

INOVASI NANOPARTIKEL UNTUK SYSTEM PENGHANTARAN OBAT UNTUK TERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS

Regina Dwi Septianti¹, Garnadi Jafar²
reginadwi10@gmail.com¹, garnadi.jafar@bku.ac.id²
Universitas Bhakti Kencana Bandung

ABSTRAK

Latar Belakang : Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan kronis pada sendi. Penatalaksanaan RA harus agresif dan sedini mungkin sehingga mampu meningkatkan hasil jangka pendek maupun panjang penderita. Rheumatoid arthritis akibat reaksi autoimun dalam jaringan sinovial yang melibatkan proses fagositosis. Tujuan : Artikel ini menyajikan tinjauan literatur tentang penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis. Metode : Penelitian deskriptif dengan pendekatan kualitatif studi literature review. Penelusuran PubMed, Google Scholar dan ScienceDirect mengulas penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis. Sebanyak 8 studi yang dilakukan antara tahun 2014-2024 dimasukkan dalam tinjauan ini. Hasil : Secara keseluruhan 180 judul diidentifikasi didapatkan 8 studi yang memenuhi syarat/kriteria yang membahas tentang penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis. Kesimpulan : Sistem nanopartikel banyak digunakan dalam memodifikasi sifat fisik suatu senyawa. Sistem nanopartikel mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan terutama keadaan Rheumatoid arthritis (RA).

Kata Kunci: Nanopartikel, Penghantaran Obat Terapi, Rheumatoid Arthritis.

ABSTRACT

Background : Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that causes chronic inflammation of the joints. Management of RA must be aggressive and as early as possible so as to improve short and long term outcomes for sufferers. Rheumatoid arthritis results from an autoimmune reaction in synovial tissue involving the process of phagocytosis. Objective : This article presents a literature review on the use of nanoparticles for drug delivery in rheumatoid arthritis therapy. Method : Descriptive research with a qualitative approach to literature review studies. PubMed, Google Scholar and ScienceDirect searches review the use of nanoparticles for drug delivery in rheumatoidarthritis therapy. A total of 8 studies conducted between 2014-2024 were included in this review. Results : In total, 180 titles were identified and 8 studies met the requirements/criteria discussing the use of nanoparticles for drug delivery in rheumatoid arthritis therapy. Conclusion : Nanoparticle systems are widely used to modify the physical properties of a compound. The nanoparticle system is able to increase effectiveness in the treatment, especially of Rheumatoid arthritis (RA).

Keywords: Nanoparticles, Therapeutic Drug Delivery, Rheumatoid Arthritis.

PENDAHULUAN

Penyakit rheumatoid arthritis (RA) merupakan salah satu penyakit autoimun berupa inflamasi arthritis pada pasien dewasa. Rasa nyeri pada penderita RA pada bagian sinovial sendi, sarung tendo, dan bursa akan mengalami penebalan akibat radang yang diikuti oleh erosi tulang dan destruksi tulang disekitar sendi hingga dapat menyebabkan kecacatan. Namun demikian, kebanyakan penyakit rematik berlangsung kronis, yaitu sembuh dan kambuh kembali secara berulang-ulang sehingga menyebabkan kerusakan sendi secara menetap pada penderita RA.¹

Menurut Arthritis Foundation (2021), sebanyak 22% atau lebih dari 50 juta orang dewasa di Amerika Serikat berusia 18 tahun atau lebih didiagnosa arthritis. Dari data tersebut, sekitar 3% atau 1,5 juta orang dewasa mengalami RA. RA terjadi pada 0,5-1% populasi orang dewasa di negara maju. Prevalensi RA di Indonesia tahun 2009 adalah 23,6% sampai 31,3%.²

Pemahaman terhadap RA berkaitan dengan komorbiditas dan mortalitas dini, membuat penatalaksanaan RA harus agresif dan sedini mungkin sehingga mampu meningkatkan hasil jangka pendek maupun panjang penderita. Hal ini dapat diakibatkan oleh stres, merokok, faktor lingkungan dan dapat pula terjadi pada anak karena faktor keturunan.

Teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting dalam proses penemuan terapi farmasetis baru pada public. Pengobatan saat ini menunjukkan kurang efesiennya terapi, menghasilkan efek samping yang cukup besar, dan biaya cenderung mahal. Perlu alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan RA. Alternatif pengobatan dapat bersumber dari bahan alam, maupun turunan dari senyawa bahan alam, salah satunya tanaman yang banyak diteliti yaitu kunyit yang mengandung senyawa kurkumin. Obat yang digunakan tidak hanya berfokus pada kemampuan kimiawi obat tersebut, tetapi secara fisik mampu mencapai target terapi.³

Penghantaran nanopartikel dideskripsikan sebagai formulasi suatu partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer atau skala per seribu mikron. Batasan ukuran partikel yang pasti untuk sistem ini masih terdapat perbedaan karena nanopartikel pada sistem penghantaran obat berbeda dengan teknologi nanopartikel secara umum. Pada beberapa sumber disebutkan bahwa nanopartikel baru menunjukkan sifat khasnya pada ukuran diameter di bawah 100 nm, namun batasan ini sulit dicapai untuk sistem nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. Nanopartikel obat secara umum harus terkandung obat dengan jumlah yang cukup di dalam matriks pada tiap butir partikel, sehingga memerlukan ukuran yang relatif lebih besar dibanding nanopartikel non-farmasetik. Meskipun demikian secara umum tetap disepakati bahwa nanopartikel merupakan partikel yang memiliki ukuran di bawah 1 mikron. Ukuran ini dapat dikarakterisasi secara sederhana dan secara visual menghasilkan dispersi yang relatif transparan, serta perpanjangan lama pengendapan disebabkan karena resultan gaya ke bawah akibat gravitasi sudah jauh berkurang. Hal tersebut sebagai akibat dari berkurangnya massa tiap partikel dan peningkatan luas permukaan total yang signifikan menghasilkan interaksi tolak menolak antar partikel yang besar dan muncul fenomena gerak Brown sebagai salah satu karakter spesifik partikel pada ukuran koloidal.⁴

Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama.

Pembentukan nanopartikel dapat dicapai dengan berbagai teknik yang sederhana.

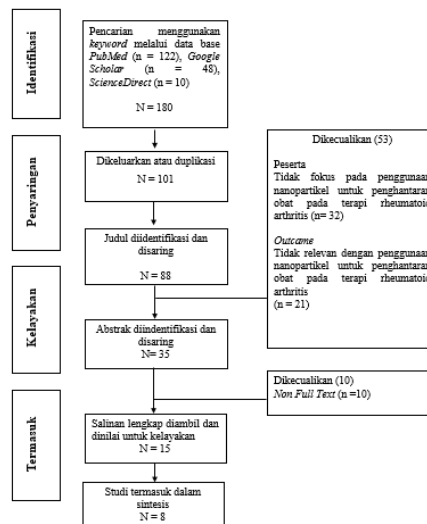
Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan sebagai sistem yang dikombinasikan dalam perancah (scaffold) dan penghantaran transdermal. Kemampuan nanopartikel untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dengan kelarutan yang rendah dalam sirkulasi sistemik telah banyak dibuktikan. Kemampuan ini berlaku umum pada berbagai aplikasi penghantaran, oral, intravena, pulmonar dan transdermal. Peningkatan jumlah obat dalam darah pada penghantaran sistemik juga akan meningkatkan resiko munculnya efek samping maupun efek balik, hingga pada resiko tercapainya batas kadar toksik. Pada banyak kasus, peningkatan kadar obat dalam darah ini sangat diperlukan bagi obat untuk dapat menimbulkan efek farmakologis. Oleh karena itu, nanopartikel memberikan solusi yang baik karena dapat memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil (efisien).⁵

Kesesuaian bentuk sediaan nanopartikel dengan jaringan target dan penyakit diperlukan untuk memperoleh sistem yang dapat memberikan hasil terapi yang optimal. Jaminan akan tercapainya tujuan terapi merupakan syarat mutlak yang diperlukan untuk dapat memperkenalkan produk sistem penghantaran obat baru yang dapat diandalkan. Sistem nanopartikel banyak digunakan dalam memodifikasi sifat fisik suatu senyawa. Nanopartikel juga mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan, terutama RA.⁶

Berdasarkan uraian diatas, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis”.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah metode penelitian deskriptif dengan pendekatan kualitatif studi literature review atau tinjauan pustaka dengan menggunakan internet dan pencarian manual. Data dikumpulkan menggunakan database dan mesin pencarian PubMed, Google Scholar dan ScienceDirect. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan kata kunci “penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis”. Kriteria inklusi penelitian ini adalah artikel yang dijadikan literatur adalah artikel penelitian, baik original article maupun kajian/review. Artikel atau literatur membahas tentang penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat pada terapi rheumatoid arthritis yang diterbitkan dari 2014-2024. Peneliti menemukan artikel yang sesuai kata kunci tersebut dengan rincian PubMed (n = 122), Google Scholar (n = 48), ScienceDirect (n = 10), N = 180. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian diperiksa duplikasi dengan mendeley dan tidak ditemukan artikel yang sama sehingga ada artikel yang dikeluarkan atau duplikasi (n = 101). Peneliti melakukan skrinning berdasarkan judul (n = 88), kemudian di dapatkan abstrak (n=35) kemudian dilakukan skrinning berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada keseluruhan teks (full text) sehingga didapatkan sebanyak (n = 8) yang dapat digunakan dalam literature review. Hasil seleksi artikel dapat digambarkan dalam Diagram Flow dibawah ini.



Gambar 1. PRISMA Flow Chart

HASIL DAN PEMBAHASAN

No	Penulis Dan Tahun	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
	Jingyuan Li, Wei Li and Liping Zhuang (2024)	<i>Natural biomimetic nano-system for drug delivery in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review of the last 5 years</i>	<i>Literature Review</i>	Artritis reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun sistemik kronis yang ditandai terutama dengan sinovitis, yang menyebabkan kerusakan tulang rawan dan tulang artikular dan pada akhirnya mengakibatkan kelainan bentuk sendi, hilangnya fungsi, dan dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Saat ini, kombinasi obat antirematik, obat hormonal, dan obat biologis digunakan untuk mengurangi perkembangan penyakit. Namun, terapi obat konvensional memiliki bioavailabilitas yang terbatas, dan penggunaan jangka panjang sering kali menyebabkan resistensi obat dan efek samping toksik. Oleh karena itu, mengeksplorasi pendekatan terapi baru untuk RA sangatlah penting secara klinis. Sistem penghantaran obat nano menawarkan solusi yang menjanjikan untuk mengatasi keterbatasan obat konvensional. Diantaranya, liposom, sistem penghantaran obat nano pertama yang disetujui untuk aplikasi klinis dan masih dipelajari secara luas, menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan kemanjuran terapeutik dengan lebih sedikit

efek samping melalui mekanisme penargetan pasif atau aktif. Dalam ulasan ini, kami memberikan tinjauan kemajuan penelitian mengenai mekanisme penargetan berbagai sistem pengiriman nano biomimetik alami dalam terapi RA. Selain itu, kami memperkirakan tren pengembangan dan prospek penerapan sistem ini, sehingga menawarkan arah baru untuk pengobatan RA yang presisi.

Prakash Haloi, B. Siva Lokesh, Saurabh Chawla & V. Badireenath Konkimalla (2023)	<i>Formulation of a dual drug-loaded nanoparticulate co-delivery hydrogel system and its validation in rheumatoid arthritis animal model</i>	<i>Systematic Literature Review</i>	Arthritis reumatoid (RA), penyakit autoimun sistemik yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Mengingat rumitnya patofisiologi RA, tidak ada pengobatan tunggal yang dapat menghentikan perkembangan penyakit sepenuhnya. Di sini, kami berupaya mengobati RA secara holistik dan sinergis dengan pemberian bersama metotreksat (MTX), obat antirematik kerja lambat standar, dan fenetil isothiocyanate (PEITC), fitokimia bioaktif, menggunakan natrium alginat (SA)-pluronic F127 (PF-127) formulasi hidrogel in situ. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, pemberian MTX dan PEITC secara bersamaan dalam bentuk nanopartikel dapat membantu meningkatkan stabilitas dan kelarutan serta memfasilitasi penetrasi yang lebih besar pada jaringan rematik target. MTX NP dan PEITC NE yang difabrikasi ternyata memiliki ukuran partikel minimum, PDI, dan potensi zeta yang baik. Hasil dari studi pelepasan in vitro menunjukkan bahwa MTX dan PEITC secara bersamaan dilepaskan dari matriks DD NP HG selama 6-7 hari melalui mekanisme difusi dan erosi. Suntikan DD NP HG intra-artikular (IA) secara dramatis mengurangi peradangan kronis pada tikus arthritis yang diinduksi adjuvan (AIA), menunda timbulnya erosi tulang, secara
---	--	-------------------------------------	---

signifikan mengurangi sinovitis, dan menurunkan regulasi ekspresi sitokin inflamasi. Yang paling penting, strategi pengiriman bersama hampir seluruhnya mengembalikan ciri morfologi sendi pergelangan kaki tikus RA. Tes fungsi hati dan ginjal menunjukkan keamanan biologis yang baik untuk DD NP HG dalam kondisi RA. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa DD NP HG dapat mencapai aktivitas anti-inflamasi yang baik dan membalikkan gangguan tulang rawan melalui efek sinergis antara dua bentuk nanopartikel MTX dan PEITC, yang secara efektif dapat memperbaiki kelemahan bentuk bebasnya.

<p>Pei Li, Cong Wang, Hongjie Huo, Chunyun Xu, Huijun Sun, Xinyu Wang, Li Wang, Lei Li (2023)</p>	<p><i>Prodrug-Based Nanomedicines For Rheumatoid Arthritis</i></p>	<p><i>Literature Review</i></p>	<p>Kebanyakan obat antirematik dengan toksisitas tinggi mempunyai rentang terapi yang sempit karena distribusinya yang tidak spesifik di dalam tubuh, sehingga menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan dan mengurangi kepatuhan pasien. Untuk menanggapi tantangan ini, sistem pengiriman obat nanopartikel (PNDDS) berbasis prodrug, yang menggabungkan strategi prodrug dan nanoteknologi ke dalam satu sistem, menghasilkan banyak keuntungan, termasuk stabilitas struktur prodrug, kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi dari sistem, peningkatan aktivitas target dan ketersediaan hayati, dan mengurangi efek yang tidak diinginkan. PNDDS telah mendapatkan perhatian sebagai metode untuk meringankan sindrom arthralgia dari rheumatoid arthritis dalam beberapa tahun terakhir. Artikel ini secara sistematis mengulas nanocarrier berbasis prodrug untuk pengobatan rematik, termasuk sistem Nano berdasarkan nanomedis yang dienkapsulasi prodrug dan</p>
---	--	-------------------------------------	---

			nanomedis berbasis konjugat. Ini memberikan arah baru untuk pengobatan klinis rheumatoid arthritis.
Simran Nasra, Dhiraj Bhatia and Ashutosh Kumar (2022)	<i>Recent advances in nanoparticle-based drug delivery systems for rheumatoid arthritis treatment</i>	<i>Literature Review</i>	Meskipun terapi bertarget umumnya dilihat dari sudut pandang molekuler, populasi sel tertentu dapat ditargetkan melalui perubahan transportasi obat dalam tubuh. Selain desain nanocarrier, strategi priming mewakili pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan penghantaran obat. Meskipun terdapat fakta bahwa pengobatan yang ditargetkan bermanfaat dalam mengobati RA, berbagai jenis obat yang menjadi target karier memiliki sejumlah kelemahan, termasuk profil keamanan yang buruk. Toksisitas mungkin diakibatkan oleh penyebaran pembawa ke jaringan non-target. PEGilasi permukaan obat nano dapat membantu obat tersebut agar tidak dikenali oleh RES, memperluas bioavailabilitasnya dalam aliran darah dan meningkatkan agregasinya di lokasi peradangan. Hal ini mendorong nanocarrier untuk menembus dan menyerap jaringan. Mayoritas prosedur yang digunakan untuk membuat nanopartikel untuk pengobatan RA rumit, dengan biaya klinis yang tinggi.
Miaomiao Zheng, Huiju Jia, Huangwei Wang, Linhong Liu,a Zhesheng He, Zhiyong Zhang, Wenzhi Yang, Liang Gao, Xueyun Gao and Fuping Gao (2021)	<i>Application of nanomaterials in the treatment of rheumatoid arthritis</i>	<i>Literature Review</i>	Artritis Reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun kronis, yang terutama menyebabkan peradangan pada sendi sinovial dan kerusakan tulang rawan dan jaringan tulang. Saat ini, terdapat berbagai macam obat klinis telah diterapkan dalam pengobatan rheumatoid arthritis. Dengan berkembangnya nanoteknologi, semakin banyak obat nano yang diterapkan dalam pengobatan rheumatoid arthritis karena sifat fisik dan kimia yang unik dari bahan nano. Pengobatan RA dengan bahan nano dapat

meningkatkan bioavailabilitas dan secara selektif menargetkan jaringan sendi yang rusak. Dalam ulasan ini, kami merangkum kemajuan penerapan bahan nano dalam pengobatan rheumatoid arthritis dan juga mengusulkan tantangan yang dihadapi oleh bahan nano dalam pengobatan rheumatoid arthritis.

Shih-Yi Chuang, Chih- Hung Lin, Tse- Hung Huang and Jia-You Fang (2018)	<i>Lipid-Based Nanoparticles as a Potential Delivery Approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis</i>	<i>Systematic Literature Review</i>	Arthritis reumatoid (RA), penyakit autoimun kronis dan berhubungan dengan persendian, mengakibatkan disfungsi kekebalan tubuh dan kerusakan sendi dan tulang rawan. Molekul kecil dan terapi biologis telah diterapkan pada berbagai gangguan inflamasi, namun kegunaannya sebagai agen terapeutik dibatasi oleh penyerapan yang buruk, metabolisme yang cepat, dan efek samping yang serius. Untuk memperbaiki keterbatasan ini, nanopartikel, yang mampu mengenkapsulasi dan melindungi obat dari degradasi sebelum mencapai lokasi target secara in vivo, dapat berfungsi sebagai sistem penghantaran obat. Penelitian ini mengusulkan sebuah platform untuk pendekatan nanopartikel lipid yang berbeda untuk terapi RA, memanfaatkan bidang nanopartikel lipid yang baru muncul untuk mengembangkan sistem theranostic yang ditargetkan untuk diterapkan dalam pengobatan RA. Tinjauan ini bertujuan untuk menyajikan aplikasi utama nanopartikel lipid yang menyediakan sistem pengiriman biokompatibel dan biodegradable untuk secara efektif meningkatkan penargetan RA dibandingkan obat bebas melalui presentasi penargetan spesifik jaringan dari pelepasan obat yang dikontrol ligan dengan memodulasi komposisi nanopartikel.
--	---	---	---

<p>Kumar Janakiraman, Venkateshwaran Krishnaswami, Vijaya Rajendran, Subramanian Natesan, Ruckmani Kandasamy (2018)</p>	<p><i>Novel nano therapeutic materials for the effective treatment of rheumatoid arthritis-recent insights</i></p>	<p><i>Systematic Literature Review</i></p>	<p>Artritis reumatoid (RA) adalah penyakit inflamasi autoimun terkait sendi multifaktorial kompleks yang paling umum dengan etiologi yang tidak diketahui dan disertai dengan peningkatan risiko kardiovaskular. RA ditandai dengan temuan klinis peradangan sinovial, produksi autoantibodi, dan kerusakan tulang rawan/tulang, kelainan kardiovaskular, paru, dan tulang. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-10 bertanggung jawab dalam menginduksi inflamasi pada pasien RA. Kelemahan seperti kemanjuran yang buruk, dosis yang lebih tinggi, pemberian yang sering, respon yang rendah, dan biaya yang lebih tinggi serta efek samping yang serius dikaitkan dengan bentuk sediaan konvensional untuk pengobatan RA. Obat-obatan nano baru-baru ini mendapatkan lebih banyak minat terhadap pengobatan RA, dan para peneliti juga berfokus pada pengembangan berbagai formulasi nano yang mengandung obat anti-inflamasi dengan bantuan untuk secara aktif/pasif menargetkan tempat yang meradang untuk mencapai rejimen pengobatan yang efektif untuk RA. Perubahan luas permukaan dan ukuran nanoformulasi nano menghasilkan sifat fisik dan kimia yang bermanfaat untuk aktivitas farmakologi yang lebih baik. Nanoformulasi yang mengandung obat ini dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air, meningkatkan bioavailabilitas, mencapai sasaran dan dapat meningkatkan aktivitas terapeutik. Dalam rejimen ini, tinjauan ini fokus pada formulasi nanopartikel baru (nanopartikel, nanoemulsi, nanopartikel lipid padat, nanomicelles, dan nanokapsul) yang digunakan untuk pengobatan RA. Kemajuan</p>
---	--	--	--

terkini seperti siRNA, peptida, dan sistem nanopartikel berbasis target untuk pengobatan RA juga dibahas. Penekanan khusus diberikan mengenai patofisiologi, prevalensi dan gejala terhadap perkembangan RA.

Lutfi Chabib, Zullies Ikawati, Ronny Martien, Hilda Ismail (2016)	<i>Review Rheumatoid Arthritis: Terapi Farmakologi, Potensi Kurkumin dan Analognya, serta Pengembangan Sistem Nanopartikel</i>	<i>Systematic Literature Review</i>	Penderita rheumatoid arthritis memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid. Alternatif pengobatan yang dapat dijadikan salah satu pilihan dalam penanganan rheumatoid arthritis yaitu senyawa kurkumin dan analognya. Sistem nanopartikel mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan terutama keadaan rheumatoid arthritis.
---	--	-------------------------------------	---

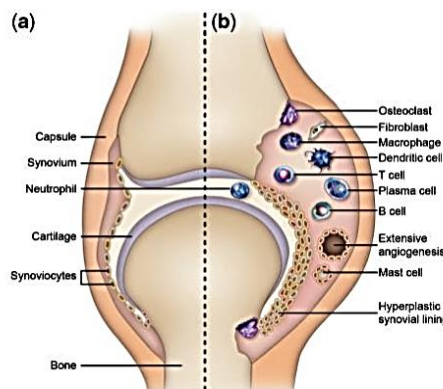
Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis *systematic literature review* diperoleh data yaitu sebagai berikut :

Rheumatoid arthritis (RA) adalah suatu penyakit autoimun yang melibatkan multisistem dan bersifat kronik. Meskipun terdapat berbagai manifestasi sistemik, karakteristik dari AR adalah adanya inflamasi sinovitis yang persisten yang menyebabkan kerusakan pada tulang rawan dan erosi pada tulang., serta perubahan pada integritas sendi.⁶

1. Patofisiologi

Rheumatoid arthritis akibat reaksi autoimun dalam jaringan sinovial yang melibatkan proses fagositosis. Dalam prosesnya, dihasilkan enzim-enzim dalam sendi. Enzim-enzim tersebut selanjutnya akan memecah kolagen sehingga terjadi edema, proliferasi membran sinovial dan akhirnya terjadi pembentukan pannus. Pannus akan menghancurkan tulang rawan dan menimbulkan erosi tulang. Akibatnya adalah hilangnya permukaan sendi yang akan mengganggu gerak sendi. Otot akan merasakan nyeri akibat serabut otot mengalami perubahan degeneratif dengan hilangnya kemampuan elastisitas pada otot dan kekuatan kontraksi otot.⁷



Gambar 1. Tampilan sendi normal (a) dan sendi pasien AR

2. Manifestasi Klinis

RA pada umumnya sering di tangan, sendi siku, kaki, pergelangan kaki dan lutut. Nyeri dan bengkak pada sendi dapat berlangsung dalam waktu terus-menerus dan semakin lama gejala keluhannya akan semakin berat. Keadaan tertentu, gejala hanya berlangsung selama beberapa hari dan kemudian sembuh dengan melakukan pengobatan.⁷

Rasa nyeri pada persendian berupa pembengkakan, panas, eritema dan gangguan fungsi merupakan gambaran klinis yang klasik untuk rheumatoid arthritis. Persendian dapat teraba hangat, bengkak, kaku pada pagi hari berlangsung selama lebih dari 30 menit. Pola karakteristik dari persendian yang terkena adalah : mulai pada persendian kecil di tangan, pergelangan, dan kaki. Secara progresif mengenai persendian, lutut, bahu, pinggul, siku, pergelangan kaki, tulang belakang serviks, dan temporomandibular.

Adapun tanda dan gejala yang umum ditemukan atau sangat serius terjadi pada lanjut usia yaitu sendi terasa kaku pada pagi hari dan kekakuan pada daerah lutut, bahu, siku, pergelangan tangan dan kaki, juga pada jari-jari, mulai terlihat bengkak setelah beberapa bulan, bila diraba akan terasa hangat, terjadi kemerahan dan terasa sakit/nyeri, bila sudah tidak tertahan dapat menyebabkan demam dan terjadi berulang dapat terjadi berulang.⁸

3. Diagnosis

Dagnosis RA di Indonesia mengacu pada kriteria diagnosis menurut *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2020* yaitu :⁸

Tabel 1. Kriteria RA ACR/EULAR 2020

A Keterlibatan Sendi	
1 sendi besar	0
2- 10 sendi besar	1
1-3 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	2
4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa keterlibatan sendi besar)	3
Lebih dari 10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	3
B Serologi (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
RF dan ACPA negative	0
RF atau ACPA positif rendah	2
RF atau ACPA positif tinggi	3
C Respon Fase Akut (minimal 1 hasil lab diperlukan untuk klasifikasi)	
LED dan CRP normal	0
LED atau CRP abnormal	1
D Lamanya Sakit	
Kurang 6 minggu	0
6 minggu atau lebih	1

Sumber : *Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021.*

Pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai RA kondisinya dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi.

Gejala AR yang paling sering nampak adalah nyeri dan kaku pada berbagai persendian yang bersifat kronik. Pergelangan tangan, sendi proksimal interpalang, dan sendi metakarpopalang adalah yang paling sering terlibat, biasanya persendian-persendian tersebut terkena secara simteris. Pada sekitar 2/3 pasien, gejala diawali dengan munculnya kelelahan, anoreksia, dan gejala musculoskeletal yang tidak spesifik hingga pada akhirnya muncul gejala persendian. Nyeri dan bengkak yang muncul pada persendian akan diperparah apabila pasien menggerakannya. Kaku pada sendi biasanya muncul setelah beberapa saat tidak digerakan. Kaku pada sendi di pagi hari dengan durasi lebih dari 1 jam merupakan gejala khas yang terjadi pada inflamasi sendi. Sebagian besar pasien juga akan mengalami gejala konstitusional seperti kelemahan, anoreksia, penurunan berat badan, dan demam. Selain gejala konstitusional dan gejala pada sendi, AR juga memiliki gejala ekstraartikuler. Diperkirakan 40% pasien mengalami gejala ekstraartikuler, dan 15% diantaranya merupakan gejala yang parah. Gejala yang dapat muncul adalah rheumatoid nodul, vaskulitis rheumatoid, manifestasi pleuropulmonal, manifestasi kardiovaskuler, neurologis, mata, sindrom felty, dan osteoporosis.⁸

4. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Laboratorium

Terdapat 3 kategori pemeriksaan laboratorium yang bermanfaat pada kasus yang dicurigai terkena AR yaitu marker inflamasi, parameter hematologis, dan parameter

imunologis. Pemeriksaan laboratoris yang termasuk marker inflamasi adalah LED dan CRP. Parameter hematologis yang dimaksud adalah pemeriksaan darah lengkap. Pada AR sering didapatkan anemia terkait inflamasi kronis, juga mungkin disebabkan oleh etrapi NSAID dan DMARD. Selain anemia mungkin juga didapatkan trombotosis yang berhubungan dengan aktivitas penyakit. Trombotopenia meskipun jarang dapat ditemui pada sindrom felty. Dapat pula ditemukan leukositosis ringan ataupun leukopenia akibat sindrom felty. Parameter imunologis yang sering diperiksa pada kasus AR adalah RF, antibody anti-CCP, dan ANAs. AF adalah antibody IgM yang melawan fragmen Fc yang terdapat pada 60-80% kasus AR. ANAs dapat ditemukan pada sekitar 40% kasus AR. Pemeriksaan anti-CCP atau juga dikenal dengan *anti-citrullinated protein antibody* (ACPA) sekarang digunakan secara klinis untuk mendiagnosis AR. Pasien dengan hasil tes ACPA positif memiliki AR yang lebih erosive dibandingkan ACPA yang negatif.⁹

b. Pemeriksaan Radiologi

Pada AR pemeriksaan radiologis yang menjadi pilihan utama adalah x-ray. X-ray cenderung lebih murah dan bias diulang untuk mendapatkan perbandingan serial pada perjalanan penyakit. Kekurangan yang utama pada x-ray adalah tidak dapat melihat temuan spesifik pada awal penyakit, karena erosi biasanya muncul pada fase lanjut. MRI menyediakan pemeriksaan yang lebih akurat, untuk dapat mendeteksi perubahan minimal pada fase awal penyakit, namun mahalnya biaya penggunaan MRI membatasi penggunaan alat ini. USG pada sensi-sendi tertentu juga memiliki peranan pada AR.⁹

Tanda awal pada AR adalah pembengkakan pada jaringan lunak di sekitar sendi dengan penampakan sendi yang fusiform. Awalnya celah antar sendi melebar akibat efusi, kemudian setelah terjadi destruksi kartilago, celah sendi menjadi menyempit. Setelah menyempit baru terjadi erosi pada tulang. Fusi atau ankklosis sendi biasanya terjadi pada AR fase lanjut.¹⁰



Gambar 2. Erosi dan fusi sendi pada AR

MRI dapat memberikan gambaran perubahan jaringan lunak, defek pada kartilago, dan erosi tulang yang berkaitan dengan AR. Kemampuan untuk mendeteksi hipertrofi synovial dan pembentukan pannus sebelum terjadi erosi tulang sangat bermanfaat untuk prognosis pasien AR dengan pemberian terapi secepat mungkin. USG dapat digunakan pada AR untuk mendeteksi berbagai kelainan. Efusi sendi akan bersifat hipoekoik, sementara hipertrofi synovial akan terlihat hiperekoik, dan erosi tulang akan nampak iregularitas pada korteks yang hiperekoik.¹⁰

5. Terapi Farmakologi

Tujuan dari pengobatan rheumatoid arthritis tidak hanya mengontrol gejala penyakit, tetapi juga penekanan aktivitas penyakit untuk mencegah kerusakan permanen. Pemberian terapi rheumatoid arthritis dilakukan untuk mengurangi nyeri sendi dan bengkak, serta meringankan kekakuan dan mencegah kerusakan sendi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien meringankan gejala tetapi juga memperlambat kemajuan penyakit. Penderita RA memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid. Terapi pengobatan di mulai dengan pendidikan pasien mengenai penyakitnya dan penatalaksanaan yang akan dilakukan sehingga

terjalin hubungan baik antara pasien dan keluarganya dengan dokter atau tim pengobatan yang merawatnya. Tanpa hubungan yang baik akan sukar untuk dapat memelihara ketaatan pasien untuk tetap berobat dalam suatu jangka waktu yang lama.¹¹

a. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs)*

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs) memiliki potensi untuk mengurangi kerusakan pada sendi, mempertahankan integritas dan fungsi sendi dan pada akhirnya mengurangi biaya perawatan dan meningkatkan produktivitas pasien RA. Obat-obat DMARDs yang sering digunakan pada pengobatan RA adalah metotreksat (MTX), sulfasalazin, leflunomide, klorokuin, siklosporin dan azatioprin. Semua DMARDs memiliki beberapa ciri yang sama yaitu bersifat relatif slow acting yang memberikan efek setelah 1-6 bulan pengobatan kecuali agen biologic yang efeknya lebih awal. Setiap DMARDs mempunyai toksisitas masing masing yang memerlukan persiapan dan monitor dengan cermat. Keputusan untuk memulai pemberian DMARDs harus dibicarakan terlebih dahulu kepada penderita tentang risiko dan manfaat dari pemberian obat DMARDs ini.¹¹

Pemberian DMARDs bisa diberikan tunggal atau kombinasi. Pada penderita yang tidak merespon pengobatan DMARDs dengan dosis dan waktu yang optimal, diberikan pengobatan DMARDs tambahan atau diganti dengan DMARDs jenis yang lain. Berikut adalah tabel DMARDs yang digunakan pada pengobatan RA.

Tabel 2. DMARDs yang digunakan pada pengobatan rheumatoid arthritis

DMARDs	Mekanisme	Dosis	Efektifitas	Efek samping	Persiapan - Pemantauan
Metotreksat	Menurunkan kemotaksis PMN dan mempengaruhi sintesis DNA	7.5 – 25 mg / minggu	+++	Fibrosis hati, pneumonia interstitial dan supresi sumsum tulang	Awal : foto thorax, DPL, TFG, TFH. Selanjutnya DPL dan TFH tiap bulan
Sulfasalazin	Menghambat angiogenesis dan migrasi PMN	2x500 mg/hari ditingkatkan sampai 3x1000mg	++	Supresi sumsum tulang	Awal pengobatan : G6PD DPL tiap 4 minggu selama 3 bulan selanjutnya tiap 3 bulan, TFH 1 bulan selanjutnya tiap 3 bulan
Klorokuin basa	Menghambat lisosom dan pelepasan IL-1	6.5 mg/kg bb/ hari (150 mg)	+	Jarang, kerusakan makula	Pemeriksaan mata pada awal pengobatan, lalu setiap 3-6 bulan
Leflunomide	Menghambat enzim dihidroorotat dehidrogenase sehingga pembelahan sel limfosit T auto reaktif menjadi terhambat	20 mg/hari	+++	Diare, alopecia, rash, sakit kepala, secara teoritis berisiko infeksi karena immunosupresi.	DPL, TFG, TFH
Siklosporin	Memblok sintesis IL-1 dan IL-2	2.5-5mg /kgbb	+++	Gagal ginjal	Awal : Kiren kreatinin, DPL, TFG, TFH tiap 2 minggu, 3 minggu dan selanjutnya tiap 4 minggu.

Sumber : *Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021*

Penanganan medik kombinasi DMARDs dengan pemberian salsilat atau Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) dalam dosis terapeutik. Pemberian dalam dosis terapeutik yang penuh, obat-obat tersebut akan memberikan efek antiinflamasi maupun analgesik. Namun pasien perlu diberitahukan untuk menggunakan obat menurut resep dokter agar kadar obat yang konsisten dalam darah bisa dipertahankan sehingga keefektifan obat anti-inflamasi tersebut dapat mencapai tingkat yang optimal.¹²

b. Agen Biologik

Beberapa DMARDs biologik dapat diberikan dengan infeksi bakterial yang serius aktif seperti aktivasi hepatitis B dan aktivasi TB. Berikut adalah pengobatan farmakologi RA dengan agen biologik dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. DMARDs Biologik yang dipergunakan prngobatan farmakologi rheumatoid arthritis

Obat	Mekanismenya	Dosis	Waktu Timbulnya Respon	Efek samping	Monitoring
Etanercept	Anti TNF- α	25 mg se 2x/minggu atau 50 mg sel/minggu	2-12 minggu	Infeksi, TB, demielinasi saraf	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Infliximab	Anti TNF- α	3 mg/kg iv pada minggu 0, 2, & 4, kemudian tiap 8 minggu	2-12 minggu	Infeksi, TB, demielinasi saraf	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Golimumab	Anti TNF- α	50 mg im tiap 4 minggu	2-12 minggu	Infeksi, TB, demielinasi saraf	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Rituximab	Anti CD20	1000 mg iv pada hari 0, 15	12 minggu	Reaksi infeksi, anemia, HT, infeksi, reaktivasi hepatitis B	TB, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH saat awal lalu tiap 2-3 bulan
Tocilizumab	Anti IL-6R	8 mg/kg iv tiap 4	2 minggu	Infeksi, TB, HT, gangguan fungsi hati	B, jamur, infeksi lain; TT, DPL, TFH, profil lipid saat awal lalu tiap 2-3 bulan

Sumber : *Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021*

c. Kortikosteroid

Pengobatan farmakologi dengan kortikosteroid oral dalam dosis rendah/ sedang bisa menjadi bagian dari pengobatan RA, namun sebaiknya dihindari pemberian bersama OAINS selagi menunggu efek terapi dari DMARDs. Kortikosteroid diberikan dalam jangka waktu sesingkat mungkin dan dosis rendah yang dapat mencapai efek klinis. Perlu diingatkan bahwa OAINS tidak mempengaruhi perjalanan penyakit ataupun mencegah kerusakan sendi. Pemilihan OAINS yang dipergunakan tergantung pada pencegahan efek samping Kombinasi 2 atau lebih OAINS harus dihindari karena tidak menambah efektivitas tetapi meningkatkan efek samping. Dikatakan dosis rendah jika diberikan kortikosteroid setara prednison < 7,5 mg sehari dan dosis sedang jika diberikan 7,5 mg-30 mg sehari. Selama penggunaan kortikosteroid harus diperhatikan efek samping yang dapat ditimbulkannya seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemi, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya aterosklerosis dini.¹³

6. Pendekatan Sistem Nanopartikel Pada Penghantaran Obat Rheumatoid Arthritis

Obat konvensional maupun senyawa bahan alam dan turunannya umumnya memiliki permasalahan dalam kelarutan. Sistem nanopartikel mampu memperbaiki kelarutan dari suatu senyawa, sehingga meningkatkan penetrasi untuk mencapai target aksi. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel terdispersi atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat dilarutkan, terjebak, dikapsulasi atau dijerat dalam matriks nanopartikel.¹⁴

Sistem nanopartikel dirancang untuk mampu membuat obat mencapai target terapi, terutama pada keadaan RA. Hal tersebut dapat menurunkan kejadian efek samping karena kerja spesifik dari sistem nanopartikel. Salah satu sistem nanopartikel yang banyak dikembangkan yaitu SelfNano Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDs) didefinisikan sebagai campuran isotropik minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dengan cepat membentuk nanoemulsi pada pencampuran dengan air. Proses self-nanoemulsifikasi terjadi secara spontan karena tidak memerlukan tambahan perlakuan atau energy dari luar.¹⁵

Sistem penghantaran yang berdasar nanoemulsi memiliki potensi untuk memperbaiki kestabilan obat, meningkatkan durasi efek terapi dan memungkinkan pemberian enteral dan parenteral, yang dapat mencegah, atau meminimalkan degradasi dan metabolisme obat dan juga efflux seluler. SNEDDs mampu meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas oral nya dari senyawa aktif. Sebagai tujuan akhir, formulasi SNEDDs mampu meningkatkan efektivitas sebagai pengobatan anti RA.¹⁶

KESIMPULAN

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang menyebabkan peradangan kronis pada sendi. Penderita rheumatoid arthritis memulai pengobatan mereka dengan DMARDs (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) seperti metotreksat, sulfasalazin dan leflunomid.

Sistem nanopartikel mampu memperbaiki kelarutan dari suatu senyawa, sehingga meningkatkan penetrasi untuk mencapai target aksi. Nanopartikel didefinisikan sebagai partikel terdispersi atau partikel padat dengan ukuran 10-1000 nm. Obat dilarutkan, terjebak, dikapsulasi atau dijerat dalam matriks nanopartikel. Sistem nanopartikel dirancang untuk mampu membuat obat mencapai target terapi, terutama pada keadaan RA. Hal tersebut dapat menurunkan kejadian efek samping karena kerja spesifik dari sistem nanopartikel. Salah satu sistem nanopartikel yang banyak dikembangkan yaitu SelfNano Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDs) didefinisikan sebagai campuran isotropik minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dengan cepat membentuk nanoemulsi pada pencampuran dengan air. Proses self-nanoemulsifikasi terjadi secara spontan karena tidak memerlukan tambahan perlakuan atau energy dari luar.

Sistem penghantaran yang berdasar nanoemulsi memiliki potensi untuk memperbaiki

kestabilan obat, meningkatkan durasi efek terapi dan memungkinkan pemberian enteral dan parenteral, yang dapat mencegah, atau meminimalkan degradasi dan metabolisme obat dan juga efflux seluler. SNEDDs mampu meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas oral nya dari senyawa aktif. Sebagai tujuan akhir, formulasi SNEDDs mampu meningkatkan efektivitas sebagai pengobatan anti RA. Sistem nanopartikel mampu meningkatkan efektifitas dalam pengobatan terutama keadaan rheumatoid arthritis.

DAFTAR PUSTAKA

- Arthritis Foundation. 2021. Arthritis Foundation Scientific Strategy 2021-2023. <http://www.arthritis.org/Documents/arthritis-foundationscientific-strategy.pdf>
- Brooke MP. 2019. Rheumatology. *Med J Australia*, 160: 374-377.
- Chabib, Lutfi, Zullies Ikawati, Ronny Martien, Hilda Ismail. 2016. Review Rheumatoid Arthritis: Terapi Farmakologi, Potensi Kurkumin dan Analognya, serta Pengembangan Sistem Nanopartikel. *Jurnal Pharmascience*, Vol 3, No. 1, Februari 2016, ISSN-Print. 2355 – 5386, ISSN-Online. 2460-9560, Hal. 10-18.
- Chuang, Shih-Yi, Chih-Hung Lin, Tse-Hung Huang and Jia-You Fang. 2018. Lipid-Based Nanoparticles As A Potential Delivery Approach In The Treatment Of Rheumatoid Arthritis. *Nanomaterials* 2018, 8, 42; doi:10.3390/nano8010042, Pages 1-16.
- Haloi, Prakash, B. Siva Lokesh, Saurabh Chawla & V. Badireenath Konkimalla. 2023. Formulation Of A Dual Drug-Loaded Nanoparticulate Co-Delivery Hydrogel System And Its Validation In Rheumatoid Arthritis Animal Model. *Drug Delivery*, Pages 1-19.
- Janakiraman, Kumar, Venkateshwaran Krishnaswami, Vijaya Rajendran, Subramanian Natesan, Ruckmani Kandasamy. 2018. Novel Nano Therapeutic Materials For The Effective Treatment Of Rheumatoid Arthritis-Recent Insights. *Materials Today Communications* 17, Pages 200-213.
- Li, Jingyuan, Wei Li and Liping Zhuang. 2024. Natural Biomimetic Nano-System For Drug Delivery In The Treatment Of Rheumatoid Arthritis: A Literature Review Of The Last 5 Years. *Frontiers in Medicine*, Pages 1-11.
- Li, Pei, Cong Wang, Hongjie Huo, Chunyun Xu, Huijun Sun, Xinyu Wang, Li Wang, Lei Li. 2023. Prodrug-Based Nanomedicines For Rheumatoid Arthritis. REVIEW Article, *Front. Med.*, 09 May 2024, Sec. Rheumatology, Volume 11, Pages 1-20.
- Mohanraj, V.J., and Y. Chen. 2016. Nanoparticles-A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 5 (1): 561-573.
- Nasra, Simran, Dhiraj Bhatia and Ashutosh Kumar. 2022. Recent Advances In Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems For Rheumatoid Arthritis Treatment. *Nanoscale Adv.*, 4, Pages 3479-3494.
- Perhimpunan Rematologi Indonesia, 2021. *Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid*. Perhimpunan Reumaologi Indonesia, Bandung.
- Pham, C., 2021. Nanotherapeutic Approaches For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* ; 3(6): 607-619.
- Villar, A. M., Naveros, B. C., Campmany, A. C., Trenchs, M. A., Rocabert, C. B. & bellowa, L. H. 2022. Design And Optimization Of Self Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (Snedds) For Enhanced Dissolution Of Gemfibrozil. *Int J Pharm*, Pages 1-12.
- Wasserman, AM. 2021. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Pysician*. Vol. 82, No.11, Hal. 1245-1252.
- Wong R, dkk. 2020. Prevalence Of Arthritis And Rheumatic Diseases Around The World. *Arthritis Community Research and Evaluation Unit*, Hal 6-7.
- Zheng, Miaomiao, Huiju Jia, Huangwei Wang, Linhong Liu, a Zhesheng He, Zhiyong Zhang, Wenzhi Yang, Liang Gao, Xueyun Gao and Fuping Gao. 2021. Application Of Nanomaterials In The Treatment Of Rheumatoid Arthritis. *RSC Adv.*, 2021,11, Pages 7129 -7137.