

Potensi Nanopartikel sebagai Pengobatan Tuberkulosis Paru

Claudia Joy Hotmaulina Hutaeruk¹, Anggraeni Janar Wulan²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Nanoteknologi adalah ilmu dan rekayasa dalam penciptaan material, struktur fungsional, maupun piranti dalam skala nanometer. Nanopartikel memiliki banyak kegunaan antara lain sebagai detektor, katalis, zat pelapis permukaan, dan antibakteri. Pengobatan tuberkulosis mengalami perkembangan secara modernisasi dengan menggunakan nanopartikel sebagai pembawa dari obat anti tuberkulosis yaitu nanopartikel inhalasi dan nebulisasi. Nanopartikel inhalasi akan membentuk agregasi dan menetap di regio bronkiolar dan ketika sudah di paru-paru, nanopartikel bekerja pada makrofag alveolus. Nanopartikel bekerja secara intraseluler sehingga dapat memusnahkan *M. tuberculosis* dengan lebih efektif karena konsentrasi obat yang lebih tinggi di plasma dan jaringan. Namun, diameter nanopartikel inhalasi yang terlalu kecil dapat menyebabkan deposisi dalam konsentrasi suboptimal sehingga memungkinkan terjadinya toksisitas selular. Nanopartikel nebulisasi bekerja dengan membentuk agregasi diparu-paru dengan bekerja intraseluler mengeradikasi *M. tuberculosis* tetapi gambaran pengujian in vivo menunjukkan bahwa nanopartikel dengan nebulisasi sukar untuk dibersihkan di paru-paru, sehingga mempengaruhi hasil waktu retensi karena stabilitas formulasi lepas lambat dalam larutan. Disamping itu, nanopartikel nebulisasi memiliki waktu penghantaran obat yang lama dan efisiensi penghantaran yang rendah. Nanopartikel inhalasi dan nebulisasi merupakan beberapa nanopartikel yang sedang diujikan terhadap mencit dan memiliki efektivitas yang tinggi karena bioavailabilitas nanopartikel yang lebih tinggi dapat mempertahankan konsentrasi terapeutik untuk waktu yang lebih lama dan mencapai komponen intraseluler, sehingga mengurangi beban, frekuensi, dan durasi dalam mengkonsumsi obat anti tuberkulosis tetapi untuk nanopartikel nebulisasi perlu diteliti lebih lanjut dikarenakan ada beberapa efek samping yang dapat merugikan. Diharapkan nanopartikel dapat menjadi pengobatan mutakhir dalam penatalaksanaan tuberkulosis di Indonesia dan dunia.

Kata kunci: inhalasi, nanopartikel, nebulisasi, tuberkulosis

Nanoparticle as A Treatment Pulmonary Tuberculosis

Abstract

Nanotechnology is the science and engineering in the creation of materials, functional structures, as well as devices in nanometer scale. Nanoparticles have many uses such as a detector, catalysts, surface coating agents, and antibacterial. Treatment of tuberculosis has developed in modernization by using nanoparticles as carriers of anti-tuberculosis drugs, namely nanoparticle inhalation and nebulized. Inhaled nanoparticles will form aggregation and settling in the region bronkiolar and when in the lungs, nanoparticles work on alveolar macrophages. Nanoparticles work intracellularly to eradicate *M. tuberculosis* more effectively because nanoparticles have high drug concentrations in plasma and tissues. However, inhalation of nanoparticles diameter is too small can cause deposition in suboptimal concentrations enabling the cellular toxicity. Nanoparticles nebulized works by forming aggregation in lungs to work eradicating intracellular *M. tuberculosis* but the result of in vivo testing showed that nanoparticles with nebulized difficult to clean in the lungs, thus affecting the results of the retention time for the slow-release formulation stability in solution. In addition, the nanoparticles nebulized drugs have a low of long time and transfer efficiency. Nanoparticles inhalation and nebulized are some nanoparticles are being tested on mice and have a high effectiveness due to higher bioavailability of nanoparticles can maintain therapeutic concentrations for a longer time and reaches a component intracellularly, thereby reducing the load, frequency, and duration in taking anti-tuberculosis but for nebulized nanoparticles need further study because there are some side effects that can be harmful. Nanoparticles can be expected to be advanced treatment in the management of tuberculosis in Indonesia and in the world.

Keywords: inhalation, nanoparticle, nebulizer, tuberculosis.

Korespondensi: Claudia Joy, alamat Jl. Way Kanan No 14 Pahoman Bandar Lampung, HP 081366298126, e-mail claudiahutaeruk@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksius yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* sistemis sehingga dapat mengenai semua organ tubuh dengan lokasi terbanyak di paru paru yang biasanya merupakan lokasi infeksi primer. Tuberkulosis dapat juga ditularkan ke bagian tubuh lainnya, terutama

meningen, ginjal, tulang, dan nodus limfe.¹ Pada tahun 2014, diperkirakan 9.6 juta orang menderita TB dengan 5.4 juta laki-laki, 3.2 juta perempuan dan 1.0 juta anak-anak serta 1.5 juta meninggal dengan 95% kasus terdapat di negara-negara berkembang.²

Tuberkulosis memberikan dampak sangat besar bagi dunia sehingga Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) menetapkan TB sebagai salah satu penyakit yang harus ditanggulangi bersama malaria dan HIV/AIDS dalam *Millenium Development Goals* (MDGs) 2015.³

World Health Organization (WHO) menyusun strategi untuk menanggulangi TB yang salah satunya mencakup DOTS (*Directly Observed Therapy, Short-Course*), yang terdiri dari lima komponen, yaitu (1) komitmen politik dengan pembiayaan yang ditingkatkan dan berkelanjutan, (2) penemuan kasus melalui pemeriksaan bakteriologi yang kualitasnya terjamin, (3) pengobatan terstandarisasi dengan pengawasan dan dukungan terhadap pasien, (4) sistem penyediaan dan pengelolaan obat anti-tuberkulosis (OAT) yang efektif, dan (5) pemantauan dan evaluasi.⁴

Pengendalian TB di Indonesia sudah berlangsung sebelum kemerdekaan secara terbatas melalui 20 balai pengobatan dan 15 sanatorium di Pulau Jawa. Indonesia telah mengalami kemajuan dalam pengendalian TB tetapi menurut Pedoman Nasional Pengendalian Tuberculosis pada tahun 2012 diperkirakan ada 130.000 kasus TB yang belum dilaporkan. Pengendalian TB membutuhkan informasi, pengawasan, dan dukungan bagi pasien dari seorang pekerja kesehatan atau relawan yang terlatih. Tanpa adanya pengawasan dan dukungan, kepatuhan pasien terhadap pengobatan dapat menjadi penyulit dan penyakit ini dapat tersebar lebih luas. Kasus TB dapat disembuhkan jika obat-obatan tersedia dan digunakan dengan tepat.² Obat anti-tuberkulosis biasanya diberikan secara oral, namun cara pemberian obat seperti ini seringkali menyebabkan kepatuhan yang kurang karena dosis yang tinggi, sering, dan berkelanjutan contohnya TB paru aktif membutuhkan program pemberian obat rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol selama 6 bulan, terdiri dari 2 bulan fase intensif dan 4 bulan fase lanjutan.⁵

Pemberian obat secara konvensional diketahui memiliki efektivitas yang terbatas karena hanya sebagian kecil substansi OAT yang dapat mencapai alveolus sebagai target utama OAT, bioavailabilitas yang rendah, dan berbagai efek samping yang timbul. Akibatnya, kasus-kasus resistensi terhadap OAT (MDR-TB = *multi-drug resistance tuberculosis*) bermunculan. Oleh karena itu, diperlukan

suatu cara pemberian obat yang dinilai dapat memberikan efektivitas yang sama dalam mengatasi TB paru dengan jumlah dosis dan frekuensi yang lebih sedikit sehingga dapat memberikan kenyamanan lebih kepada penderita TB paru untuk menjalani pengobatan. Saat ini, telah diajukan cara pemberian obat dengan terapi nanopartikel yang langsung bekerja pada saluran pernapasan sehingga diharapkan dapat menangani TB paru dengan lebih efektif.⁶

Isi

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang sebagian besar (80%) menyerang paru-paru. *Mycobacterium tuberculosis* adalah basil aerobik tahan asam yang tumbuh dengan lambat dan sensitif terhadap panas dan sinar ultra violet, dengan ukuran panjang 1-4 /um dan tebal 0,3 – 0,6/um. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul.⁷

Sumber penularan adalah pasien TB paru dengan BTA positif. Bila penderita batuk, bersin, atau berbicara saat berhadapan dengan orang lain, basil tuberkulosis tersembur dan terhisap ke dalam paru orang sehat, serta dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah pembuluh limfe atau langsung ke organ terdekat. Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak. Masa inkubasinya 3-6 bulan. Tiga kuman yang masuk ke dalam alveolar akan dihadapi oleh neutrofil, kemudian makrofag. Sebagian bakteri ini akan mati dan dibawa keluar oleh makrofag dari percabangan trakeobronkial, namun bakteri dapat menetap dan berkembang di sitoplasma makrofag. Dari makrofag mengandung basil TB ini akan masuk ke organ lainnya, dan pada paru dapat menjadi sarang (fokus) Ghon.⁸

Infeksi TB dapat bersifat laten atau berkembang menjadi penyakit TB tergantung status imun yang dimiliki. Infeksi laten dimulai ketika *M. tuberculosis* ditelan oleh makrofag dan dipresentasikan ke sel-sel darah putih. Hal ini akan memicu respon imun di mana sel-sel darah putih akan membunuh *M. tuberculosis* sehingga terbentuk granuloma.

Dalam beberapa minggu setelah infeksi, sistem imun biasanya dapat menghentikan

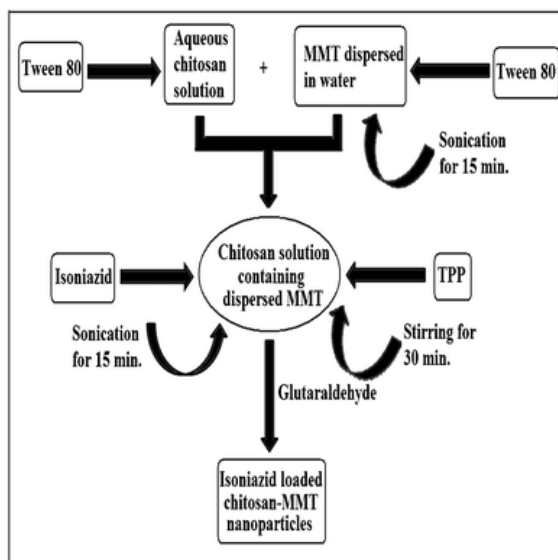
multiplikasi bakteri dan mencegah progresi lebih lanjut. Namun, pada sebagian orang, *M. tuberculosis* dapat mengalahkan sistem imun dan memperbanyak diri sehingga infeksi laten berkembang menjadi penyakit TB.⁸

Mycobacterium tuberculosis merupakan prokariotik dengan benteng pertahanan yang kuat berupa dinding sel yang terdiri dari empat lapisan, yaitu *phospholipid bilayer*, peptidoglikan, arabinogalaktin, dan asam mikolat (*mycolic acids*). Lapisan mikolat inilah yang membuat *M. tuberculosis* impermeabel dan kedap air, resisten terhadap banyak antibiotik, tahan terhadap senyawa asam dan alkali, dan mencegah fusi fagolisosomal selular, sehingga menghindari terjadinya lisis. Hal ini menjadikan TB salah satu penyakit yang sulit ditangani. Gejala TB pada dewasa umumnya penderita mengalami batuk dan berdahak terus-menerus selama tiga minggu atau lebih, batuk darah atau pernah batuk darah. Adapun gejala-gejala lain dari TB pada orang dewasa adalah sesak nafas dan nyeri dada, badan lemah, nafsu makan dan berat badan menurun, rasa kurang enak badan (*malaise*), berkeringat malam, walaupun tanpa kegiatan, demam meriang lebih dari sebulan.⁹

Pada anak-anak gejala TB terbagi dua, yakni gejala umum dan gejala khusus. Gejala umum, meliputi : Berat badan turun selama 3 bulan berturut-turut tanpa sebab yang jelas dan tidak naik dalam 1 bulan meskipun sudah dengan penanganan gizi yang baik. Demam lama atau berulang tanpa sebab yang jelas (bukan tifus, malaria atau infeksi saluran nafas akut) dapat disertai dengan keringat malam. Pembesaran kelenjar limfe superfisial yang tidak sakit, paling sering di daerah leher, ketiak dan lipatan paha. Gejala dari saluran nafas, misalnya batuk lebih dari 30 hari (setelah disingkirkan sebab lain dari batuk), tanda cairan di dada dan nyeri dada. Pada anak-anak gejala TB terbagi 2, yakni gejala umum dan gejala khusus. Gejala umum, meliputi : Berat badan turun selama 3 bulan berturut-turut tanpa sebab yang jelas dan tidak naik dalam 1 bulan meskipun sudah dengan penanganan gizi yang baik. Demam lama atau berulang tanpa sebab yang jelas (bukan tifus, malaria atau infeksi saluran nafas akut) dapat disertai dengan keringat malam. Pembesaran kelenjar limfe superfisial yang tidak sakit, paling sering di daerah leher, ketiak dan lipatan paha. Gejala dari saluran nafas, misalnya batuk lebih dari 30

hari (setelah disingkirkan sebab lain dari batuk), tanda cairan di dada dan nyeri dada.¹⁰

Pengobatan lini pertama yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol serta pengobatan lini kedua yaitu kanamisin, dan lain-lain. Metode yang sedang dikembangkan untuk mengendalikan TB paru adalah metode nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel koloid yang berukuran kurang dari satu mikron. Nanopartikel memiliki kegunaan antara lain sebagai detektor, katalis, zat pelapis permukaan, dan antibakteri. Nanopartikel dapat berupa nanosfer, yaitu obat yang tertanam dalam suatu matriks polimer, atau nanokapsul, yaitu obat yang dimasukkan ke dalam inti hidrofilik atau hidrofobik yang dikelilingi kapsul.¹¹



Gambar 1. Nanopartikel dari Isoniazid¹²

Nanopartikel dapat diberikan secara subkutan, oral, intravena, dan terutama inhalasi.¹² Terapi inhalasi nanopartikel untuk TB paru dapat menggunakan *dry powder inhaler* (DPI), *nebulizer*, atau insuflator. Hal ini memanfaatkan mekanisme deposisi partikel dengan berbagai ukuran pada saluran pernapasan yang mencakup impaksi, sedimentasi, dan difusi gerak Brown. Untuk sistem nanopartikulat, sedimentasi merupakan mekanisme deposisi yang paling umum.¹³

Nanopartikel akan membentuk agregasi dan menetap di regio bronkiolar untuk waktu yang lebih lama. Setelah sampai di paru-paru, nanopartikel bekerja pada makrofag alveolus. Nanopartikel bekerja secara intraselular sehingga dapat memusnahkan *M. tuberculosis* dengan lebih efektif. Berbagai *nanocarrier*

telah dikembangkan, seperti liposom, polimer, *solid lipid nanoparticles* (SLNs), dendrimer, dan nanopartikel magnetik. Penelitian menunjukkan 46 dosis OAT oral dapat dikurangi menjadi tiga dosis bila menggunakan nanopartikel PLG-lektin.¹⁴

Nanopartikel inhalasi telah diuji terhadap hewan coba dan memiliki efek yang lebih dibandingkan dengan pemberian oral dikarenakan nanopartikel inhalasi memiliki konsentrasi plasma puncak yang lebih tinggi, waktu paruh yang lebih lama, dan bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada oral. Kemudian, aktivitas antibakteria nanopartikel inhalasi sama dengan oral dan tidak ada efek hepatotoksitas yang terdeteksi setelah pemberian inhalasi. Disamping itu, belum adanya penelitian lebih lanjut mengenai nanopartikel inhalasi untuk mengeradikasi komplikasi dari penyakit tuberkulosis yang menginfeksi organ lain ataupun paru-paru yang sudah mengalami fokus ghon.¹⁵

Selain kemajuan yang diperoleh dengan menggunakan nanopartikel inhalasi, peneliti juga sedang mempertimbangkan nanopartikel nebulisasi yang terdiri dari penyemprotan formulasi cair tetapi memiliki beberapa kerugian untuk implementasi praktis dalam kasus TB seperti waktu penghantaran obat yang lama, efisiensi penghantaran yang rendah, stabilitas formulasi lepas lambat dalam larutan dan akses ke air bersih.¹⁶

Di sisi lain, nanopartikel sukar kering di paru-paru karena mayoritas dosis dihembuskan. Oleh karena itu menyimpan dan memberikan nanopartikel untuk paru-paru dengan bentuk partikulat dan menggabungkan nanopartikel ke struktur skala mikron. Jenis sistem adalah pertama dengan partikel *non degradable* seperti rifampisin disiapkan untuk dimuat didalam nanopartikel PLGA dan diaglomerasikan ke manitol (MAN) mikrosfer oleh empat cairan mulut pipa semprot kering dalam satu langkah. Gambaran pengujian in vivo menunjukkan bahwa PLGA nanopartikel sulit untuk dibersihkan di paru-paru, sehingga mempengaruhi hasil waktu retensi. Demikian pula, rifampisin yang diformulasikan dalam bubuk kering berpori nanopartikel-agregasi partikel (PNAP). Sehingga masih perlu penelitian lebih lanjut akan nanopartikel dengan menggunakan OAT sebagai pengobatan tuberkulosis seperti pada tabel 1

sudah diteliti beberapa penggunaan nanopartikel dengan obat anti tuberkulosis.¹⁶

Tabel 1. Nanopartikel dengan obat anti TB.¹³

Obat	Formulasi	Metode
Rifampicin	PLGA – Manitol mikrosfer	Spray drying
Isoniazid	Alginate	Cation-induced controlled gelification
Isoniazid	PLGA	Solvent Evaporation
Pyrazinamide	Alginate	Cation-induced controlled gelification
Pyrazinamide	PLGA	Solvent Evaporation
Capreomycin	Oleate, Linolenate	Spray-drying into a nanopowder

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan yang penting di seluruh dunia. Kepatuhan pasien yang rendah terhadap pengobatan karena efek samping dan durasi pengobatan yang lama dapat menyebabkan munculnya bakteri yang resistan terhadap obat. Oleh karena itu pendekatan partikel, di mana obat dapat disampaikan dicampur dengan eksipien dalam mikropartikel yang juga mengandung obat nanopartikel, mungkin pendekatan yang paling menjanjikan. Bahkan, pelepasan obat dapat dengan baik di dalam lapisan cairan paru-paru untuk mendukung paparan sistemik dan lokal sebagai nanopartikel untuk masuk kedalam makrofag yang terinfeksi.¹⁷

Dengan demikian, penemuan ini diharapkan dapat menjadi pengobatan terbaru pada TB paru, sehingga membantu mengurangi terjadinya kasus MDR-TB karena bioavailabilitas nanopartikel yang lebih tinggi dapat mempertahankan konsentrasi terapeutik untuk waktu yang lebih lama dan mencapai komponen intraselular, sehingga mengurangi beban, frekuensi, dan durasi dalam mengkonsumsi obat anti tuberkulosis.¹⁷

Ringkasan

Nanopartikel adalah partikel koloid yang berukuran kurang dari satu micron dan

diketahui memiliki bioavailabilitas tinggi dapat mempertahankan konsentrasi terapeutik untuk waktu yang lebih lama dan mencapai komponen intraselular. Nanopartikel dapat berupa nanosfer, yaitu obat yang tertanam dalam suatu matriks polimer, atau nanokapsul, yaitu obat yang dimasukkan ke dalam inti hidrofilik atau hidrofobik yang dikelilingi kapsul. Perkembangan teknologi memungkinkan penggunaan nanopartikel secara inhalasi. Nanopartikel inhalasi dan nebulisasi akan membentuk agregasi dan menetap di regio bronkiolar dan bekerja pada makrofag alveolus. Nanopartikel bekerja secara intraselular sehingga dapat memusnahkan *M. tuberculosis* dengan lebih efektif. Berbagai *nanocarrier* telah dikembangkan, seperti liposom, polimer, *solid lipid nanoparticles* (SLNs), dendrimer, dan nanopartikel magnetik. Disamping itu, masih terdapat kendala dalam nanopartikel nebulisasi karena sukar untuk dibersihkan di paru-paru, sehingga mempengaruhi hasil waktu retensi karena stabilitas formulasi lepas lambat dalam larutan. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai nanopartikel sebagai pengobatan tuberkulosis.

Simpulan

Nanopartikel inhalasi telah diuji terhadap hewan coba dan memiliki efek yang lebih dibandingkan dengan pemberian oral karena tidak melewati metabolisme hati, memiliki bioavailabilitas yang tinggi di plasma dan jaringan, memiliki efek terapeutik walaupun dengan dosis yang rendah sehingga mengurangi terjadi toksisitas sistemik, sistem pengangkutan dan stabilitas obat yang baik dan dapat bekerja dihidrofobik dan hidrofilik. Nanopartikel inhalasi dan nebulisasi bekerja dengan cara membentuk agregasi yang menetap di regio bronkiolar dan bekerja pada makrofag alveolus. Nanopartikel bekerja secara intraselular sehingga dapat memusnahkan *M. Tuberculosis* dengan lebih efektif.

Daftar Pustaka

- Putra, Nico R. Hubungan Perilaku dan Kondisi Sanitasi Rumah dengan Kejadian TB Paru di Kota Solok 2011 [skripsi]. Padang: UNAND; 2011.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013 [internet]. Geneva: WHO; 2013 [disitasi 10 November 2016]. Tersedia dari: apps.who.int/iris/bits/tream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
- World Health Organization. The five elements of DOTS [Internet]. Geneva: WHO; 2004 [disitasi tanggal 9 November 2016]. Tersedia dari: www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/
- United Nations. Millennium Development Goals and Beyond 2015: Goal 6; 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. morbidity and mortality weekly report. CDC [internet]. 2003 [disitasi tanggal 10 November 2016]; 52(RR-11):1-88. Tersedia dari: www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5211.pdf
- Smith JP. Nanoparticle delivery of anti-tuberculosis chemotherapy as a potential mediator against drug-resistant tuberculosis. Yale J Biol and Med. 2011; 84(4):361-369.
- Talaro, Chess. Foundations in Microbiology. Eight Edition. New York: McGraw Hill Companies; 2012
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2 Edisi 5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
- Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery system. Pharmacological Rep. 2012; 64(5):1020-37.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Depkes RI. Pharmaceutical Care untuk Penyakit Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2005.
- Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, Heifets L. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(12):1487-90.
- Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery system. Pharmacological Rep. 2012; 64(5): 1020-37.
- Paranjpe M, Müller-Goymann CC. Nanoparticle-mediated pulmonary drug delivery: a review. J Molecular Sciences. 2014; 15(4):5852-73.
- Pandey R, Khuller GK. Antitubercular inhaled therapy: opportunities, progress,

- and challenges. J Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 55(4):430-35.
15. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. J Tuberculosis. 2003; 83(1-3):91-7.
 16. Sung J. C., Padilla D. J., Garcia-Contreras L., VerBerkmoes J. L., Durbin D., Peloquin C. A., et al. Formulation and Pharmacokinetics of self-assembled rifampicin nanoparticle systems for pulmonary delivery. J Pharm Res. 2009; 26(8):1847-55.
 17. Tsapis N, Bennett D, O'Driscoll K, Shea K, Lipp MM, Fu K, et al. Direct lung delivery of para-aminosalicylic acid by aerosol particles. J Tuberculosis (Edinb). 2003; 83(6):379-85.