



# Penyakit Autoimun dan Terapi Herbal: Peran Nanoteknologi terhadap Efektivitas Obat Herbal

Jan Sudir Purba

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit autoimun adalah penyakit akibat kesalahan pengenalan sistem imun dalam tubuh, sehingga sel yang sewajarnya dilindungi malah dianggap musuh. Miastenia gravis (MG) merupakan salah satu penyakit autoimun yang mengenai *neuromuscular junction* (NMJ). Obat kortikosteroid seperti prednisolon, obat immunosupresan seperti *azathioprine*, bisa digunakan untuk membantu menekan respons imun tubuh yang berlebihan. *Cholinesterase inhibitor*, seperti *pyridostigmine*, dapat memperbaiki komunikasi antara sel saraf dan otot. Penggunaan jangka panjang obat-obat di atas dapat menimbulkan masalah yang berkaitan dengan efikasi, dosis serta efek samping, dan biaya pengobatan. Pada beberapa penelitian hewan coba, ekstrak herbal *Acalypha indica* Linn (AI) memperlihatkan efek hampir sama dengan *pyridostigmine* pada MG. Untuk meningkatkan efikasinya, ekstrak AI ini perlu diproses melalui pengembangan nanoteknologi. Penggunaan sediaan dalam bentuk nano diharapkan dapat meningkatkan efek terapeutik dan meminimalkan dampak negatif serta pembiayaan.

**Kata kunci:** Herbal, miastenia gravis, nanoteknologi, penyakit autoimun

## ABSTRACTS

Autoimmune disease is an illness in which the immune system produces antibodies that attack normal body tissues. Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction (NMJ). Corticosteroid drugs such as prednisolone, and immunosuppressant drugs such as azathioprine, can be used to help suppress the body's excessive immune response. Cholinesterase inhibitors, such as pyridostigmine, can improve communication between nerve cells and muscles, but long-term use can cause problems related to efficacy, doses, side effects, and medical costs. Studies in experimental animals show the effect of *Acalypha indica* Linn (AI) extract is almost the same as pyridostigmine. In the future, research needs to be done to improve the efficacy of this drug through the development of nanotechnology. **Jan Sudir Purba.** **Autoimmune Disease and Herbal Therapy: The Role of Nanotechnology on the Effectivity of Herbal Drugs**

**Keywords:** autoimmune disease, herbal, miastenia gravis, nanotechnology

## INTRODUKSI

### Penyakit Autoimun

Sistem kekebalan tubuh secara terus-menerus mengamati benda asing yang masuk atau berada dalam tubuh, seperti sel kanker, bakteri, virus, parasit, protein asing, dan zat-zat kimia. Selama fungsi sel imun normal, jika ada benda asing masuk ke dalam tubuh maka leukotrien dan prostaglandin melebarkan pembuluh darah, sehingga komponen kekebalan dapat dengan cepat berpindah ke area yang membutuhkan perlindungan.<sup>1</sup>

Penyakit autoimun adalah penyakit akibat sel-sel imun menyerang jaringan sel dan organ tubuh sendiri yang seharusnya dilindungi. Diperkirakan terdapat sekitar 80 jenis penyakit autoimun yang bisa melibatkan hampir semua bagian tubuh. Gejala umum termasuk demam ringan, mialgia, artralgia, kelelahan,

dan ruam.<sup>2,3</sup>

### Penyebab Penyakit Autoimun

Penyebab penyakit autoimun sangat beragam mulai dari zat merkuri, berbagai logam berat lainnya, bahan kimia, beberapa jenis bakteri, virus, dan jamur. Materi ini dapat mengubah bagian luar sel tubuh. Selain itu faktor genetik juga berperan; sistem atau kompleks leukosit antigen (HLA) di kromosom 6 merupakan kompleks gen yang terlibat dalam penyakit autoimun.<sup>4,5</sup> Pemicu lain bisa dipengaruhi lingkungan atau trauma medis.<sup>6</sup>

Penyakit autoimun dapat bersifat sistemik atau spesifik jaringan tertentu. Secara umum, semua bentuk autoimunitas dianggap akibat gangguan keseimbangan dalam sistem kekebalan tubuh.<sup>7</sup> Penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* (RA), *ankylosing spondylitis*,

dan lupus eritematosus sistemik (SLE), terjadi akibat penghancuran sel-sel sehat oleh sel-sel pertahanan tubuh sendiri.<sup>8</sup>

Proses patologi pada autoimun bisa ditelusuri melalui model hewan percobaan; suntikan asetilkolin yang dimurnikan dalam adjuvan Freund menyebabkan munculnya antibodi yang bereaksi silang dengan reseptor di otot.<sup>9</sup> Penelitian pada hewan coba menunjukkan juga bahwa tirosin-kinase spesifik otot (MuSK) IgG dapat menyebabkan gejala miastenia gravis (MG).<sup>10</sup> Tikus yang mendapat suntikan IgG pasien MG berulang setiap hari memperlihatkan gangguan transmisi AChR neuromuskular pada ujung saraf.<sup>11-13</sup> Reaksi antibodi silang diduga merusak transmisi neuromuskular pada MG.<sup>14</sup> Berbagai terapi untuk mengembalikan keseimbangan ini antara lain blokade stimulus, terapi sel T

**Alamat Korespondensi** email: [jansudir@yahoo.com](mailto:jansudir@yahoo.com)



regulasi, imunoterapi spesifik-antigen, dan manipulasi jalur interleukin-2.<sup>15</sup>

#### BAHAN ALAMI

Produk alami bioaktif telah digunakan selama ribuan tahun untuk terapi berbagai penyakit. Beberapa sumber produk alami adalah minyak *cedar* (*Cedrus sp.*), minyak *cypress* (*Cupressus sempevirens*), minyak *licorice* (*Glycyrrhiza glabra*), mur (*Commiphora sp.*), dan jus opium (*Papaver somniferum*).<sup>16</sup> Hampir separuh produk alami berasal dari mamalia, seperempat dari mikroba, dan sisanya seperempat lagi dari tumbuhan.<sup>17-19</sup> Produk herbal pada zaman Cina kuno, Mesir, Afrika, Amerika, dan India, telah digunakan untuk tujuan pengobatan.

#### Penggunaan Obat Herbal sebagai Terapi Penyakit Autoimun

Obat-obat herbal sejak zaman dahulu telah banyak digunakan di seluruh dunia.<sup>20</sup> Obat-obatan ini juga telah diakui oleh dokter dan pasien karena nilai terapeutiknya baik serta memiliki lebih sedikit efek samping dibandingkan obat-obat modern. Tidak seperti sistem alopatik yang banyak digunakan, obat herbal memiliki ribuan komponen yang semuanya bekerja bersamaan;<sup>21</sup> oleh sebab itu, membutuhkan pendekatan ilmiah untuk meningkatkan nilai terapeutik, mengurangi toksisitas, dan meningkatkan bioavailabilitas.<sup>22,23</sup>

Obat-obat herbal diketahui dapat mengobati peradangan dan membantu menurunkan regulasi respons autoimun; beberapa tumbuhan yang secara tradisional digunakan untuk tujuan ini juga telah diteliti secara ilmiah, termasuk di antaranya: *Hops*, *Artemisia*, *Sarsaparilla*, *Reishi Mushroom*, *Ashwagandha*, *Nettle*, *Rehmannia*, dan *Chinese Skullcap (Scute)*. Jenis herbal lainnya yang mungkin memiliki peran dalam mengurangi peradangan dan respons autoimun termasuk juga *Boswellia serrata*, teh hijau, jahe, kunyit, *white willow*, *tephania*, dan *Chinese Thunder God Vine*.<sup>8</sup> Selama ini, obat herbal diberikan hanya atas dasar empirik, tanpa pengetahuan yang jelas tentang aktivitas komponen bahan aktifnya dan mekanisme dasar farmakologinya.

Pada abad ke-18, Anton von Störck dan William Withering, yang meneliti tumbuhan beracun seperti *aconite* dan *colchicum*, mulai mempelajari *foxglove* untuk pengobatan

edema, dan meletakkan dasar penelitian klinis tanaman obat yang rasional.<sup>23</sup> Fitoterapeutik memerlukan pendekatan ilmiah untuk menentukan komponen dan penggunaannya secara berkelanjutan.<sup>22-24</sup> Analisis kimia pertama kali tersedia pada awal abad ke-19 yang dimulai dengan ekstraksi dan modifikasi bahan herbal.<sup>19,25</sup>

Tujuan penelitian dan analisis fitofarmaka modern adalah memenuhi kebutuhan ilmiah jenis-jenis obat herbal seperti dalam pengobatan modern, dengan demikian diharapkan dapat memberi pengetahuan yang cukup untuk mengembangkan formulasi baru seperti nanopartikel, mikroemulsi, sistem matriks, dispersi padat, liposom dan sebagainya. Sistem nanomiselar,<sup>26</sup> nanotube,<sup>27</sup> dan nanogel koloid telah dikembangkan untuk kurkumin untuk digunakan sendiri serta dalam kombinasi dengan bahan kemoterapi lain seperti *paclitaxel*.<sup>21</sup>

Tulisan ini membahas sebagian kecil peran herbal sebagai terapi zaman modern saat ini.

#### MIASTENIA GRAVIS

Penyakit autoimun yang dibahas dalam tulisan ini adalah Miastenia Gravis (MG). MG adalah penyakit autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) dan untuk sebagian lagi keterlibatan reseptor muskarinik tirosin kinase (MuSK). Sekitar 85% penderita mengalami kelemahan otot umum dan pada 50% pasien lainnya dengan keterlibatan otot-otot okular murni.<sup>28</sup>

Miastenia Gravis adalah penyakit yang relatif jarang meskipun meningkat dari waktu ke waktu dengan perkiraan tingkat prevalensi sekitar 20 per 100.000 dalam populasi AS.<sup>29,30</sup> Peningkatan prevalensi kemungkinan besar disebabkan oleh perbaikan diagnosis dan pengobatan MG, sehingga populasi berumur lebih panjang. Insidens bervariasi dari 1,7 hingga 10,4 per juta, tergantung lokasi penelitian.<sup>31</sup> Di Barcelona, Spanyol, ditemukan sebanyak 21 penderita per juta penduduk.<sup>32</sup>

Terjadinya MG dipengaruhi juga oleh jenis kelamin dan usia; perempuan hampir tiga kali lebih sering menderita MG dibanding laki-laki pada usia dewasa (berusia <40 tahun), sedangkan pada masa pubertas dan setelah usia 40 tahun prevalensinya pada perempuan dan laki-laki hampir sama.<sup>33</sup> Pada usia 50

tahun ke atas kejadiannya lebih tinggi pada laki-laki.<sup>31</sup> MG pada masa kecil jarang di Eropa dan Amerika Utara, merupakan 10-15% kasus MG; tetapi jauh lebih umum di negara-negara Asia seperti Cina, di mana hingga 50% pasien memiliki *onset* penyakit di bawah usia 15 tahun, dengan manifestasi murni okular.<sup>33</sup>

#### Patologi

Miastenia Gravis ditandai oleh kelemahan otot yang berfluktuasi serta memburuk akibat aktivitas otot yang meningkat, membaik dengan istirahat. Pada sekitar dua pertiga penderita biasanya muncul dengan gejala awal kelelahan otot-otot okular, kemudian melibatkan otot bulbar dan otot-otot ekstremitas, mengakibatkan generalisasi MG. Pengurangan jumlah asetilkolin (ACh)<sup>34</sup> pada penggunaan otot berulang, menghasilkan penurunan kekuatan otot secara progresif.

Meskipun penyebab gangguan ini belum diketahui pasti, peran antibodi terhadap reseptor asetilkolin nikotinik yang beredar di sirkulasi darah dianggap sebagai patogenesis penyebab kelemahan otot.<sup>35</sup>

Secara patologis MG adalah penyakit autoimun di *neuromuscular junction* (NMJ) yang disebabkan oleh autoantibodi patogenik di AChR.<sup>34</sup> Selain itu, komponen non-AChR dari otot postsinaptik, seperti MuR tirosin kinase spesifik (MuSK) juga bisa sebagai target serangan autoimun. Penyebab respons autoimun di MG tidak jelas, akan tetapi kelainan kelenjar timus seperti hiperplasia dan neoplasia hampir dipastikan berperan pada pasien dengan antibodi anti-AChR.<sup>36,37</sup> Selain itu, predisposisi genetik kompleks leukosit antigen (HLA)-6 juga cenderung berperan sebagai penyebab.<sup>38</sup>

Manifestasi khas MG adalah kelemahan otot yang meningkat fluktuatif. MG digolongkan dalam berbagai sub tipe berdasarkan distribusi penyakit (okular vs umum), usia saat *onset*, kelainan timus, dan profil autoantibodi. Penggolongan yang tepat akan membantu menentukan strategi manajemen dan prognosis MG.<sup>39</sup>

#### Terapi

Terapi sampai saat ini menggunakan obat standar seperti *inhibitor* asetilkolinesterase, kortikosteroid, imunosupresan, imunoglobulin intravena, dan timektomi. Penggunaan jangka



panjang kelompok *inhibitor* asetilkolinesterase seperti *neostigmine*, *physostigmin*, masih menjadi kontroversi berkaitan dengan efikasi, dosis, dan efek samping seperti gangguan fungsi saraf, demensia vaskuler, intoksikasi gastrointestinal, serta biaya pengobatan.<sup>40-42</sup>

Penelitian pada model hewan percobaan untuk MG sangat penting dalam mempelajari otot dan sistem kekebalan tubuh untuk mengevaluasi perspektif obat baru.<sup>34</sup> Salah satu pengembangan terapeutik untuk MG adalah menggunakan bahan herbal *Acalypha indica* Linn (AI); dilakukan dengan pemberian ekstrak tanaman herbal AI untuk tujuan preventif dan kuratif.<sup>35</sup> Keunggulan penggunaan tanaman herbal adalah potensi bioavailabilitas yang melimpah dengan risiko efek samping relatif lebih rendah dibandingkan obat konvensional.<sup>20</sup> Penelitian *ex vivo* dan *in vivo* dilakukan pada katak (*Bufo melanostictus* Schneider) yang telah diberi relaksan otot *Pancuronium bromide* (analog asetilkolin yang tidak menyebabkan depolarisasi/non-depolarisasi dan menghambat transmisi sinyal di sinaps). Dari hasil penelitian ini terbukti bahwa ekstrak akar AI memiliki efek serupa dengan obat piracetam.<sup>43</sup> Selanjutnya Krisnamurti, *et al*, (2018)<sup>35</sup> menemukan kesamaan efek ekstrak AI untuk MG pada hewan coba dengan efek pemberian prostigmin.<sup>29</sup> Sejumlah penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak AI dapat dikembangkan sebagai terapi MG mendatang.

#### OBAT HERBAL DAN NANOTEKNOLOGI

Obat-obat herbal membutuhkan pendekatan ilmiah untuk memastikan komponen dan kandungan obatnya. Hal ini dapat dicapai dengan merancang sistem pengiriman atau pembawa komponen obat baru sebagai *novel drug delivery systems* (NDDS). NDDS tidak hanya mengurangi ketidakpatuhan penderita, akan tetapi juga membantu meningkatkan nilai terapeutik dengan mengurangi toksisitas dan meningkatkan bioavailabilitas. Salah satu pendekatan baru adalah dengan nanoteknologi.<sup>22,23</sup> Penggunaan teknologi nano untuk obat herbal sedang berkembang sekarang ini. Banyak obat herbal berbasis nanoteknologi baru telah dikembangkan memiliki sifat biofarmasi yang efisien serta mencapai target dengan karakteristik yang diinginkan. Nanopartikel obat herbal memiliki beberapa keuntungan, seperti meningkatkan kelarutan komponen, meningkatkan

bioavailabilitas melalui peningkatan daya serap, dengan demikian mengurangi dosis herbal. Disebutkan juga bahwa penggunaan nanoteknologi adalah salah satu perkembangan tercepat, yang paling potensial dengan teknologi tinggi sehingga mendorong pengembangan peningkatan bioavailabilitas obat-obat herbal. Penerapan nanoteknologi membuat perkembangan obat nanoherbal dengan bioavailabilitas tinggi, akan membuka era baru penemuan obat herbal.<sup>15</sup> Telah dibuktikan terobosan dari penelitian nanomisasi fitokimia herbal, berupa *nanocurcumin*, *nanopiperine*, serta *nanoberberine*.<sup>26</sup> Bioavailabilitas mengacu pada tingkat pengembangan tekniknya di mana bagian aktif (obat atau metabolit) bisa memasuki sistem sirkulasi melalui dinding sel vaskuler, dengan demikian dapat mencapai sel target. Berbeda dengan obat-obat kimia yang ditentukan oleh potensi penyerapannya, bioavailabilitas obat herbal sangat ditentukan oleh sifat bentuk sediaan (yang sebagian bergantung pada desain dan pembuatannya).<sup>44</sup>

#### Pendekatan Obat Herbal dengan Nanoteknologi

Tidak seperti sistem alopatik, obat herbal memiliki ratusan hingga ribuan komponen yang semuanya bekerja bersama untuk mengobati berbagai penyakit. Produk alami yang dihasilkan oleh organisme, misalnya jamur, bakteri, hewan, dan tumbuhan berperan sebagai bahan aktif secara biologis. Nanoteknologi adalah teknologi baru dalam penemuan obat, memiliki kemampuan untuk mencapai target di lokasi patologi yang terinfeksi karena ukurannya yang kecil. Atas dasar ini para ilmuwan telah mengembangkan banyak jenis nanopartikel dalam pengembangan obat herbal.<sup>21</sup>

Nanopartikel dan nanoemulsi adalah sistem koloid partikel dengan ukuran bervariasi dari 10 nm hingga 1000 nm. Sistem nanopartikel dengan ukuran partikel rata-rata di atas standar 100 nm juga telah dilaporkan dalam literatur, termasuk kurkuminoid nanonisasi, paklitaksel dan prasikwantel, yang memiliki masing-masing dengan ukuran partikel yang bahkan lebih besar dari 200 nm.<sup>44</sup> Selain itu, nanopartikel juga dapat didefinisikan sebagai sistem koloid submikronik. Nanospheres memiliki struktur dan jenis matriks di mana bahan aktif tersebar di seluruh partikel,

sedangkan nanokapsul memiliki membran polimer dan inti bahan aktif.

Nanonisasi memiliki banyak keuntungan seperti meningkatkan kelarutan senyawa, mengurangi dosis obat, dan meningkatkan daya serap obat-obatan herbal. Dengan demikian, nanoteknologi/nanopartikel memiliki potensi tinggi, mampu mengubah obat-obatan herbal yang sulit larut, sulit diserap dan labil menjadi obat-obatan herbal dengan bioavailabilitas tinggi.<sup>45,46</sup> Partikel nano dengan ukuran kecil lebih disukai karena peningkatan bioaktivitas lebih besar daripada partikel *nanomized* dengan ukuran yang lebih besar.

Parapeneliti dapat secara efektif memanfaatkan teknologi nano untuk menghindari masalah bioavailabilitas yang rendah dan kelarutan terkait obat-obatan herbal. Kemajuan sampai pada peningkatan formulasi nano berbagai obat herbal kemopreventif seperti kurkumin, resveratrol, genistein, dan lainnya.<sup>44,47,48</sup> Obat herbal AI untuk terapi MG direncanakan akan dikembangkan di kemudian hari dalam bentuk sediaan nano. Sediaan ini bisa dalam bentuk nanopartikel polimerik, nanospheres dan nanokapsul, liposom, proliposom, nanopartikel lipid padat, dan nano-emulsi seperti yang telah dilaporkan pada penggunaan obat herbal untuk penyakit lain.<sup>47</sup>

#### SIMPULAN

Penyakit autoimun adalah penyakit akibat gangguan mengenali komponen sistem ketahanan tubuh, sehingga sel yang sewajarnya dilindungi malah dianggap musuh. Salah satu yang termasuk kelompok penyakit autoimun adalah MG yang merupakan penyakit autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin (AChR) dan/ atau juga reseptor muskarinik tirosine kinase (MuSK).

Salah satu pengembangan terapeutik untuk MG adalah dengan menggunakan bahan herbal *Acalypha indica* Linn (AI). Studi ekstrak akar tanaman herbal AI untuk tujuan preventif dan kuratif MG pada hewan coba menghasilkan kesamaan dengan efek prostigmin. Untuk memaksimalkan efek terapeutik ekstrak akar AI sebagai terapi herbal, akan dikembangkan teknik dan sediaan nano.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology, 7<sup>th</sup> Ed., Saunders, ISBN 978-1-4377-1528-6, 2012.
2. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) *Immunol Today* 1993;14:426-30.
3. National Institutes of Health. Autoimmune diseases coordinating committee: Autoimmune diseases research plan. National Institutes of Health, 2005.
4. Choo SY. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007; 48:11-23
5. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 2004; 64: 631-49.
6. Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity Rev.* 2008;7:209-13
7. Davis MM, Altman JD, Newell EW. Interrogating the repertoire: Broadening the scope of peptide-MHC multimer analysis. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:551-8.
8. Eugene R, Zampieron, Ellen J, Kamhi RNB. Natural support for autoimmune and inflammatory disease. *J Restor Med.* 2012;1:38-47.
9. Stills HF, Bailey MQ. The use of Freund's complete adjuvant. *Lab Animal Sci.* 1991;20:25-31.
10. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev.* 2013;12:918-23.
11. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: Putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33:492-503.
12. Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol.* 2008; 63: 782-9.
13. Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddel SW, Phillips WD, et al. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *J Physiol.* 2010;588:3217-29.
14. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011;77:1819-26.
15. Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol.* 2005;62:442-6.
16. Cragg GM, Newman DJ. Natural product drug discovery in the next millennium. *Pharm Biol.* 2001; 39 (Suppl. 1): 8-17.
17. Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sciences* 2005;78:431 - 41.
18. Patwardhan B, Vaidya AD, Chorghade M. Ayurveda and natural products drug discovery. *Curr Sci.* 2004;86:789.
19. Sharma AT, Mitkare SS, Moon RS. Multicomponent herbal therapy: A review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;6:185-7.
20. Samuelsson G. Drugs of natural origin: A textbook of pharmacognosy, 5th Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm; 2004.
21. Yadav D, Suri S, Choudhary AA, Sikender M, Hemant, Beg NM, et al. Novel approach: Herbal remedies and natural products in pharmaceutical science as nano drug delivery systems. *Int J Pharm Tech.* 2011; 3: 3092-116.
22. Singh RP, Singh SG, Naik H, Jain D, Bisla S. Herbal excipients in novel drug delivery system. *Int J Comprehensive Pharm.* 2011; 2: 1-7.
23. Sungthongjeen S, Pitaksuteepong T, Somsiri A, Sriamornsak P. Studies on pectins as potential hydrogel matrices for controlled-release drug delivery. *Drug Develop Ind Pharm.* 1999; 25:1271-6.
24. Sneader W. Drug discovery: A history. Wiley; 2005.
25. Currier SJ, Johnston PD, Gorelick KJ. Complementary and alternative medicine-herbal medicines. *Sci Med.* 2000;7:40-3.
26. Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): A novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobio.* 2007; 5: 1-18.
27. Zheng L, Song JF. Curcumin multi-wall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode and its electro catalytic activity towards oxidation of hydrazine. *Sens Actuators B Chem.* 2009; 135: 650-5.
28. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:143-8
29. Robertson N. "Enumerating neurology". *Brain* 2000;123: 663-4.
30. Phillips LH. 2nd The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:407-12.
31. Phillips LH, Torner JC. 2nd. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996;47:1233-8.
32. Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Mummamy A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003;60:1024-6.
33. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-9.
34. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science* 1973;180:871-2.
35. Krisnamurti DGB, Hakim RW, Antariato RD, Farida S, Purwaningsih EH, Purba JS. The role of *Acalypha indica* linn extract on heart rates with myasthenia gravis rat model. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11:257-60.
36. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, LeBrigand H, Bach JF. Anti-AChR antibodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 1984;34:66-71.
37. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis: Implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol.* 2001;112:163-73.
38. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology* 2001;57:1555-60.
39. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14:1023-36.
40. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1228-35.
41. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):691-9.
42. Sieb JP, Köhler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: Results of a prospective multicenter open-label trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112(9):781-4.
43. Purwaningsih EH, Ibrahim N, Zain H. The nerve protection and *in vivo* therapeutic effect of *Acalypha indica* extract in frogs. *Med J Indones.* 2007;19:96-102.



44. Bhadoriya SS, Mangal A, Madoriya N, Dixit P. Bioavailability and bioactivity enhancement of herbal drugs by "Nanotechnology": A review. *J Curr Pharmaceut Res.* 2011;8:1-7.
45. De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomedicine* 2008;3(2):133-49.
46. Musthaba SM, Ahmad S, Ahuja A, Ali J, Baboota S. Nano approaches to enhance pharmacokinetic and pharmacodynamic activity of plant origin drugs. *Curr Nanosci.* 2009;5: 344-52.
47. Huang S, Chang WH. Advantages of nanotechnology-based Chinese herb drugs on biological activities. *Curr Drug Metabolism.* 2009;10:905-13.
48. Dong TP, Sung CH. Exuberence or bubble study of nano-based herbal medicines patients in the PR China. *J Intellect Property Rights* 2011;16:225-34.



*Up date event Anda*

[www.kalbemed.com/Events.aspx](http://www.kalbemed.com/Events.aspx)