



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Potensi *Thioridazine* Terenkapsulasi Nanopartikel *Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid (PLGA)* sebagai Inovasi Terapi Baru dalam Tatalaksana TB Resisten Obat

Steven Johannes Adrian, Tommy

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi dengan tingkat kematian tertinggi kedua secara global. Sebanyak 1,4 juta kematian terjadi pada tahun 2015. TB-*Multi Drugs Resistance* (TB-MDR) menyebabkan 200.000 kematian. Prevalensi TB resisten obat yang tinggi membutuhkan tatalaksana baru yang efektif dan efisien. Penggunaan *thioridazine* pada penderita TB resisten obat memberikan perbaikan dan dapat ditoleransi dengan baik. *Thioridazine* menghambat ekspresi berlebihan pompa *efflux* pada sel, sehingga obat-obatan TB yang sebelumnya telah resisten dapat bekerja kembali. Teknologi nanopartikel dapat digunakan untuk membawa obat sehingga lebih efektif dan efisien. *Poly (lactic-co-glycolic) acid* (PLGA) adalah salah satu nanopartikel yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Penelitian menggunakan model larva *zebrafish* menunjukkan penggunaan *thioridazine* terenkapsulasi PLGA meningkatkan kemampuan *rifampicin* dalam mengeliminasi bakteri *M.tuberculosis* dan *M.bovis* sebanyak 6,3-7 kali. Penggunaan PLGA juga mengurangi efek samping dari *thioridazine* yang berbahaya seperti kardi toksisitas. *Thioridazine* terenkapsulasi PLGA sebagai tatalaksana terhadap TB resisten obat mampu memberikan perbaikan yang signifikan terhadap subjek penelitian, sehingga dapat dijadikan sebagai terapi potensial dalam kasus TB resisten obat di Indonesia, namun dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang penggunaannya terutama karena masih terbatasnya studi atau penelitian klinis di Indonesia.

Kata kunci: Nanopartikel, *poly (lactic-co-glycolic) acid*, TB resisten obat, *thioridazine*, tuberkulosis

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease with the second highest mortality rate in the world. There were 1,4 million deaths in 2015. Multi-Drug Resistance Tuberculosis (MDR-TB) causes 200.000 deaths. High prevalence of drug resistant-TB needs a novel therapy which is effective and efficient. The use of thioridazine on drug resistant TB reduce morbidity and well tolerated. Thioridazine inhibits the excessive expression of cellular efflux pump, so the resistant TB drugs can function. Nanoparticle technology can be used to as drug carrier. Poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA) is one of the nanoparticle approved by Food and Drug Administration (FDA). Studies used zebrafish larva model showed the use of thioridazine encapsulated by PLGA increased the ability of rifampicin in eliminating M. tuberculosis and M. bovis 6,3-7 times. The use of PLGA also reduced the dangerous side effects of thioridazine such as cardiotoxicity. Thioridazine encapsulated by PLGA as the treatment for drug-resistant can significantly improve the subject, thus it can be used as a potential treatment for drug-resistant TB. More studies about the use of the drug are needed because the studies are limited. **Steven Johannes Adrian, Tommy. Potential Of Thioridazine Encapsulated Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid (PLGA) Nanoparticles as new Therapeutic Innovations In Drug - Resistant TB Management.**

Keywords: Drug-resistant TB, nanoparticle, *poly (lactic-co-glycolic) acid*, thioridazine, tuberculosis

PENDAHULUAN

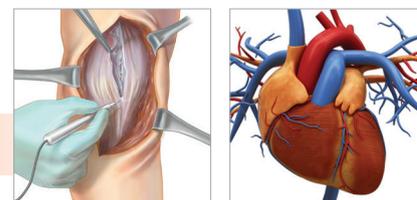
Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan utama sekaligus menjadi penyakit infeksi dengan tingkat kematian tertinggi kedua secara global.^{1,2} Insidens kasus TB mencapai 10,4 juta kasus baru dengan 1,4 juta kematian pada tahun 2015.¹ Dari jumlah

tersebut, 200.000 kematian diperkirakan disebabkan oleh TB-*Multi Drugs Resistance* (TB-MDR) dari total 480.000 insidens kasus TB-MDR di dunia. Selain itu, TB-*Extreme Drugs Resistance* (TB-XDR) mencapai 9% dari total kasus TB-MDR. Penanganan terhadap TB-MDR dan TB-XDR sampai saat ini masih tergolong

sulit dan membutuhkan biaya yang cukup besar dengan tingkat kegagalan dan kematian tinggi.^{1,3-4}

Indonesia termasuk dalam enam besar negara dengan beban TB tertinggi di dunia.¹ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia

Alamat Korespondensi email: stevenjohanes15@gmail.com



melaporkan bahwa angka prevalensi, insidens, dan mortalitas TB di Indonesia pada tahun 2014 mengalami peningkatan jika dibandingkan pada tahun sebelumnya (Tabel 1). Salah satu penyebab peningkatan angka tersebut karena semakin maraknya kasus TB resisten obat di Indonesia.

Tabel. Perbandingan prevalensi, insidens, dan mortalitas kasus TB 2013 – 2014.⁶

Indikator	Tahun	
	2013	2014
Prevalensi	647	272
Insidens	399	183
Mortalitas	41	25

Indonesia bahkan termasuk negara dengan beban tinggi dan prioritas kegiatan untuk TB-MDR/XDR di dunia. Laporan *World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada tahun 2013 kasus TB-MDR di Indonesia mencapai 6.800 kasus. Salah satu penyebab utama resistensi obat TB di Indonesia yang telah diidentifikasi adalah belum memadainya penanganan kasus TB resisten obat.¹⁻³

Prevalensi kasus TB yang tinggi disertai dengan maraknya kasus TB resisten obat, menyebabkan diagnosis dini dan kebutuhan akan tatalaksana baru yang efektif dan efisien untuk menangani kasus TB resisten obat menjadi sangat penting. Hal tersebut diperlukan untuk mengurangi transmisi bakteri TB sekaligus bertujuan untuk memberikan hasil yang lebih baik terutama pada kasus TB-MDR/XDR.⁷

Studi Udwadia, *et al*, (2011) dan Abbate, *et al*, (2011) menunjukkan bahwa penggunaan *thioridazine* pada penderita TB MDR/XDR secara signifikan mampu memberikan

perbaikan, dan dapat ditoleransi dengan baik, serta memiliki efek samping yang minimal bagi penderita TB. Hal ini tidak terlepas dari kemampuan obat tersebut dalam menghambat ekspresi berlebihan pompa *efflux* pada sel, sehingga obat-obatan TB yang sebelumnya resisten dapat kembali bekerja sesuai dengan fungsinya.⁸ Studi Nasiruddin, *et al*, (2017) menunjukkan bahwa adanya teknologi nanopartikel menyebabkan pemberian kemoterapi menjadi lebih efektif dan efisien, mampu mengurangi durasi dan frekuensi terapi, sekaligus meningkatkan ketersediaan kemoterapi yang digunakan.⁹ Studi Vibe, *et al*, (2015) menunjukkan pendekatan *thioridazine* terenkapsulasi nanopartikel *Poly (lactic-co-glycolic acid)* (PLGA) membantu penderita TB dalam mengurangi ketergantungan terhadap obat-obatan dan sekaligus mengurangi durasi terapi yang lama, yang keduanya seringkali merupakan cikal bakal resistensi obat pada penderita TB.¹⁰

PEMBAHASAN

Perkembangan TB Resistensi Obat di Indonesia

TB resisten obat merupakan kondisi kuman *M. Tuberculosis* yang sudah tidak dapat ditangani lagi dengan obat anti-tuberkulosis (OAT). Laporan WHO pada tahun 2013 memperkirakan terdapat sekitar 6800 kasus baru TB resisten obat di Indonesia setiap tahunnya, dengan 2% dari kasus TB baru dan 12% dari kasus TB pengobatan ulang merupakan TB MDR. Diagnosis TB resisten obat didasarkan dari kriteria terduga TB resisten obat dan ditegakkan dengan pemeriksaan uji kepekaan *M. Tuberculosis* baik dengan tes cepat maupun metode konvensional. Berdasarkan pedoman TB Indonesia 2014,

strategi pengobatan TB resisten obat mengacu kepada strategi *Directly Observed Treatments* (DOTS) yang mengandung OAT lini kedua dan lini pertama dan/atau dapat disesuaikan bila terjadi perubahan hasil *M. Tuberculosis*. Lama pengobatan seluruhnya minimal 18 bulan setelah terjadi konversi biakan.²⁻³

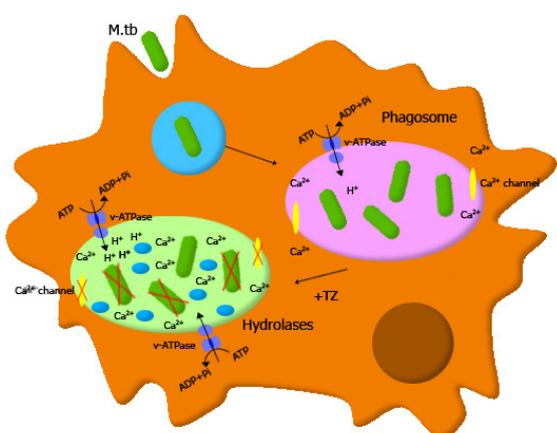
Mekanisme Terjadinya TB Resistensi Obat

Terdapat dua jenis resistensi pada bakteri *M. Tuberculosis*, yakni resistensi genetik dan fenotip. Resistensi secara genetik disebabkan mutasi pada kromosom gen, sedangkan resistensi secara fenotip disebabkan perubahan epigenetik pada ekspresi gen dan modifikasi protein yang menyebabkan toleransi pada obat-obatan. Obat anti-tuberkulosis (OAT) saat ini dapat menginduksi ekspresi berlebihan pompa *efflux* pada sel yang mengakibatkan penurunan konsentrasi, sehingga menurunkan kemampuan terapeutik obat tersebut. Hal ini dapat terjadi terutama jika OAT tidak digunakan secara teratur, sehingga mengakibatkan terjadinya resistensi baik secara genetik maupun fenotip. Selain itu, dapat disebabkan oleh mutasi gen bakteri *M. Tuberculosis* yang membuatnya menjadi resisten terhadap OAT.¹¹

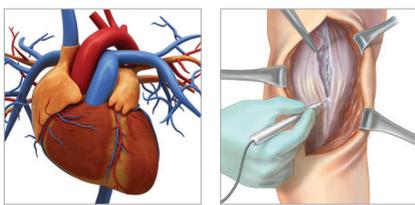
Mekanisme Kerja Thioridazine terhadap M. Tuberculosis

Mekanisme kerja *thioridazine* terhadap bakteri *M. Tuberculosis* didapatkan dari konsentrasi tinggi farmaka tersebut dalam fagolisosom yang mencapai konsentrasi minimum untuk dapat mengeliminasi bakteri. Hal ini didasarkan dari kemampuan *thioridazine* berikatan dengan *M. Tuberculosis* pada reseptor yang terdapat pada membran plasma makrofag. Kemudian, diikuti dengan invaginasi ikatan tersebut membentuk fagosom yang tersebar dalam sitoplasma makrofag dan selanjutnya bergabung dengan lisosom membentuk unit fagolisosom. Adanya fagolisosom akan menyebabkan terjadinya retensi dari ion melalui aktivasi *dormant hydrolases*. Retensi ion akan menyebabkan asidifikasi pada fagolisosom.

Thioridazine diperkirakan dapat menghambat pompa *efflux* bakteri dan sel normal tubuh manusia, sehingga secara tidak langsung akan menyebabkan asidifikasi dan aktivasi enzim hidrolitik yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian bakteri *M. Tuberculosis*.



Gambar 1. Model skematik mekanisme kerja *thioridazine* terhadap *M. Tuberculosis*.⁸



Efektivitas dan Efisiensi Thioridazine sebagai Terapi Tunggal atau Kombinasi pada Kasus TB Resisten Obat

Studi Udwadia, *et al*, menunjukkan bahwa pemberian thioridazine dosis penuh pada 4 penderita TB XDR dapat ditoleransi dengan baik terhadap para penderita TB dengan perbaikan gejala klinis (penambahan berat badan, perbaikan gejala demam, lemas, dan sesak) pada 3 dari 4 penderita TB resisten obat. Selain itu, dari studi yang telah dilakukan juga menunjukkan tidak terdapat efek samping dalam penelitian tersebut. Studi lain oleh Abbate, *et al*, dengan mengkombinasikan thioridazine dengan linezolid dan moxifloxacin memberikan hasil yang cukup signifikan dengan 11 penderita TB XDR sembuh dari total 15 penderita, dengan 4 sisanya memiliki perkembangan yang baik. Beberapa studi/ penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian thioridazine terhadap penderita TB resisten obat memberikan perbaikan gejala klinis yang signifikan dengan efek samping minimal terhadap para penderita TB resisten obat.^{8,10,12-15} Hal tersebut menunjukkan bahwa thioridazine baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dapat secara efektif dan efisien dalam menatalaksana kasus TB resisten obat.

Nanopartikel Berbasis PLGA

Poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA) adalah salah satu polimer yang dapat dibiodegradasi menjadi monomer, asam laktat, dan asam glikolat. Toksisitas PLGA tergolong rendah karena dapat dimetabolisme secara endogen melalui siklus Krebs. PLGA telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) dan European Medicine Agency (EMA). Waktu degradasi bervariasi dari bulan hingga tahun, tergantung dari berat molekul dan rasio kopolimer.

Dari beberapa studi yang dilakukan, nanopartikel PLGA yang membawa antibiotik mampu meningkatkan efektivitas pengobatan infeksi bakteri. Konsentrasi antibiotik pada plasma yang lebih konstan mampu meningkatkan efektivitasnya, sehingga nanopartikel yang mampu melepaskan obat secara terus-menerus akan meningkatkan efektivitas dan efisiensi terapi. Nanopartikel juga dapat meningkatkan kinerja antibiotik intrasel untuk patogen tertentu, misalnya Chlamydia, obat rifampicin dan azythromycin terenkapsulasi PLGA ternyata mampu

meningkatkan efektivitas antibiotik dalam menurunkan patogenesis mikroorganisme tersebut.

Secara umum, PLGA memiliki beberapa keunggulan, seperti perlindungan terhadap degradasi dan peningkatan stabilitas, penetrasi jaringan spesifik, dan pelepasan obat secara konsisten. Keuntungan PLGA dibandingkan polimer lain adalah PLGA disetujui oleh FDA dan EMA, sehingga dapat digunakan lebih lanjut pada penelitian klinis.¹⁷

Penggunaan Nanopartikel dalam Terapi Tuberkulosis

Kesulitan dalam terapi tuberkulosis yang ada saat ini adalah ketika obat tuberkulosis dikonsumsi per oral atau secara intravena, obat akan didistribusikan secara sistemik, sehingga sebagian molekulnya tidak mencapai target organ dan menyebabkan efek samping.⁹

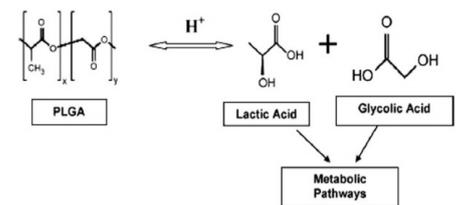
Selama beberapa dekade terakhir, sistem pembawaan obat baru seperti liposom, nanopartikel polimerik dan nanopartikel lipid solid telah dikembangkan. Obat-obatan ini dapat diberikan secara oral, subkutan, intravena, atau inhalasi. Nanopartikel dapat diformulasikan sebagai nanosphere yang membawa obat di dalam matriks polimer atau nanokapsul, sehingga obat berada dalam inti hidrofobik atau hidrofilik yang dikelilingi kapsul. Konsumsi OAT terenkapsulasi PLGA telah banyak diteliti. Konsumsi OAT terenkapsulasi PLGA menunjukkan keunggulan dibandingkan terapi oral yang ada sekarang, seperti peningkatan efektivitas dan efisiensi, penurunan degradasi di usus, dan peningkatan ketersediaan obat tersebut dalam tubuh. Administrasi secara intravena dan inhalasi juga dapat diberikan. Pemberian OAT secara inhalasi memiliki keuntungan karena langsung mencapai tempat infeksi dan melewati first pass metabolisme. Nanopartikel juga dapat difagositosis oleh makrofag alveolar, sehingga secara langsung melepaskan OAT dalam makrofag untuk melawan bakteri tuberkulosis.⁷

Penggunaan Thioridazine yang Dienkapsulasi PLGA sebagai Terapi Tuberkulosis

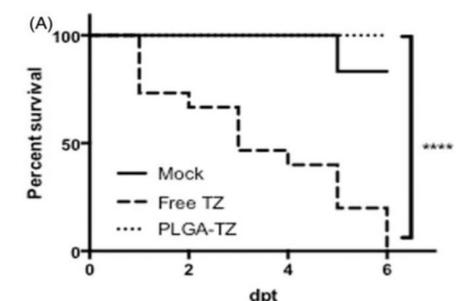
Penambahan thioridazine sebagai regimen anti-tuberkulosis dapat menurunkan lama pengobatan dan frekuensi pemberian obat. Masalah utama dari penggunaan

thioridazine adalah dosis yang dibutuhkan untuk mengeliminasi M. tuberculosis secara in vitro lebih tinggi daripada pengobatan skizofrenia dan di atas batas aman kadar plasma. Dengan model larva zebrafish, dapat ditentukan informasi toksisitas secara kuantitatif karena larva yang transparan menunjukkan penurunan denyut jantung setelah pemberian thioridazine bebas. Efek kardiotoxik ini diturunkan dengan penggunaan thioridazine terenkapsulasi nanopartikel yang menunjukkan tidak didapatkannya penurunan denyut jantung, edema, dan penurunan indikator toksisitas yang lain.

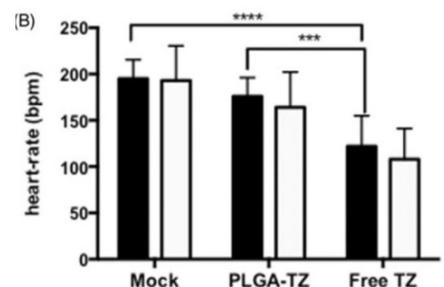
Studi Vibe, *et al*, menunjukkan bahwa pemberian thioridazine bersamaan dengan rifampicin dalam bentuk nanopartikel meningkatkan kemampuan eliminasi bakteri Mycobacterium bovis sebanyak 1,5 sampai 2 kali dan Mycobacterium tuberculosis sebanyak 6,3 sampai dengan 7 kali oleh makrofag.¹⁰



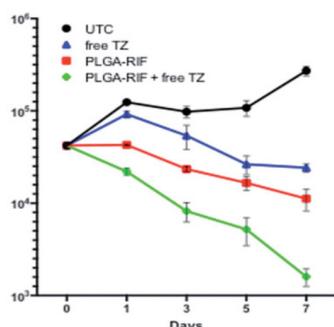
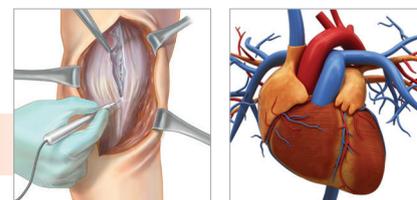
Gambar 2. Struktur PLGA dan Produk Hidrolisis.¹⁷



Gambar 3. Persentase larva Zebrafish yang bertahan hidup dengan pemberian thioridazine.¹⁰



Gambar 4. Penurunan denyut jantung pada larva Zebrafish dengan pemberian thioridazine.¹⁰



Gambar 5. Perbandingan jumlah colony forming

unit (CFU) *M. Tuberculosis* pada makrofag manusia.¹⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pembahasan yang telah ditelaah, penggunaan *thioridazine* terenkapsulasi PLGA sebagai tatalaksana terhadap TB resisten obat memberikan perbaikan yang signifikan terhadap subjek penelitian melalui kerjanya terhadap pompa *efflux* dan aktivitas fagolisosom. Dengan lama dan frekuensi pengobatan yang lebih singkat, toksisitas yang rendah, efek samping yang

minimal, serta efektivitas dan efisiensi yang tinggi menjadikannya sebagai terapi potensial dalam tatalaksana kasus TB resisten obat di Indonesia.

SARAN

Pemanfaatan *thioridazine* terenkapsulasi PLGA untuk penatalaksanaan TB resisten obat perlu penelitian lebih lanjut terkait efikasi dan keamanannya. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis serta jangka waktu yang digunakan dalam terapi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO | Global tuberculosis report 2016 [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 28]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Lisdawati V, Puspadari N, Rif'ati L, Soekarno T, M M, K S, et al. Molecular epidemiology study of *Mycobacterium tuberculosis* and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2015;15:366.
3. Pedoman TB Nasional 2014.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://spiritia.or.id/dokumen/pedoman-tbnasional2014.pdf>
4. WHO | World TB Day, 24 March 2017 [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 28]. Available from: <http://www.who.int/campaigns/tb-day/2017/en/>
5. Riskesdas 2013.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013>
6. Profil Kesehatan Indonesia 2015.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-Indonesia-2015.pdf>
7. Mohan A, Kumar DP, Harikrishna J. Newer anti-TB drugs and drug delivery systems. *Medicine update*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (for The Association of Physicians of India). 2013:388-92.
8. Amaral L, Viveiros M. Thioridazine: A non-antibiotic drug highly effective, in combination with first line anti-tuberculosis drugs, against any form of antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* due to its multi-mechanisms of action. *Antibiotics*. 2017;6(1):3.
9. Nasiruddin M, Neyaz MK, Das S. Nanotechnology-based approach in tuberculosis treatment. *Tuberc Res Treat*. 2017:e4920209.
10. Vibe CB, Fenaroli F, Pires D, Wilson SR, Bogoeva V, Kalluru R, et al. Thioridazine in PLGA nanoparticles reduces toxicity and improves rifampicin therapy against mycobacterial infection in zebrafish. *Nanotoxicology*. 2016;10(6):680-8.
11. Zhang Y, Yew W-W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(11):1276-89.
12. Dutta NK, Pinn ML, Karakousis PC. Reduced emergence of isoniazid resistance with concurrent use of Thioridazine against acute murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4048-53.
13. Abbate E, Vescovo M, Natiello M, Cufre M, Garcia A, Gonzalez Montaner P, et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and Thioridazine. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):473-7.
14. Dutta NK, Pinn ML, Karakousis PC. Sterilizing activity of Thioridazine in combination with the first-line regimen against acute murine tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5567-9.
15. Kishore KK, Ramakanth GSH, Chandrasekhar N, Kishan PV, Chiranjeevi UK, Usharani P. Thioridazine: A potential adjuvant in pharmacotherapy of drug resistant tuberculosis. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017;3(6):928-32.
16. Jawahar N, Reddy G. Nanoparticles: A novel pulmonary drug delivery system for tuberculosis. *J Pharm Sci & Res*. 2012:1901-1906
17. Danhier F, Ansorena E. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *J Control Release*. 2012:505-522