meningkatkan kadar Hb pada remaja putri. Edukasi berperan sebagai faktor preventif dalam mencegah anemia, dengan mencakup pengenalan tanda-tanda bahaya serta penerapan perubahan pola makan dan gaya hidup sehat sebagai strategi dalam pencegahan anemia. Luasnya spektrum penyebab anemia menjadikannya tantangan tersendiri dalam melakukan upaya penanganan dan intervensi pada kasus anemia.

Epidemiologi Anemia pada Remaja di Indonesia

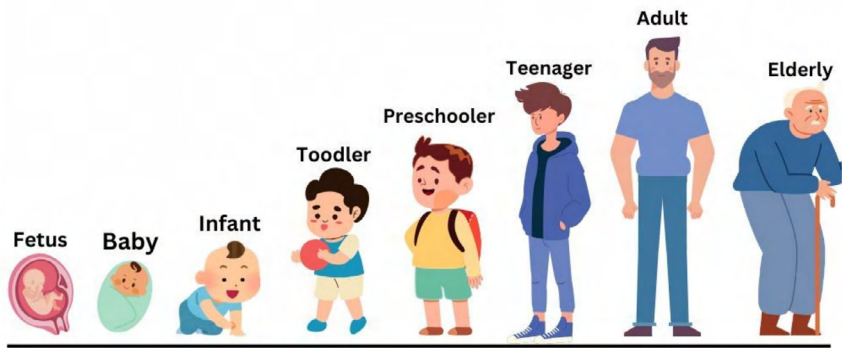
Anemia adalah kondisi ketika tubuh kekurangan sel darah merah yang ditandai dengan hasil pemeriksaan kadar hemoglobin yang lebih rendah dari normal sehingga fungsi pertukaran O_2 dan CO_2 menurun disertai penurunan dalam pembentukan sel darah merah. Kadar hemoglobin setiap individu berbeda-beda tergantung pada kelompok umur dan jenis kelamin.¹ Anemia dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti status gizi, pola makan, dan siklus menstruasi. Defisiensi zat besi menjadi faktor utama penyebab terjadinya anemia. Gangguan kesehatan ini cukup populer di masyarakat Indonesia, terutama pada kelompok usia remaja.^{1,2} Dari penelitian yang dilakukan di beberapa daerah di Indonesia didapati hasil bahwa 44% remaja putri di Jawa Barat mengalami anemia, dengan kadar hemoglobin rata-rata 11 g/l, yang mana nilai normalnya berada di angka 12 g/l.³ Sementara itu pada penelitian yang dilakukan di pinggiran Jakarta didapati bahwa prevalensi anemia pada remaja dengan status sosial ekonomi menengah ke bawah mencapai 14%.^{4,5} Dari angka yang didapat pada penelitian tersebut, anemia masih menjadi gangguan kesehatan yang banyak dijumpai di masyarakat.

Faktor yang berpengaruh besar dalam meningkatnya prevalensi anemia adalah kurangnya asupan gizi. Berdasarkan penelitian, kurangnya asupan zat besi dan asam folat adalah penyebab utama terjadinya anemia. Penelitian yang dilakukan di Jatinangor menunjukkan bahwa kebiasaan makan yang tidak seimbang juga berhubungan dengan anemia yang prevalensinya mencapai 21,1%. Selain faktor asupan gizi, anemia dapat dipicu oleh durasi menstruasi yang lebih panjang. Data yang diperoleh dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa edukasi tentang gizi untuk mencegah terjadinya anemia merupakan faktor penting dalam penanggulangan anemia.⁴⁻⁶ Edukasi anemia yang meliputi pengetahuan, sikap, dan perilaku tidak selalu berhubungan langsung dengan peningkatan kadar hemoglobin, tetapi diharapkan mampu mendorong perubahan gaya hidup yang berkaitan dengan anemia.^{5,7} Sedangkan pada penelitian yang mencatat tentang penanganan anemia dengan suplementasi zat besi didapati bahwa suplementasi zat besi memiliki efek terhadap peningkatan hemoglobin, meskipun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membedakan anemia defisiensi besi atau talasemia. Perubahan pola makan dan penambahan nutrisi tertentu pada makanan dapat menjadi strategi untuk mencegah anemia.^{1,7} Pengamatan dan evaluasi secara rutin dapat mendukung efektivitas program pencegahan anemia. Dari data survei

kesehatan nasional antara tahun 2013 sampai 2018 didapati prevalensi anemia mengalami peningkatan dari 37,1% ke 48,9% pada ibu hamil, dan dari 28% ke 38,5% pada anak-anak di bawah lima tahun. Diperoleh pula data terkait kejadian anemia yang berhubungan dengan gangguan pertumbuhan pada anak dan remaja di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah, yang artinya perlu dilakukan upaya tentang perbaikan gizi dan kesehatan remaja untuk mencegah terjadinya penurunan kualitas hidup akibat dampak jangka panjang anemia.^{7,8} Oleh karena itu, strategi yang tepat diharapkan mampu menurunkan prevalensi anemia di masyarakat.

Pendekatan Gizi di Siklus Hidup dengan Prevalensi Anemia

Gizi adalah status kesehatan pada tubuh seseorang. Status gizi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti tingkat asupan dan penyerapan (absorpsi) zat gizi dari makanan. Jika terdapat kekurangan asupan gizi yang masuk dalam tubuh maka proses absorpsi akan menurun, termasuk salah satu contohnya zat besi (Fe) juga akan lebih sedikit masuk ke dalam tubuh yang berujung pada anemia.^{1,7}



Gambar 1. Siklus hidup manusia

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan (PMK) No. 28 Tahun 2019, angka kecukupan gizi merupakan nilai kebutuhan rata-rata zat gizi tertentu yang harus dipenuhi setiap hari pada setiap orang dengan karakteristik tertentu yang meliputi usia, jenis kelamin, tingkat aktivitas fisik, dan kondisi fisiologis (**Tabel 1**). Pada remaja putri, berdasarkan angka kecukupan gizi, dibutuhkan asupan zat besi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok usia lainnya. Hal ini dikarenakan remaja putri mengalami menstruasi setiap bulannya.⁹

Tabel 1. Angka kecukupan gizi usia remaja yang disarankan

Zat Gizi	Laki-Laki	Perempuan
Protein	10–12 tahun: 50 g/hari	10–12 tahun: 55 g/hari
	13–15 tahun: 70 g/hari	13–15 tahun: 65g/hari
	16–18 tahun: 75 g/hari	16–18 tahun: 65g/hari
Zat besi	10–12 tahun: 8 mg/hari	10–12 tahun: 8 mg/hari
	13–15 tahun: 11 mg/hari	13–15 tahun: 15 mg/hari
	16–18 tahun: 11 mg/hari	16–18 tahun: 15 mg/hari
Vitamin C	10–12 tahun: 50 mg/hari	10–12 tahun: 50 mg/hari
	13–15 tahun: 75 mg/hari	13–15 tahun: 65 mg/hari
	16–18 tahun: 90 mg/hari	16–18 tahun: 75 mg/hari

Permasalahan anemia menjadi masalah kesehatan yang penting untuk diperhatikan di Indonesia. Data Riset Kesehatan Dasar Indonesia pada tahun 2013 menyebutkan prevalensi anemia pada remaja putri sebesar 22,7%, sedangkan pada tahun 2017 menurut survei demografi dan kesehatan di Indonesia prevalensi anemia di antara usia 5–12 sekitar 26%, dan pada remaja putri usia 13–18 tahun sekitar 23%.¹⁰ Data tahun 2018 menunjukkan peningkatan menjadi sebesar 32%. Pada penelitian yang dilakukan pada remaja putri di SMA Negeri 2 Tembilahan, dari 99 responden, didapati 35 responden (70%) mengalami anemia disertai dengan malnutrisi.¹¹ Sementara itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan pada remaja putri SMP Negeri 2 Garawangi Kabupaten Kuningan, dari 110 remaja putri ditemukan subjek yang mengalami anemia sebanyak 82 responden (74,5%). Pada penelitian tersebut didapatkan hubungan yang signifikan antara status gizi dengan kejadian anemia.¹² Berdasarkan hasil tersebut dapat terlihat hubungan antara status gizi dengan prevalensi kejadian anemia.

Status gizi yang kurang baik pada seseorang berhubungan dengan pola makan serta asupan nutrisi. Pada era modern remaja putri sering kali berfokus pada penampilan fisik, sehingga banyak remaja putri saat ini memilih untuk membatasi konsumsi makanan dan melakukan diet. Pola diet yang kurang tepat dapat memicu malnutrisi. Diet yang kurang baik biasanya adalah membatasi konsumsi jenis makanan tertentu secara berlebih.¹⁶ Remaja yang sedang tumbuh tentu membutuhkan asupan gizi yang adekuat serta konsumsi berbagai jenis makanan. Konsumsi makanan seperti daging, ikan, dan hati yang kaya akan zat besi (*heme iron*) dilaporkan cenderung rendah pada remaja putri. Saat ini remaja putri lebih menyukai konsumsi makanan kurang sehat yang rendah kandungan zat besi contohnya seperti *junk food*, makanan ringan, minuman soda, dan lain-lain.¹³ Konsumsi makanan kaya zat besi dalam jumlah yang cukup berperan penting dalam menjaga status gizi yang optimal. Sebaliknya, jika asupan zat besi rendah, tubuh akan mengalami defisiensi nutrisi yang diperlukan untuk pembentukan sel darah merah, sehingga meningkatkan risiko anemia. Dengan demikian, peningkatan status gizi mempunyai korelasi positif dengan konsentrasi hemoglobin, artinya semakin buruk status gizi seseorang maka akan semakin rendah kadar hemoglobinya.^{10,13,14}

Permasalahan anemia pada remaja putri perlu ditangani dengan baik, apabila berlangsung dalam jangka waktu lama tanpa penanganan yang tepat, kondisi ini dapat berlanjut hingga dewasa. Wanita hamil dengan anemia berisiko mengalami komplikasi kehamilan yang dapat berdampak pada kesehatan ibu dan janin. Komplikasi kehamilan berkontribusi terhadap angka kematian ibu, bayi lahir prematur, dan bayi dengan berat badan rendah.¹⁵

Faktor Risiko Anemia pada Remaja

Faktor risiko dari anemia pada remaja berkaitan erat dengan gaya hidup. Remaja cenderung mengabaikan kecukupan nutrisi terutama zat besi yang menjadi komponen utama pembentukan hemoglobin (Hb) dalam darah.¹⁸

Fase remaja adalah fase di mana tumbuh kembang seseorang berjalan secara cepat dan harus diimbangi dengan pola hidup yang sehat serta nutrisi yang seimbang. Dari beberapa penelitian, menstruasi pada remaja putri harus diimbangi dengan pemenuhan kebutuhan nutrisi yang cukup, terutama zat besi, karena fase pertumbuhan yang cepat dan aktivitas berkorelasi dengan tingkat kebutuhan zat besi. Kecukupan zat besi ini terkadang diabaikan karena pola diet yang tidak seimbang untuk menurunkan atau menjaga berat badan ideal. Remaja putri relatif lebih rentan terhadap anemia karena mengalami menstruasi setiap bulan. Ketidakseimbangan nutrisi akan memicu risiko anemia yang tinggi pada perempuan.^{4,11}

Pola diet dan menstruasi serta kebiasaan merokok dapat berpengaruh pada kadar Hb. Hal ini disebabkan utamanya karena kandungan tar dan radikal bebas dalam rokok dapat merusak sumsum tulang belakang sebagai tempat diproduksinya sel darah merah. Selain itu, kandungan rokok dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah. Radikal bebas yang berlebihan dapat meningkatkan *lipid peroxidation* dan menurunkan antioksidan dari sel darah merah sehingga terjadi proses lisis dari sel darah merah dan terjadi penurunan jumlah sel darah merah.

Konsumsi makanan cepat saji dapat menimbulkan gangguan gizi pada remaja. Makanan cepat saji memang dapat dipesan dalam waktu yang relatif singkat dan tidak membutuhkan waktu serta tenaga yang lebih untuk dihidangkan. Kandungan nutrisi pada makanan cepat saji tidak bisa memenuhi kebutuhan zat besi, asam folat, vitamin B12, dan komponen nutrisi lainnya, sehingga nutrisi yang seharusnya terpenuhi tersebut menghambat masa pertumbuhan remaja dengan menimbulkan anemia yang menghambat perkembangan secara fisik, mental, dan kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari.^{4,5,19}

Deteksi Dini Anemia

Anemia berdasarkan kadar Hb dan gejala dibagi menjadi anemia ringan, sedang dan berat (Tabel 2).²⁰

Tabel 2. Tingkatan anemia berdasarkan kadar Hb dan gejala yang dirasakan

Anemia Ringan (Hb:10–13/14 mg/dl)	Anemia Sedang (Hb:8–9 mg/dl)	Anemia Berat (Hb: <8 mg/dl)
Mudah lelah, lesu setelah aktivitas, sulit konsentrasi, mudah lupa	Jantung mulai sering berdebar, kelelahan lebih terasa saat beraktivitas biasa, sesak napas, terlihat lebih pucat dari biasanya	Kelelahan dirasa lebih panjang, tubuh menggigil, jantung berdebar semakin cepat, kulit nampak semakin pucat, sesak napas, nyeri dada

Deteksi dini dan penentuan status anemia yang akurat sangat penting untuk manajemen kesehatan masyarakat. Metode konvensional untuk mendiagnosis anemia, seperti pemeriksaan darah lengkap, sering kali mahal dan tidak selalu tersedia di daerah terpencil, oleh karena itu, dibutuhkan pengembangan metode alternatif yang lebih cepat dan efisien, seperti penggunaan teknik *machine learning* dalam deteksi dini anemia.²¹ Penelitian terbaru dalam deteksi dini anemia mengembangkan kemampuan *artificial intelligence* (AI). Penelitian yang dilakukan di India ini menggunakan skrining anemia berdasarkan gejala yang umum dialami pasien yaitu melalui gambaran gingiva. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa teknologi *machine learning* yang digunakan dapat mendeteksi anemia dengan akurasi >75%.²² Pada penelitian lain yang dilakukan di Indonesia untuk deteksi anemia berbasis AI pada remaja putri di Semarang dengan memanfaatkan kuisioner serta algoritma *machine learning*, *K-nearest neighbors* (KNN), didapatkan akurasi 81,3%. Tingkat akurasi yang tinggi dalam penggunaan data AI dalam mendeteksi anemia menjadi harapan dalam pelayanan kesehatan masa depan, namun pelatihan mesin terhadap *data set* dan kerahasiaan data akan menjadi tantangan.^{22,23}

Deteksi dini anemia juga dapat dilakukan dengan pemeriksaan status gizi serta analisis data laboratorium zat besi yang meliputi pemeriksaan kadar hemoglobin, indeks eritrosit (MCV, MCHC, MCH), serum feritin, zat besi serum, dan TIBC. Pemeriksaan status gizi yang dilakukan antara lain pemeriksaan antropometri (berat badan, tinggi badan, dan lingkaran lengan atas). Dari hasil pemeriksaan tersebut seseorang dapat digolongkan sangat kurus, kurus, normal, *overweight*, atau obesitas.²⁴ Pada pasien dengan kecurigaan diagnosis anemia didapatkan perbedaan rerata nilai karakteristik biokimia bila dibandingkan dengan kondisi non-anemia, di mana pasien dengan anemia memiliki nilai rerata yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa anemia.²⁵ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa pemeriksaan Hb dan serum feritin dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam mendeteksi terjadinya anemia.²⁶

Dampak Jangka Panjang Anemia dan Keterkaitan Genetik terhadap Kejadian Anemia

Kondisi anemia dapat memberikan dampak jangka panjang bila tidak ditangani dengan baik. Efek yang ditimbulkan dapat

berakibat sistemik, salah satunya pada terjadinya gangguan kardiovaskular. Anemia pada pasien dengan penyakit jantung iskemik akan lebih meningkatkan disfungsi endotel koroner dan/atau mikrovaskular. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya gangguan kapasitas pengangkutan oksigen yang disebabkan oleh anemia, yang berpotensi memperburuk kondisi iskemia pada pasien tersebut. *Major adverse cardiac events* (MACE) atau kejadian kardiovaskular buruk utama yang dapat terjadi meliputi kematian kardiovaskular, infark miokardium yang tidak fatal, rawat inap karena gagal jantung, stroke, dan kejadian vaskular. Dengan demikian pasien kardiovaskular seperti penderita sindrom koroner akut (*acute coronary syndrome/ACS*), penyakit arteri koroner stabil (*stable coronary artery disease/stable CAD*), atau gagal jantung (*heart failure/HF*) dengan anemia relatif memiliki prognosis yang lebih buruk.²⁷

Penelitian lain menunjukkan bahwa anemia memiliki keterkaitan dengan sistem saraf. Kondisi anemia akibat defisiensi besi pada awal kehidupan dapat menyebabkan defisit perilaku motorik, kognitif, dan sosial-emosional jangka panjang pada anak-anak dan dewasa muda. Studi *neurodevelopment* pada bayi dan balita yang kekurangan zat besi yang dimulai dengan penilaian sedini usia 6 bulan dan berlanjut hingga usia prasekolah awal menunjukkan bahwa defisiensi besi menyebabkan pemrosesan *neurobehavioral* abnormal pada bayi. Studi-studi ini menyoroti dampak defisiensi besi dini pada fungsi umum, kemampuan kognitif, fungsi sosioemosional, kapasitas motorik, dan fungsi elektrofisiologis otak.²⁸⁻³⁰

Zat besi berperan penting dalam immunosurveilans, karena sifat zat besi untuk mendorong pertumbuhan dan menginduksi diferensiasi sel imun serta mengganggu jalur efektor imun yang diperantarai sel dan aktivitas sitokin. Zat besi juga merupakan elemen fundamental bagi perkembangan normal sistem imun. Kekurangan zat besi memengaruhi kapasitas tubuh dalam memberikan respons imun yang memadai. Peran zat besi bagi imunitas diperlukan untuk proliferasi sel imun, khususnya limfosit, yang terkait dengan pembentukan respons spesifik terhadap infeksi. Korelasi positif signifikan antara zat besi dan IL-6 dapat dijelaskan berdasarkan hubungan timbal balik (sebab-akibat) yang telah ditetapkan antara zat besi dan produksi sitokin.³¹

Pengaruh Faktor Genetik Terhadap Anemia

Anemia juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik. Terdapat jenis anemia yang berkaitan dengan gangguan yang bersifat hereditas, contohnya anemia sel sabit, talasemia, dan defisiensi enzim G6PD yang menyebabkan adanya karakteristik spesifik pada eritrosit.

• Defisiensi *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD)

Pentose phosphate pathway (PPP) adalah jalur oksidasi glukosa yang berjalan paralel dengan glikolisis atas untuk menghasilkan *ribose 5-phosphate* dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). *Ribose 5-phosphate* digunakan untuk sintesis nukleotida, sedangkan NADPH terlibat dalam homeostasis serta proses biosintesis. Produksi NADPH pada jalur PPP memiliki berbagai peran seperti reduksi stres oksidatif dan aktivasi sinyal intraseluler. Defisiensi G6PD biasanya bermanifestasi sebagai anemia hemolitik akibat kerusakan oksidatif sel darah merah. Jalur oxPPP menghasilkan dua molekul NADPH per molekul *glucose-6-phosphate* melalui dua langkah dehidrogenase, yang menghasilkan pembentukan *ribulose 5-phosphate*. Langkah pertama dikatalisis oleh G6PD, menghasilkan molekul NADPH awal. Mutasi pada G6PD menyebabkan sel darah merah lebih rapuh. Gen G6PD pada kromosom X manusia memiliki lebih dari 300 varian dan 150 mutasi yang dapat menyebabkan defisiensi G6PD. Mutasi ini dapat memengaruhi stabilitas protein dan menyebabkan defisiensi G6PD pada sel darah merah, terutama seiring bertambahnya usia sel darah merah, sementara tipe sel lain mempertahankan tingkat enzim yang cukup karena sintesis protein yang berkelanjutan.^{20,32,33}

• *Matriptase-2* (MT2) atau *TMPRSS6*

TMPRSS6 adalah protease serin yang banyak diekspresikan di hepar dan berperan dalam meregulasi zat besi.

TMPRSS6 berfungsi sebagai pengatur negatif ekspresi hormon pengatur zat besi sistemik *hepcidin*. *Hepcidin* berperan dalam pengaturan homeostasis zat besi. *Hepcidin* (dikodekan oleh gen HAMP) mengendalikan penyerapan zat besi dari makanan dan daur ulang zat besi dengan mengikat dan menginternalisasi *transporter* zat besi seluler *ferroportin* (FPN1). Hal ini mencegah keluarnya zat besi dari sel ke dalam plasma darah. Mutasi pada kedua salinan TMPRSS6 menyebabkan fenotipe yang berlawanan dengan hemokromatosis. Pada pasien dengan *iron-refractory iron deficiency anemia* (IRIDA), dijumpai konsentrasi *hepcidin* dalam darah yang terlalu tinggi. Pasien dengan kelainan genetik ini sangat kekurangan zat besi, yang tampak dari kadar zat besi serum serta saturasi *transferrin* yang sangat rendah. Eritrosit memiliki ukuran yang sangat kecil (mikrositosis) dan konsentrasi hemoglobin sangat rendah. Varian genetik TMPRSS6 ditemukan sangat terkait dengan serum besi, hemoglobin, *mean corpuscular volume* (MCV), dan *mean corpuscular hemoglobin* (MCH). Selanjutnya, ditunjukkan bahwa serum besi diatur oleh polimorfisme gen *transferrin* dan jumlah sel darah merah oleh varian reseptor *transferrin* 2.^{32,34-36}

Pencegahan dan Pengobatan Anemia

Pencegahan anemia pada remaja meliputi pemberian tablet zat besi, karena kebutuhan zat besi dalam tubuh relatif sulit dipenuhi hanya dari makanan saja. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa pemberian suplementasi zat besi dan asam folat dapat meningkatkan efektivitas suplemen besi. Pemberian suplementasi zat besi secara massal, khususnya pada anak dan remaja dapat mengurangi risiko gangguan kesehatan yang berkaitan dengan anemia dalam jangka panjang. Pemberian vitamin seperti vitamin B12, vitamin B2, vitamin B6, dan vitamin C baik untuk meregulasi kadar zat besi serta absorpsi zat besi dalam tubuh.^{7,35,37}

Fortifikasi makanan adalah pemberian nutrisi tambahan pada makanan yang umumnya dipasarkan dengan harga yang terjangkau. Fortifikasi besi memiliki beberapa tantangan karena zat besi sangat reaktif dan mudah teroksidasi ketika terkena udara. Edukasi tentang nutrisi makanan yang baik untuk mencegah anemia, mampu mempromosikan perubahan sikap dan perilaku pada remaja.^{7,16}

Tantangan dan Inovasi Kesehatan Terkait Anemia

Program suplementasi zat besi telah menjadi pilihan utama dalam penanganan anemia di negara berkembang, namun masih banyak tantangan yang dihadapi dalam meningkatkan keberhasilan program ini. Tantangan pertama adalah kepatuhan yang rendah dalam mengonsumsi suplemen tersebut, yang sebagian besar dilatarbelakangi oleh efek samping garam besi, yaitu bentuk zat besi sintetis yang didistribusikan dan digunakan di negara berkembang sebagai suplemen. Efek samping yang umumnya terjadi adalah konstipasi serta menyebabkan terjadinya mual. Beberapa obat yang dikembangkan mampu mengurangi efek samping ini namun harganya relatif lebih mahal. Tantangan kedua adalah infeksi yang tidak terkontrol. Beberapa negara berkembang menghadapi tantangan dalam mengatasi anemia karena tingginya beban infeksi, seperti malaria dan infeksi parasit lain. Infeksi ini dapat menyebabkan kehilangan darah dan memperburuk anemia. Selanjutnya, adanya tanda dan gejala anemia yang berbeda pada setiap orang, di mana keluhan anemia bergantung pada level Hb dan sensitivitas personal. Keempat adalah defisiensi mikronutrien, di mana di negara berkembang, diagnosis anemia defisiensi besi sering kali tidak spesifik karena keterbatasan infrastruktur laboratorium. Selain itu, kekurangan nutrisi lain di luar zat besi juga sering ditemukan pada penderita anemia. Yang kelima adalah rendahnya angka pengawasan pada program suplementasi besi.^{20,37,38}

Kesimpulan

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa anemia, khususnya pada remaja, masih menjadi masalah kesehatan yang perlu mendapatkan perhatian di Indonesia. Anemia pada remaja putri usia 15–24 tahun didapatkan sekitar 15,5%. Faktor penyebab anemia di antaranya meliputi defisiensi nutrisi (terutama zat besi), siklus menstruasi, pola makan tidak seimbang, serta konsumsi makanan cepat saji. Intervensi dengan pendekatan nutrisi seperti suplementasi zat besi di

sekolah dan edukasi gizi terbukti meningkatkan kadar hemoglobin dan mengurangi gejala anemia. Deteksi dini anemia melalui skrining berkala dan teknologi berbasis AI berpotensi meningkatkan akurasi diagnosis. Deteksi dini diperlukan dalam mengurangi dampak jangka panjang dari anemia yang dapat berakibat pada terjadinya gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Dampak jangka panjang anemia yang tidak tertangani meliputi gangguan perkembangan kognitif, risiko komplikasi kehamilan, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Integrasi kebijakan kesehatan, edukasi keluarga, dan peran pemerintah dalam program suplementasi menjadi kunci penurunan prevalensi anemia, yang sejalan dengan target SDGs tahun 2030.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agustina R, Wirawan F, Sadariskar AA, Setianingsing AA, Nadiya K, Prafiantini E, *et al.* Associations of knowledge, attitude, and practices toward anemia with anemia prevalence and height-for-age Z-score among Indonesian adolescent girls. *Food Nutr Bull.* 2021;42(1_suppl):S92–108.
2. Andriastuti M, Ilmana G, Nawangwulan SA, Kosasih KA. Prevalence of anemia and iron profile among children and adolescent with low socioeconomic status. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2020 Jun;7(2):88–92.
3. Wratsangka R, Tungka EX, Murthi AK, Ali S, Nainggolan IM, Sahiratmadja E. Anemia among medical students from Jakarta: Indonesia iron deficiency or carrier thalassemia? *Canatan D, editor. Anemia.* 2024 Apr 12;2024:1–8.
4. Sari P, Judistiani RTD, Herawati DMD, Dhamayanti M, Hilmanto D. Iron deficiency anemia and associated factors among adolescent girls and women in a rural area of Jatinangor, Indonesia. *IJWH.* 2022;14:1137–47.
5. Sari P, Herawati DMD, Dhamayanti M, Hilmanto D. Anemia among adolescent girls in West Java, Indonesia: related factors and consequences on the quality of life. *Nutrients.* 2022;14(18):3777.
6. Van Zutphen KG, Kraemer K, Melse-Boonstra A. Knowledge gaps in understanding the etiology of anemia in Indonesian adolescents. *Food Nutr Bull.* 2021;42(1_suppl):S39–58.
7. Sungkar A, Bardosono S, Irwinda R, Manikam NRM, Sekartini R, Medise BE, *et al.* A life course approach to the prevention of iron deficiency anemia in Indonesia. *Nutrients.* 2022;14(2):277.
8. Kundu S, Alam SS, Mia MAT, Hossan T, Hider P, Khalil MDL, *et al.* Prevalence of anemia among children and adolescents of Bangladesh: a systematic review and meta-analysis. *IJERPH.* 2023;20(3):1786.
9. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan untuk Masyarakat Indonesia. Available from: <https://stunting.go.id/kemenkes-permenkes-no-28-tahun-2019-angka-kecukupan-gizi-yang-dianjurkan/> cited Feb 2025.
10. Attaqy FC, Kalsum U, Syukri M. Determinan anemia pada wanita usia subur (15–49 tahun) pernah hamil di Indonesia (analisis data Riskesdas tahun 2018). *JKM* 2022 Apr;6(1):48.
11. Sari MR. Hubungan pola menstruasi dan status gizi dengan kejadian anemia pada remaja putri di SMA Negeri 2 Tembilahan. *JKM.* 2020 May;3(1):28–36.
12. Nurjannah SN, Putri EA. Hubungan status gizi dengan kejadian anemia pada remaja putri di SMP Negeri 2 Garangwangi Kabupaten Kuningan. *JMC* 2021;1(02):125–31.
13. Rathi N, Riddell L, Worsley A. Food consumption patterns of adolescents aged 14–16 years in Kolkata, India. *Nutr J.* 2017;16(1):50.
14. Zeleke MB, Shaka MF, Anbesse AT, Tesfaye SH. Anemia and its determinants among male and female adolescents in Southern Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Anemia.* 2020;2020:1–10.

15. Setianingsih LZ. Status gizi dengan kejadian anemia pada remaja: literatur review. *JIKD* 2023;5(2):80–5.
16. Lopez De Romaña D, Mildon A, Golan J, Jefferds MED, Rogers LM, Arabi M. Review of intervention products for use in the prevention and control of anemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2023;1529(1):42–60.
17. Leifert JA. Anaemia and cigarette smoking. *Int J Lab Hematology*. 2008;30(3):177–84.
18. Vivek A, Kaushik RM, Kaushik R. Tobacco smoking-related risk for iron deficiency anemia: a case-control study. *Journal of Addictive Diseases*. 2023;41(2):128–36.
19. Yahya S, Khan R, Amin S, Fatima I, Qayyum Y. Iron deficiency anemia and its relation with junk food. *PJMHS*. 2022;16(7):713–5.
20. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia [Internet]. StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
21. Faradila Z, Homaidi A, Prasetyo JD. Classification of anaemia status using the K-nearest neighbor algorithm. *G-Tech*. 2025;9(1):436–44.
22. Chatterjee S, Malaippan S, Yadalam PK. Artificial intelligence (AI)-based detection of anaemia using the clinical appearance of the gingiva. *Cureus* [Internet]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/247566-artificial-intelligence-ai-based-detection-of-anaemia-using-the-clinical-appearance-of-the-gingiva> cited Feb 25.
23. Faradila Z, Homaidi A, Prasetyo JD. Classification of anaemia status using the K-nearest neighbor algorithm. *G-Tech*. 2025;9(1):436–44.
24. Handayani R, Anggraeni E, Handayani Y, Puspita Sari M, Yuningsih. Early detection of anemia in adolescent girl through nutritional status examination and iron panel analysis. *IJPH* 2024;19(2):344–55.
25. Anwar Z. Biochemical and hematological profile of anemic and non-anemic pregnant women. *J Dow Univ Health Sci* [Internet]. Available from: <http://www.jduhs.com/index.php/jduhs/article/view/99> cited Feb 2025.
26. Helmyati S, Hasanah FC, Putri F, Sundjaya T, Dilantika C. Indikator biokimia untuk identifikasi anemia defisiensi besi di Indonesia. *AMNT*. 2024;7(3SP):62–70.
27. Asif A, Wei J, Lauzon M, Sopko G, Reis SE, Handberg E, *et al.* Anemia and long-term cardiovascular outcomes in women with suspected ischemia – the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2021;10:100059.
28. Algarin C, Karunakaran KD, Reyes S, Morales C, Lozoff B, Peirano P, *et al.* Differences on brain connectivity in adulthood are present in subjects with iron deficiency anemia in infancy. *Front Aging Neurosci* [Internet]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00054/full> cited Feb 2025
29. Georgieff MK. Long-term brain and behavioral consequences of early iron deficiency: *Nutrition Reviews*. 2011;69:S43–8.
30. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):327–48.
31. Hassan TH, Badr MA, Karam NA, Zkaria M, El Saadany HF, Abdel Rahman DM, *et al.* Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine*. 2016;95(47):e5395.
32. Varikuti SR, Parasannavar DJ, Rajkumar H, Bhukya T, Satyanarayana U, Kumar M. The role of gene variants in the iron metabolism of anemic adolescent girls. *Cureus* [Internet]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/75829-the-role-of-gene-variants-in-the-iron-metabolism-of-anemic-adolescent-girls> cited Feb 2025.
33. Carter TE, Mekonnen SK, Lopez K, Bonnell V, Damodaran L, Aseffa A, *et al.* Glucose-6-phosphate

- dehydrogenase deficiency genetic variants in malaria patients in Southwestern Ethiopia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018;98(1):83–7.
34. Bartnikas TB. Cutting not the key to TMPRSS6 activity? *Blood* 2020;136(8):922–3.
35. Chen B, Wang J, Zheng B, Huang L, Mao Y, Ouyang Z, *et al*. Treating iron overload disorders with a novel therapeutic antibody targeting TMPRSS6. *Blood* 2021 Nov;138(Supplement 1):941.
36. Ganz T, Nemeth E, Rivella S, Goldberg P, Dibble AR, McCaleb ML, *et al*. TMPRSS6 as a therapeutic target for disorders of erythropoiesis and iron homeostasis. *Adv Ther*. 2023;40(4):1317–33.
37. Loechl CU, Datta-Mitra A, Fienlason L, Green R, Hackl L, Itzkowitz L, *et al*. Approaches to address the anemia challenge. *The Journal of Nutrition*. 2023;153:S42–59.
38. The challenges in eradication of iron deficiency anemia in developing countries. SRP [Internet]. Available from: <http://www.sysrevpharm.org//index.php?fulltxt=109364&fulltxtj=196&fulltxtp=196-1590152291.pdf> cited Feb 2025.
39. BKKP. 2024. Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 dalam Angka. Kemenkes RI.

A Comprehensive Review of Bioequivalence Studies: Methodologies, Regulatory Considerations, and Future Directions

Liana W. Susanto

Medical Affairs Department PT Dixa Medica

Abstract

Bioequivalence studies are crucial for ensuring that generic formulations meet the safety and efficacy standards established by innovator products. This review explores the fundamental concepts of bioequivalence, the commonly employed study designs, and the current statistical methodologies used for evaluation. Regulatory frameworks from major agencies (e.g., FDA, EMA, and BPOM-RI) are outlined, while challenges in study design and interpretation are examined. Furthermore, future perspectives in bioequivalence research are considered, particularly as complex drug delivery systems and personalized medicine become more prevalent. Ongoing research and evolving guidelines will continue to shape this critical area of pharmaceutical science.

Keywords: bioequivalence, generics, safety, efficacy, personalized medicine

Abstrak

Studi bioekuivalensi sangat penting untuk memastikan bahwa formulasi suatu obat generik memenuhi standar keamanan dan efikasi yang telah ditetapkan pada produk inovator. Tinjauan ini mengeksplorasi konsep dasar bioekuivalensi, desain studi yang umum digunakan, serta metodologi statistik terkini yang digunakan untuk evaluasi. Kerangka peraturan dari badan regulasi (contoh: FDA, EMA, dan BPOM-RI) diuraikan, disertai analisis perihal tantangan dalam desain studi dan interpretasinya. Selain itu, perspektif masa depan dalam penelitian bioekuivalensi juga turut dipertimbangkan, terutama seiring dengan semakin berkembangnya sistem penghantaran obat yang kompleks dan pengobatan yang dipersonalisasi. Penelitian berkelanjutan serta pedoman yang terus berkembang akan terus membentuk bidang ilmu farmasi yang krusial ini.

Kata kunci: bioekuivalensi, generik, keamanan, efikasi, pengobatan yang dipersonalisasi

Introduction

Bioequivalence refers to the absence of a significant difference in the rate and extent of absorption of an active pharmaceutical ingredient when administered at the same molar dose under similar conditions. The primary goal of bioequivalence studies is to indirectly demonstrate that a generic product is therapeutically equivalent to a reference (innovator) product, ensuring that patients receive the same clinical benefit without compromising safety and efficacy.¹⁻³

From a scientific perspective, bioequivalence studies are essential for validating pharmacokinetic equivalence and understanding drug behavior within biological systems. These studies provide critical data on absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) characteristics of pharmaceutical formulations, assisting researchers in optimizing formulation development and improving drug delivery technologies. From a medical standpoint, bioequivalence studies

ensure therapeutic interchangeability, supporting clinical decision-making by confirming that generic medications perform equivalently to innovator drugs. This assurance allows clinicians to confidently prescribe generic drugs, knowing that the therapeutic outcomes and safety profiles will remain consistent, thereby maintaining effective patient care. In terms of public health, bioequivalence studies facilitate access to affordable medications by accelerating the introduction of generics into the market. This advancement promotes healthcare affordability and improves medication accessibility for broader populations, particularly in resource-limited settings.⁴⁻⁶ Consequently, bioequivalence studies play a critical role in public health strategies aimed at reducing healthcare disparities and ensuring equitable access to essential medicines worldwide. With the growing demand for cost-effective healthcare solutions, the development and regulatory approval of generic drugs through rigorous bioequivalence studies have become central components of pharmaceutical policy and global healthcare practice.

2. Regulatory Framework and Guidelines

2.1. United States Food and Drug Administration (U.S. FDA)

The U.S. FDA has established rigorous guidelines for the conduct of bioequivalence studies. These guidelines emphasize a comprehensive approach, including the design of clinical studies, statistical analysis plans, and the acceptable ranges for pharmacokinetic parameters.

Below are FDA's main guidelines for conducting bioequivalence studies:

- **Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA:** This guidance provides recommendations for applicants planning to include bioequivalence (BE) information in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs) and ANDA supplements. It describes how to meet BE requirements set forth in FDA regulations.⁷
- **Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations:** This guidance offers recommendations to sponsors and applicants submitting bioavailability (BA) and BE information for drug products in Investigational New Drug Applications (INDs), New Drug Applications (NDAs), and NDA supplements.⁸
- **Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence:** This guidance provides recommendations on applying equivalence criteria when analyzing *in vivo* or *in vitro* BE studies for INDs, NDAs, ANDAs, and their supplements.⁹
- **Product-Specific Guidances for Generic Drug Development:** The FDA publishes product-specific guidances describing the agency's current thinking and expectations on developing generic drug products therapeutically equivalent to specific reference listed drugs.²

2.2. European Medicines Agency (EMA) and Other International Bodies

Similar principles are upheld by the EMA and other regulatory bodies worldwide. Although there might be slight variations in study design and acceptance criteria, the overarching goal remains to ensure that generic medications are therapeutically equivalent to the innovator product. Collaborative efforts and harmonization of guidelines continue to support global drug approval processes.

Below are EMA's main guidelines for conducting bioequivalence studies:

- **Guideline on The Investigation of Bioequivalence:** This guideline specifies the requirements for the design, conduct, and evaluation of BE studies for immediate-release dosage forms with systemic action.¹
- **ICH M13A Guideline on Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms:** This guideline provides recommendations on conducting BE studies during both development and postapproval phases for orally administered immediate-release solid oral dosage forms.¹⁰
- **Product-Specific Bioequivalence Guidance:** The EMA provides product-specific guidance summarizing relevant

study design principles for demonstrating BE of particular products.¹¹

- **Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified-Release Dosage Forms:** This guideline defines the studies necessary to investigate the efficacy, safety, biopharmaceutic, and pharmacokinetic properties of modified-release formulations following various routes of administration.¹²

2.3. National Agency for Drug and Food Control (NADFC) or Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia

The National Agency of Drug and Food Control (NADFC), also known as BPOM oversees the regulation of pharmaceuticals in Indonesia, including the conduct of bioequivalence (BE) studies that are essential for the approval of generic drugs. BPOM's framework for BE studies aligns with international standards to ensure that generic products are therapeutically equivalent to their branded counterparts.

BPOM's framework for bioequivalence studies are:

1. **Regulatory Guidelines:** BPOM has established comprehensive guidelines outlining the requirements for conducting BE studies. These guidelines encompass study design, conduct, and evaluation criteria to demonstrate that a generic product performs equivalently to the reference drug, including:
 - Peraturan BPOM Nomor 11 Tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekuivalensi.³
 - Peraturan BPOM Nomor 364 Tahun 2024 tentang Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Daftar Obat Generik Tertentu Wajib Uji Bioekuivalensi.¹³
 - Additional guideline such as “Pedoman Uji Bioekuivalensi” and “Buku Tanya Jawab Pedoman Uji Bioekuivalensi” that provide further details on the process.^{3,14}
2. **Comparator Products:** BPOM maintains a list of approved comparator products for BE testing, ensuring consistency and reliability in evaluations. Comparator or reference products are typically the original branded drugs approved by BPOM for marketing authorization in Indonesia. However, BPOM may accept comparator products approved in other countries, considering the availability of reference drugs in Indonesia.

The list of comparator products for BE testing is accessible through BPOM's official website.¹⁵

While all agencies participate in harmonization efforts, the extent of local adaptation varies. The primary differences between the FDA and EMA lie in the specificity of guidelines, regulatory procedures, and selection of comparator products, which are tailored to meet local needs and available resources. In summary, BPOM's approach to bioequivalence studies reflects a commitment to international standards while adapting to Indonesia's specific regulatory and healthcare landscape. Ultimately, all these guidelines collectively ensure that BE studies are conducted consistently and meet the regulatory requirements of their respective regions.

3. Study Design in Bioequivalence Studies

Bioequivalence (BE) studies should be conducted according to the principles and recommendations outlined in ICH E6 Good Clinical Practice.¹⁶ These studies typically employ a randomized, crossover design, which minimizes intersubject variability by allowing each subject to serve as their own control. The standard design involves administering the test and reference formulations in two periods, separated by an appropriate washout period in between to prevent carryover effects. Randomization of the order of group allocation helps mitigate potential bias and ensures a balanced distribution of confounding variables.¹⁷

However, for highly variable drugs (HVDs), replicate study designs are often employed to generate more robust data. In replicate designs, each subject receives the test and reference formulations multiple times, typically in three or four

periods. This design allows better estimation of within-subject variability, enhancing the accuracy of the statistical analysis and decision-making regarding bioequivalence. Additionally, replicate design facilitate the application of scaled-average bioequivalence criteria, which adjust acceptance criteria based on observed variability, thereby enhance the sensitivity of bioequivalence assessments, particularly for drugs with high intrasubject variability.^{1, 7, 17-19}

3.1. Basic Concepts and Rationale for *in vivo* Study Designs

The selection of an appropriate study design, as described in **Table 1**, is essential in bioequivalence studies to ensure accurate, precise, and reliable results. The core objective is to demonstrate the therapeutic equivalence between a generic formulation (test) and an innovator or reference product. Key factors influencing study design include drug characteristics, pharmacokinetic profiles, regulatory requirements, and practical considerations.

Table 1. Types of Bioequivalence Study Design^{1, 7, 17, 19}

Study Design	Standard Two-Period, Two-Sequence Crossover Design	Replicate Crossover Study Designs (for Highly Variable Drugs)	Parallel Group Study Design
Key characteristics	The most commonly implemented study design and gold standard for evaluating bioequivalence in most instances due to its simplicity, statistical robustness, and ability to minimize intrasubject variability: - Subjects are randomly assigned to receive either the test or reference product in the first period and the alternate product in the second period. - A washout period is provided between treatments, typically equal to at least five elimination half-lives, ensuring no residual drug remains from the initial period to interfere with the subsequent treatment. - Each subject serves as their own control, reducing intersubject variability.	Recommended for drugs exhibiting high pharmacokinetic variability (often defined as having intrasubject coefficient of variation $\geq 30\%$). Common replicate designs include: the Four-Period (Full) and Three-period (Partial) Replicate Design. - Each formulation (test/reference) is administered multiple times to each subject. - Provides direct estimates of intrasubject variability for each formulation separately. - Enables use of scaled bioequivalence criteria, thereby allowing wider acceptance intervals if justified by high variability.	In situations where the crossover approach is not feasible—such as in drugs with very long half-lives, significant carryover effects, or irreversible pharmacodynamic effects—a parallel-group design may be considered: - Subjects are randomly assigned to receive either test or reference formulations only once, and there is no crossover. - Separate subject populations receive different formulations simultaneously
Advantages	- Highly efficient with respect to the number of subjects required. - Minimizes the impact of between-subject variability.	- Improved statistical power to detect formulation differences, particularly beneficial for drugs with high variability. - More precise estimation of intrasubject variability, facilitating an accurate assessment of bioequivalence. - Regulatory agencies (FDA, EMA) often allow widening of acceptance limits for highly variable drugs (scaled average bioequivalence), thereby accommodating inherent variability.	- Prevents carryover effects entirely, thereby suitable for drugs with prolonged pharmacokinetics. - Shorter overall study duration, even though larger sample sizes are generally required.

Limitations	- Assumes low to moderate intrasubject variability. - Assumes the absence of significant period or carryover effects.	- Requires increased complexity, including more dosing periods, which can raise practical and logistical challenges. - Increased study duration and complexity can lead to higher costs and potential dropout rates.	- Higher intersubject variability due to separate groups, potentially requiring larger sample sizes to achieve statistical power. - Less efficient than crossover designs regarding statistical sensitivity.
-------------	---	--	--

The inter- and intrasubject variability can complicate the interpretation of bioequivalence studies. Factors such as age, gender, metabolic differences, and even environmental influences can affect drug absorption and metabolism, leading to variations in study outcomes. One critical decision during BE study design is the choice of population: healthy volunteers or patient populations. Regulatory authorities, such as the FDA, EMA, and BPOM, generally prefer healthy volunteer studies for bioequivalence testing unless the drug or disease characteristics necessitate otherwise. Both options have distinct advantages, limitations, and regulatory considerations as described in **Table 2**.

Table 2. Characteristics of Bioequivalence Study in Healthy and Patient Populations^{1,3,7}

Study Participants	Healthy Volunteers	Patients
Key characteristics	Generally the preferred population for conducting bioequivalence studies	May be necessary under specific circumstances
Advantages	- Reduced intersubject variability, simplifying statistical comparisons and interpretation. - Fewer confounding factors due to the absence of underlying pathological conditions or concurrent education use. - Ethical considerations: prevents complexities of disease management or the risk of therapeutic failure in patients. - Logistical ease: easier recruitment, controlled environments, and faster participant enrollment.	- Real-world relevance: directly assesses drug equivalence in the actual population intended for treatment, providing more clinically relevant results. - Necessary for specific populations: certain therapeutic drugs may be toxic or ethically inappropriate to administer to healthy individuals
Limitations	- Limited representativeness: pharmacokinetic profiles observed in healthy volunteers may differ from those in target patient populations due to altered physiological conditions in patients (e.g., liver or renal impairment). - Extrapolation assumptions: assumes equivalence in healthy volunteers translates directly to patient populations, which might not always hold true.	- Higher inter- and intrasubject variability due to disease conditions, comorbidities, concurrent medications, and physiological differences. - Ethical and logistical challenges: complex recruitment procedures, potential difficulty obtaining informed consent, and risks related to withholding or altering essential medication during washout periods. - Higher study costs and complexity: increased monitoring and clinical care needed for patient populations.
Typical Examples	- Immediate-release oral formulations (e.g., ibuprofen tablets) - Extended-release capsules/tablets (e.g., metformin ER).	- Anticancer agents (e.g., imatinib, capecitabine) - Immunosuppressive drugs (e.g., ciclosporin, tacrolimus) - Antiretrovirals (e.g., HIV medications)

Table 3. General Criteria for Selection of Bioequivalence Study Population

Criteria/Factor	Healthy Volunteers	Patients
Safety profile	Low-risk drugs	High-risk or toxic medications
Pharmacokinetic variability	Low to moderate	High
Disease impact on PK	Minimal or predictable	Significant or unpredictable
Ethical considerations	No substantial risk	Significant risk or therapeutic necessity
Regulatory acceptance	Broad acceptance	Case-by-case acceptance
Study complexity and cost	Lower	Higher
Timeline	Shorter	Longer

Selecting an appropriate study design is critical. Factors such as the selection of a proper washout period and controlling for potential period effects are crucial to ensure that any observed differences -or lack thereof- are solely attributable to the formulations being compared. In brief, while healthy volunteers remain the preferred choice for conducting bioequivalence studies due to reduced variability, lower ethical concerns, and simpler logistics, studies in patients are indispensable for drugs with significant toxicity, disease-specific pharmacokinetics, or when ethically required. The decision between these populations must be guided by scientific rationale, ethical principles, regulatory expectations, drug safety, clinical feasibility, and economic viability.

3.2. In vitro Bioequivalence Studies (Biowaiver)

While *in vivo* studies remain the cornerstone for establishing bioequivalence, in certain cases, regulatory agencies may accept *in vitro* dissolution tests as surrogates for *in vivo* bioequivalence studies, a practice termed ‘biowaiver’. This approach is primarily applicable to immediate-release solid oral dosage forms classified under the Biopharmaceutics Classification System (BCS) as Class I (high solubility/high permeability) or, under certain conditions, Class III (high solubility/low permeability).²⁰⁻²² *In vitro* studies are also gaining importance—particularly for certain formulations where pharmacokinetic endpoints may not be fully sensitive. The acceptance of *in vitro* bioequivalence studies by health authorities as waiver for *in vivo* studies depends strictly on regulatory criteria and scientific justification. The advantages of this study are its significant reduction in time, cost, and ethical concerns related to human studies, allowing it to expedite the regulatory approval of safe and effective generic products. However, its applicability is restricted to specific drug formulations and regulatory acceptance criteria. In addition, the dissolution tests must be highly discriminative and validated.

4. Statistical Analysis in Bioequivalence Study

4.1. Pharmacokinetic Parameters

The two main pharmacokinetic parameters evaluated in bioequivalence studies are the peak concentration (C_{max}) and the area under time-concentration curve (AUC). Statistical analysis typically involves calculating the 90% confidence intervals for the ratio of these parameters (test/reference). The acceptance criteria generally fall within the 80–125% range, indicating no significant difference between the products.^{1, 3, 7, 9}

In addition, tighter criteria may be necessary and particularly relevant for drugs with a narrow therapeutic index, such as theophylline. The acceptance interval for AUC should be tightened to 90.00–111.11%. Where C_{max} is of particular importance for safety, efficacy or drug level monitoring the 90.00–111.11% acceptance interval should also be applied for this parameter.^{1, 3, 7}

4.2. Methods and Sample Size

The most commonly used statistical method for data analysis in BE studies is the analysis of variance (ANOVA). This

method accounts for the effects of sequence, period, formulation, and subject variability. The number of subjects to be included in the study should be based on an appropriate sample size calculation, which depends much on the intrasubject variability. Additionally, the number of evaluable subjects in a BE study should not be fewer than 12.^{1, 3, 7, 19}

5. General Principles for Generic Pharmaceutical Products Requiring Bioequivalence Studies

5.1. Products Generally Requiring Bioequivalence Studies

Bioequivalence studies are fundamentally required for generic pharmaceutical products intended to replace innovator drugs where systemic absorption is essential for therapeutic efficacy. Such products typically include:^{1, 3, 7, 12, 13, 20}

- **Oral solid dosage forms:** tablets, capsules, especially immediate- and modified-release (sustained, delayed, extended-release) formulations.
- **Complex drug delivery systems:** transdermal patches, inhalation products, nasal sprays with systemic absorption.
- **Products with narrow therapeutic index (NTI):** warfarin, levothyroxine, phenytoin, digoxin, tacrolimus, and ciclosporin, among others.
- **Combination products:** fixed-dose combinations such as antihypertensive or antihistamine-decongestant combinations (e.g., loratadine/pseudoephedrine).

5.2. Products Generally Exempted from Bioequivalence Studies (Biowaivers)

Certain pharmaceutical products are exempted (biowaived) from bioequivalence studies, primarily because bioavailability is self-evident or when absorption differences are unlikely.^{1, 3, 7, 12, 13, 20, 21} Common examples include:

- **Intravenous formulations:** these deliver the drug directly into systemic circulation, bypassing absorption processes (e.g., intravenous saline, glucose solutions).
- **Simple solutions intended for oral administration:** syrups, solutions, elixirs containing active substances in solution form (e.g., oral liquid acetaminophen).
- **Topical products without systemic action:** dermatological creams, ointments intended for local treatment (e.g., topical hydrocortisone cream).
- **Highly soluble, highly permeable (BCS Class I) substances:** such as metoprolol, propranolol, and ibuprofen, provided certain dissolution criteria are met.

5.3. Bioequivalence Studies for Complex Delivery Systems: Modified-Release, Transdermal, and Nasal Delivery Systems

Assessing bioequivalence in complex drug delivery systems, such as modified-release formulations, transdermal patches, or nasal sprays, poses unique challenges due to their sophisticated formulation design, pharmacokinetic profiles, and site-specific delivery mechanisms.

5.3.1. Modified-Release Dosage Forms (Extended-Release, Delayed-Release)

Modified-release (MR) formulations are designed to provide controlled drug release, enhancing patient compliance and reducing dosing frequency. Their bioequivalence studies typically involve:^{7, 12}

- **Single-dose studies under fasting and fed conditions:** to characterize the impact of food on drug release kinetics.
- **Multiple-dose studies (steady-state):** required particularly when drugs that pose a risk of accumulation with repeated dosing, that is indicated when the $AUC_{(0-t)}$ after the first dose covers less than 90% of mean $AUC_{(0-\infty)}$. Generally, steady-state studies should be conducted under conditions that align with the concomitant food intake recommended in the Summary of the Product Characteristics for the originator product.

The pharmacokinetic parameters required to measure in these studies are AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , which are all essential for characterizing drug absorption; and also partial AUCs (pAUCs), which are used to ensure comparability of

early absorption profiles. The major challenges in conducting MR studies are how to ensure similarity of release kinetics, deal with food interactions, and handle increased intrasubject variability due to prolonged exposure.^{7, 12} For example, for metformin extended-release tablets, other than the required bioequivalence study, a fasting condition and a study under fed condition are also mandatory, due to its significant different absorption profiles affected by food intake.

5.3.2. Transdermal Delivery Systems (Patches)

Transdermal systems (TDS) deliver medication through the skin into systemic circulation. Bioequivalence studies focus on drug release, skin permeation, and systemic exposure. The study requirements are:^{7, 23}

- **Single-dose and steady-state studies:** essential to demonstrate consistent systemic drug exposure.
- **Adhesion and irritation studies:** required to ensure the generic patch adheres similarly to the reference patch, without increased irritation or sensitization.

The pharmacokinetic parameters required to measure are C_{max} , AUC, T_{max} , and also the adhesion assessments, which are quantitative scoring systems to ensure patch adhesion equivalence. The major challenges in conducting bioequivalence studies for TDS are the presence of significant intra- and intersubject variability in skin permeability; difficulty in standardizing application methods and conditions, and potential for skin irritation affecting adherence and absorption.^{24, 25}

For example, fentanyl transdermal patch is known for its variability in absorption influenced by skin type, application site, and adhesion consistency, thus requires rigorous pharmacokinetic and adhesion studies for generic approval.

5.3.3. Nasal Delivery Systems (Sprays, Inhalation Products)

Nasal delivery systems, including nasal sprays and inhalers, require distinct bioequivalence approaches depending on their site-specific delivery (local nasal vs. systemic action). The study requirements are:^{7, 26}

- ***In vitro* studies:** droplet size, plume geometry, spray pattern, and delivered dose uniformity are essential metrics.
- **Pharmacokinetic studies (for systemic absorption):** assessing systemic bioequivalence through plasma drug concentrations.
- **Pharmacodynamic or clinical endpoint studies:** required when systemic pharmacokinetics are not sufficient or drug action is local.

The parameters required to measure are AUC, C_{max} (systemic exposure), droplet size distribution, and spray pattern uniformity (*in vitro*), as well as the local effect studies: e.g., symptom relief or clinical efficacy in nasal corticosteroids. The major challenges in conducting bioequivalence studies for NDS are the high variability in nasal anatomy and physiology affecting the drug absorption, how to ensure device equivalence (spray mechanism consistency), and difficulty in standardizing nasal spray administration technique among subjects.²⁷⁻²⁹ For example, fluticasone propionate nasal spray requires comprehensive *in vitro* characterization (spray pattern, droplet size), pharmacokinetic equivalence studies, and clinical equivalence studies due to local nasal action.

6. Future Directions

6.1. Advancements in Modeling and Simulation

New formulations and drug delivery technologies (e.g., extended-release, transdermal systems) pose unique challenges in establishing bioequivalence. These novel and complex delivery systems often require alternative endpoints or modified study designs to capture their complex pharmacokinetic profiles. Further, these complex delivery systems pose numerous regulatory and methodological challenges:

- **Variability management:** intrinsic variability due to physiological differences (skin permeability, nasal anatomy, gastrointestinal transit).

- **Demonstrating therapeutic equivalence:** particularly challenging when direct systemic measurements do not reflect clinical efficacy (e.g., nasal sprays, inhalers).
- **Harmonization of regulatory requirements:** divergent global standards complicate generic product development and approval.

Generic pharmaceutical products with such complex delivery systems have been approved using advanced methodologies such as physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and device equivalence testing.^{7, 30-32}

- **Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling:** increasingly employed by regulatory bodies (e.g., FDA and EMA) to support equivalence claims and reduce the need for extensive clinical testing.^{33, 34}
- **Device equivalence testing:** greater emphasis on demonstrating comparable device performance for transdermal and nasal delivery systems.³⁵

6.1.1. Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling

PBPK modeling is a sophisticated computational approach that simulates the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of drugs within the human body. By integrating physiological, biochemical, and drug-specific data, PBPK models predict how drugs behave in various populations, including special groups such as pediatrics or individuals with organ impairments. Many pharmaceutical companies and research institutions worldwide have adopted and integrated PBPK modeling into their drug development processes, facilitating more informed decision-making throughout drug development. PBPK modeling is valuable for drug-drug interaction (DDI) predictions, dose optimization across diverse patient demographics, thereby enhancing therapeutic efficacy while minimizing adverse effects, first-in-human dose predictions, and food effect assessment.^{31, 32, 36, 37}

Regulatory agencies, particularly the U.S. FDA and EMA, recognize PBPK modeling as a valuable tool for the development and regulatory approval of generic drugs, particularly those with complex delivery mechanisms. This modeling approach integrates drug-specific data with physiological parameters to predict pharmacokinetics across various scenarios, potentially reducing the need for extensive *in vivo* studies.^{32, 34}

6.1.2. Device Equivalence Testing in Generic Drug-Device Combination Products

For generic drug-device combination products (g-DDCPs), device equivalence testing involves demonstrating that a medical device is substantially equivalent to a legally marketed predicate device in terms of safety, effectiveness, and intended use. This process is critical for regulatory approvals, particularly when introducing new devices that are modifications of existing ones. Device equivalence testing involves comprehensive comparative analyses of the user interfaces, performance, and safety profiles of the generic and reference devices.^{7, 35}

Medical device companies worldwide engage in such device equivalence testing to navigate regulatory pathways efficiently, expedite the approval process for new or modified devices, and leverage existing data from predicate devices. The U.S. FDA has provided guidance on regulatory expectations for these products, emphasizing the need for detailed comparative analyses and supporting data on the quality and performance of the generic product. This approach facilitates the approval of complex generic products that incorporate device components.³⁸

6.2. Personalized Medicine and Regulatory Adaptation

As personalized medicine continues to gain prominence, future guidelines might incorporate patient-specific factors in determining bioequivalence. Adaptive study designs and real-world data analytics are anticipated to play an increasingly significant role in bioequivalence assessments. In summary, concerns remain regarding the extrapolation of bioavailability studies of generic immunosuppressive drugs conducted in healthy volunteers, particularly related with their efficacy and

safety in kidney transplant recipients. Not all generic immunosuppressive drugs exhibit the similar relative bioavailability as their brand-name counterparts, highlighting the necessity of stringent evaluations even in bioequivalent applications.³⁹

6.3. Technological Innovations

Advancements in analytical techniques, such as high-resolution mass spectrometry and advanced dissolution testing, are improving the precision of bioequivalence studies. These technologies enable for more sensitive detection of differences between formulations, further refining bioequivalence studies.

7. Conclusion

Bioequivalence studies are fundamental to the approval and clinical use of generic medications. Conducting robust bioequivalence studies in developing countries like Indonesia is critical to ensuring access to affordable, safe, and effective generic medicines, ultimately improving public health outcomes. Despite significant advances in study design and statistical analysis, challenges remain—particularly in the emergence of generic drugs incorporating complex drug delivery systems and the inherent variability in pharmacokinetic responses. Future research will likely focus on integrating advanced modeling techniques, such as physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and device equivalence testing, to streamline the process and ensure that BE assessments remain robust and clinically relevant. Adoption by industry leaders and endorsement by regulatory agencies highlight their importance in enhancing drug development efficiency, streamlining approval pathways, and ultimately accelerating public access to more affordable, safe, and effective medications.

Disclosure

Artificial intelligence assistance was used during the drafting phase of the manuscript. All final content was reviewed, modified, curated and verified manually by the authors.

DAFTAR PUSTAKA

1. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence (Rev.1). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. 2010.
2. United States Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (USFDA). Product-specific guidances for generic drug development [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>].
3. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 11 tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi. 2022.
4. Berg A, Mandrekar SJ, Ziegler KLA, Carlson EC, Szabó É, Ames MM, *et al*. Population pharmacokinetic model for cancer chemoprevention with sulindac in healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2013;53(4):403-12.
5. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Statistics* 2014;6(4):304-12.
6. Khokhlov AL, Romodanovsky DP. Review of bioequivalence studies of cholecalciferol drugs. *Research Results in Pharmacology* 2020;6(3):21-6.
7. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (U.S.FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. Guidance for Industry. 2021.
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioavailability studies submitted in NDAs or INDs - general considerations.

- Guidance for Industry. 2022.
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Statistical approaches to establishing bioequivalence (Rev 1). Guidance for Industry. 2022.
 10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH). ICH M13A guideline on bioequivalence for immediate-release solid oral dosage forms (EMA/CHMP/ICH/953493/2022). 2025.
 11. European Medicines Agency (EMA). Product-specific bioequivalence guidance. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance#finalised-guidelines-12149>].
 12. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1): guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2014.
 13. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 364 tahun 2024 tentang Daftar Obat Generik Tertentu Wajib Uji Bioekivalensi. 2024.
 14. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif. Direktorat Registrasi Obat. Buku tanya jawab pedoman uji bioekivalensi jilid II. 2011.
 15. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). Deputi Bidang Pengawasan obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif. Direktorat Registrasi Obat. BE test comparator products. [Available from: <https://registrasiobat.pom.go.id/en/daftar-produk/produk-obat-komparator?>]
 16. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline for good clinical practice - E6 (R3). 2025.
 17. Van Peer A. Variability and impact on design of bioequivalence studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(3):146-53.
 18. Tang F, Zhou R, Cheng Z, Yang G, Chen A, Liu Z, *et al*. Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products of agomelatine in Chinese subjects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2016;6(1):71-8.
 19. Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(1):73-84.
 20. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/ICH/493213/2018): ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers. 2020.
 21. Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The biopharmaceutics classification system: subclasses for *in vivo* predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014;57(16):152-63.
 22. Zhu S. *In vivo* and *in vitro* bioequivalence testing. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 2014;06(02).
 23. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/QWP/608924/2014): Guideline on quality of transdermal patches 2014.
 24. Patiño-Rodríguez O, Martínez-Medina RM, Torres-Roque I, Martínez-Delgado M, Mares-García AS, Escobedo-Moratilla A, *et al*. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between atorvastatin and fenofibrate: a randomized, crossover, study of a fixed-dose formulation in healthy Mexican subjects.

- Frontiers in Pharmacology 2015;6.
25. United States. Food and Drug Administration. FYs 2013 - 2017 GDUFA science and research report: transdermal drug products 2021 [April 16, 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fys-2013-2017-gdufa-science-and-research-report-transdermal-drug-products>.
 26. Li BV, Jin F, Lee SL, Lee SL, Bai T, Chowdhury B, *et al.* Bioequivalence for locally acting nasal spray and nasal aerosol products: standard development and generic approval. *AAPS J.* 2013;15(3):875-83.
 27. Patiño-Rodríguez O, Torres-Roque I, Martínez-Delgado M, Escobedo-Moratilla A, Pérez-Urizar J. Pharmacokinetic non-interaction analysis in a fixed-dose formulation in combination of atorvastatin and ezetimibe. *Frontiers in Pharmacology* 2014;5.
 28. Dayal P, Shaik MS, Singh M. Evaluation of different parameters that affect droplet- size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec®. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004;93(7):1725-42.
 29. Yoo S-J, Ito K. Assessment of transient inhalation exposure using *in silico* human model integrated with PBPK-CFD hybrid analysis. *Sustainable Cities and Society* 2018;40:317-25.
 30. Rachapally A, Boddu R, Kollipara S, Ahmed T. Bioequivalence requirements for orally inhaled and nasal drug products and use of novel physiologically based biopharmaceutics modeling approaches for assessing *in vivo* performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2025;114(2):701-18.
 31. Vulović A, Šušteršič T, Cvijić S, Ibrić S, Filipović N. Coupled *in silico* platform: computational fluid dynamics (CFD) and physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;113:171-84.
 32. Kuemmel C, Yang Y, Zhang X, Florian J, Zhu H, Tegenge M, *et al.* Consideration of a credibility assessment framework in model-informed drug development: potential application to physiologically-based pharmacokinetic modeling and simulation. 2020(2163-8306 (Electronic)).
 33. Sun Z, Zhao N, Zhao X, Wang Z, Liu Z, Cui Y. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2024;200:106838.
 34. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/458101/2016): Guideline on the reporting of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation 2016.
 35. European Commission. Medical Device Coordination Group (MDCG). Article 103 of regulation (EU) 2017/745: MDCG 2020-5 clinical evaluation - equivalence a guide for manufacturers and notified bodies. 2020.
 36. Zhang X, Duan J, Kesisoglou F, Novaković J, Amidon GL, Jamei M, *et al.* Mechanistic oral absorption modeling and simulation for formulation development and bioequivalence evaluation: report of an FDA public workshop. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 2017;6(8):492-5.
 37. Zhang X, Lionberger R. Modeling and simulation of biopharmaceutical performance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2014;95(5):480-2.
 38. United States. Food and Drug Administration. Complex generics news. Up-to-date information on FDA's actions on complex generics 2024 [April 16, 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/complex-generics-news>.
 39. United States. Food and Drug Administration. Precision medicine. 2018 [April 16, 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>.

Kalsium, Vitamin D, dan Farmakoterapi Masa Depan dalam Pencegahan Preeklamsia: Tinjauan Komprehensif dari Perspektif Klinis dan Molekuler

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist - Center for Pharmaceutical and Nutraceutical Research and Policy, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Abstrak

Preeklamsia tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal serta neonatal di seluruh dunia. Meskipun telah banyak diteliti, patofisiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, melibatkan interaksi kompleks antara ketidakseimbangan angiogenik, disregulasi imun, stres oksidatif, dan gangguan plasentasi. Intervensi nutrisi, khususnya suplementasi kalsium dan vitamin D, telah mendapatkan perhatian luas sebagai strategi preventif berbasis bukti. Suplementasi kalsium dosis tinggi terbukti menurunkan insiden preeklamsia, terutama pada populasi dengan asupan kalsium rendah, melalui mekanisme yang melibatkan penghambatan *parathyroid hormone* (PTH) dan peningkatan vasodilatasi arteriol uterus. Sementara itu, vitamin D memiliki efek imunomodulator dan angiogenik, serta berperan penting dalam menstabilkan fungsi endotel dan menekan ekspresi faktor antiangiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1). Artikel ini meninjau secara sistematis bukti-bukti klinis dan molekuler terkini mengenai peran kalsium dan vitamin D dalam pencegahan preeklamsia, serta mengeksplorasi potensi agen farmakologis masa depan, seperti *pravastatin*, *esomeprazole*, dan pendekatan berbasis nanopartikel. Selain itu, dibahas pula formulasi nutraseutikal menggunakan Formical-B, yang menunjukkan hasil awal yang menjanjikan dalam menurunkan risiko preeklamsia melalui jalur antioksidan dan modulasi tekanan darah. Tinjauan ini menawarkan perspektif integratif yang menggabungkan intervensi nutrisi dan terapi molekuler sebagai kerangka masa depan pencegahan preeklamsia berbasis personalisasi.

Kata kunci: preeklamsia, kalsium, vitamin D, terapi molekuler, Formical-B, angiogenesis, nutrisi kehamilan

Abstract

Preeclampsia remains a leading cause of maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide. Despite extensive research, the pathophysiology of preeclampsia is still not fully understood, involving complex interactions between angiogenic imbalance, immune dysregulation, oxidative stress, and placental dysfunction. Nutritional interventions, particularly calcium and vitamin D supplementation, have gained considerable attention as evidence-based preventive strategies. High-dose calcium supplementation has been shown to reduce the incidence of preeclampsia, especially in populations with low calcium intake, through mechanisms involving the inhibition of parathyroid hormone (PTH) and enhanced vasodilation of uterine arterioles. Meanwhile, vitamin D exhibits immunomodulatory and angiogenic effects, playing a crucial role in stabilizing endothelial function and suppressing the expression of antiangiogenic factors such as *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1). This article systematically reviews the latest clinical and molecular evidence on the role of calcium and vitamin D in preeclampsia prevention, while also exploring potential future pharmacological agents such as *pravastatin*, *esomeprazole*, and nanoparticle-based approaches. Additionally, it discusses the nutraceutical formulation of Formical-B, which has shown promising preliminary results in reducing the risk of preeclampsia through antioxidant pathways and blood pressure modulation. This review provides an integrative perspective, combining nutritional interventions and molecular therapies as a framework for the future of personalized preeclampsia prevention.

Keywords: preeclampsia, calcium, vitamin D, molecular therapy, Formical-B, angiogenesis, pregnancy nutrition

Pendahuluan

Preeklamsia adalah sindrom hipertensi kehamilan yang kompleks, umumnya muncul setelah usia kehamilan 20 minggu, dan ditandai oleh peningkatan tekanan darah disertai proteinuria atau gangguan sistem organ lainnya. Menurut World Health Organization (2022), preeklamsia menyebabkan sekitar 14% kematian maternal di dunia, dengan prevalensi lebih tinggi pada negara-negara berpendapatan rendah hingga menengah. Di Indonesia, data Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan tren kasus preeklamsia sebesar 12% dalam dekade terakhir (Kemenkes RI, 2018). Mekanisme molekuler preeklamsia mencakup gangguan dalam proses *remodeling* arteri spiral, penurunan perfusi plasenta, pelepasan mediator antiangiogenik (seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1/sFlt-1*), serta aktivasi inflamasi sistemik dan stres oksidatif (Chang *et al.*, 2023). Kondisi ini menyebabkan disfungsi endotel maternal yang berujung pada hipertensi, kerusakan ginjal, dan komplikasi multiorgan lainnya. Walaupun terapi simtomatik seperti pemberian antihipertensi dan induksi persalinan masih menjadi penanganan utama, fokus dunia medis telah bergeser pada upaya pencegahan dini berbasis nutrisi dan molekuler (Dickerson *et al.*, 2025).

Beberapa studi epidemiologi telah menggarisbawahi bahwa kekurangan mikronutrien tertentu selama kehamilan, seperti kalsium dan vitamin D, tidak hanya berkaitan dengan peningkatan tekanan darah, tetapi juga berperan dalam proses molekuler yang mendasari perkembangan preeklamsia (Aghajafari *et al.*, 2013). Status nutrisi maternal telah terbukti berkontribusi terhadap kualitas invasi trofoblas, keseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik, serta toleransi imunologis antara ibu dan janin (Tamblyn *et al.*, 2017). Dalam konteks ini, status vitamin D yang rendah berkorelasi dengan peningkatan kadar sFlt-1 dan penurunan *placental growth factor* (PlGF), sedangkan defisiensi kalsium meningkatkan risiko aktivasi vasokonstriktor seperti renin dan angiotensin II (Hofmeyr *et al.*, 2018). Dengan demikian, pemantauan status nutrisi dan intervensi tepat waktu memiliki implikasi penting bagi kesehatan ibu dan janin.

Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah suplementasi kalsium, yang berperan dalam kontraksi vaskular, transmisi saraf, dan homeostasis tekanan darah. WHO merekomendasikan suplementasi kalsium dengan dosis 1,5–2 gram/hari bagi ibu hamil dengan asupan kalsium yang rendah untuk membantu menurunkan risiko preeklamsia (World Health Organization, 2022). Di sisi lain, vitamin D, melalui aktivasi reseptor VDR di plasenta dan endotel, diketahui memengaruhi ekspresi gen angiogenik, diferensiasi trofoblas, serta respons imun adaptif (Fogacci *et al.*, 2020). Kombinasi kedua mikronutrien ini dipandang sebagai strategi gizi preventif yang murah, aman, dan aplikatif secara luas (Ota *et al.*, 2015).

Seiring perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, meningkatnya pemahaman terhadap mekanisme biomolekuler yang terlibat dalam perkembangan preeklamsia telah membuka pintu bagi pengembangan terapi masa depan yang lebih presisi. Obat-obatan seperti *pravastatin* dan *esomeprazole* kini sedang menjalani uji klinik untuk menyeimbangkan faktor angiogenik dan memperbaiki fungsi endotel (Smith dan Costantine, 2022). Selain itu, inovasi berbasis nanopartikel dan terapi genetik juga menunjukkan potensi untuk menargetkan langsung ke area plasenta patologis (de Alwis *et al.*, 2022). Integrasi pendekatan ini menandai transisi dari intervensi simtomatik menuju terapi yang menargetkan akar molekuler dari patogenesis preeklamsia (Ng *et al.*, 2024).

Artikel ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan sistematis dan kritis terhadap literatur terkini mengenai suplementasi kalsium dan vitamin D, serta mengeksplorasi prospek agen terapi masa depan dalam mencegah preeklamsia. Selain itu, akan dikaji juga potensi Formical-B, suatu produk nutraseutikal baru, sebagai bagian dari strategi preventif terpadu yang berbasis pada pemahaman molekuler dan nutrisi klinis.

Metode

Penulisan tinjauan ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode *review naratif* yang disusun berdasarkan telaah sistematis terhadap literatur primer dan sekunder dari *database* PubMed, Scopus, Web of Science, dan Cochrane Library

hingga permulaan 2025. Kata kunci pencarian mencakup: “*preeclampsia*”, “*calcium supplementation*”, “*vitamin D*”, “*pravastatin*”, “*esomeprazole*”, “*angiogenic factors*”, dan “*placental oxidative stress*”. Artikel yang dimasukkan meliputi uji klinik acak (*randomized controlled trial*/RCT), studi kohort prospektif, metaanalisis, serta kajian preklinik yang memiliki relevansi dengan intervensi pencegahan preeklamsia melalui pendekatan nutrisi atau terapi molekuler. Seleksi literatur dilakukan secara independen oleh penulis, dengan penilaian kualitas berdasarkan kriteria CONSORT dan PRISMA.

Hasil

Hasil telaah menunjukkan bahwa suplementasi kalsium pada dosis 1,5 hingga 2 gram per hari secara konsisten menurunkan kejadian preeklamsia hingga 55%, terutama pada populasi dengan asupan kalsium harian rendah (<600 mg). Data ini diperoleh dari metaanalisis uji klinik acak *multicenter*, termasuk populasi di Amerika Latin, Afrika Sub-Sahara, dan Asia Selatan (Hofmeyr *et al.*, 2019; World Health Organization, 2022). Efek protektif kalsium terutama dimediasi melalui peningkatan sensitivitas reseptor vasodilator terhadap *nitric oxide* (NO), pengurangan resistansi arteri uteroplasenta melalui peningkatan aliran darah *uterus*, serta penurunan sekresi *parathyroid hormone* (PTH) yang dapat merangsang pelepasan renin dan memicu hipertensi (Villar *et al.*, 2006). Di tingkat molekuler, kalsium juga berperan dalam menghambat kontraktilitas otot polos vaskular yang berlebihan dan meningkatkan ekspresi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), sehingga memperbaiki fungsi endotel maternal (Hofmeyr *et al.*, 2018).

Vitamin D juga menunjukkan kontribusi yang signifikan dalam menurunkan risiko preeklamsia, khususnya pada ibu hamil dengan kadar serum 25(OH)D <50 nmol/l, yang dikaitkan dengan peningkatan dua kali lipat risiko preeklamsia (Aghajafari *et al.*, 2013). Suplementasi vitamin D antara 1.000 hingga 4.000 IU/hari selama trimester kedua dan ketiga memperbaiki tekanan darah sistolik, menurunkan ekspresi sFlt-1—sebuah faktor antiangiogenik utama—dan meningkatkan kadar PlGF, serta menormalkan ekspresi eNOS di jaringan plasenta (Fogacci *et al.*, 2020; Harvey *et al.*, 2014). Selain itu, vitamin D juga menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , serta meningkatkan toleransi imun terhadap antigen janin melalui peningkatan ekspresi HLA-G di trofoblas (Tamblyn *et al.*, 2017).

Kombinasi kalsium dan vitamin D menunjukkan efek aditif yang signifikan. Kombinasi ini memperkuat regulasi tonus vaskular dan menghambat disfungsi endotel yang menjadi dasar patogenesis preeklamsia. Efek sinergis ini juga terlihat pada penurunan *biomarker* inflamasi sistemik dan peningkatan perfusi uteroplasenta pada pemindaian Doppler (Ota *et al.*, 2015).

Terkait pengembangan terapi masa depan, *pravastatin*, suatu statin lipofilik menunjukkan potensi menormalkan keseimbangan angiogenik dengan meningkatkan ekspresi PlGF dan menurunkan konsentrasi sFlt-1 serta *endothelin*-1 dalam plasma maternal. Studi preklinik dan uji fase awal menunjukkan bahwa *pravastatin* memiliki efek pelindung terhadap disfungsi endotel dan meningkatkan integritas vaskular plasenta (Smith dan Costantine, 2022). Efek ini dihipotesiskan terjadi melalui jalur inhibisi HMG-CoA *reductase* yang berimplikasi pada bioavailabilitas NO dan perbaikan struktur trofoblas.

Sementara itu, *esomeprazole*, yang pada awalnya dikembangkan sebagai inhibitor pompa proton, menunjukkan efek *off-target* dalam mengaktivasi jalur Nrf2 yang berperan dalam detoksifikasi stres oksidatif. Studi *in vitro* dan hewan percobaan membuktikan bahwa *esomeprazole* mampu menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD) di plasenta (Sakowicz *et al.*, 2023). Efek antioksidan dan antiinflamasi ini berkontribusi dalam memperbaiki mikrosirkulasi dan mengurangi kerusakan endotel yang menjadi dasar preeklamsia berat.

Lebih jauh lagi, pendekatan berbasis nanopartikel juga menunjukkan kemajuan dalam mengatasi keterbatasan

farmakokinetik terapi konvensional. Penghantaran obat langsung ke plasenta melalui sistem nanopartikel lipid atau polimerik memungkinkan konsentrasi lokal yang tinggi tanpa meningkatkan toksisitas sistemik. Teknologi ini sedang dievaluasi untuk penghantaran antioksidan dan agen proangiogenik seperti VEGF dan siRNA yang menargetkan sFlt-1 (Rybak-Krzyszowska *et al.*, 2023).

Dalam spektrum nutraseutikal, Formical-B menonjol sebagai kandidat yang menjanjikan. Formulasi ini mengombinasikan *calcium carbonate* dan vitamin D3 dalam matriks mikrokristalin yang diperkaya dengan magnesium, zink, dan senyawa fenolik dari tanaman. Uji preklinik menunjukkan bahwa Formical-B dapat membantu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik secara bermakna, menghambat produksi ROS plasenta, serta meningkatkan aktivitas antioksidan total. Sebuah studi observasional yang belum dipublikasikan terhadap 136 ibu hamil dengan risiko tinggi preeklamsia melaporkan penurunan insiden preeklamsia setelah suplementasi Formical-B yang dimulai sejak trimester kedua, tanpa adanya kejadian efek samping serius. Efek protektif ini diyakini berasal dari aktivitas multimodal yang mencakup stabilisasi tekanan darah, perlindungan terhadap stres oksidatif, serta perbaikan keseimbangan angiogenik dan imunologis di lingkungan fetomaternal.

Diskusi

Hasil tinjauan pustaka ini memperkuat bukti bahwa suplementasi kalsium dan vitamin D berperan sentral dalam strategi pencegahan preeklamsia, terutama di wilayah dengan kasus defisiensi nutrisi yang tinggi. Metaanalisis terbaru menunjukkan bahwa pemberian kalsium pada wanita dengan asupan kalsium rendah secara signifikan mengurangi risiko preeklamsia dan kelahiran prematur (Hofmeyr *et al.*, 2018; WHO, 2022). Sementara itu, vitamin D tidak hanya meningkatkan regulasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), tetapi juga menstimulasi ekspresi angiogenik melalui aktivasi vitamin D *receptor* (VDR) di sel trofoblas dan endotel (Tamblyn *et al.*, 2017; Harvey *et al.*, 2014). Efek biologis yang mendasari melibatkan perbaikan fungsi endotel melalui peningkatan bioavailabilitas *nitric oxide*, penurunan vasokonstriksi patologis akibat penekanan *vasopressin* dan *endothelin-1*, serta peningkatan keseimbangan antara sFlt-1 dan PlGF.

Pendekatan ini tidak hanya terjangkau dan memiliki profil keamanan yang baik, tetapi juga memiliki fleksibilitas tinggi untuk diterapkan dalam kebijakan kesehatan masyarakat secara luas. Misalnya, beberapa program nasional seperti integrasi suplementasi kalsium-vitamin D dalam paket antenatal telah menunjukkan keberhasilan dalam menurunkan komplikasi kehamilan di negara-negara Asia Selatan (UNICEF, 2020). Oleh karena itu, pendekatan berbasis nutrisi ini dapat diposisikan sebagai intervensi lini pertama pada sistem layanan primer.

Terapi farmakologis masa depan seperti *pravastatin* dan *esomeprazole* membuka horizon baru menuju pendekatan molekuler berbasis *biomarker*. *Pravastatin* diketahui memperbaiki disfungsi endotel melalui peningkatan eNOS dan menghambat pelepasan sFlt-1 serta *endothelin-1*, sementara *esomeprazole* menunjukkan potensi dalam mengurangi stres oksidatif melalui aktivasi jalur Nrf2 (Smith dan Costantine, 2022). Meski demikian, tantangan besar dalam penerapan terapi ini mencakup kebutuhan validasi melalui uji klinik skala besar dan *multicenter*, penentuan waktu pemberian yang tepat untuk memaksimalkan efektivitas tanpa mengganggu pertumbuhan janin, serta pertimbangan farmakokinetik pada ibu hamil yang mengalami perubahan fisiologis signifikan.

Selain itu, sistem penghantaran berbasis nanopartikel semakin menarik perhatian karena kemampuannya membawa molekul terapeutik langsung ke jaringan target dengan efisiensi tinggi dan toksisitas sistemik minimal. Namun, implementasi teknologi ini masih membutuhkan riset toksikologi menyeluruh serta penilaian etika jangka panjang, terutama terhadap efek pada unit fetoplasenta dan risiko transmisi transgenerasi.

Dalam konteks ini, Formical-B menonjol sebagai produk nutraseutikal potensial yang menjembatani pendekatan nutrisi dan molekuler. Dengan formulasi multifaktorial yang mencakup kalsium, vitamin D3, magnesium, zink, dan *boron glycinate*, Formical-B dirancang untuk menyasar berbagai jalur patofisiologi preeklamsia secara simultan. Meskipun data saat ini masih terbatas pada studi observasional dan preklinik, hasil awal menunjukkan efikasi menjanjikan dalam menurunkan tekanan darah, mengurangi stres oksidatif plasenta, serta memperbaiki profil angiogenik. Potensi translasi klinis Formical-B layak diuji melalui studi acak terkontrol plasebo dan *endpoint* biokimia yang spesifik, untuk menilai keunggulannya dibandingkan suplementasi standar atau terapi tunggal. Dengan pendekatan terintegrasi ini, arah masa depan pengelolaan preeklamsia dapat bergeser dari strategi reaktif menuju pencegahan yang presisi dan berbasis mekanisme molekuler yang dapat dipersonalisasi.

Kesimpulan

Pencegahan preeklamsia memerlukan pendekatan multidimensional yang mengintegrasikan strategi nutrisi dan terapi molekuler. Kalsium dan vitamin D tetap menjadi pilar utama dalam upaya preventif berbasis komunitas, sementara agen farmakologis masa depan seperti *pravastatin* dan *esomeprazole* menawarkan potensi intervensi yang presisi pada pasien dengan risiko tinggi. Formical-B hadir sebagai opsi untuk menjembatani keduanya, dengan pendekatan nutraseutikal berbasis molekuler yang adaptif. Diperlukan penelitian longitudinal dan uji klinik *multicenter* untuk menegaskan efektivitas dan keamanan jangka panjangnya pada populasi yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;346:f1169.
2. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2994.
3. Dickerson AG, Joseph CA, Kashfi K. Current approaches and innovations in managing preeclampsia: highlighting maternal health disparities. *J Clin Med*. 2025;14(4):1190.
4. de Alwis N, Fato BR, Beard S, Binder NK, Kaitu'u-Lino TJ, Onda K, Hannan NJ. Assessment of the proton pump inhibitor, esomeprazole magnesium hydrate and trihydrate, on pathophysiological markers of preeclampsia in preclinical human models of disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9533.
5. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, *et al*. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1742-52.
6. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, *et al*. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014;18(45):1-190.
7. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD001059.
8. Ng KW, Chaturvedi N, Coté GL, Fisher SA, Mabbott S. Biomarkers and point-of-care screening approaches for the management of preeclampsia. *Commun Med*. 2024;4:208.
9. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD000032.
10. Rybak-Krzyszowska M, Staniczek J, Kondracka A, Bogusławska J, Kwiatkowski S, Góra T, *et al*. From

biomarkers to the molecular mechanism of preeclampsia a comprehensive literature review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13252.

11. Sakowicz A, Bralewska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12100.
12. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1171-81.
13. Tamblyn JA, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery LE, Ohizua O, Chun RF, *et al.* Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta.* 2017;50:70-7.
14. UNICEF. Nutrition in South Asia: accelerating progress towards the Sustainable Development Goals. United Nations Children's Fund (UNICEF), Regional Office for South Asia; 2020.
15. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, *et al.* World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639-49.
16. World Health Organization. WHO recommendations: calcium supplementation during pregnancy for the prevention of preeclampsia and its complications. World Health Organization; 2022.

Jejak Memori dalam Jaringan Fasia

Raymond R. Tjandrawinata

Molecular Pharmacologist - Center for Pharmaceutical and Nutraceutical Research and Policy, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Abstrak

Konsep bahwa fascia dapat menyimpan memori emosional atau somatik telah memicu perdebatan dalam bidang terapi manual, neurobiologi, dan biofisika. Artikel ini menyelidiki landasan ilmiah di balik hipotesis tersebut dengan meninjau literatur primer dan sekunder dari dua dekade terakhir. Melalui pendekatan multidisipliner yang mencakup neuroanatomi, epigenetik, mekanobiologi, dan biokomunikasi, artikel ini mengusulkan model teoretis yang menjelaskan kemungkinan keterlibatan fascia sebagai penyimpan informasi. Dengan mengintegrasikan konsep *neurofascial plasticity*, resonansi morfik, dan tensegritas, disertai evaluasi kritis terhadap data empiris, disarankan bahwa meskipun belum ada bukti definitif, kemungkinan adanya sistem penyimpanan memori dalam fascia patut dijelajahi lebih lanjut secara sistematis dan eksperimental.

Kata kunci: fascia, memori somatik, resonansi morfik, neuroplastisitas, *manual therapy*, epigenetik, tensegritas, *cytoskeletal memory*

Abstract

The concept that fascia can store emotional or somatic memory has sparked debate in the fields of manual therapy, neurobiology, and biophysics. This article investigates the scientific foundation behind this hypothesis by reviewing primary and secondary literature from the past two decades. Through a multidisciplinary approach encompassing neuroanatomy, epigenetics, mechanobiology, and biocommunication, the article proposes a theoretical model explaining the potential role of fascia as an information reservoir. By integrating concepts of neurofascial plasticity, morphic resonance, and tensegrity, along with a critical evaluation of empirical data, we suggest that although definitive evidence has yet to be found, the possibility of a memory storage system within fascia deserves further systematic and experimental exploration.

Keywords: fascia, somatic memory, morphic resonance, neuroplasticity, manual therapy, epigenetic, tensegrity, cytoskeletal memory

Pendahuluan

Fasia adalah jaringan ikat yang tersebar luas dan membentuk sistem kontinuitas di seluruh tubuh, yang membungkus serta menghubungkan setiap otot, tulang, organ, dan struktur vital lainnya. Secara histologis, fascia terdiri dari serat kolagen, elastin, dan substansi dasar yang memberikan sifat viskoelastis, fleksibel, dan mampu mentransmisikan gaya mekanis. Fasia membentuk tiga lapisan utama: *superficial fascia* yang terletak tepat di bawah kulit, *deep fascia* yang membungkus otot dan tulang, serta *visceral fascia* yang menyelimuti dan menopang organ dalam (Ye and Rinkevich, 2023). Jaringan ini bukan hanya berupa struktur pasif, melainkan sistem komunikatif yang sensitif terhadap tekanan, regangan, dan vibrasi, serta berinteraksi erat dengan sistem saraf, endokrin, dan imun (Langevin *et al.*, 2004).

Topik mengenai kemungkinan bahwa fascia dapat menyimpan memori biologis atau emosional menjadi penting untuk dibicarakan karena berada pada perpotongan multidisipliner antara ilmu biomedis, neurofisiologi, psikologi somatik, dan praktik terapi manual, yang selama ini relatif berkembang secara terpisah (Tozzi, 2014). Jika fascia terbukti memiliki kapasitas untuk merekam atau mempertahankan bentuk informasi biologis tertentu, termasuk jejak pengalaman traumatis atau stres kronis, maka kerangka konseptual kita mengenai memori, nyeri kronis, dan pemulihan jaringan tubuh perlu diperluas melampaui model neuropsikologis tradisional yang tersentralisasi pada sistem saraf pusat (Melzack *et al.*, 2001; Staud *et al.*, 2008).

Dalam konteks kedokteran rehabilitatif dan manajemen nyeri, isu ini sangat relevan. Banyak laporan klinis menunjukkan bahwa pasien yang menjalani manipulasi jaringan fascia, seperti dalam terapi *myofascial release*, sering kali mengalami pelepasan emosi mendalam atau peningkatan gejala yang tidak dapat dijelaskan secara langsung oleh patofisiologi struktural (Findley, 2009; Oschman, 2009). Temuan ini mendorong asumsi bahwa terdapat bentuk penyimpanan atau pemrosesan memori di dalam jaringan ikat itu sendiri, yang dapat diakses atau dimodulasi melalui stimulasi mekanis.

Secara lebih luas, pemahaman bahwa fascia adalah jaringan informasional yang bersifat plastis dan adaptif membuka jalan bagi pengembangan terapi somatik berbasis bukti yang mempertimbangkan baik dimensi mekanik maupun bioinformatik dari tubuh manusia (Langevin *et al.*, 2004; Schleip *et al.*, 2005). Dalam paradigma ini, tubuh tidak hanya dilihat sebagai mesin biomekanis, tetapi sebagai jaringan kohesif yang menyimpan, mengolah, dan melepaskan informasi dalam konteks adaptasi biologis.

Oleh karena itu, pentingnya topik ini terletak pada potensinya untuk membentuk paradigma baru dalam ilmu kesehatan suatu pendekatan yang memahami fascia sebagai jaringan multifungsi dengan kemungkinan kapasitas penyimpanan memori, baik dalam bentuk perubahan viskoelastik, pola kolagen, aktivitas seluler, maupun dinamika elektromagnetik (Del Giudice & Tedeschi, 2009; Wipff & Hinz, 2009). Konsep ini tidak hanya memperluas pemahaman kita tentang mekanisme penyakit psikosomatik dan nyeri idiopatik, tetapi juga membuka arah baru dalam inovasi terapi regeneratif dan integratif.

Metode

Publikasi ini merupakan telaah pustaka sistematis yang menggabungkan hasil-hasil studi primer dari jurnal-jurnal terindeks Scopus selama dua puluh tahun terakhir (2004–2024), termasuk artikel *review* dan hasil eksperimen terkait fascia dan memori jaringan. *Database* yang digunakan mencakup PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan mencakup "*fascia memory*," "*tissue memory*," "*manual therapy*," "*myofibroblast signaling*," dan "*bioelectric cellular communication*." Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi relevansi topik, validitas ilmiah, dan kontribusi terhadap model teoretis fascia-memori.

Hasil

Analisis literatur menunjukkan adanya akumulasi data empiris yang semakin konsisten dalam mendukung keterkaitan fascia dengan berbagai jalur regulasi fisiologis tingkat tinggi, khususnya dalam ranah neuroplastisitas, respons emosional, dan ekspresi genetik adaptif. Fascia diketahui tidak hanya sebagai jaringan mekanis, tetapi juga jaringan sensorik yang kaya akan reseptor mekanoreseptif dan nosiseptif, termasuk ujung saraf aferen bebas, Golgi *receptors*, Ruffini *endings*, dan Pacinian *corpuscles* yang tersebar dalam struktur fascia superfisial dan profunda (Yahia *et al.*, 1992). Aktivasi reseptor tersebut akibat adanya tekanan atau regangan dapat menghasilkan aliran aferen yang signifikan menuju sumsum tulang belakang dan kemudian ke sistem limbik, yaitu pusat pemrosesan emosional otak, melalui jalur dorsolateral dan spinoretikular (Langevin & Sherman, 2007; Schleip, 2005).

Studi *neuroimaging* dan neurofisiologi menunjukkan bahwa manipulasi fascia dapat mengaktivasi area otak seperti *anterior*

cingulate cortex, insula, dan amigdala, yang dikenal terlibat dalam integrasi sensorik-emosional (Staud *et al.*, 2007). Hal ini memperkuat dugaan bahwa fascia memainkan peran dalam pencatatan atau pemanggilan kembali pengalaman emosional melalui jalur somatosensorik.

Di tingkat seluler, miofibroblas dalam fascia menunjukkan kemampuan responsif terhadap tegangan mekanis dengan menginduksi kontraksi berkelanjutan dan reorganisasi serat kolagen, yang merupakan dasar dari adaptasi struktural jangka panjang jaringan (Hinz *et al.*, 2004; Wipff & Hinz, 2009). Miofibroblas ini menghasilkan *alpha-smooth muscle actin* (α -SMA) sebagai penanda fenotipe aktif yang berkontribusi terhadap fiksasi pola tegangan lokal. Proses ini menunjukkan bahwa stres mekanis historis dapat ditanamkan dalam arsitektur fascia sebagai bentuk memori biomekanik.

Secara molekuler, proses mekanotransduksi yang terjadi pada sel fibroblas dan miofibroblas melibatkan aktivasi jalur sinyal seperti integrin, *focal adhesion kinase* (FAK), MAPK/ERK, dan jalur Wnt/ β -catenin yang diketahui berperan dalam diferensiasi sel dan modifikasi ekspresi gen. Bukti menunjukkan bahwa stres mekanik dapat menyebabkan perubahan epigenetik pada kromatin melalui *histone acetylation* dan *DNA methylation*, menghasilkan ekspresi genetik baru yang bersifat stabil dan diwariskan oleh generasi sel berikutnya (Arnsdorf *et al.*, 2010; Danieli *et al.*, 2024). Oleh karena itu, memori jaringan tidak lagi dipahami hanya dalam konteks sinapsis neuronal, tetapi juga sebagai warisan molekuler dalam matriks ekstraseluler.

Dalam ranah biofisika jaringan, teori tensegritas mengusulkan bahwa struktur tubuh manusia dipertahankan oleh keseimbangan antara elemen tensi (fasia, otot) dan elemen kompresi (tulang), di mana fascia bertindak sebagai media penyebaran gaya dan informasi secara holistik dan tidak linear (Levin, 2002). Dalam sistem tensegritas, gaya lokal yang diberikan pada satu bagian tubuh dapat berdampak pada distribusi gaya di lokasi jauh, menunjukkan bahwa informasi biomekanik bersifat sistemik dan terintegrasi.

Eksperimen mengenai intervensi manual berbasis vibrasi ritmik dan kompresi progresif menunjukkan bahwa manipulasi fascia dapat menurunkan aktivitas saraf simpatis dan meningkatkan tonus parasimpatis, serta menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi dalam jaringan (Cunha *et al.*, 2023). Respons ini mencerminkan potensi fascia dalam mengatur respons neuroimun dan memberikan efek sistemik pada status psiko-fisiologis pasien.

Beberapa pendekatan konseptual yang lebih spekulatif, meskipun belum sepenuhnya divalidasi secara empiris, tetap memiliki daya jelajah teoretis yang signifikan. Model resonansi morfik oleh Sheldrake (1988) mengemukakan bahwa pola informasi dapat diwariskan dalam medan morfik yang bekerja sebagai medan resonansi kolektif antarindividu dan spesies. Sementara itu, otak dan jaringan tubuh menyimpan informasi dalam bentuk holografik, yaitu distribusi interferensi gelombang elektromagnetik dalam jaringan cair-kristal tubuh (Tucker *et al.*, 2022). Dalam konteks ini, fascia dipandang sebagai medium resonansi dan penyimpan medan informasi yang merentang melampaui batas-batas lokal struktural.

Meskipun model-model tersebut belum teruji secara eksperimental dalam kerangka konvensional ilmu biomedis, mereka menawarkan lensa konseptual baru dalam memahami hubungan antara tubuh, kesadaran, dan ingatan. Mereka mendorong integrasi antara pendekatan reduksionistik dengan kerangka sistemik dan kuantum, memperluas kemungkinan eksplorasi ilmiah terhadap sifat memori biologis dalam fascia dan jaringan ikat lainnya.

Diskusi

Bukti ilmiah yang tersedia mengindikasikan bahwa fascia bukan sekadar jaringan struktural pasif, melainkan komponen aktif dalam sistem integratif tubuh yang menghubungkan dan memediasi komunikasi antara sistem saraf, sistem endokrin, dan sistem imun. Studi Langevin *et al.* (2004) secara mendalam menunjukkan bahwa fibroblas dalam jaringan ikat longgar

membentuk jejaring interkoneksi sitoplasmik yang luas melalui *gap junction* dan ekstensi filopodial, memungkinkan transmisi sinyal bioelektrik dan biokimiawi antarsel di seluruh tubuh. Jaringan ini berfungsi sebagai sistem jaringan tubuh *broadband* yang memungkinkan transfer informasi mekanik dan biofisik secara *real-time* dan kontinu di luar sistem saraf pusat.

Penelitian lanjutan oleh Langevin dan rekan-rekannya menegaskan bahwa fibroblas ini tidak hanya responsif terhadap gaya mekanik, tetapi juga menunjukkan perilaku adaptif jangka panjang, termasuk migrasi terarah, proliferasi, dan perubahan fenotipe yang mencerminkan bentuk pembelajaran jaringan. Studi Findley (2009) menunjukkan bahwa manipulasi manual pada fascia dapat menyebabkan perubahan fasa substansi dasar fascia dari bentuk gel (padat semi-viskoelastis) ke bentuk sol (cair), suatu fenomena yang dikenal sebagai transisi gel-sol. Transisi ini disertai dengan reorganisasi molekul glikosaminoglikan dan perubahan konfigurasi matriks kolagen, yang memengaruhi kekakuan jaringan, peredaran cairan interstisial, serta potensi pelepasan “ingatan viskoelastik” yang tertanam dalam struktur jaringan.

Model epigenetik memberikan dimensi molekuler yang semakin meyakinkan untuk menjelaskan bagaimana pengalaman mekanis atau inflamasi dapat meninggalkan jejak yang bertahan lama dalam jaringan ikat. Tekanan mekanik, inflamasi kronis, atau cedera jaringan dapat menginduksi modifikasi epigenetik seperti hipermetilasi DNA, perubahan tanda histon, dan ekspresi mikroRNA yang mengatur transkripsi gen profibrotik dan proinflamasi (Danieli *et al.*, 2024). Jejak epigenetik ini dapat bertahan dalam waktu yang lama bahkan setelah stimulus awal menghilang, dan diwariskan oleh generasi sel-sel fibroblas berikutnya, memperkuat narasi mengenai eksistensi “memori molekuler” dalam fascia sebagai arsip biologis pengalaman hidup jaringan.

Namun demikian, keterbatasan metodologis masih menjadi kendala utama. Mayoritas data masih berasal dari studi *in vitro* yang tidak mencerminkan kompleksitas interaksi jaringan secara *in vivo*. Studi pada hewan, meskipun memberikan gambaran mekanistik awal, belum mampu menangkap aspek kognitif atau emosional dari pengalaman manusia yang berpotensi tersimpan dalam jaringan. Mekanisme penyimpanan informasi yang menyerupai memori sinaptik pada jaringan ikat masih bersifat hipotesis dan belum terkonfirmasi oleh bukti neurobiologis langsung. Kritik utama berasal dari pendekatan biomedis reduksionistik yang mendasarkan validitas memori hanya pada sistem saraf pusat dan mengesampingkan kemungkinan penyimpanan informasi dalam struktur tubuh perifer (Melzack *et al.*, 2001).

Seiring dengan berkembangnya paradigma jaringan sebagai sistem elektromekanis yang kompleks, beberapa pendekatan baru mulai menggabungkan konsep piezoelektrisitas kolagen, perubahan potensial membran sel akibat tegangan mekanis, dan peran biofoton sebagai mediator komunikasi jaringan nonsinaptik (Oschman, 2009; Del Giudice & Tedeschi, 2009). Kolagen sebagai bahan piezoelektrik dapat menghasilkan arus listrik mikro sebagai respons terhadap tekanan mekanik, yang selanjutnya dapat memicu aktivasi saluran ion dan transduksi sinyal dalam sel fibroblas. Penelitian mengenai biofoton menunjukkan bahwa sel hidup dapat memancarkan cahaya lemah sebagai hasil dari aktivitas metabolik dan osilasi molekuler, yang dapat berfungsi sebagai mekanisme resonansi informasi antarsel yang berdekatan.

Kombinasi antara teori jaringan cair-kristal dan tensegritas memperluas pemahaman bahwa jaringan tubuh tidak hanya sebagai entitas struktural, tetapi juga sebagai medan informasi dinamis. Fascia sebagai sistem cair-kristal yang mampu memfasilitasi osilasi elektromekanis memungkinkan stimulus lokal menimbulkan efek sistemik, suatu fenomena yang telah lama diamati dalam terapi manual tetapi baru kini mulai dipahami dalam kerangka ilmiah. Dengan demikian, fascia tidak hanya menjadi struktur penopang, melainkan juga medan informasi yang menyimpan, memproses, dan menyebarkan memori biologis dalam lanskap tubuh manusia secara luas.

Kesimpulan

Artikel ini menunjukkan bahwa terdapat bukti-bukti lintas-disiplin yang mendukung kemungkinan bahwa fascia memiliki kapasitas untuk menyimpan bentuk tertentu dari memori biologis. Meskipun sebagian besar bukti bersifat tidak langsung dan spekulatif, korelasi antara stimulasi fascia dan respons emosional atau somatik yang mendalam menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut dengan pendekatan eksperimental yang ketat dan multidimensional. Keberadaan potensi mekanisme penyimpanan informasi melalui perubahan viskoelastik, aktivitas miofibroblastik, serta jejak epigenetik memperlihatkan bahwa fascia mungkin memainkan peran yang belum sepenuhnya dipahami dalam dinamika pengalaman tubuh.

Integrasi antara ilmu saraf, biofisika jaringan, dan terapi manual berpotensi membuka paradigma baru dalam memahami tubuh manusia sebagai sistem memori multidimensional, di mana informasi tidak hanya disimpan secara sinaptik dalam jaringan saraf, tetapi juga dalam matriks seluler dan interstisial jaringan ikat. Temuan-temuan ini mendorong suatu transisi konseptual menuju pemahaman tubuh sebagai medan informasi plastis yang menyatu antara struktur dan pengalaman, antara memori dan gerakan, serta antara trauma dan proses penyembuhan. Oleh karena itu, eksplorasi fascia sebagai substrat memori biologis tidak hanya bersifat ilmiah, tetapi juga terapeutik dan filosofis dalam implikasinya terhadap pemahaman tubuh manusia secara menyeluruh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arnsdorf EJ, Tummala P, Kwon RY, Jacobs CR. Mechanically induced osteogenic differentiation – the role of RhoA, ROCKII and cytoskeletal dynamics. *J Cell Sci.* 2009;122(4):546-53.
2. Cunha JCOM, Monteiro ER, Behm DG, Corrêa Neto VG, Ribeiro MS, Machado CB, *et al.* Manual myofascial release and muscle energy enhances trunk flexibility and strength in recreationally resistance-trained women: cross-over study. *J Bodyw Mov Ther.* 2023;33:82-7.
3. Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, Bartolucci M, Sordoni M, Shoenfeld Y, *et al.* Exposome: epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2024;23(6):103584.
4. Del Giudice E, Tedeschi A. Water and autocatalysis in living matter. *Electromagn Biol Med.* 2009;28(1):46-52.
5. Findley TW. Second International Fascia Research Congress. *Int J Ther Massage Bodyw.* 2009;2(3):1-4.
6. Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am J Pathol.* 2001;159(3):1009-20.
7. Langevin HM, Cornbrooks CJ, Taatjes DJ. Fibroblasts form a body-wide cellular network. *Histochem Cell Biol.* 2004;122(1):7-15.
8. Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses.* 2007;68(1):74-80.
9. Levin SM. The tensegrity-truss as a model for spine mechanics: biotensegrity. *J Mech Med Biol.* 2002;2(3-4):375-88.
10. Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann NY Acad Sci.* 2001;933:157-74.
11. Oschman JL. Charge transfer in the living matrix. *J Bodyw Mov Ther.* 2009;13(3):215-28.
12. Schleip R, Klingler W, Lehmann-Horn F. Active fascial contractility: fascia may be able to contract in a smooth muscle-like manner and thereby influence musculoskeletal dynamics. *Med Hypotheses.*

2005;65(2):273-7.

13. Sheldrake R. The presence of the past: morphic resonance and the habits of nature. Vintage Books; 1988.
14. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*. 2008;12(8):1078-89.
15. Tozzi P. Does fascia hold memories? *J Bodyw Mov Ther*. 2014;18(2):259-65.
16. Tucker DM, Luu P, Johnson M. Neurophysiological mechanisms of implicit and explicit memory in the process of consciousness. *J Neurophysiol*. 2022;128(6):1831-52.
17. Wipff PJ, Hinz B. Myofibroblasts work best under stress. *J Bodyw Mov Ther*. 2009;13(2):121-7.
18. Ye H, Rinkevich Y. Fibroblastic fates in development and disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2936.
19. Yahia LH, Rhalmi S, Newman N, Isler M. Sensory innervation of human thoracolumbar fascia: an immunohistochemical study. *Acta Orthop Scand*. 1992;63(2):195-7.

Diagnosis dan Tata Laksana Penyakit *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (CIDP)

Lubbi Ilmiawan

Medical Affairs Department PT Dexa Medica

Abstrak

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) merupakan penyakit neuropati autoimun kronis di mana terjadi inflamasi, yang menyebabkan kelemahan motorik pada kaki dan tangan di daerah proksimal maupun distal, gangguan sensorik, *gait ataxia*, serta hilangnya refleks fisiologis. Angka kejadian CIDP sebenarnya relatif jarang, tanpa terapi yang tepat, kondisi ini dapat menimbulkan disabilitas. Diagnosis CIDP ditegakkan berdasarkan kriteria klinis, elektrodagnosis, dan suportif. CIDP merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi jangka panjang. Panduan tata laksana CIDP di Indonesia merekomendasikan pemberian kortikosteroid, imunoglobulin, atau tindakan plasmaferesis sebagai terapi lini pertama. Studi prospektif, acak, menunjukkan bahwa imunoglobulin vs. *methylprednisolone*, dan imunoglobulin vs. plasmaferesis memiliki efikasi yang setara untuk terapi CIDP. Namun, studi lain menunjukkan bahwa pemberian terapi imunoglobulin memiliki *compliance* yang lebih baik dibandingkan terapi *methylprednisolone*, di mana lebih sedikit pasien yang menghentikan pengobatan akibat efikasi yang kurang, efek samping, atau masalah toleransi. Bila dibandingkan dengan plasmaferesis, terapi imunoglobulin relatif lebih mudah didapatkan di rumah sakit dan lebih mudah cara pemberiannya. Plasmaferesis merupakan prosedur invasif yang membutuhkan akses vena sentral, dan memerlukan tenaga kesehatan terlatih serta fasilitas yang belum tersedia di semua rumah sakit.

Kata kunci: CIDP, polineuropati, kortikosteroid, imunoglobulin, plasmaferesis

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a chronic autoimmune neuropathy characterized by inflammation, leading to motor weakness in the proximal and distal regions of the arms and legs, sensory disturbances, gait ataxia, and loss of physiological reflexes. The incidence of CIDP is relatively rare; however, without appropriate treatment, it can result in disability. CIDP diagnosis is established based on clinical, electrodiagnostic, and supportive criteria. CIDP is a chronic condition requiring long-term therapy. The clinical guidelines for the treatment of CIDP in Indonesia recommend corticosteroids, immunoglobulin therapy, or plasmapheresis as first-line treatments. Prospective, randomized studies have shown that immunoglobulin vs. methylprednisolone and immunoglobulin vs. plasma exchange have comparable efficacy for CIDP treatment. However, other studies indicate that immunoglobulin therapy has better compliance compared to methylprednisolone, with fewer patients discontinuing treatment due to lack of efficacy, side effects, or tolerance issues. Compared to plasmapheresis, immunoglobulin therapy is relatively more accessible in hospitals and easier to administer. P is an invasive procedure requiring central venous access, as well as trained healthcare personnel and specialized facilities, which are not available in all hospitals.

Keywords: CIDP, polyneuropathy, corticosteroids, immunoglobulin, plasmapheresis

Pendahuluan

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) adalah penyakit autoimun yang menyerang sistem saraf tepi dan akar saraf. CIDP ditandai dengan adanya kerusakan pada selubung mielin (demielinasi) yang secara progresif menyebabkan defisit pada fungsi motorik dan sensorik. Defisit ini bermanifestasi sebagai kelemahan otot proksimal maupun distal, paraestesia, ataksia sensorik, dan hilangnya refleks fisiologis.¹⁻⁶ CIDP biasanya memiliki onset yang lambat dan berjalan secara progresif selama lebih dari 2 bulan.⁴⁻⁶

Prevalensi CIDP dilaporkan berkisar antara 0,67–13,3 kasus per 100.000 orang, dengan insidensi yang dilaporkan berkisar antara 0,4–1,6 kasus per 100.000 orang setiap tahun.^{2,4} CIDP dapat terjadi pada semua rentang usia, namun penyakit ini lebih umum terjadi pada rentang usia produktif antara 30–50 tahun. Selain itu, laki-laki memiliki kemungkinan dua kali lipat lebih besar mengalami CIDP dibandingkan wanita.^{4,5}

Patofisiologi dan Etiologi

CIDP merupakan penyakit neuropati autoimun berupa terjadinya demielinasi pada sistem saraf tepi. Proses demielinasi ini dapat terdeteksi melalui pemeriksaan elektrodiagnosis, yang menunjukkan temuan seperti pemanjangan latensi distal motorik, penurunan kecepatan konduksi motorik atau sensorik, blok konduksi motor parsial, dispersi temporal abnormal, pemanjangan latensi gelombang F, atau tidak adanya gelombang F. Selain itu, melalui pemeriksaan biopsi saraf, manifestasi demielinasi dapat berupa adanya pembentukan *onion-bulb*, edema endoneurial atau subperineural, serta adanya infiltrasi sel inflamasi.⁶

Penyebab proses autoimun dan patogenesis CIDP belum diketahui secara pasti, namun beberapa studi melaporkan dugaan adanya inflamasi yang diperantarai oleh sel-sel imun, terutama makrofag dan limfosit T, serta protease, spesies oksigen reaktif, dan sitokin. Studi lain juga mengajukan hipotesis adanya deposisi autoantibodi pada komponen saraf tepi yang dapat memicu fagositosis selubung mielin oleh makrofag. Proses ini dapat mengaktifkan kaskade komplemen sehingga menyebabkan kerusakan pada akson. Meskipun demikian, hingga saat ini, antigen primer yang menjadi penyebab CIDP masih belum ditemukan.^{4,5}

Gambaran Klinis

Gambaran klinis CIDP dapat diperoleh dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien. Pada anamnesis, pasien biasanya melaporkan adanya kelemahan motorik yang lebih dominan pada bagian proksimal, meskipun kelemahan distal lebih sering ditemukan. Selain itu, pasien juga dapat mengalami defisit sensorik yang biasanya terjadi pada bagian distal dengan manifestasi berupa sensasi kesemutan atau mati rasa dengan pola distribusi menyerupai kaus kaki dan sarung tangan. Dapat ditemukan juga adanya defisit saraf kranial berupa gejala disartria, disfagia, gangguan sensorik wajah, kelemahan otot wajah, pandangan ganda, dan kadang temuan ptosis. Defisit neurologis dapat bersifat simetris maupun asimetris, dapat juga ditemukan adanya tanda dan gejala nyeri neuropatik, meskipun jarang. Pasien juga dapat mengalami kelemahan otot pernapasan dan gangguan saraf otonom dengan gejala ringan berupa impotensi atau gangguan miksi. Perjalanan penyakit CIDP mengalami progresivitas selama lebih dari 2 bulan atau ditemukan adanya relaps.⁴ Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya kelemahan motorik tipe *lower motor neuron* (hiporefleksia atau arefleksia), defisit sensorik yang umumnya terjadi pada bagian distal, defisit saraf kranial, *gait ataxia*, tremor postural pada ekstremitas atas, gangguan otonom seperti impotensi atau gangguan miksi, serta dapat ditemukan adanya papiledema.⁴

Pemeriksaan Penunjang

Beberapa pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis CIDP sesuai dengan kriteria dari European Federation of Neurological Sciences and Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010. Berikut ini beberapa pemeriksaan penunjang yang diperlukan:^{4,10}

- Pemeriksaan elektrodagnosis/konduksi saraf dan elektromiografi
- Pemeriksaan pungsi lumbal
- Pemeriksaan biopsi saraf
- Pemeriksaan radiologi menggunakan MRI
- Pemeriksaan ultrasonografi
- Pemeriksaan laboratorium.

Kriteria Diagnosis CIDP

Penegakan diagnosis CIDP merupakan hal yang tidak mudah, mengingat adanya variasi presentasi klinis, perbedaan klasifikasi klinis CIDP, dan kemiripan gejala dengan penyakit neuropati lainnya. Kriteria diagnosis yang paling sering digunakan dalam praktik klinis dan penelitian adalah kriteria European Federation of Neurological Sciences and Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 2010.⁶⁻⁸ Pedoman tata laksana CIDP di Indonesia saat ini juga mengacu kepada kriteria tersebut.⁴

Berdasarkan EFNS/PNS 2010, terdapat tiga kriteria utama yang digunakan untuk menegakkan diagnosis CIDP, yaitu kriteria klinis, kriteria elektrodagnosis, dan kriteria suportif.^{4,6-9} Hasil dari empat *study center* di Eropa menunjukkan bahwa kriteria ini memiliki sensitivitas 81% dan spesifisitas 96%.⁷ Dalam kriteria klinis, terdapat beberapa kriteria inklusi dan eksklusi yang perlu dievaluasi. Kriteria elektrodagnostik menggolongkan dugaan kasus CIDP menjadi 3 kelompok, yaitu *definite*, *probable*, dan *possible*. Kriteria suportif untuk diagnosis CIDP mencakup beberapa parameter seperti peningkatan protein serebrospinal dan hasil biopsi saraf yang menunjukkan kondisi demielinasi dan remielinasi. Ketiga kriteria tersebut pada akhirnya dapat digunakan untuk menggolongkan suatu dugaan kasus CIDP menjadi salah satu kategori diagnostik berikut: CIDP *definite*, CIDP *probable*, CIDP *possible*, dan CIDP yang berhubungan dengan komorbid.⁷

Berikut ini penjelasan lebih lanjut tentang kriteria diagnosis CIDP:^{4,7}

A. Kriteria klinis

Terdapat 2 kriteria klinis yang digunakan untuk menunjang diagnosis CIDP, yaitu kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

1. Kriteria inklusi

Pedoman tata laksana CIDP di Indonesia tahun 2018 membagi kriteria inklusi CIDP menjadi CIDP tipikal dan CIDP atipikal.^{4,7} Sebagai informasi, kriteria baru dari European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) 2021 (revisi 2) mengklasifikasikan CIDP menjadi CIDP tipikal dan CIDP varian.¹⁰

a. CIDP tipikal

CIDP tipikal ditandai dengan adanya kelemahan dan disfungsi sensorik pada bagian distal maupun proksimal yang simetris, bersifat kronik progresif, *stepwise* atau berulang yang terjadi pada semua ekstremitas selama minimal 2 bulan. Pada CIDP tipikal terjadi penurunan atau hilangnya refleks tendon pada seluruh ekstremitas dan mungkin ditemukan gejala nervus kranial.^{4,7}

b. CIDP atipikal

Kriteria CIDP atipikal mencakup pasien dengan gejala yang tidak memenuhi kriteria CIDP tipikal, dan terdapat salah satu dari kriteria berikut ini:^{4,7}

- Distribusi kelemahan dan defisit sensorik terutama mengenai bagian distal (*distal acquired demyelinating symmetric/DADS*)
- Distribusi kelemahan dan defisit sensorik asimetris (*multifocal acquired demyelinating sensory and motor*)

neuropathy/MADSAM atau Lewis-Sumner syndrome)

- Distribusi kelemahan dan defisit sensorik fokal (keterlibatan pleksus brakialis atau lumbosakral, atau satu/lebih nervus perifer di ekstremitas atas atau bawah)
- Defisit motorik murni
- Defisit sensorik murni (termasuk *chronic immune sensory polyradiculopathy* yang memengaruhi proses sentral neuron sensorik primer).

Saat artikel ini dibuat, pedoman tata laksana CIDP terbaru di Indonesia masih dalam proses revisi untuk menyesuaikan dengan kriteria baru dari EAN/PNS 2021.

2. Kriteria eksklusi

Kondisi yang termasuk dalam kriteria eksklusi CIDP yaitu adanya penyakit Lyme (infeksi *Borrelia burgdorferi*), difteri, paparan obat atau toksin yang mungkin menyebabkan neuropati, neuropati demielinasi herediter, gangguan sfingter yang menonjol, *multifocal motor neuropathy* (MMN), gammopati monoklonal IgM dengan titer antibodi terhadap *myelin-associated glycoprotein* (MAG) yang tinggi, dan ditemukan penyebab neuropati demielinasi lainnya seperti *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome* (POEMS), mieloma osteosklerosis, neuropati radikulopleksus lumbrosakral diabetik dan nondiabetik, limfoma sistem saraf tepi, serta amiloidosis.^{4,7}

B. Kriteria elektrodiagnosis

Pemeriksaan elektrodiagnosis merupakan pemeriksaan yang bersifat wajib dan menjadi alat diagnosis utama untuk CIDP. Kriteria elektrodiagnosis terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu:

a. *Definite*, jika ditemukan setidaknya satu dari:^{4,7}

- Pemanjangan latensi distal motorik $\geq 50\%$ lebih lama dari batas normal atas pada 2 nervus (tidak termasuk neuropati medianus di pergelangan tangan akibat *carpal tunnel syndrome*)
- Penurunan kecepatan konduksi motorik $\geq 30\%$ lebih rendah dari batas normal bawah pada 2 nervus
- Pemanjangan latensi gelombang F $\geq 20\%$ lebih lama dari batas normal atas pada 2 nervus ($\geq 50\%$ jika amplitudo puncak negatif *compound muscle action potential* (CMAP) negatif $< 80\%$ dari nilai batas normal bawah)
- Tidak terdapat gelombang F pada 2 nervus jika nervus tersebut memiliki amplitudo puncak negatif CMAP $\geq 20\%$ dari batas normal bawah, disertai ≥ 1 parameter demielinasi lain pada ≥ 1 nervus.
- Blok konduksi motor parsial: $\geq 50\%$ penurunan amplitudo puncak negatif CMAP proksimal relatif terhadap distal, jika amplitudo puncak negatif CMAP distal $\geq 20\%$ dari batas normal bawah, pada 2 nervus. Gambaran tersebut boleh terjadi pada 1 nervus, tetapi harus disertai > 1 parameter demielinasi pada ≥ 1 nervus.
- Dispersi temporal abnormal ($> 30\%$ peningkatan durasi antara puncak negatif CMAP proksimal dan distal) pada ≥ 2 nervus.
- Durasi CMAP distal (interval antara onset puncak negatif pertama hingga kembali ke *baseline* puncak negatif terakhir) meningkat pada ≥ 1 nervus (medianus $\geq 6,6$ ms, ulnaris $\geq 6,7$ ms, peroneal $\geq 7,6$ ms, tibialis $\geq 8,8$ ms) disertai ≥ 1 parameter demielinasi pada ≥ 1 nervus lainnya.

b. *Probable*

Kriteria ini ditandai dengan penurunan amplitudo puncak negatif CMAP proksimal relatif terhadap distal $\geq 30\%$, kecuali pada nervus tibialis posterior. Kriteria ini terpenuhi jika puncak negatif CMAP distal $\geq 20\%$ dari batas normal bawah yang terjadi pada 2 nervus, atau pada 1 nervus disertai ≥ 1 parameter demielinasi pada ≥ 1 nervus lainnya.^{4,7}

c. *Possible*, sesuai kriteria *definite* tapi hanya ditemukan pada 1 nervus.

Pada kriteria ini, dilakukan pemeriksaan pada nervus medianus, ulnaris, peroneal, dan tibial pada satu sisi. Jika kriteria tidak terpenuhi, dilakukan pemeriksaan pada sisi lainnya dan/atau nervus medianus dan ulnaris distimulasi bilateral pada *axilla* dan pada Erb's point. Blok konduksi motorik tidak dianggap pada nervus ulnaris setelah siku dan minimal ditemukan penurunan amplitudo >50% antara Erb's point dan pergelangan tangan untuk disebut blok konduksi *probable*. Temperatur tangan harus dipertahankan minimal 33°C dan pada maleolus eksternal minimal 30°C.^{4,7}

C. Kriteria suportif

Berikut ini beberapa kriteria suportif yang digunakan untuk menunjang diagnosis CIDP:

- Peningkatan protein cairan serebrospinal dengan nilai hitung leukosit <10/mm³
- Hasil MRI menunjukkan *enhancement gadolinium* dan/atau hipertrofi *cauda equina*, radiks servikal atau lumbosakral, atau pleksus brakial atau lumbosakral.
- Abnormalitas elektrofisiologi sensorik minimal pada 1 nervus:^{4,7}
 - Nervus suralis normal dengan amplitudo *sensory nerve action potential* (SNAP) medianus atau radial abnormal (tidak termasuk neuropati medianus di pergelangan tangan akibat *carpal tunnel syndrome*)
 - Kecepatan konduksi <80% batas normal bawah (<70% jika amplitudo SNAP <80% batas normal bawah).
 - Pemanjangan latensi *somatosensory evoked potentials* (SSEP) tanpa disertai penyakit pada sistem saraf pusat.
- Perbaikan klinis objektif setelah pemberian imunomodulator.
- Biopsi saraf menunjukkan bukti demielinasi dan/atau remielinisasi yang jelas dengan mikroskop elektron atau *teased fiber analysis* (belum tersedia di Indonesia).⁴

Kategori Diagnosis CIDP

Diagnosis CIDP dikategorikan menjadi 4 kelompok utama yaitu CIDP *definite*, CIDP *probable*, CIDP *possible*, dan CIDP yang berhubungan dengan penyakit komorbid. Berikut ini kriteria diagnosis CIDP berdasarkan kriteria EFNS/PNS 2010 sesuai dengan kriteria klinis, kriteria elektrodiagnosis, dan kriteria suportif yang telah dijelaskan sebelumnya.^{4,7}

- CIDP *definite*
 - Kriteria klinis poin 1 (a atau b) dan 2, disertai kriteria elektrodiagnosis poin 1, atau
 - *Probable* CIDP + minimal 1 kriteria suportif, atau
 - *Possible* CIDP + minimal 2 kriteria suportif
- CIDP *probable*
 - Kriteria klinis poin 1 (a atau b) dan 2, disertai kriteria elektrodiagnosis poin 2, atau
 - *Possible* CIDP + minimal 1 kriteria suportif
- CIDP *possible*: Kriteria klinis poin 1 (a atau b) dan 2, disertai kriteria elektrodiagnosis poin 3.
- CIDP (*definite*, *probable*, *possible*) yang berhubungan dengan penyakit komorbid.

Tata Laksana CIDP

CIDP merupakan penyakit kronis yang membutuhkan terapi jangka panjang. Tujuan utama terapi CIDP yaitu untuk mengurangi gejala klinis (kelemahan motorik, defisit sensorik, gangguan keseimbangan, dan nyeri), memperbaiki status fungsional (mengurangi disabilitas dan hambatan fisik), dan sedapat mungkin mempertahankan remisi dalam jangka panjang.¹¹

Tata laksana CIDP meliputi:

– Tata laksana farmakologi

CIDP adalah penyakit autoimun, sehingga dalam tata laksananya melibatkan pemberian imunoterapi seperti kortikosteroid, plasmaferesis, dan imunoglobulin intravena (*intravenous immunoglobulin/IVIG*).¹¹ Imunoterapi dapat

digunakan pada 2 fase yaitu fase induksi (awal) dan fase pemeliharaan.^{4,7}

a. Fase induksi atau awal

Pasien dengan gejala klinis sangat ringan dapat dipantau tanpa pemberian imunoterapi. Apabila terjadi perburukan klinis, maka pemberian imunoterapi dapat dimulai. Pemberian IVIG harus dipertimbangkan sebagai terapi induksi pada CIDP dengan defisit neurologis yang menyebabkan gangguan fungsional (*level of evidence A*). Sementara itu, pemberian kortikosteroid sebagai terapi induksi pada CIDP dengan defisit neurologis yang menyebabkan gangguan fungsional mempunyai *level of evidence C*. Plasmaferesis memiliki efektivitas yang serupa dengan IVIG dan kortikosteroid. Namun, IVIG merupakan terapi pilihan pada kasus yang memerlukan perbaikan cepat.

b. Fase pemeliharaan

Hampir semua pasien CIDP membutuhkan terapi pemeliharaan.¹⁰ Jika terapi awal memberikan efikasi yang baik, maka perlu dipertimbangkan untuk dilanjutkan hingga manfaat maksimal tercapai kemudian dilakukan penurunan dosis hingga tercapai dosis minimal yang masih efektif. Pemberian terapi lini pertama lainnya perlu dipertimbangkan jika pasien tidak memberikan respons yang adekuat atau mengalami efek samping sebelum penggunaan terapi kombinasi atau penambahan imunosupresan maupun imunomodulator. Jika dalam 3-6 bulan tidak didapatkan respons terapi yang baik, maka sebaiknya dilakukan evaluasi tata laksana, dosis, dan diagnosis.

Agan Imunoterapi

Berikut adalah beberapa agen imunoterapi yang dapat digunakan untuk tata laksana CIDP.⁴

1. Kortikosteroid

Agen kortikosteroid seperti *methylprednisolone*, *dexamethasone*, dan *prednisolone* dapat digunakan dalam terapi CIDP. *Methylprednisolone* diberikan secara IV dengan dosis total 2–5 gram, dalam dosis terbagi selama 2–5 hari. Setelah itu dilanjutkan dengan dosis *methylprednisolone* ulangan dengan total 1–2 gram per bulan, selama 2–3 bulan. Jika terdapat respons perbaikan, maka terapi dilanjutkan dengan dosis 250–1000 mg/hari, setiap 4–6 minggu, selama 6–12 bulan (*pulse therapy*). *Dexamethasone* juga dapat digunakan dengan dosis 40 mg/hari IV atau oral selama 4 hari, diulang setiap bulan, selama 6 bulan (*pulse therapy*). *Prednisolone* diberikan secara oral dengan dosis 60 mg/hari selama 6 minggu, diikuti penurunan dosis (*tapering off*) secara bertahap dalam waktu 6–8 bulan.⁴

Kortikosteroid biasanya memerlukan waktu hingga sekitar 12 minggu untuk mulai menunjukkan respons terapi, namun penggunaan kortikosteroid tidak dapat diberikan pada semua kondisi pasien. Beberapa pasien memiliki kontraindikasi terhadap penggunaan kortikosteroid, seperti pada pasien dengan ulkus peptikum aktif, diabetes melitus, hipertensi tidak terkontrol, osteoporosis berat, dan infeksi jamur sistemik. Selain itu, penggunaan kortikosteroid jangka panjang berpotensi menyebabkan efek samping serius yang sering kali tidak dapat ditoleransi oleh pasien. Oleh karena itu, pemberian steroid dengan metode *pulse therapy* dapat memberikan risiko efek samping yang relatif lebih rendah dibandingkan dosis normal harian.^{4,11}

2. Plasmaferesis

Plasmaferesis dipertimbangkan sebagai terapi awal untuk mencapai perbaikan disabilitas neurologis dengan cepat (*level of evidence A*). Plasmaferesis memberikan manfaat jangka pendek yang signifikan, namun dapat diikuti perburukan klinis yang cepat. Untuk stabilisasi defisit neurologis, plasmaferesis perlu dikombinasikan dengan modalitas terapi lainnya. Plasmaferesis tidak direkomendasikan untuk pasien dengan hemodinamik tidak stabil. Dosis plasmaferesis yang direkomendasikan dalam Pedoman Tata Laksana GBS, CIDP, MG, dan Imunoterapi dari PERDOSSI (2018) yaitu 200–250 ml/kg BB sebanyak 5 kali yang dapat dilakukan setiap hari berturut-turut atau dengan jeda waktu satu hari antardosis.⁴ Meskipun demikian, terapi plasmaferesis memiliki keterbatasan karena tidak

semua rumah sakit memiliki fasilitas tersebut dan terapi ini merupakan terapi invasif yang memerlukan peralatan serta tenaga yang terlatih.¹¹

3. Immunoglobulin

Imunoglobulin merupakan terapi utama CIDP yang telah digunakan selama dua dekade terakhir. Terapi dengan agen imunoglobulin relatif lebih mudah didapatkan di rumah sakit dan lebih mudah cara pemberiannya dibandingkan plasmaferesis. Berdasarkan cara pemberiannya, terdapat 2 jenis imunoglobulin yaitu imunoglobulin intravena (*intravenous immunoglobulin/IVIG*) dan imunoglobulin subkutan (*subcutaneous immunoglobulin/SCIG*). Studi multipel, terkontrol, menunjukkan bahwa 50–70% pasien CIDP memberikan respons yang baik terhadap pemberian imunoglobulin dan menunjukkan perbaikan klinis dalam beberapa minggu. Beberapa kasus pengobatan dengan menggunakan imunoglobulin menunjukkan perbaikan gejala yang cepat pada pasien, yaitu dalam 1–2 hari setelah infus IVIG.^{4,11–14}

Studi acak, prospektif, menunjukkan bahwa pemberian IVIG vs. *methylprednisolone* dan IVIG vs. plasmaferesis menunjukkan efikasi yang setara. Meskipun demikian, studi yang berbeda menunjukkan bahwa terapi dengan imunoglobulin menghasilkan tingkat kepatuhan pasien yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan *methylprednisolone* terkait dengan kejadian efek samping pada pengobatan.¹⁴ Dibandingkan dengan plasmaferesis, terapi imunoglobulin lebih mudah diperoleh di rumah sakit dan lebih mudah cara pemberiannya.^{11,12,14}

Dosis IVIG untuk terapi CIDP adalah 2 gram/kg BB terbagi dalam 2–5 hari, yang diberikan dalam 1–2 sesi, kemudian diikuti dengan dosis 1 gram/kg BB terbagi dalam 1–2 hari setiap 3–4 minggu, diulang selama 24 minggu atau 48 minggu. Dosis pemeliharaan dapat bersifat individual dengan kisaran dosis 0,4–1,2 gram/kg BB setiap 2–6 minggu. IVIG dengan dosis 2 gram/kg BB dengan durasi selama 2–6 minggu menunjukkan perbaikan signifikan (EFNS 2010, kelas I, level A).^{4,11}

Sebuah studi *multicenter*, acak, *double-blind*, yang melibatkan 45 pasien CIDP menunjukkan bahwa terapi IVIG selama 6 bulan memiliki risiko putus obat yang lebih minimal dibandingkan dengan terapi kortikosteroid. Hal ini terkait dengan efikasi, efek samping, dan intoleransi pasien terhadap kortikosteroid.¹⁴

Pemberian IVIG harus dipertimbangkan sebagai terapi induksi pada CIDP dengan defisit neurologis yang menyebabkan gangguan fungsional (level A). IVIG juga merupakan pilihan terapi pada CIDP varian motorik murni dan varian sindrom Lewis-Sumner. Pasien yang mendapatkan terapi awal dengan IVIG perlu dipantau durasi respons terhadap dosis pertama IVIG, untuk menentukan jadwal sesi IVIG selanjutnya. Sekitar 15–30% kasus hanya memerlukan satu sesi IVIG. Jika dengan pemberian IVIG *intermittent* pasien menunjukkan respons yang baik dan stabil, maka dosis dan frekuensi IVIG perlu diturunkan secara bertahap. Dosis IVIG dapat diturunkan secara bertahap sebesar 20% tanpa menyebabkan perburukan klinis. Jika diperlukan IVIG dosis tinggi dan frekuensi yang sering, maka dapat ditambahkan kortikosteroid atau obat imunosupresif lainnya. Pasien yang diberikan terapi IVIG jangka panjang dan menunjukkan kondisi *refractory* dapat menunjukkan respons kembali terhadap IVIG setelah plasmaferesis.⁴

SCIG dapat digunakan sebagai alternatif metode cara pemberian imunoglobulin. SCIG diberikan secara subkutan sebagai terapi pemeliharaan pada pasien CIDP yang telah memberikan respons baik terhadap terapi IVIG sebelumnya. Penggunaan SCIG memberikan efikasi yang baik dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Pemberian SCIG memiliki kelebihan dalam menurunkan efek samping sistemik terkait pemberian IVIG.¹⁵

Terapi SCIG dapat dimulai 1 minggu setelah pemberian infus terakhir IVIG. Dosis yang direkomendasikan adalah

0,2–0,4 gram/kg BB per minggu yang diberikan secara infus subkutan dalam 1–2 sesi, selama 1 atau 2 hari berturut-turut. Dosis inisiasi untuk pemberian SCIG menggunakan rasio 1:1 dari dosis IVIG sebelumnya yang dihitung selama periode satu minggu. Dosis mingguan dapat dibagi dalam beberapa dosis yang lebih kecil, dan diberikan dalam beberapa kali per minggu, disesuaikan dengan kondisi pasien. SCIG juga dapat diberikan setiap 2 minggu sekali dengan dosis total dihitung berdasarkan kebutuhan selama 2 minggu tersebut, yaitu 2 kali dosis mingguan. Kebutuhan dosis dapat diberikan sesuai dengan respons klinis pasien.¹³

4. Imunosupresan nonsteroid

Dari beberapa studi yang dilakukan, pemberian imunosupresan nonsteroid belum menunjukkan bukti ilmiah yang kuat (kelas IV). Meskipun demikian, pemberian imunosupresan nonsteroid dapat dipertimbangkan pada keadaan berikut:⁴

- Pasien tidak memberikan respons terhadap pemberian terapi lini pertama (kortikosteroid, IVIG, atau plasmaferesis) secara berulang maupun pemberian terapi kombinasi. Sekitar 25% kasus CIDP tidak merespons terapi kortikosteroid, IVIG, maupun plasmaferesis.
- Pasien mengalami perbaikan dengan terapi lini pertama, namun mengalami kekambuhan berulang, umumnya pada saat upaya untuk penghentian (*tapering off*) terapi lini pertama.
- Pasien mengalami efek samping yang tidak dapat ditoleransi dari terapi lini pertama.

Imunosupresan yang dapat dipilih yaitu *azathioprine*, *cyclophosphamide*, *ciclosporin*, *alemtuzumab*, *etanercept*, interferon alfa (IFN- α), interferon beta 1a (IFN β -1a), *mycophenolate mofetil*, *methotrexate*, *rituximab*.

• *Azathioprine*

Azathioprine dapat diberikan dengan dosis 2–3 mg/kg BB/hari sebagai dosis tunggal. Dosis awal sebesar 50 mg/hari dapat diberikan pada minggu pertama. Jika dapat ditoleransi, dosis dapat dinaikkan sebesar 50 mg setiap beberapa hari. Studi menunjukkan tidak adanya manfaat signifikan, kemungkinan karena durasi yang terlalu pendek.⁴

• *Mycophenolate mofetil*

Mycophenolate mofetil merupakan inhibitor *inosine monophosphate dehydrogenase* yang reversibel sehingga menghambat proliferasi dan fungsi dari limfosit sel T dan B. Dosis yang digunakan adalah 2.000 mg.⁴

• *Methotrexate*

Methotrexate diberikan dengan dosis 15 mg/hari selama 24 minggu. Studi menunjukkan tidak terdapat manfaat yang signifikan, kemungkinan karena dosisnya yang terlalu kecil.⁴

• Interferon

Interferon beta-1a dapat diberikan secara intramuskular (IM) dengan dosis 30 mcg per minggu selama 6 bulan. Studi prospektif, *multicenter*, *open-label* terhadap 20 pasien menunjukkan perbaikan signifikan berdasarkan *neurological disability score*.⁴

– Tata laksana suportif/nonfarmakologi:⁴

- Fisioterapi
- Terapi okupasi
- Psikoterapi
- Pemakaian ortosis
- Perawatan kaki (*footcare*)
- Tata laksana nyeri neuropati

Evaluasi hasil terapi pada CIDP biasanya dilakukan dengan menggunakan skor klinis, di antaranya:⁴

- *Overall neuropathy limitations scale* (ONLS)

Perbaikan klinis CIDP dapat dikatakan terjadi apabila skor ONLS menunjukkan perbaikan minimum 1 poin.

- *Inflammatory neuropathy cause and treatment* (INCAT)

Perbaikan klinis CIDP dapat dikatakan terjadi apabila skor INCAT mengalami perbaikan minimum 1 poin.

- *Rasch-built overall disability scale* (R-ODS)

Prognosis CIDP

Prognosis jangka panjang CIDP umumnya baik, namun 39% pasien masih memerlukan imunoterapi pemeliharaan dan 13% di antaranya mengalami disabilitas berat. Onset penyakit, distribusi gejala, dan karakteristik elektrofisiologis dapat menjadi prediktor prognosis penyakit. Perbaikan klinis dapat dinilai menggunakan skala ONLS dan INCAT *disability scale*.⁴

Kesimpulan

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) merupakan penyakit neuropati autoimun kronis yang menyebabkan inflamasi, ditandai dengan adanya kelemahan motorik pada kaki dan tangan di daerah proksimal maupun distal, gangguan sensorik, *gait ataxia*, serta hilangnya refleks fisiologis. Panduan tata laksana CIDP di Indonesia merekomendasikan pemberian kortikosteroid, imunoglobulin, atau tindakan plasmaferesis sebagai terapi lini pertama untuk CIDP, namun, studi menunjukkan bahwa pemberian terapi imunoglobulin memiliki *compliance* yang lebih baik dibandingkan dengan *methylprednisolone* terkait efikasi dan efek samping dari kortikosteroid. Selain itu, terapi imunoglobulin juga lebih mudah didapatkan di rumah sakit dan lebih mudah cara pemberiannya dibandingkan dengan plasmaferesis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Istarini A, Indra S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *JMJ* 2021;9(3):270-5.
2. Tobing NHML, Wijaya AY, Aritonang C, Hendro Y. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. *Jurnal Kedokteran* 2021;IX(1):1257-64.
3. Muley S, Beydoun SR. Impact of the updated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy guideline on everyday clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:1-4. doi: 10.1177/17562864231190549. eCollection 2023.
4. Hakim M, Gunadharma S, Basuki M, (editors), PERDOSSI. Pedoman Tata laksana GBS CIDP MG Imunoterapi. 1st ed. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2018.
5. Brun S, Seze J, Muller S. CIDP: current treatments and identification of targets for future specific therapeutic intervention. *Immuno* 2022;2:118-31. doi: 10.3390/immuno2010009.
6. Chen Y, Tang X. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in association with concomitant diseases: identification and management. *Front Immunol* 2022;13:890142. doi: 10.3389/fimmu.2022.890142.
7. van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, *et al*. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision. *European Journal of Neurology* 2010;17:356-63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.

8. Lehman HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:981-7. doi: 10.1136/jnnp-2019-320314.
9. Suanprasert N, Hanchaiphiboolkul S. Clinical characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetes patients. *Neurology Asia* 2017;22(3):227-34.
10. van den Bergh PYK, van Doorn P, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, *et al.* European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force—Second revision. *Eur J Neurol* 2021;28:3556-83. doi: 10.1111/ene.14959.
11. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(6):359-73. doi: 10.1177/1756285612457215.
12. Zaki HA, Iftikar H, Najam M, Masood M, Al-Marri NDR, Elgassim MAM, *et al.* Plasma exchange (PE) versus intravenous immunoglobulin (IVIG) for the treatment of Guillain-Barré syndrome (GBS) in patients with severe symptoms: a systematic review and meta-analysis. *eNeurologicalSci* 2023;31:100468. doi: 10.1016/j.ensci.2023.100468.
13. Hizentra. Package insert. PT Ferron Par Pharmaceuticals. 2019.
14. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, *et al.* Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:493-502. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70093-5.
15. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung H, Lewis RA, Sobue G, *et al.* Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 1-12. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION

ISSN 1979-391X



9 771979 391086