



Potensi Teknologi Nanopartikel Logam Seng Oksida (NP-ZnO) pada Obat Anti-TB Lini Pertama Sebagai Modalitas Mutakhir Pengobatan Penyakit *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Adinda Nezma Meidina^{*1}, Akbar Triandra¹, Nabila Az-zahra Hasibuan¹, M. Alif Al Fajri¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, 30114, Indonesia

*Corresponding Author: adindanezmameidina@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 December 2023

Revised 17 February 2024

Accepted 27 February 2024

Available online 29 February 2024

E-ISSN: 2686-0864

P-ISSN: 2088-8686

How to cite:

Meidina AN, Triandra A, Hasibuan NA, Fajri MAA. Potensi Teknologi Nanopartikel Logam Seng Oksida (NP-ZnO) pada Obat Anti-TB Lini Pertama Sebagai Modalitas Mutakhir Pengobatan Penyakit *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB). SCRIPTA SCORE Sci Med J. 2024 Feb 29;5(2):159-64

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is a treatable infectious disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis* pathogen. However, patient non-compliance during treatment contributes to the emergence of Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB). This literature review aims to further explore the potential of zinc oxide metal nanoparticles (NP-ZnO) in anti-TB drugs as an advanced modality for MDR-TB treatment by enhancing drug efficacy, reducing intestine degradation, and increasing absorption and bioavailability. **Methods:** Literature was searched using search engines such as Google Scholar, Science Direct, ResearchGate, and NCBI. Inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in 14 relevant articles. **Results and Discussion:** Zinc oxide metal nanoparticles (NP-ZnO) exhibit antibacterial effects. Studies show that NP-ZnO can decrease Rifampicin's minimum inhibitory concentration (MIC) fourfold by enhancing bacterial cell membrane permeability and increasing bactericidal effects through interactions with host macrophage cells. Bactericidal effects were found with NP-ZnO and its combination with selenium (NP ZnO-Se). Meanwhile, bacteriostatic effects on MDR-TB and XDR-TB were observed with NP-ZnO and its combination with silver (NP Ag-ZnO). **Conclusion:** NP-ZnO encapsulated first-line anti-TB drugs offer advantages in delivering medication to target organs, accelerating therapy onset even with smaller doses, and mimicking *M.tb*'s activity in infecting target organs. NP-ZnO and its combinations are also more sensitive in interacting with alveolar macrophages, the first immune cells responding to *M.tb*. NP-ZnO encapsulated first-line anti-TB drug technology holds potential as an advanced modality for MDR-TB treatment.

Keyword: First-line anti-TB drugs, metal nanoparticle, multidrug-resistant tuberculosis, zinc oxide nanoparticle

ABSTRAK

Latar Belakang: Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh patogen *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) dan dapat diobati, tetapi rendahnya kepatuhan pasien selama pengobatan berdampak pada timbulnya *Multidrug-resistant Tuberculosis* (MDR-TB). Tinjauan literatur ini bertujuan untuk meninjau lebih lanjut potensi teknologi nanopartikel logam seng oksida (NP-ZnO) pada obat anti-TB sebagai modalitas mutakhir pengobatan penyakit MDR-TB dengan meningkatkan kemanjuran obat yang diberikan, mengurangi degradasi usus, serta meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas. **Metode:** Literatur dicari menggunakan situs pencari seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, dan NCBI. Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk mengeliminasi literatur yang tidak berkaitan sehingga diperoleh 14 literatur. **Hasil dan Pembahasan:** Nanopartikel logam seng oksida (NP-ZnO) menunjukkan efek antibakteri. Studi ini menunjukkan NP-ZnO dapat menurunkan *minimum inhibitory concentration* (MIC) rifampisin empat kali lipat dengan meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri serta meningkatkan efek bakterisida melalui interaksinya dengan makrofag sel inang. Efek bakterisida ditemukan pada NP-ZnO dan kombinasinya dengan selenium (NP ZnO-Se). Sementara itu, efek bakteristatik MDR-TB dan



This work is licensed under a Creative

Commons Attribution-NonCommercial

4.0 International License.

<https://doi.org/10.32734/scripta.v5i2.15230>

XDR-TB ditemukan pada NP-ZnO dan kombinasinya dengan perak (NP Ag-ZnO). **Kesimpulan:** Obat anti-TB lini pertama terenkapsulasi NP-ZnO memiliki keunggulan dalam penghantaran obat ke organ target, mempercepat *onset* terapi walau dengan dosis yang lebih kecil, dan meniru aktivitas *M.tb* dalam menginfeksi organ target. NP-ZnO maupun kombinasinya juga lebih sensitif dalam berinteraksi dengan makrofag alveolar yang merupakan sel imun pertama yang merespons *M.tb*. Teknologi obat anti-TB lini pertama terenkapsulasi NP-ZnO berpotensi sebagai modalitas mutakhir pengobatan MDR-TB.

Kata Kunci: *Multidrug-resistant tuberculosis*, nanopartikel logam, nanopartikel seng oksida, obat anti-TB lini pertama

1. Pendahuluan

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular melalui udara yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Menurut data World Health Organization (WHO) pada tahun 2022, secara global TBC menjadi penyebab kematian terbesar kedua akibat agen infeksi setelah penyakit virus corona (COVID-19) dengan jumlah kasus kematian hampir dua kali lebih banyak dibandingkan HIV/AIDS. Setiap tahunnya, lebih dari 10 juta orang di dunia terjangkit infeksi TBC.^[1] Angka-angka tersebut menunjukkan perlu adanya tindakan mendesak untuk mengakhiri epidemi TBC global yang ditargetkan pada tahun 2030.

Penyebaran infeksi *M.tb* ditularkan melalui droplet nuklei (sisa-sisa droplet pernafasan inti) yang bertahan di udara selama beberapa jam dan dapat terhirup hingga ke dalam alveoli. Sel-sel kekebalan alveolar kemudian akan memediasi patogen dengan membentuk pembendungan granuloma dalam jaringan paru. Pembendungan infeksi tersebut tidak memberantas infeksi, tetapi menyebabkan kondisi TBC laten. Pada TBC laten, *M.tb* yang terisolasi akan bertahan selama bertahun-tahun atau puluhan tahun tanpa tanda-tanda klinis yang jelas. Jika individu dengan TBC laten mengalami sistem kekebalan yang melemah, TBC laten dapat aktif kembali dan menjadi penyakit TBC aktif. Perkembangan TBC laten menjadi TBC aktif dikaitkan dengan terjadinya penyebaran *M.tb* ke ekstrapulmonal seperti tulang belakang, limfa, dan hati.^[2]

Pengobatan TBC yang direkomendasikan WHO yakni *Directly Observe Therapy Short-course* (DOTS) sebagai pemberian kombinasi obat anti-TB secara oral selama 6 bulan. DOTS diakui berhasil menyelesaikan beberapa permasalahan TBC di negara-negara terjangkit. Meskipun begitu, waktu pengobatan yang lama, farmakokinetik yang buruk, dan efek samping obat menyebabkan rendahnya kepatuhan pasien selama pengobatan yang berdampak pada berkembangnya patogen *Multi Drug-resistant* (MDR). MDR-TB didefinisikan sebagai kondisi resistensi terhadap obat anti-TB lini pertama yakni rifampisin dan isoniazid.^[1]

Pada tahun 2022, secara global, 149.511 dari 2,9 juta orang dengan diagnosis TBC paru yang menjalani tes resistensi terhadap obat anti-TB lini pertama terdeteksi sebagai penderita MDR-TB. Tingginya angka kasus tersebut terjadi karena terbatasnya jumlah obat TBC yang baru ditemukan untuk pengobatan MDR-TB.^[1] Oleh karena itu, perlu adanya sistem pemberian obat baru yang ditargetkan.

Pengobatan anti-TB memiliki bioavailabilitas yang rendah karena sifatnya yang hidrofobik sehingga mengurangi absorpsi obat sepanjang saluran pencernaan. Studi lebih lanjut menunjukkan obat anti-TB lini pertama memiliki waktu paruh yang pendek dan dieliminasi dengan cepat dari tubuh sehingga pemberian obat secara oral maupun intravena (IV) juga berpotensi memberikan dosis terapeutik yang tidak mencukupi untuk organ target terutama paru-paru.^[3] Hal ini menunjukkan perlu adanya suatu sistem penghantaran obat ke organ target secara cepat dan tepat. Penelitian menunjukkan penggunaan nanopartikel (NP) pada terapi TBC memiliki keunggulan dalam penghantaran obat ke organ target, mempercepat *onset* terapi walau dengan dosis yang lebih kecil, dan meniru aktivitas *M.tb* dalam menginfeksi organ target.^[4]

Studi oleh Marta *et al.* menyebutkan NP obat anti-bakterial terenkapsulasi logam (seperti perak, emas, titanium, seng oksida, dan galium) memberikan efek bakterisida.^[4] Studi lain oleh Mistry *et al.* menunjukkan adanya efek sinergis dari obat anti-TB lini pertama rifampisin ketika diformulasikan dalam sistem nanopartikel seng oksida (NP-ZnO) yang merujuk pada peningkatan efek antituberkuler dan mengurangi *minimum inhibitory concentration* (MIC).^[6]

Merujuk pada permasalahan tingginya prevalensi kasus TBC dan MDR-TB serta belum adanya terapi efektif untuk penyakit TBC, maka tinjauan pustaka ini bertujuan untuk meninjau lebih lanjut potensi teknologi nanopartikel logam seng oksida (NP-ZnO) pada obat anti-TB sebagai modalitas mutakhir pengobatan penyakit *Multi Drug-resistant Tuberculosis* (MDR-TB).

2. Metode

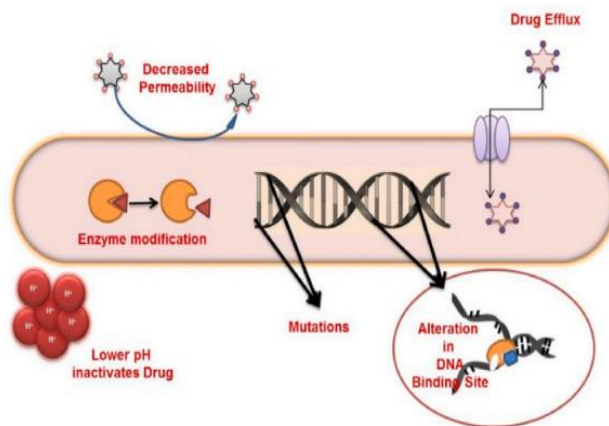
Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah literature review dengan menggunakan kata kunci “Anti-TB drugs”, “Metal Nanoparticle”, “Multidrug-resistant Tuberculosis [MeSH]”, and “Zinc Oxide Nanoparticle”. Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari berupa *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, dan *NCBI*. Kriteria inklusi pada pencarian literatur ini yaitu jurnal penelitian eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo*, serta studi review dengan ketentuan publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan ialah studi yang belum selesai di waktu pencarian pustaka, studi yang tidak bisa diakses *full paper*, dan studi yang menggunakan bahasa lain, selain bahasa Inggris serta bahasa Indonesia. Dari hasil pencarian literatur, evaluasi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan dengan menilai judul, abstrak sebagai langkah awal, kemudian teks lengkap ditinjau apabila terdapat korelasi kata kunci satu sama lain pada jurnal sehingga dapat mendukung penulisan deskripsi atau analisis pada literature review ini. Dari hasil pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 14 jurnal yang digunakan dalam karya ini.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Pengobatan TBC dan Fenomena Resistensi Multi Obat (MDR-TB)

Formula pengobatan DOTS yang direkomendasikan WHO untuk TBC yang sensitif terhadap obat terdiri dari fase intensif 2 bulan dan fase lanjutan 4 bulan. Fase intensif 2 bulan yakni pasien TBC mengonsumsi 4 obat anti-TB seperti rifampisin, isoniazid, pyrazinamide, dan Etambutol setiap hari selama 2 bulan. Setelah 2 bulan, pengobatan dilanjutkan dengan fase lanjutan yakni konsumsi obat rifampisin dan isoniazid setiap hari selama 4 bulan. Selama pengobatan tersebut, tingkat kepatuhan minum obat pasien TBC harus dimonitoring untuk meningkatkan angka kesembuhan (>85%) dan mencegah terjadinya MDR-TB.^[7]

TBC merupakan penyakit yang dapat disembuhkan, tetapi terdapat beberapa faktor yang berkontribusi besar terhadap terjadinya resistensi *M.tb* pada obat-obatan anti-TB. Faktor tersebut meliputi kegagalan sistem dan buruknya kinerja pemberian layanan kesehatan sehingga terjadi keterlambatan pengobatan TBC dan memperburuk kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan, usia pasien dan status finansial pasien yang menengah ke bawah, serta sikap diskriminatif masyarakat terhadap TBC. MDR-TB terjadi ketika bakteri tidak merespons obat lini pertama seperti rifampisin dan isoniazid. Secara molekuler, bakteri pada sel makrofag inang memodulasi aktivitas lisosom sehingga bakteri dapat menghambat pembentukan fagolisosom dan menghalangi jalur apoptosis bakteri. Selain itu, rendahnya bioavailabilitas dan biodistribusi obat konvensional dapat meningkatkan *strain* yang resisten terhadap obat (Gambar 1).^[8]



Gambar 1. Mekanisme resistensi obat pada *M.tb*. (a) Penurunan kemampuan permeabilitas membran bakteri sehingga obat tidak mampu menembus dinding sel; (b) Menurunkan pH menyebabkan obat menjadi tidak aktif; (c) Modifikasi enzim mencegah konversi *pro-drug* menjadi *active-drug*; (d) Mutasi DNA mengganggu mekanisme perbaikan DNA dan menyebabkan munculnya resistensi multi obat; (e) Perubahan pada tempat pengikatan DNA menghalangi pengikatan RNA polimerase secara efektif; (f) Penghabisan obat sebelum mencapai target.^[8]

MDR-TB dapat diobati menggunakan obat lini kedua dengan keterlibatan agen kemoterapi yang mahal dan tingkat toksisitas yang tinggi. Resistensi obat yang serius lainnya yakni *Extensively drug-resistant TB* (XDR-TB). XDR-TB merupakan MDR-TB yang tidak merespons pengobatan lini kedua sehingga pasien tidak

memiliki pilihan pengobatan lebih lanjut. Menurut WHO, diperkirakan pada tahun 2018 sekitar 6,2% kasus MDR-TB telah menyebabkan munculnya XDR-TB dan sisanya sebesar 56% kasus MDR-TB dapat diobati^[8].

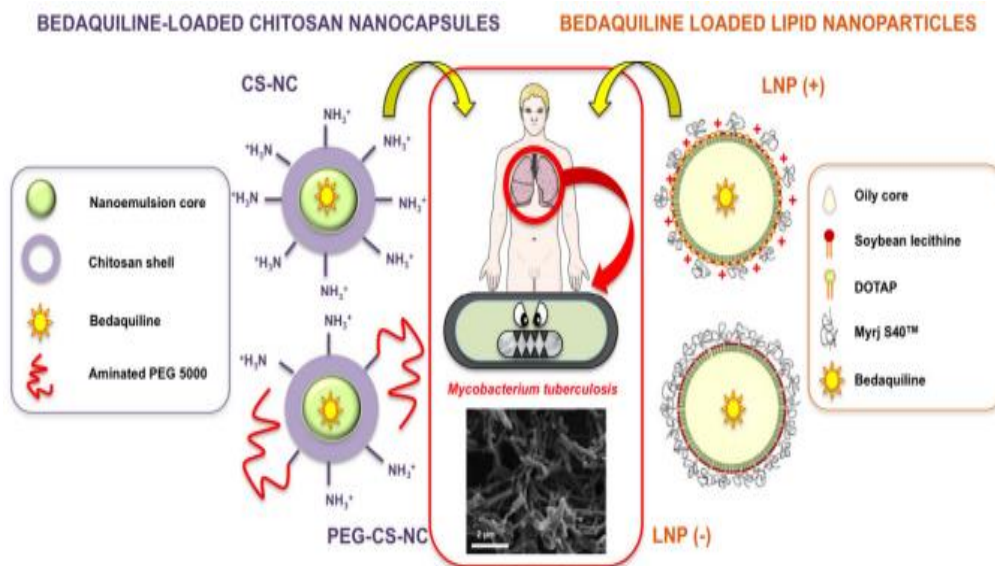
Pada MDR-TB perlu pengobatan dengan jangka waktu lebih lama sehingga berefek samping toksik. Saat ini, ada lebih dari 20 agen anti-TB yang menjanjikan untuk menangani kasus MDR-TB. Salah satu pengembangan obat target baru adalah bedaquiline. Bedaquiline bekerja dengan menghambat sintase ATP mikobakteri. Sayangnya, agen ini memiliki nilai jangka panjang yang dapat dirusak oleh potensi resistensi silang. Selain itu, beberapa obat lain yang diuji dalam kombinasi untuk pengobatan MDR-TB telah disetujui, seperti rifampisin dosis tinggi dan fluoroquinolones (contoh, moksifloksasin).^[4]

3.2 Teknologi NP pada Pengobatan TBC dan MDR-TB

NP merupakan partikel koloid dengan ukuran kurang dari 1 mikron (<1µm). NP diformulasikan dari beragam bahan biokompatibel, baik bahan alami seperti alginat dan albumin maupun bahan sintesis seperti polilaktida atau lipid padat. Ukuran dan fleksibilitas NP mampu meningkatkan kemanjuran obat yang diberikan, mengurangi degradasi usus, serta meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas. Selain itu, penelitian-penelitian terbaru membuktikan potensi NP sebagai obat anti-TB yang dihirup untuk pengobatan penyakit TB aktif. NP juga lebih sensitif dalam berinteraksi dengan makrofag alveolar yang merupakan sel imun pertama yang merespons *M.tb*.^[9]

Sebuah penelitian melaporkan bahwa pemberian nebulisasi *rifampicin-oleic acid first-generation nanoemulsion*, *chitosan conjugate-decorated second-generation nanoemulsion*, dan *chitosan-folate conjugate-decorated third-generation nanoemulsion* yang menargetkan makrofag menunjukkan keluaran aerosol lebih dari 95% dan efisiensi inhalasi lebih dari 75%. Penelitian tersebut juga menyebutkan bahwa *chitosan-folate conjugate-decorated third-generation nanoemulsion* menunjukkan potensi internalisasi sel yang lebih tinggi, penurunan konsentrasi obat plasma, dan administrasi obat paru-paru yang lebih tinggi. Nanoemulsi merupakan bentuk dispersi minyak dalam air yang stabil secara termodinamika dan memiliki ukuran tetesan 40-60 nm dengan indeks polidispersitas yang sempit. Oleh karena itu, nanoemulsi memiliki sifat seperti larutan dan mampu meningkatkan bioavailabilitas obat dengan memfasilitasi penetrasi obat ke mukosa.^[10]

Studi sebelumnya melaporkan bahwa obat bedaquiline yang dienkapsulasi dengan teknologi NP lipid dan nanoemulsi kitosan menunjukkan kemanjuran antibakteri yang meningkat secara signifikan (Gambar 2). Tidak hanya itu, studi ini juga menunjukkan adanya interaksi cepat antara obat bedaquiline yang dienkapsulasi dalam nanoemulsi dengan bakteri *M.tb*. Dalam pengujian *in vivo* studi tersebut, tidak ditemukan adanya sitotoksitas terhadap sel hewan pada konsentrasi terapeutik obat mana pun.^[11]

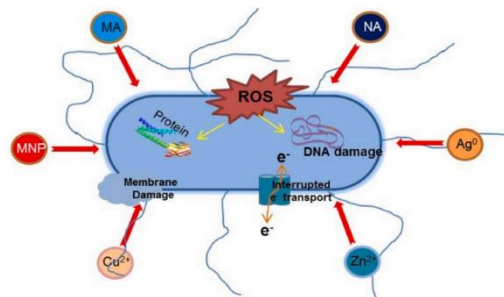


Gambar 2. Bedaquiline dienkapsulasi dalam dua jenis nanocarrier yaitu NP lipid dan nanokapsul emulsi berbasis kitosan untuk pengobatan TB-MDR.^[11]

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa peningkatan kemoterapi isoniazid dan rifampisin tingkat tinggi dapat digunakan untuk mengatasi MDR-TB. Sayangnya, hal ini berpotensi meningkatkan toksisitas terapi dalam pengobatan MDR-TB. Sebuah studi *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian isoniazid dan rifampisin dosis rendah yang dienkapsulasi dalam nanocarrier norbonea dengan konsentrasi minimum masing-masing adalah 0,05 $\mu\text{g/ml}$ dan 0,5 $\mu\text{g/ml}$ mampu menghambat *strain* H37Rv *M.tb* sama dengan isoniazid dan rifampisin dosis biasa. Hal tersebut berpotensi mengurangi efek samping atau sitotoksitas dari penggunaan dosis terapeutik isoniazid dan rifampisin terutama pada kasus MDR-TB.^[12]

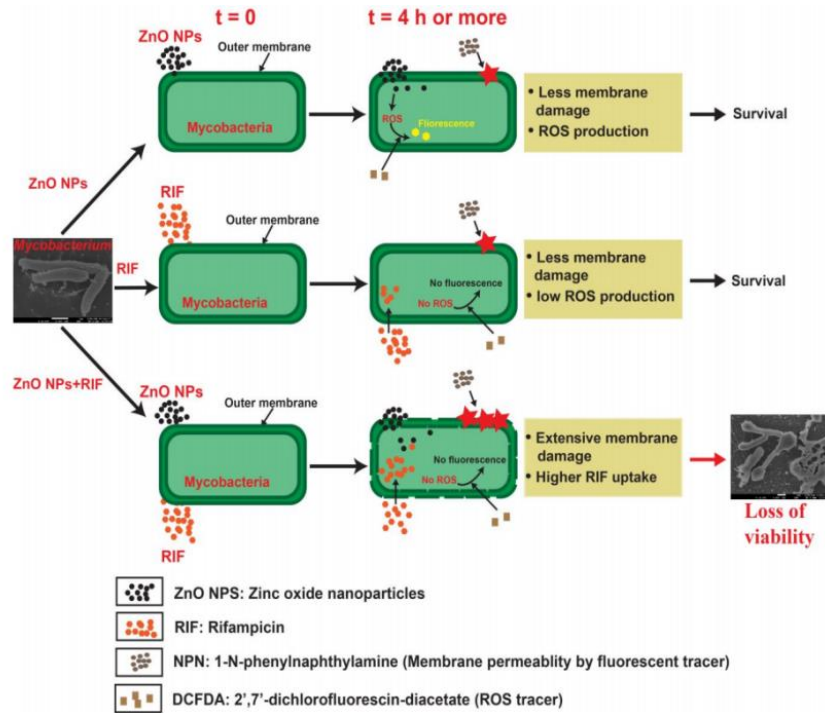
3.3 Teknologi NP Logam Seng Oksida (NP-ZnO) pada Pengobatan MDR-TB

Teknologi NP telah banyak dikembangkan. Saat ini, para peneliti memiliki minat dalam penyelidikan penggunaan NP sintetik berbasis logam. NP logam menunjukkan sifat dan aktivitas katalitik bergantung pada ukuran dan dipengaruhi oleh ion logamnya. Adanya luas permukaan spesifik yang lebih tinggi, katalis heterogen, dan ion logam seperti ion transisi dalam teknologi enkapsulasi NP diketahui menguntungkan dalam katalitik. Interaksi NP-logam dengan mikroba terjadi melalui interaksi elektrostatis. Ketika NP bersentuhan dengan membran bakteri terjadi pelepasan ion-ion permukaan NP yang merusak membran sel bakteri sehingga terjadi kebocoran sel. Saat NP memasuki sel, terjadi interaksi NP dengan protein dan DNA bakteri yang menyebabkan kerusakan oksidatif sehingga mengganggu transkripsi dan translasi bakteri dan berdampak pada gangguan reaksi rantai pernafasan melalui interaksi dengan sulfhidril yang menginduksi peroksidasi lipid (Gambar 3).^[8]



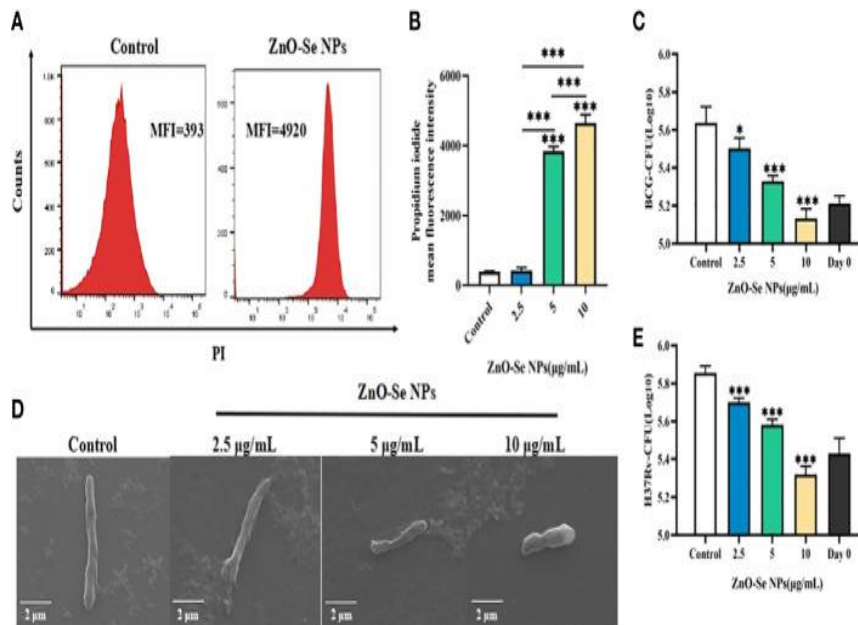
Gambar 3. Mekanisme interaksi NP-logam dan patogen bakteri. MNP (*Multifunctional nanoparticles*); MA (*Metal nanoparticle-antibiotics conjugate*); NA (*Nanoantibiotics*).^[8]

Penelitian sebelumnya menunjukkan efek antibakteri dari NP-ZnO terhadap eksim, gangguan eksoriasi ringan, luka, dan wasir. Sebuah studi *in vitro* melaporkan bahwa sintesis NP seng oksida (NP-ZnO) dengan MIC 32 $\mu\text{g/ml}$ dapat menurunkan MIC rifampisin 64 $\mu\text{g/ml}$ menjadi 16 $\mu\text{g/ml}$. Penurunan 4 kali lipat dari MIC rifampisin terjadi karena permeabilitas membran sel bakteri yang meningkat seiring waktu sehingga meningkatkan absorpsi rifampisin dalam sel dan efek bakterisida dari obat (Gambar 4). Studi tersebut juga melaporkan tidak ditemukan efek toksisitas NP-ZnO terhadap makrofag turunan THP-1 hingga konsentrasi 64 $\mu\text{g/ml}$. Oleh karena itu, penelitian ini menyebutkan efek sinergis kombinasi tersebut dapat mengatasi resistensi obat mikobakteri terutama pada *M.tb*.^[6]



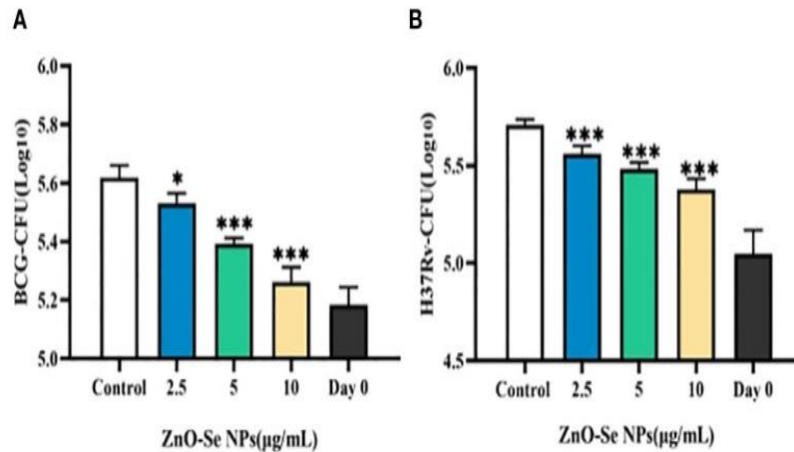
Gambar 4. Mekanisme sinergis NP ZnO-rifampisin yang memberi efek bakterisida.^[6]

Studi *in vitro* lain dengan hibridisasi NP seng oksida dan selenium (NP ZnO-Se) menunjukkan efek membunuh yang kuat terhadap *M.tb* ekstraseluler, termasuk BCG dan H37Rv (Gambar 5). Efek membunuh tersebut dicapai NP ZnO-Se dengan mengganggu produksi ATP, meningkatkan tingkat *Reactive Oxidative Species* (ROS) intraseluler, dan menghancurkan struktur membran. Tidak hanya itu, NP ZnO-Se menghambat pertumbuhan *M.tb* intraseluler pada makrofag yang terinfeksi *M.tb* (Gambar 6). Hal tersebut terjadi karena dorongan polarisasi makrofag tipe M1 untuk meningkatkan produksi oksida nitrat antiseptik pada makrofag yang terinfeksi *M.tb*. NP ZnO-Se juga menghambat pertumbuhan *M.tb* intraseluler melalui kemampuannya untuk menginduksi apoptosis dan autofagi makrofag yang terinfeksi dengan meningkatkan ROS intraseluler, mengganggu potensi membran mitokondria, dan menghambat sinyal PI3K/Akt/mTOR.^[13]



Gambar 5. Efek membunuh NP ZnO-Se terhadap *M.tb*. (A) Analisis sitometri aliran khas sinyal Propidium Iodide (PI) untuk BCG sebelum dan sesudah pengobatan 10 µg/mL NP ZnO-Se; (B) Hasil statistik sinyal PI untuk BCG sebelum dan sesudah pengobatan NP ZnO-Se, n=3, ***p<0,001. Hasil yang diperoleh menunjukkan sinyal PI lebih kuat pada perlakuan NP ZnO-Se; (C) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap

pertumbuhan BCG ekstraseluler, $n=3$, $*p<0,05$, $***p<0,001$. Hasil penghitungan CFU juga menunjukkan bahwa NP ZnO-Se secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan BCG dengan konsentrasi non-sitotoksik terhadap sel inang; (D) Gambar SEM BCG sebelum dan sesudah pengobatan NP ZnO-Se, bilah skala: 2 μm . Morfologi BCG yang menyusut secara signifikan diamati pada kelompok perlakuan NP ZnO-Se. NP ZnO-Se dosis tinggi, beberapa BCG dipecah menjadi potongan-potongan kecil atau fragmen dengan tampilan keriput. (E) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap pertumbuhan H37Rv ekstraseluler, $n=3$, $***p<0,001$. NP ZnO-Se pada *M.tb*-H37Rv yang ganas, yang juga menunjukkan efek penghambatan pertumbuhan serupa pada H37Rv.^[13]



Gambar 6. Efek penghambatan NP ZnO-Se pada *M.tb* intraseluler. (A) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap pertumbuhan BCG pada sel THP-1 yang terinfeksi BCG, $*p<0,05$, $***p<0,001$. NP ZnO-Se secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan BCG pada makrofag THP-1 yang terinfeksi BCG; (B) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap pertumbuhan H37Rv pada sel THP-1 yang terinfeksi H37Rv, $*p<0,05$, $***p<0,001$.

Efek penghambatan yang kuat dari NP ZnO-Se terhadap H37Rv pada makrofag THP-1 yang terinfeksi H37Rv; Efek membunuh NP ZnO-Se terhadap *M.tb*. (A) Analisis sitometri aliran khas sinyal Propidium Iodide (PI) untuk BCG sebelum dan sesudah pengobatan 10 $\mu\text{g/mL}$ NP ZnO-Se; (B) Hasil statistik sinyal PI untuk BCG sebelum dan sesudah pengobatan NP ZnO-Se, $n=3$, $***p<0,001$. Hasil yang diperoleh menunjukkan sinyal PI lebih kuat pada perlakuan NP ZnO-Se; (C) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap pertumbuhan BCG ekstraseluler, $n=3$, $*p<0,05$, $***p<0,001$. Hasil penghitungan CFU juga menunjukkan bahwa NP ZnO-Se secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan BCG dengan konsentrasi non-sitotoksik terhadap sel inang; (D) Gambar SEM BCG sebelum dan sesudah pengobatan NP ZnO-Se, bilah skala: 2 μm . Morfologi BCG yang menyusut secara signifikan diamati pada kelompok perlakuan NP ZnO-Se. NP ZnO-Se dosis tinggi, beberapa BCG dipecah menjadi potongan-potongan kecil atau fragmen dengan tampilan keriput. (E) Pengaruh NP ZnO-Se terhadap pertumbuhan H37Rv ekstraseluler, $n=3$, $***p<0,001$. NP ZnO-Se pada *M.tb*-H37Rv yang ganas, yang juga menunjukkan efek penghambatan pertumbuhan serupa pada H37Rv.^[13]

Berbeda dengan studi sebelumnya, kombinasi NP seng oksida dan perak (NP Ag-ZnO) dengan MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan efek bakteristatik terhadap strain *M.tb* XDR. Selain itu, 1-64 $\mu\text{g/mL}$ berbagai pengenceran NP Ag-ZnO dapat menghambat strain *M.tb* MDR dan H37Rv. Namun, hasil penelitian kombinasi ini menunjukkan ketidakmampuannya dalam membunuh MDR-TB maupun XDR-TB.^[14]

3.4 Implikasi Klinis dan Penelitian Lebih Lanjut

Sepengetahuan kami, studi ini adalah tinjauan pustaka pertama yang membahas potensi dari NP-ZnO pada obat anti-TB lini pertama sebagai modalitas mutakhir pengobatan MDR TB. Namun, bukti yang ada dalam tinjauan pustaka kami berasal dari sejumlah kecil penelitian. Perlu lebih banyak studi *in vivo* yang membahas sitotoksitas dari NP-ZnO atau kombinasinya pada obat anti-TB lini pertama untuk melanjutkan pada tahap uji klinis.

Tinjauan pustaka ini meringkas bukti yang ada dan dapat digunakan untuk membantu membentuk desain percobaan di masa depan. Oleh karena itu, untuk mengurangi potensi bias dalam uji coba yang mengevaluasi efikasi dan keamanan dari penggunaan NP-ZnO atau kombinasinya pada obat anti-TB lini pertama, peneliti dan penulis studi selanjutnya harus memastikan metodologi yang ketat dan pelaporan yang tepat dalam percobaan yang dilakukan.

4. Kesimpulan

TBC merupakan penyakit menular yang dapat disembuhkan, tetapi terdapat beberapa faktor yang berkontribusi besar terhadap terjadinya resistensi *M.tb* pada obat-obatan anti-TB. Pada MDR-TB perlu pengobatan dengan jangka waktu lebih lama sehingga berefek samping toksik. NP pada terapi TBC memiliki keunggulan dalam penghantaran obat ke organ target, mempercepat *onset* terapi walau dengan dosis yang lebih kecil, dan menurunkan aktivitas *M.tb* dalam menginfeksi organ target. NP-ZnO memiliki efek anti tuberkuler dan menurunkan MIC melalui peningkatan permeabilitas membran bakteri. Studi *in vitro* menunjukkan tidak ditemukan efek toksisitas NP-ZnO terhadap makrofag turunan THP-1 hingga konsentrasi 64 µg/ml. Penelitian lainnya mengkombinasikan NP-ZnO melaporkan efek sinergis bakteristatik dan bakterisida *M.tb* pada MDR-TB. Namun, perlu studi *in vivo* lebih lanjut untuk mengukur sitotoksitas dari nanopartikel logam seng oksida maupun kombinasinya.

5. Saran

Penelitian *in vivo* lebih lanjut terkait sitotoksitas dari nanopartikel sintetik logam seng oksida dan kombinasinya sangat diperlukan agar dapat dilanjutkan ke tahap uji klinis. Sinergi peneliti, pemerintah, dan berbagai pihak sangat diperlukan guna terciptanya langkah implementatif pemanfaatan teknologi nanopartikel logam seng oksida (NP-ZnO) pada penyakit TBC dan MDR-TB.

Daftar Pustaka

- [1] Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
- [2] Lee SH. Tuberculosis infection and latent tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2016;79(4):201. doi:10.4046/trd.2016.79.4.201.
- [3] Nasiruddin M, Neyaz MdK, Das S. Nanotechnology-based approach in tuberculosis treatment. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2017;2017:1–12. doi:10.1155/2017/4920209.
- [4] Alzahabi KH, Usmani O, Georgiou TK, Ryan MP, Robertson BD, Tetley TD, et al. Approaches to treating tuberculosis by encapsulating metal ions and anti-mycobacterial drugs utilizing nano- and microparticle technologies. *Emerging Topics in Life Sciences*. 2020;4(6):581–600. doi:10.1042/etls20190154.
- [5] Simões MF, Ottoni CA, Antunes A. Mycogenic metal nanoparticles for the treatment of Mycobacterioses. *Antibiotics*. 2020;9(9):569. doi:10.3390/antibiotics9090569.
- [6] Mistry N, Bandyopadhyaya R, Mehra S. ZnO nanoparticles and rifampicin synergistically damage the membrane of Mycobacteria. *ACS Applied Nano Materials*. 2020;3(4):3174–84. doi:10.1021/acsanm.9b02089.
- [7] Wyszogrodzka-Gawel G, Dorożyński P, Giovagnoli S, Strzempek W, Pesta E, Węglarz WP, et al. An inhalable theranostic system for local tuberculosis treatment containing an isoniazid loaded metal organic framework Fe-mil-101-NH₂—from raw MOF to drug delivery system. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):687. doi:10.3390/pharmaceutics11120687
- [8] Muthukrishnan L. Multidrug resistant tuberculosis – diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach – an overview. *Chemico-Biological Interactions*. 2021;337:109397. doi:10.1016/j.cbi.2021.109397.
- [9] Smith JP. Nanoparticle delivery of anti-tuberculosis chemotherapy as a potential mediator against drug-resistant tuberculosis [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited 2023 Dec 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238330/>.
- [10] Shah K, Chan LW, Wong TW. Critical physicochemical and biological attributes of nanoemulsions for pulmonary delivery of rifampicin by nebulization technique in tuberculosis treatment. *Drug Delivery*. 2017;24(1):1631–47. doi:10.1080/10717544.2017.1384298.
- [11] De Matteis L, Jary D, Lucía A, García-Embid S, Serrano-Sevilla I, Pérez D, et al. New active formulations against M. tuberculosis: Bedaquiline encapsulation in lipid nanoparticles and chitosan nanocapsules. *Chemical Engineering Journal*. 2018;340:181–91. doi:10.1016/j.cej.2017.12.110.
- [12] Vincent M, Kumarasingam K, Mane S, Shunmugam R, Sivakumar S, Uma Devi K. Enhancing antimycobacterial activity of isoniazid and rifampicin incorporated norbornene nanoparticles. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;7(1):84. doi:10.4103/ijmy.ijmy_162_17.
- [13] Lin W, Fan S, Liao K, Huang Y, Cong Y, Zhang J, et al. Engineering zinc oxide hybrid selenium nanoparticles for synergetic anti-tuberculosis treatment by combining mycobacterium tuberculosis killings and host cell immunological inhibition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;12. doi:10.3389/fcimb.2022.1074533.

- [14] Heidary M, Zaker Bostanabad S, Amini SM, Jafari A, Ghalami Nobar M, Ghodousi A, et al. the anti-mycobacterial activity of AG, zno, and ag- zno nanoparticles against MDR- and xdr-mycobacterium tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*. 2019;Volume 12:3425–35. doi:10.2147/idr.s221408.