

TINJAUAN PUSTAKA**MENINGKATKAN POTENSI TERAPEUTIK KURKUMIN MELALUI FORMULASI NANO BERBASIS EKSO-SOM UNTUK FIBROSIS PARU IDIOPATIK**Mario Valentino Anggarkusuma¹, I Dewa Made Gede Yudiarta¹, Aisyah Lathifah Taqiyaa¹**ABSTRAK****Pendahuluan:**

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) merupakan penyakit paru kronis yang termasuk dalam kategori penyakit paru interstitial fibrosa kronis dengan penyebab idiopatik. Insiden ini meningkat seiring bertambahnya usia dan sering ditemukan pada laki-laki. Beberapa pengobatan yang ada saat ini dapat mencegah terjadinya fibrosis tetapi belum dapat sepenuhnya menyembuhkan IPF. Oleh sebab itu, diperlukan kebutuhan untuk mengeksplorasi potensi bahan alami yang mudah didapat sebagai alternatif terapi. Senyawa yang dimaksud adalah kurkumin yang terkandung dalam kunyit. Kurkumin yang terenkapsulasi eksosom akan meningkatkan efektivitas kurkumin sebagai pengobatan untuk IPF.

Pembahasan:

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) terjadi apabila terdapat akumulasi jaringan parut yang ireversibel. Penyakit ini berkaitan dengan faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan sehingga menyebabkan kerusakan sel epitel dan memicu aktivasi abnormal sel epitel. Sel epitel yang teraktivasi secara abnormal mengeluarkan TGF- β 1 yang merupakan sitokin utama dalam fibrosis. Kurkumin bekerja dengan mengurangi ekspresi TGF- β 1 yang mengatur deposisi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen dalam jaringan fibrotik, serta memblokir pelepasan TNF- α , HYP, dan PDGF. Kurkumin yang terenkapsulasi eksosom akan dicerna lebih lambat dan stabil di aliran darah. Selain itu, eksosom memiliki potensi untuk dikirim sebagai aerosol yang memiliki kemiripan dengan surfaktan paru-paru dan dapat diserap melalui lendir pernapasan.

Simpulan:

Pemanfaatan kurkumin melalui formulasi nano berbasis eksosom diharapkan dapat meningkatkan prognosis pada pasien IPF.

Kata kunci: Eksosom, fibrosis, kurkumin, nanopartikel, TGF- β

ABSTRACT**Introduction:**

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a chronic lung disease that is included in the category of chronic fibrous interstitial lung disease with unknown causes. The incidence increases with age and is often found in men. Several existing treatments can prevent fibrosis but cannot completely cure IPF. Therefore, there is a need to explore the potential of easily available natural ingredients as alternative therapies. Ingredients in question are curcumin contained in turmeric. Exosome-encapsulated curcumin will increase the effectiveness of curcumin as a treatment for IPF.

Discussion:

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) occurs when there is an irreversible accumulation of scar tissue related to genetic, epigenetic, and environmental factors, causing damage to epithelial cells and triggering abnormal activation of epithelial cells. Abnormally activated epithelial cells secrete TGF- β 1 which is the main cytokine in fibrosis. Curcumin works by reducing the expression of TGF- β 1 which regulates the deposition of extracellular matrix, including collagen, in fibrotic tissue, and blocking the release of TNF- α , HYP, and PDGF. Curcumin encapsulated in exosomes will be digested more slowly and increase the stability in the bloodstream. Additionally, exosomes have the potential to be delivered as aerosols that have similarities to lung surfactants and can be absorbed through respiratory mucus.

Conclusion:

Using curcumin through exosome-based nanoformulations is expected to improve the prognosis in IPF patients.

Keywords: Curcumin, exosome, fibrosis, nanoparticle, TGF- β 1

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

PENDAHULUAN

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) merupakan penyakit paru kronis yang termasuk dalam kategori penyakit paru interstitial fibrosa kronis dengan penyebab idiopatik. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* ditandai oleh perkembangan jaringan parut progresif akibat cedera berkelanjutan dan peradangan kronis serta diikuti oleh proses penyembuhan paru-paru yang tidak teratur. Peradangan yang berlangsung terus-menerus pada area cedera menyebabkan peningkatan jumlah sel inflamasi dan pelepasan mediator inflamasi seperti *Transforming Growth Factor-β1* (TGF-β1).^[1] TGF-β1 mempengaruhi matriks ekstraseluler dan fibroblas yang mempengaruhi kaskade fibrotik serta proliferasi fibroblas paru.^[2,3] Perjalanan IPF bervariasi mulai dari lambat dan cepat, sebagian besar pasien mengalami perkembangan penyakit yang lambat. Sampai saat ini belum ada terapi yang efektif untuk mengatasi kondisi ini karena kurangnya pemahaman patofisiologi dan penyebabnya yang tidak spesifik.^[4]

Prevalensi IPF diperkirakan antara 0,33 hingga 4,51 per 10.000 orang secara global. Insiden ini meningkat seiring bertambahnya usia dan terdiagnosis di atas usia 50 tahun. Prevalensi IPF adalah 18 kasus per 100.000 orang dewasa berusia 18 hingga 64 tahun, sedangkan pada individu berusia 65 tahun ke atas, prevalensinya mencapai 495 kasus per 100.000.^[5] Rata-rata masa kelangsungan hidup pasien dengan IPF adalah 4,5 tahun. Pasien yang menerima pengobatan setidaknya enam bulan memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima pengobatan.^[6] Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Zheng *et al.* mengungkapkan bahwa tingkat kematian pada IPF bervariasi dari 0,5 hingga 12 per 100.000 penduduk per tahun.^[7]

IPF lebih sering terjadi pada laki-laki dengan berbagai faktor risiko potensial, termasuk merokok, paparan lingkungan, patogen mikroba, dan faktor genetik. Orang yang memiliki riwayat merokok memiliki risiko 60% lebih tinggi terkena IPF. Sebuah analisis retrospektif menemukan bahwa perokok saat ini adalah 13 sampai 14 tahun lebih muda saat diagnosis dibandingkan dengan mereka yang bukan perokok dan mantan perokok. Paparan pekerjaan juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan IPF termasuk pertanian dan peternakan, ternak, silika, dan debu kayu, logam, atau batu. Beberapa virus, seperti virus Epstein-Barr, juga berperan dalam perkembangan IPF.^[8]

Beberapa pengobatan yang ada saat ini seperti nintedanib atau pirfenidone dapat

mencegah terjadinya fibrosis, tetapi belum dapat sepenuhnya menyembuhkan IPF. Selain itu, beberapa terapi farmakologi yang telah dikembangkan untuk mengatasi fibrosis masih memiliki beberapa efek samping dan memerlukan biaya yang signifikan. Oleh sebab itu, diperlukan kebutuhan untuk eksplorasi lebih lanjut mengenai potensi bahan alam yang dapat digunakan sebagai terapi adjuvant.^[5] Salah satu bahan yang dimaksud adalah kurkumin yang terkandung dalam kunyit.^[1]

Kunyit, salah satu bahan nabati yang sering digunakan dan terkenal khasiatnya di dunia medis karena merupakan sumber utama kurkumin. Kurkumin merupakan produk polifenol alami yang diisolasi dari rimpang *Curcuma longa*. Kurkumin dikenal sebagai senyawa alami yang memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-fibrinolitik, sehingga digunakan untuk mengatasi kondisi oksidatif dan inflamasi, sindrom metabolik, radang sendi, serta *idiopathic pulmonary fibrosis*.^[9]

Efek anti-inflamasi pada kurkumin diawali oleh penurunan regulasi berbagai jalur pensinyalan, seperti *Nuclear Factor Kappa-B* (NF-κB), *Nuclear Factor Erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3), *Cyclooxygenase-2* (COX-2), dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β).^[10] Kurkumin berperan menghambat proliferasi dan migrasi fibroblas paru pada model tikus fibrosis paru yang diinduksi *bleomycin*. Hal ini disebabkan karena kurkumin dapat mengurangi ekspresi TGF-β yang mengatur deposisi matriks ekstraseluler. Selain menghambat TGF-β, kurkumin mengurangi tingkat sirkulasi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-α) dan deposisi fibrin dalam glomeruli ginjal pada endotoksemia. Dalam model cedera paru *in vitro* yang dilakukan oleh Gouda *et al.*, kurkumin dilaporkan dapat mengatur sistem p53-fibrinolitik yang dimediasi *Interleukin-17A* (IL-17A).^[11] Kurkumin juga memiliki interaksi yang kuat dengan domain hidrofobik fibrinogen, dimana kurkumin dapat mengurangi ekspresi *Fibrinogen-Like Protein-2* (fgl-2) pada pankreatitis akut.^[12] Efek farmakodinamik kurkumin dapat dimaksimalkan dengan nanoformulasi yang baik, seperti eksosom.^[13] Eksosom adalah vesikel berukuran nano membran bilayer yang berasal dari kompartemen endosomal dengan diameter rata-rata 30 sampai 100 nm. Eksosom dapat ditemukan dalam cairan tubuh seperti darah, plasma, urin, air liur, cairan ketuban, cairan sinovial, asites ganas, juga efusi pleura, serta memiliki peran dalam komunikasi antar sel tanpa kontak sel ke sel langsung.^[13] Eksosom dapat digunakan sebagai *nanocarrier* untuk

memuat berbagai molekul bioaktif kecil seperti kurkumin.^[14] Hal ini disebabkan oleh ukuran partikel eksosom yang mampu masuk ke jaringan dan melewati penghalang seperti *blood-brain barrier* dan sitoskeleton.^[15] Beberapa eksosom juga mampu keluar dari sistem kekebalan sehingga menunjukkan imunogenisitas yang rendah dan stabilitas yang tinggi dalam darah. Hal itu dapat memperpanjang sirkulasi obat yang dibawa dalam tubuh.^[16] Selain itu, penelitian yang dilakukan Kalani *et al.* mengonfirmasi bahwa eksosom yang mengandung kurkumin memiliki efek neuroprotektif karena sifat anti-lipidemic, anti-oksidatif, dan anti-inflamasinya.^[17] Eksosom dapat diberikan dalam bentuk sediaan oral maupun inhaler.^[18,19]

Terdapat beberapa keuntungan dari kompleks eksosom-kurkumin dibandingkan dengan kompleks *liposome*-kurkumin dan kurkumin-*cyclodextrin*. Eksosom dapat direkayasa untuk menargetkan sel atau jaringan tertentu, yang dapat menghasilkan terapi yang lebih baik.^[20] Eksosom juga mudah diperoleh dari susu dan buah-buahan yang merupakan sumber praktis dan terukur yang relatif ekonomis.^[21] Selain itu, kompleks eksosom-kurkumin memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan kompleks *liposome*-kurkumin dan *cyclodextrin*-kurkumin karena melindungi kurkumin dari degradasi sehingga.^[21,22] Kompleks eksosom-kurkumin juga meningkatkan efek anti-inflamasi dibandingkan dua kompleks lainnya.^[20,23] Selain kurkumin, terdapat beberapa terapi farmakologi yang saat ini digunakan untuk mengobati IPF, yaitu nintedanib dan pirfenidone.^[4] Nintedanib bekerja dengan menghambat jalur sinyal tirosin kinase yang terlibat dalam proses fibrosis.^[24] Namun, pirfenidone dapat mengurangi produksi fibroblast, yaitu sel-sel yang menghasilkan jaringan paru di paru-paru.^[25] Sayangnya, nintedanib hanya tersedia dalam bentuk kapsul dan tablet yang bioavailabilitas dapat menurun ketika dikonsumsi dengan obat yang dimetabolisme oleh CYP3A4 dan enzim P-glikoprotein.^[26] Selain itu, belum ada cukup bukti yang menunjukkan efikasi dari nintedanib dan pirfenidone yang dikemas dengan eksosom sebagai *nanocarrier*.

Studi tentang penggunaan bahan-bahan alam dalam pengobatan fibrosis sangat penting untuk menemukan formulasi yang mudah digunakan dan lebih terjangkau secara ekonomi. Dalam upaya mencari solusi yang inovatif dan berkelanjutan, penekanan pada penelitian bahan-bahan alam sebagai terapi potensial dapat memberikan kontribusi yang berharga dalam pengembangan pengobatan fibrosis paru yang lebih efektif

dan terjangkau. Melihat keseluruhan potensial kurkumin dengan eksosom sebagai nano formula sebagai terobosan pengobatan fibrosis, maka perlu untuk membahas lebih lanjut mengenai modalitas ini.

PEMBAHASAN

PENGobatan FARMAKOLOGI TERKINI UNTUK *PULMONARY FIBROSIS*

IPF merupakan penyakit dengan perjalanan penyakit yang bervariasi oleh berbagai faktor risiko, sehingga pengobatan IPF dapat menjadi suatu tantangan. Pengobatan IPF biasanya menggunakan kombinasi dari berbagai obat, seperti anti-fibrotik, anti-inflamasi, kortikosteroid oral, opioid, dan beberapa obat penekan asam lambung.^[1] Terdapat dua obat yang direkomendasikan oleh pedoman praktik klinis untuk pengobatan IPF, yaitu pirfenidone dan nintedanib. Meskipun tidak satu pun dari perawatan ini bersifat kuratif, keduanya mampu memperlambat perkembangan penyakit.^[4] Pirfenidone adalah molekul kecil piridin yang dimodifikasi dengan sifat anti-fibrotik, anti-inflamasi, dan antioksidan. Obat ini bekerja dengan menghambat proliferasi fibroblas dan produksi kolagen, memperlambat proses fibrotik dengan menekan sitokin TGF- β , dan juga menekan laju penurunan *Forced Vital Capacity* (FVC). Pirfenidone menurunkan kemungkinan rawat inap terkait pernafasan selama satu tahun pengobatan. Pirfenidone umumnya ditoleransi dengan baik dan memiliki efek samping yang ringan seperti ruam kulit, penurunan berat badan, dan kelelahan. Namun, terdapat beberapa kasus yang menunjukkan fungsi hati yang abnormal karena obat ini, terutama peningkatan serum Alanine Aminotransferase (ALT)/Aspartate Aminotransferase (AST) dan bilirubin. Oleh sebab itu, pasien yang diobati dengan pirfenidone memerlukan pemantauan fungsi hati.^[1]

Nintedanib adalah inhibitor tirosin kinase intraseluler yang berikatan dengan situs pengikatan adenosin trifosfat, sehingga menekan jalur pensinyalan yang terkait dengan reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF), reseptor *fibroblast growth factor*, dan reseptor *platelet derived growth factor* α dan β . Selain itu, nintedanib juga menghambat jalur pensinyalan TGF- β .^[27] Efek ini menyebabkan penurunan aktivitas fibroblas pada reseptor tirosin kinase. INPULSIS fase 3 percobaan I dan II menunjukkan penurunan yang signifikan dalam tingkat kerusakan FVC pada pasien IPF meskipun angka kematian tetap sama. Sama halnya dengan pirfenidone, obat ini memiliki efek samping yang ringan, terutama

diare dan mual, yang dapat dikelola dengan obat-obatan. Namun, obat ini tidak dianjurkan bagi penderita penyakit hati berat.^[28]

Tabel 1. Rekomendasi Terkini Pengobatan Farmakologis IPF^[29]

| Agen | Tingkat Rekomendasi* | Keyakinan dalam estimasi efek |
|---|----------------------|-------------------------------|
| Rekomendasi untuk digunakan | | |
| Nintedanib | Bersyarat | Sedang |
| Pirfenidone | Bersyarat | Sedang |
| Terapi anti-asam | Bersyarat | Sangat Rendah |
| Rekomendasi terhadap penggunaan | | |
| Imatinib | Kuat | Sedang |
| Anticoagulation (warfarin) | Kuat | Sedang |
| Prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine | Kuat | Rendah |
| Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan) | Kuat | Rendah |
| Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan) | Bersyarat | Rendah |
| Phosphodiesterase inhibitor (sildenafil) | Bersyarat | Bersyarat |
| N-acetylcysteine monotherapy | Bersyarat | Rendah |

*Rekomendasi kuat: sebagian besar pasien menginginkan tindakan yang disarankan. Rekomendasi bersyarat: mayoritas pasien menginginkan tindakan yang disarankan. Pilihan yang berbeda akan sesuai untuk pasien yang berbeda tergantung pada nilai dan preferensi individu.

FAKTOR YANG MENGINDUKSI PERKEMBANGAN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF)

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) adalah penyakit paru interstitial kronis dan progresif dengan etiologi yang tidak diketahui dan dengan prognosis yang buruk. Setiap tahap proses perbaikan luka pada IPF mengalami disregulasi, yang mengakibatkan akumulasi jaringan parut yang ireversibel.^[30] Hal ini berkaitan dengan faktor genetik yang mempengaruhi integritas sel epitel, faktor lingkungan dan perubahan terkait penuaan yang memicu pemrograman ulang epigenetik. Gabungan dari ketiga faktor tersebut akan menyebabkan kerusakan sel epitel dan memicu aktivasi abnormal sel epitel.^[30,31,32]

Kerentanan terhadap IPF terkait dengan beberapa komponen genetik yang ditandai dengan kombinasi varian gen dan perubahan transkripsi, yang mengakibatkan hilangnya integritas epitel. *The Genome-wide Association Studies* (GWAS) menemukan bahwa SNP (rs35705950) di wilayah promotor mucin 5B (MUC5B) sangat meningkatkan risiko IPF.^[33] Ekspresi MUC5B yang berlebihan berkaitan dengan gangguan pembersihan mukosiliar (MCC) dan derajat serta durasi fibrosis.^[34] Mutasi alel minor rs35705950 dapat menyebabkan ekspresi berlebihan musin 5B dalam sel epitel saluran pernafasan dan metilasi DNA terkait erat dengan kerentanan genetik MUC5B.^[31]

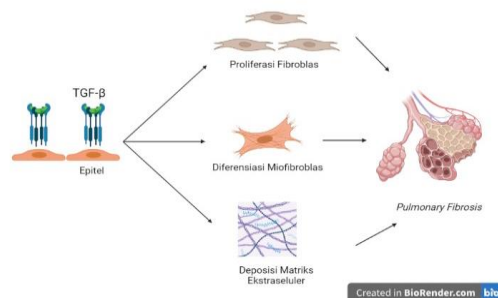
Paparan lingkungan dan kecenderungan genetik memiliki efek sinergis dalam

perkembangan IPF. Merokok dan paparan debu logam pada epitel merupakan faktor risiko utama pada fibrosis paru sporadis dan familial yang dapat meningkatkan risiko IPF.^[31] Agen mikroba (virus, jamur, dan bakteri) memainkan peran potensial dalam patogenesis IPF. Jika dibandingkan dengan paru-paru yang sehat, pada pasien dengan penyakit paru interstitial terjadi ketidakseimbangan komposisi komunitas bakteri. Studi menunjukkan bahwa analisis komposisi mikrobioma paru IPF dapat memberikan penjelasan untuk patogenesis penyakit dan berguna sebagai biomarker prognostik.^[32]

Karakteristik utama paru-paru yang menua termasuk mutasi telomer, perubahan epigenetik, hilangnya homeostasis protein, disfungsi mitokondria, dan penuaan seluler. Mutasi telomer sering mengakibatkan perbaikan DNA yang abnormal dan ketidakstabilan genom, yang berfungsi sebagai pemicu penuaan sel.^[31] Perubahan terkait usia seluler memainkan peran utama dalam terjadinya IPF.^[32] Eksperimen yang dilakukan pada tikus muda (2-4 bulan) dan tikus tua (18-20 bulan) menunjukkan gen inti terkait penuaan berkaitan dengan perkembangan fibrosis paru yang lebih parah.^[35]

HUBUNGAN *IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS* (IPF) DAN JALUR TGF- β

Sel epitel yang teraktivasi secara abnormal mengeluarkan sejumlah besar sitokin seperti *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1). Sekresi faktor pertumbuhan pleiotropik TGF- β 1 dianggap sebagai faktor utama terjadinya fibrosis bersama dengan mediator lain.^[30,31,32] TGF- β 1 mengatur produksi spesies oksigen reaktif (ROS) mitokondria yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan pada IPF. Hal ini berkaitan dengan efek dari ROS yang mendorong produksi sitokin proinflamasi.^[30] Dalam perkembangan fibrosis, TGF- β 1 mempengaruhi matriks ekstraseluler dan fibroblas yang memainkan peran utama dalam kaskade fibrotik. TGF- β meningkatkan produksi ECM dengan memicu transkripsi gen ECM, termasuk kolagen, fibronektin dan proteoglikan. TGF- β 1 mengaktifkan jaringan kompleks jalur intraseluler yang mendorong terjadinya fibrosis, seperti *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT), apoptosis, serta perekrutan dan proliferasi fibroblas melalui ekspresi *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) yang juga dapat melepaskan lebih banyak TGF- β .^[2] Secara tidak langsung, TGF- β 1 juga memengaruhi proliferasi fibroblas paru melalui induksi *Fibroblast Growth Factor-2* dan aktivasi jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Selanjutnya, TGF- β menginduksi fibroblas untuk berdiferensiasi menjadi myofibroblas.³ Meskipun ekspresi beberapa enzim pendegradasi ECM terjadi peningkatan di paru-paru pasien IPF, tetapi deposisi komponen ECM dan myofibroblas yang berlebihan menghasilkan akumulasi dan perkembangan matriks yang kaku dan akhirnya menyebabkan terjadinya fibrosis paru.^[30]



Gambar 1. TGF- β dalam Perkembangan Fibrosis Paru

PENARGETAN JALUR TGF- β MENGGUNAKAN KURKUMIN UNTUK *IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS* (IPF)

Selama bertahun-tahun, para peneliti di bidang imunologi, biologi, dan kimia telah

mempelajari efektivitas dan nilai pengobatan tradisional sebagai terapi alternatif. Penggunaan obat tradisional yang mengandung senyawa aktif tertentu memiliki potensi terapeutik yang dinilai efektif dalam menghambat perkembangan penyakit IPF.^[36] Penargetan jalur persinyalan TGF- β , yang merupakan mediator vital perkembangan fibrosis dapat menjadi modalitas terapi untuk penyakit IPF. Mekanisme kerja ini terlihat pada kurkumin, senyawa polifenol alami dengan sifat antifibrotik terlihat dalam model tikus dengan fibrosis paru yang diinduksi *bleomycin*. Kurkumin bekerja dengan mengurangi ekspresi TGF- β yang mengatur deposisi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, dalam jaringan fibrotik.^[37] Penelitian lain menggunakan fibrosis paru dengan model berbeda menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengurangi ekspresi TGF- β dan *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) yang diinduksi.^[38]

Selain menghambat TGF- β , kurkumin juga mengatur fibrosis melalui jalur lain. Kurkumin dapat memblokir pelepasan TNF- α , *Hydroxyproline* (HYP), dan PDGF, sebagai mediator kuat proliferasi fibroblast dan perubahan fibrotik, di paru-paru model tikus dari IPF yang diinduksi *bleomycin*.^[37] Kurkumin menghambat proliferasi fibroblas paru dari pasien dengan IPF melalui siklus sel pada fase G0/G1.^[39] Kurkumin juga memberi kekuatan efek penghambatan pada bradikinin, yang terlibat dalam peristiwa inflamasi yang mempengaruhi jalan napas.^[40]

SISTEM PENGHANTARAN KURKUMIN SEBAGAI PILIHAN TERAPI

Disamping kemampuan farmakodinamik kurkumin yang baik, ketersediaan kurkumin di Indonesia dapat menjadi penatalaksanaan fibrosis paru idiopatik yang menjanjikan di negara Asia, seperti Indonesia. Diperkirakan, ketersediaan kurkumin pada akhir tahun 2028 akan meningkat menjadi 16.1%.^[41] Selain itu, efektivitas biaya dan kandungan *toxic* yang relatif rendah menjadi potensi yang mendukung pula.^[42] Terlepas dari keunggulannya, penggunaan kurkumin dalam klinis sangat terbatas mengingat bioavailabilitasnya yang rendah karena bersifat hidrofobik. Selain itu, lipofilisitas menyebabkan kurkumin cenderung memiliki waktu paruh yang singkat dan *metabolic clearance* yang lebih cepat sehingga memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk mendapatkan kemampuan farmakodinamik yang efektif.^[43]

Subramani *et al.* menyimpulkan bahwa perlu 12 gram kurkumin agar dapat dideteksi di dalam aliran darah.^[44] Meskipun uji toksisitas telah membuktikan kurkumin relatif aman untuk dikonsumsi, tetapi pada dosis yang

tinggi kurkumin dapat menyebabkan mual, diare, bahkan kerusakan pada hati.^[9]

Para ilmuwan sedang melakukan penelitian dalam merancang jalur pengiriman obat yaitu dengan liposom, misel, dan *nanocarrier* untuk kurkumin dan beberapa strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin dan komposisinya yang tidak hanya meningkatkan sifat fisikokimianya, tetapi juga meningkatkan manfaat terapeutiknya. Sistem pengiriman berbasis nanopartikel (NP), seperti nanopartikel berbasis lipid dan nanopartikel polimer, telah menunjukkan peningkatan kelarutan, stabilitas, dan penyerapan kurkumin.^[19,45] Selain itu, pemanfaatan nanoemulsi dan *Self-emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan bioavailabilitas kurkumin dengan meningkatkan kelarutan dan permeabilitas usus.^[46,47]

Liposom adalah salah satu pelopor dalam sistem penghantaran obat berbasis NP. Liposom meningkatkan efek permeabilitas dan retensi yang ditingkatkan serta meningkatkan pengiriman ke situs target sebagai *nanocarrier* berbasis lipid. Sayangnya, penggunaan liposom dibatasi oleh waktu paruh pendek, karena metabolisme yang cepat, stabilitas yang buruk, kecenderungan gelasi, dan tingkat penggabungan yang rendah.^[48] Di sisi lain, NP berbasis polimer memberikan solusi terhadap masalah tersebut dengan menjadikannya lebih stabil dan memiliki pengiriman yang lebih kuat melintasi penghalang biologis, terutama pada mukosa dan sawar darah otak.^[45,49]

Akan tetapi, NP berbasis polimer memiliki berat molekul bervariasi, kelarutan rendah dalam pelarut organik, dan degradasi enzimatik yang lambat mencegah potensi pelepasan cepat, sehingga menjadikannya keterbatasan dalam pemilihannya.^[50]

SISTEM PENGHANTARAN KURKUMIN MELALUI EKSOSOM SEBAGAI PILIHAN TERAPI

Eksosom telah mendapat perhatian signifikan sebagai sarana terapi potensial dalam pemberian obat. Eksosom adalah vesikel ekstraseluler kecil yang berasal dari berbagai jenis sel, termasuk sel B, sel T, sel dendritik, makrofag, neuron, sel glial, beberapa sel tumor, dan sel punca.^[49] Vesikel ini terbentuk melalui jalur *Endosomal Sorting Complex Required for Transport* (ESCRT) atau mekanisme alternatif yang menghasilkan eksositosis badan multivesikular yang mengandung vesikel intraluminal bersama beragam biomolekul.^[50] Vesikel terdiri dari lipid, protein, asam nukleat, penanda permukaan, dan eksosom memainkan

peranan penting dalam komunikasi antar sel dengan mentransfer molekul bioaktif antar sel, memungkinkan modulasi jalur penyisipan dalam sel penerima.^[51] Sifat unik eksosom menjadikannya menarik untuk aplikasi pengiriman obat. Eksosom berasal dari sumber endogen dan memiliki biokompatibilitas alami dan imunogenisitas rendah, mengurangi risiko respons imun dan reaksi merugikan.^[49] Eksosom dapat dimodifikasi dan direkayasa dalam menunjukkan sifat penargetan khusus untuk meningkatkan pengobatan dan meminimalkan efek target. Modifikasi permukaan, seperti penambahan ligan atau antibodi, memungkinkan eksosom mengenali dan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel target. Eksosom memiliki membran lipid bilayer yang memberikan stabilitas dan perlindungan pada kargo enkapsulasi dari degradasi enzim di sirkulasi, meningkatkan jendela peluang untuk penyerapan dan aksi obat. Penelitian baru juga menunjukkan bahwa eksosom memiliki kemampuan luar biasa untuk melintasi penghalang fisiologis, termasuk sawar darah otak dan plasenta.^[52,53] Saat ini, tantangan utama untuk aplikasi klinis eksosom adalah sulitnya memproduksi eksosom murni dalam skala besar.^[54] Dalam uji klinis, eksosom dihasilkan dari sel punca dan sel imun. Sumber eksosom umum lainnya adalah sel HEK293, yang sebagian besar dapat dikultur dan dimodifikasi secara genetik.^[55]

Eksosom sebagai *nanocarrier* untuk kurkumin sangat menjanjikan. Kurkumin dapat dimuat ke dalam eksosom melalui beberapa metode. Metode pemuatan pasif adalah metode yang paling umum. Metode ini melibatkan koinkubasi kurkumin dengan eksosom, memungkinkan difusi spontan obat ke dalam vesikel.^[56] Selain itu, pendekatan pemuatan aktif, seperti elektroporasi dan sonikasi, juga telah digunakan untuk meningkatkan efisiensi enkapsulasi kurkumin seperti yang ditunjukkan oleh Haney *et al.* dan Ohno *et al.*^[57] Kalani & Tyagi membandingkan daya serap dan stabilitas kurkumin bebas dan kurkumin yang dienkapsulasi eksosom dengan memberikannya ke tikus secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg berat badan untuk mencapai jumlah kurkumin yang terdeteksi pada tikus yang diberi perlakuan eksosom adalah lima hingga sepuluh kali lipat lebih tinggi daripada yang diberi kurkumin bebas. Selain itu, kadar kurkumin pada mencit yang diberi kurkumin enkapsulasi eksosom tetap konstan selama 12 jam, sedangkan kadar kurkumin pada mencit yang diberi kurkumin bebas sudah lama hilang.^[17] Vashits *et al.* juga menunjukkan peningkatan stabilitas kurkumin setelah enkapsulasi eksosom dibandingkan dengan kurkumin

bebas. Hal ini dibuktikan dengan simulasi pencernaan enzimatik *in vitro* dan membandingkan konsentrasinya melalui absorbansi. Kurkumin yang dienkapsulasi eksosom dicerna dua kali lebih lambat dari kurkumin bebas. Vas Hits *et al.* juga melakukan studi tentang penyerapannya dengan menginkubasi sel Caco-2 dalam larutan kurkumin bebas dan eksosom yang mengenkapsulasi kurkumin. Perlakuan eksosom menunjukkan peningkatan konsentrasi tiga kali lipat dibandingkan dengan perlakuan bebas setelah tiga jam inkubasi.^[58]

Pengiriman obat dalam bentuk aerosol adalah proposal yang menarik. Hal ini karena obat dalam aerosol murah, tingkat toksisitas rendah, dan efektif untuk penyakit terkait pernapasan. Sel imun paru-paru, makrofag alveolar, memiliki kemampuan mencerna aerosol dalam ukuran 50 μm . Eksosom memiliki potensi untuk dikirim sebagai aerosol karena kemiripannya dengan surfaktan paru-paru dan dapat diserap melalui lendir pernapasan.^[59] Studi pertama pengiriman formulasi kurkumin NP melalui aerosol dilakukan oleh Suresh *et al.* Mereka memberikan kurkumin bebas dan kurkumin yang dienkapsulasi oleh siklodekstrin ke dalam garis sel epitel saluran napas manusia Calu-3. Kurkumin menunjukkan daya serap yang lebih baik, ditunjukkan oleh peningkatan koefisien permeabilitas seluler (Peff). Studi *in vivo* pada mencit yang diterapi melalui pemberian aerosol menunjukkan prognosis yang lebih baik pada sel epitel paru dibandingkan dengan mencit yang diterapi secara intraoral. Studi toksisitas dari formulasi yang sama juga mengungkapkan bahwa dosis tinggi kurkumin intravena yang dikemas dengan siklodekstrin (10 mg/kg berat badan dua kali sehari) tidak menghasilkan efek samping yang signifikan.^[14] Adapun pengiriman aerosol berbasis eksosom, Kim *et al.* melakukan penelitian *in vitro* menggunakan sel paru tikus L2 dan sel makrofag RAW264.7. Sel-sel ini diinkubasi dengan kurkumin bebas dan kurkumin enkapsulasi eksosom selama empat jam. Sel dengan kurkumin yang dienkapsulasi oleh eksosom menunjukkan penurunan konsentrasi TNF- α dan IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin bebas. Selain itu, studi *in vivo* dengan tikus *Acute Lung Injury* (ALI) yang diinduksi lipopolisakarida dilakukan dengan memperlakukan mereka dengan kurkumin enkapsulasi eksosom dan kurkumin bebas, keduanya diberikan melalui inhalasi. Kedua pengobatan mengurangi jumlah TNF- α dan

IL-1 β dengan kurkumin enkapsulasi eksosom lebih unggul daripada kurkumin bebas. Ini juga mengurangi infiltrasi hemolisis dan monosit dari jaringan paru-paru lebih dari kelompok lain, menunjukkan efek anti-inflamasi yang lebih baik.^[55] Saat ini, ada jumlah yang sangat terbatas dari uji klinis mengenai penggunaan pengiriman kurkumin enkapsulasi eksosom berbasis aerosol. Salah satu percobaan dilakukan oleh Dryden *et al.* ID NCT01294072, mencoba melihat kemanjuran kurkumin yang terenkapsulasi eksosom dalam pengobatan tumor usus besar. Studi ini masih dalam tahap I dengan 35 peserta dan hasil saat ini belum dipublikasikan.^[60] Meskipun eksosom memiliki banyak kelebihan sebagai *drug delivery*, tetapi perlu dipertimbangkan pula keterbatasannya. Keterbatasan eksosom antara lain dari skalabilitas, kemurniaan, kontaminan terhadap protein, serta metode isolasinya.^[61] Jika dibandingkan dengan obat yang sudah ada yaitu nintedanib, sediaan yang tersedia adalah dalam bentuk kapsul dengan dosis 100 mg dan 150 mg. Dengan bentuk sediaan tablet, bioavailabilitas nintedanib dapat menurun, terutama ketika dikonsumsi dengan obat yang dimetabolisme oleh CYP3A4 dan enzim P-glikoprotein.^[26]

SIMPULAN

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) adalah penyakit paru interstitial kronis dan progresif akibat kerusakan yang memicu aktivasi abnormal sel epitel dengan prognosis yang buruk. Sel epitel yang teraktivasi secara abnormal mengeluarkan sitokin seperti *Transforming Growth Factor- β 1* (TGF- β 1), yaitu faktor utama penyebab fibrosis bersama dengan mediator lain. Kandungan kurkumin dipercaya menjadi modalitas dalam penanganan IPF karena dapat mengurangi ekspresi TGF- β 1 dan memblokir pelepasan TNF- α , HYP, dan PDGF.

Sayangnya, kurkumin memerlukan dosis tinggi untuk terapi akibat keterbatasan berupa bioavailabilitas yang rendah. Hal ini dapat menyebabkan mual, diare, bahkan kerusakan pada hati. Untuk mengatasi keterbatasan ini, sistem penghantar kurkumin terenkapsulasi eksosom dapat menjadi pilihan. Kurkumin yang terenkapsulasi eksosom dapat dicerna lebih lambat dan meningkatkan stabilitas kurkumin di aliran darah. Selain itu, eksosom memiliki potensi untuk dikirim sebagai aerosol yang memiliki kemiripan dengan surfaktan paru-paru dan dapat diserap melalui lendir pernapasan. Diharapkan dengan modalitas terapi berupa pemanfaatan kurkumin melalui formulasi nano berbasis eksosom untuk IPF

dapat meningkatkan prognosis pada pasien IPF.

DAFTAR PUSTAKA

- Fathimath MM, Barki RR, Shaikh SB, Bhandary YP. Kurkumin intervention during progressive fibrosis controls inflammatory cytokines and the fibrinolytic system in pulmonary fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022 Aug 15;449:116116.
- Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 – A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 May 1;101:123–39.
- Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, Bourros D, Chambers RC, Cottin V, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: A moving target. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1207–18.
- Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, Agarwala P, Spiegler P, DeLeon J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J [Internet]*. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jun 4];16(2):84–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/crj.13466>
- Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 2];22(1):1–10. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01791-z>
- Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Kankaanranta H, Koli K, et al. Demographics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the Finnish IPF registry. *ERJ Open Res [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jun 4];5(3). Available from: [/pmc/articles/PMC6612605/](https://pmc/articles/PMC6612605/)
- Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, Xia Q, Otahal P, de Graaff B, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 4];8(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8918939/](https://pmc/articles/PMC8918939/)
- Zaman T, Lee JS. Risk factors for the development of idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Curr Pulmonol reports [Internet]*. 2018 Dec [cited 2023 Jun 4];7(4):118. Available from: [/pmc/articles/PMC677743/](https://pmc/articles/PMC677743/)
- Hewlings SJ, Kalman DS. Kurkumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2023 Jun 4];6(10). Available from: [/pmc/articles/PMC5664031/](https://pmc/articles/PMC5664031/)
- Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C, Banik K, Gupta SC, Aggarwal BB. Kurkumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin Sci (Lond) [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2023 Jun 4];131(15):1781–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679846/>
- Gouda MM, Bhandary YP. Kurkumin down-regulates IL-17A mediated p53-fibrinolytic system in bleomycin induced acute lung injury in vivo. *J Cell Biochem*. 2018 Sep 1;119(9):7285–99.
- Shafik NM, Abou-Fard GM. Ameliorative Effects of Kurkumin on Fibrinogen-Like Protein-2 Gene Expression, Some Oxidative-Inflammatory and Apoptotic Markers in a Rat Model of L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2016 Jun 1;30(6):302–8.
- Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Eksosom: Function and role in cancer metastasis and drug resistance. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1–12.
- Goh WJ, Zou S, Ong WY, Torta F, Alexanra AF, Schifferers RM, et al. Bioinspired Cell-Derived Nanovesicles versus Eksosoms as Drug Delivery Systems: A Cost-Effective Alternative. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–10.
- Malhotra H, Sheokand N, Kumar S, Chauhan AS, Kumar M, Jakhar P, et al. Eksosoms: Tunable nano vehicles for macromolecular delivery of transferrin and lactoferrin to specific intracellular compartment. *J Biomed Nanotechnol*. 2016;12(5):1101–14.
- Hood JL. Post isolation modification of eksosoms for nanomedicine applications. *Nanomedicine*. 2016;11(13):1745–56.
- Kalani A, Chaturvedi P. Kurkumin-primed and kurkumin-loaded eksosoms: Potential neural therapy. *Neural Regen Res*. 2017;12(2):205–6.
- Purghè B, Manfredi M, Ragnoli B, Baldanzi G, Malerba M. Eksosoms in chronic respiratory diseases. *Biomed Pharmacother*. 2021 Dec 1;144:112270.
- Nasery MM, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Khanbabaie H, et al. Kurkumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. *Mol* 2020, Vol 25, Page 689 [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2023 Jun 20];25(3):689. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/3/689/htm>
- Chen H, Wang L, Zeng X, Schwarz H, Nanda HS, Peng X, et al. Eksosoms, a New Star for Targeted Delivery. *Front Cell Dev Biol [Internet]*. 2021 Oct 8 [cited 2023 Jun 25];9. Available from: [/pmc/articles/PMC8531489/](https://pmc/articles/PMC8531489/)
- Song H, Liu B, Dong B, Xu J, Zhou H, Na S, et al. Eksosom-Based Delivery of Natural Products in Cancer Therapy. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 2;9:650426.
- Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L. Liposomal kurkumin and its application in cancer. *Int J Nanomedicine [Internet]*. 2017 Aug 21 [cited

- 2023 Jun 25];12:6027. Available from: [/pmc/articles/PMC5573051/](#)
23. Oskouie MN, Aghili Moghaddam NS, Butler AE, Zamani P, Sahebkar A. Therapeutic use of kurkumin-encapsulated and kurkumin-primed eksosoms. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 25];234(6):8182–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.27615>
24. Terrie Y. A Review of the Treatment and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-the-treatment-and-management-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis>
25. Mavroudi M, Zarogoulidis P, Katsikogiannis N, Tsakiridis K, Huang H, Sakkas A, et al. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Jun 26];5(1):74–9. Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/843/html>
26. Gole S, Bankole A. Nintedanib. *StatPearls* [Internet]. 2022 Dec 12 [cited 2023 Jun 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585049/>
27. Rangarajan S, Kurundkar A, Kurundkar D, Bernard K, Sanders YY, Ding Q, et al. Novel mechanisms for the antifibrotic action of nintedanib. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Jun 26];54(1):51–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4742925/](#)
28. Pleasants R, Tighe RM. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2019 Dec 1;53(12):1238–48.
29. Raghu G, Richeldi L. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2017 Aug 1;129:24–30.
30. Hadjicharalambous MR, Lindsay MA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis and the Emerging Role of Long Non-Coding RNAs. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2023 Jun 18];21(2). Available from: [/pmc/articles/PMC7013390/](#)
31. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Jan 19 [cited 2023 Jun 18];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35126134/>
32. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2023 Jun 18];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471816/>
33. Moore C, Blumhagen RZ, Yang I V., Walts A, Powers J, Walker T, et al. Resequencing Study Confirms That Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 18];200(2):199–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034279/>
34. Yang I V., Fingerlin TE, Evans CM, Schwarz MI, Schwartz DA. MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Jun 18];12(Suppl 2):S193–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4722833/](#)
35. Lu Y, Chen J, Wang S, Tian Z, Fan Y, Wang M, et al. Identification of Genetic Signature Associated With Aging in Pulmonary Fibrosis. *Front Med* [Internet]. 2021 Oct 20 [cited 2023 Jun 18];8:744239. Available from: [/pmc/articles/PMC8564051/](#)
36. Murthy P, Shaibie NA, Lim CL, Ling APK, Chye SM, Koh RY. An Overview of Herbal Medicines for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Process* 2022, Vol 10, Page 1131 [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2023 Jun 18];10(6):1131. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9717/10/6/1131/html>
37. Hemmati AA, Karampour NS, Dahanzadeh S, Makhmalzadeh BS, Rezaie A, Ghafourian M. The Protective Effects of Nebulized Nano-Kurkumin Against Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2021 162 [Internet]. 2021 Apr 25 [cited 2023 Jun 18];16(2):106961. Available from: <https://brieflands.com/articles/jjnpp-106961.html>
38. Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, Jeong YYE, Kang GM, Lee JE, et al. Kurkumin Attenuates Radiation-Induced Inflammation and Fibrosis in Rat Lungs. *Korean J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Jun 18];17(4):267. Available from: [/pmc/articles/PMC3741482/](#)
39. Chang WA, Chen CM, Sheu CC, Liao SH, Hsu YL, Tsai MJ, et al. The Potential Effects of Kurkumin on Pulmonary Fibroblasts of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)-Approaching with Next-Generation Sequencing and Bioinformatics. *Molecules* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jun 18];25(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233354/>
40. Yo EC, Kadharusman MM, Karman AP, Louisa M, Arozal W. Potential Pharmacological Options and New Avenues Using Inhaled Kurkumin Nanoformulations for Treatment of Post-COVID-19 Fibrosis. *Syst Rev Pharm*. 2021;12(1):1119–28.
41. Kurkumin Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Pharmaceutical, Food, Cosmetics), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, CSA, MEA), and Segment Forecasts, 2020-2028 [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available

from:

<https://www.researchandmarkets.com/reports/4613416/kurkumin-market-size-share-and-trends-analysis>

42. Murugan S, Solanki H, Purusothaman D, Bethapudi B, Ravalji M, Mundkinajeddu D. Safety Evaluation of Standardized Extract of *Curcuma longa* (NR-INF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 20];2021. Available from: </pmc/articles/PMC8294958/>
43. Mohammed S. A, Mansoor C, M.Zeeshan. Q, Alan M. P. Drug metabolism and pharmacokinetics, the blood-brain barrier, and central nervous system drug discovery. *NeuroRx* [Internet]. 2005;2(4):554–71. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41393265%0Ahttp://dx.doi.org/10.1602/neurorx.2.4.554>
44. Subramani PA, Narala VR. Challenges of kurkumin bioavailability: Novel aerosol remedies. *Nat Prod Commun*. 2013;8(1):121–4.
45. Lu H, Zhang S, Wang J, Chen Q. A Review on Polymer and Lipid-Based Nanocarriers and Its Application to Nano-Pharmaceutical and Food-Based Systems. *Front Nutr*. 2021 Dec 1;8:783831.
46. Gonçalves RFS, Martins JT, Abrunhosa L, Vicente AA, Pinheiro AC. Nanoemulsions for Enhancement of Kurkumin Bioavailability and Their Safety Evaluation: Effect of Emulsifier Type. *Nanomater* 2021, Vol 11, Page 815 [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2023 Jun 20];11(3):815. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/3/815/htm>
47. Kamal MM, Salawi A, Lam M, Nokhodchi A, Abu-Fayyad A, El Sayed KA, et al. Development and characterization of kurkumin-loaded solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) by spray drying using Soluplus® as solid carrier. *Powder Technol*. 2020 Jun 1;369:137–45.
48. Nanotechnology-Based Approaches for Targeting and Delivery of Drugs and Genes - Google Books [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available from: https://books.google.co.id/books?hl=en&lr=&id=k0ADQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=qs695PJ31r&sig=QCXB-LuQHRWGPUt0ICM2YOkn_W0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
49. Peptu CA, Ochiuz L, Alupeu L, Peptu C, Popa M. Carbohydrate based nanoparticles for drug delivery across biological barriers. *J Biomed Nanotechnol*. 2014;10(9):2107–48.
50. Barclay TG, Day CM, Petrovsky N, Garg S. Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery. *Carbohydr Polym*. 2019 Oct 1;221:94–112.
51. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of eksosoms. *Science* (80-). 2020;367(6478).
52. Lee J, Lee JH, Chakraborty K, Hwang J, Lee YK. Eksosom-based drug delivery systems and their therapeutic applications. *RSC Adv*. 2022;12(29):18475–92.
53. Vashisht M, Rani P, Onteru SK, Singh D. Kurkumin Encapsulated in Milk Eksosoms Resists Human Digestion and Possesses Enhanced Intestinal Permeability in Vitro. *Appl Biochem Biotechnol*. 2017;183(3):993–1007.
54. Lai RC, Yeo RWY, Tan KH, Lim SK. Eksosoms for drug delivery — a novel application for the mesenchymal stem cell. *Biotechnol Adv*. 2013 Sep 1;31(5):543–51.
55. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Eksosoms as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release* [Internet]. 2015;207:18–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.03.033>
56. Ohno SI, Takanashi M, Sudo K, Ueda S, Ishikawa A, Matsuyama N, et al. Systemically injected eksosoms targeted to EGFR deliver antitumor microrna to breast cancer cells. *Mol Ther* [Internet]. 2013;21(1):185–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2012.180>
57. Schuster BS, Suk JS, Woodworth GF, Hanes J. Nanoparticle diffusion in respiratory mucus from humans without lung disease. *Biomaterials* [Internet]. 2013;34(13):3439–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.064>
58. Ahn SH, Ryu SW, Choi H, You S, Park J, Choi C. Manufacturing Therapeutic Eksosoms: from Bench to Industry. *Mol Cells* [Internet]. 2022 May 5 [cited 2023 Jun 20];45(5):284. Available from: </pmc/articles/PMC9095511/>
59. Jiang XC, Gao JQ. Eksosoms as novel bio-carriers for gene and drug delivery. *Int J Pharm*. 2017 Apr 15;521(1–2):167–75.
60. Kalani A, Tyagi N. Eksosoms in neurological disease, neuroprotection, repair and therapeutics: problems and perspectives. *Neural Regen Res* [Internet]. 2015 Oct 30 [cited 2023 Jun 20];10(10):1565. Available from: </pmc/articles/PMC4660737/>
61. Kar R, Dhar R, Mukherjee S, Nag S, Gorai S, Mukerjee N, et al. Eksosom-Based Smart Drug Delivery Tool for Cancer Theranostics. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9(2):577–94.