

Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Oral untuk *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) dalam Pengobatan Kolitis Ulseratif

Nadhira Zakiyah*, Garnadi Jafar, Patonah

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Indonesia

Email: zakiyahnadhira@gmail.com

ABSTRAK

Kolitis ulseratif (UC) adalah suatu penyakit radang usus kronis yang mempengaruhi mukosa kolon dan rektum. UC memiliki etiologi kompleks melibatkan faktor genetik, imunologis, lingkungan, mikrobiota usus, psikososial, dan autoimun. Penggunaan heparin berat molekul rendah (LMWH) dalam terapi UC terbatas karena stabilitas dan bioavailabilitasnya yang rendah ketika diberikan secara oral. Nanopartikel dirancang untuk melindungi LMWH dari degradasi, meningkatkan penargetan ke jaringan yang meradang, dan meningkatkan efisiensi terapeutik obat. Metode yang digunakan adalah deskriptif dengan pendekatan kualitatif melalui tinjauan pustaka. Data dikumpulkan dari berbagai database dengan fokus pada artikel yang dipublikasikan antara tahun 2014 hingga 2024. Hasil menunjukkan bahwa nanopartikel berbasis LMWH efektif dalam mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi dan menargetkan penghantaran obat ke lokasi spesifik dalam saluran pencernaan. Penghantar oral dengan nanopartikel memberikan stabilitas selama transit gastrointestinal dan melepaskan obat di area usus besar yang meradang, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dan efikasi pengobatan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel menawarkan pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan terapi UC, terutama dalam mengatasi keterbatasan pengobatan konvensional.

Kata Kunci: Kolitis Ulseratif, LMWH, Oral, Nanopartikel, Sistem Penghantaran Obat

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease that affects the mucosa of the colon and rectum. UC has a complex etiology involving genetic, immunological, environmental, gut microbiota, psychosocial, and autoimmune factors. The use of low molecular weight heparin (LMWH) in UC therapy is limited due to its low stability and bioavailability when administered orally. Nanoparticles are designed to protect LMWH from degradation, enhance targeting to inflamed tissues, and increase the therapeutic efficacy of the drug. The method used is descriptive with a qualitative approach through a literature review. Data were collected from various databases focusing on articles published between 2014 and 2024. The results showed that LMWH-based nanoparticles are effective in reducing the release of pro-inflammatory cytokines and targeting drug delivery to specific sites in the gastrointestinal tract. Oral delivery with nanoparticles provides stability during gastrointestinal transit and releases the drug in the inflamed colon area, thereby

improving patient compliance and treatment efficacy. Thus, it can be concluded that nanoparticle-based drug delivery systems offer a promising approach to improve UC therapy, especially in overcoming the limitations of conventional treatments.

Keywords: *Ulcerative Colitis, LMWH, Oral, Nanoparticles, Drug Delivery Systems*

I. PENDAHULUAN

Kolitis ulseratif (*ulcerative colitis* atau UC) merupakan gangguan peradangan pada usus yang ditandai dengan inflamasi serta ulserasi pada lapisan mukosa usus besar (Yan *et al.*, 2020). Dalam banyak kasus, penyakit ini dapat berkembang menjadi kondisi yang berpotensi mengancam jiwa dan menyebabkan komplikasi sistemik, sehingga memerlukan penanganan segera (Spinelli *et al.*, 2022).

Pengobatan UC sering kali melibatkan penggunaan obat-obatan yang dapat mengurangi peradangan dan memperbaiki kondisi mukosa. Tujuan utama terapi UC klinis adalah tidak hanya mengendalikan peradangan tetapi juga mencapai penyembuhan mukosa. Oleh karena itu, strategi terapi baru sangat dibutuhkan untuk mengatasi keterbatasan pengobatan yang ada (Xiao *et al.*, 2016).

Hiperkoagulabilitas adalah komplikasi ekstraintestinal yang umum terjadi pada pasien UC dan pada beberapa kasus dapat menyebabkan komplikasi trombotik (Zezos, 2014). Hiperkoagulabilitas didefinisikan sebagai ketidakseimbangan prokoagulan akibat peningkatan kadar prokoagulan, penurunan

kadar antikoagulan, atau keduanya (Tripodi *et al.*, 2022). Antikoagulasi dengan heparin subkutan merupakan intervensi yang paling sering dilakukan pada pasien dengan penyakit tromboemboli atau berisiko mengalami tromboemboli (Li *et al.*, 2021).

Salah satu obat yang memiliki potensi terapeutik dalam pengobatan yang timbul akibat komplikasi berupa penggumpalan darah yang terkait dengan UC karena efek anti-inflamasi, antikoagulan dan penyembuhan mukosa adalah heparin berat molekul rendah (*Low Molecular Weight Heparin* atau LMWH) (Yan *et al.*, 2020), LMWH yang dihasilkan melalui depolimerisasi kimia telah terbukti lebih unggul keamanannya dibandingkan UFH (Nasser *et al.*, 2015), yang menunjukkan potensi terapeutik yang kuat karena karakteristik anti-inflamasinya dan studi menunjukkan bahwa parenteral pemberian LMWH efektif dalam memperbaiki gejala kolitis eksperimental pada tikus (Yazeji *et al.*, 2017).

Faktanya, ukuran molekul yang tinggi, muatan negatif, hidrofilisitas, dan permeabilitas usus yang buruk dari LMWH telah membatasi penggunaan klinisnya hanya pada rute parenteral. Untuk

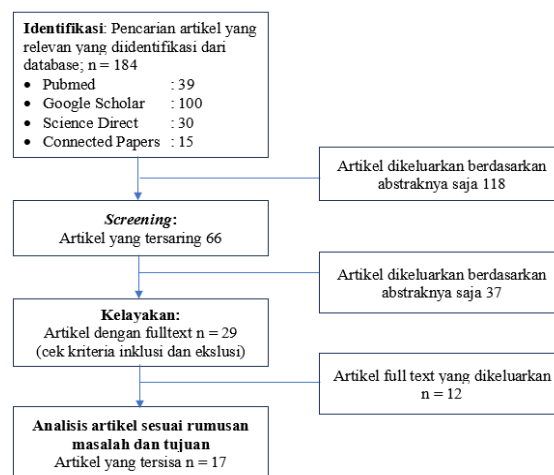
meningkatkan kepatuhan pasien yang lebih baik diperlukan pengembangan sisten non-parenteral untuk pemberian heparin (Akhtar *et al.*, 2018). Hanya saja stabilitas dan bioavailabilitas LMWH dalam pemberian oral terbatas akibat penyerapannya yang rendah di saluran pencernaan. Hal ini disebabkan oleh berat molekulnya yang tinggi, kepadatan muatan anionik yang besar, serta degradasi enzimatik di saluran cerna (Yan *et al.*, 2020).

Untuk mengatasi masalah ini, penelitian ini mengeksplorasi penggunaan nanopartikel mukoadhesif sebagai sistem penghantaran obat yang inovatif. Nanopartikel ini dirancang untuk melindungi LMWH dari degradasi, meningkatkan penargetan ke jaringan yang meradang, dan meningkatkan efisiensi terapeutik obat (Yan *et al.*, 2020). Bioadhesi selektif nanopartikel ke mukosa yang meradang memungkinkan selektivitas tinggi dalam deposisi obat dan dapat meningkatkan penetrasi muatan obat ke dalam jaringan (Yazeji *et al.*, 2017).

Berbagai penelitian telah melaporkan pengembangan nanopartikel menggunakan polimer yang berbeda yang dimuat dengan LMWH. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau stabilitas, profil pelepasan obat, permeabilitas mukosa, mukoadhesi, serta efek terapeutik dari LMWH yang dimuat dalam nanopartikel.

II. METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah studi *literatur review* dengan menggunakan internet dan penelitian manual atau metode penelitian deskriptif dengan pendekatan kualitatif *literatur review*. Data akan dikumpulkan menggunakan database yang berasal dari *Google Scholar*, *Science Direct*, *Pubmed*, dan *Connected Papers* dengan mengisi kolom *search* dengan kata kunci berupa “*Nanoparticles-based oral drug delivery systems*”, “*ulcerative colitis*” dan “*low molecular weight heparin*” dengan studi yang berfokus pada pengobatan UC dengan pendekatan farmasetik, serta artikel yang dipublikasikan dalam jurnal terakreditasi yang dipublikasikan antara tahun 2014 sampai 2024 sebagai kriteria inklusi.



Gambar 1. Alur *Literature Review*

Sementara itu, kriteria eksklusi yang digunakan mencakup artikel yang tidak membahas sistem penghantaran oral, tidak berfokus pada LMWH serta tidak

terkait langsung dengan pengobatan UC. Kriteria ini membantu menyaring studi yang tidak sesuai dengan fokus penelitian, sehingga analisis yang dilakukan lebih terarah dan valid.

Untuk menentukan artikel yang sesuai kata kunci tersebut, dilakukan pencarian menggunakan alur literatur review pada Gambar 1 dengan rincian jumlah pencarian dari *PubMed* (n = 39), *Google Scholar* (n = 100), *Science Direct* (n = 30) dan *Connected Papers* (n = 15). Peneliti melakukan *screening* berdasarkan abstrak sehingga artikel yang didapat 66, kemudian dilakukan *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi pada keseluruhan teks (*full text*) didapatkan sebanyak 29, sehingga artikel yang dapat digunakan dalam *literature review* sesuai rumusan masalah dan tujuan sebanyak 17 artikel.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi Kolitis Ulseratif

Kolitis ulseratif (UC) adalah suatu penyakit radang kronis yang mempengaruhi mukosa kolon dan rektum. Penyakit ini memiliki gejala utama berupa diare berdarah, nyeri perut, dan urgensi defekasi. Penyebab pasti UC belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan respon

imun yang tidak normal. Peradangan pada UC biasanya dimulai di rektum dan dapat meluas secara kontinu ke seluruh kolon, tetapi tidak melibatkan usus halus (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Manifestasi yang paling menonjol dari UV adalah diare berdarah (>90%), sering dikombinasikan dengan nyeri kram (tenesmus, >70%) di kuadran kiri bawah, atau di sepanjang usus besar pada pasien dengan pankolitis. Urgensi feses juga umum terjadi (>70%). Bergantung pada tingkat keparahan dan luasnya penyakit, pemeriksaan fisik mungkin tidak menunjukkan kelainan. Pada pasien dengan kolitis parah, nyeri tekan pada perut disertai demam dan tanda-tanda peritoneum merupakan sinyal peringatan akan prognosis yang lebih buruk, dengan potensi berkembangnya kolitis fulminan, hingga megakolon toksik (Kucharzik *et al.*, 2020).

UC divisualisasikan secara endoskopi sebagai proses inflamasi yang menyebar terus menerus dari rektum ke arah oral. UC dapat diklasifikasikan menurut pola keterlibatannya, sebagai berikut (Kucharzik *et al.*, 2020) :

- Proktitis, yaitu peradangan yang terbatas pada rektum,
- Kolitis sisi kiri,
- Kolitis yang telah menyebar melewati fleksura limpa.

Spektrum temuan endoskopi berkisar dari aktivitas rendah, dengan mukosa kasar dan bergranular, tanda vaskular berkurang, dan tidak lebih dari eritema ringan, hingga aktivitas berat dengan ulkus (kadang-kadang konfluen) dan perdarahan spontan, terutama petekie (Annese *et al.*, 2013; Sturm *et al.*, 2019). Tingkat aktivitas inflamasi dapat diklasifikasikan menurut tampilan endoskopinya, misalnya, dengan Skor Mayo dan UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) (Kucharzik *et al.*, 2019; Sturm *et al.*, 2019).

B. Etiologi Kolitis Ulseratif

Etiologi kolitis ulseratif melibatkan beberapa faktor berikut (Heinz *et al.*, 2020):

1. Faktor Genetik : Terdapat bukti yang menunjukkan predisposisi genetik dalam pengembangan kolitis ulseratif. Riwayat keluarga dengan penyakit inflamasi usus meningkatkan risiko seseorang untuk mengembangkan kondisi ini.
2. Faktor Imunologis: Respons imun yang tidak normal terhadap antigen usus diyakini berperan penting dalam patogenesis kolitis ulseratif. Sistem imun tubuh bereaksi terhadap flora usus normal atau antigen lain, yang mengarah pada peradangan kronis pada mukosa kolon.
3. Faktor Lingkungan: Faktor-faktor seperti diet, infeksi, dan paparan zat-

zat tertentu dapat mempengaruhi perkembangan kolitis ulseratif. Merokok diketahui memiliki hubungan yang kompleks dengan penyakit ini karena dapat memperburuk penyakit Crohn, berhenti merokok dapat memicu kolitis ulseratif pada beberapa individu.

4. Faktor Mikrobiota Usus: Perubahan dalam komposisi bakteri usus dapat berkontribusi pada patogenesis kolitis ulseratif. Ketidakseimbangan dalam mikrobiota usus dapat memicu respons inflamasi yang berlebihan.
5. Faktor Psikososial: Stres dapat mempengaruhi gejala kolitis ulseratif dengan memperburuk gejala dan memperpanjang periode *flare-up*, meskipun bukan penyebab langsung penyakit ini.
6. Faktor Autoimun: UC melibatkan komponen autoimun, di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang sel-sel dan jaringan sendiri yang dapat menyebabkan peradangan yang terus-menerus

C. Patofisiologi Kolitis Ulseratif

Mekanisme yang mendasarinya melibatkan interaksi kompleks antara kerentanan genetik, sistem imun, faktor lingkungan, dan mikrobioma usus. Respons imun yang tidak tepat terhadap mikrobiota usus memicu peradangan, yang

menyebabkan ulserasi dan kerusakan pada mukosa kolon. Hal ini mengakibatkan gejala seperti diare, nyeri perut, dan pendarahan rektum (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Pada UC, respons imun yang melibatkan sistem imun bawaan dan adaptif memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit ini. Pada sistem imun bawaan (*Innate Immune System*), sel dendritik dan makrofag berfungsi sebagai pengenalan awal patogen dan pemicu respons imun. Mereka menangkap antigen dari lumen usus dan menyajikannya kepada sel T dalam sistem imun adaptif. Aktivasi sel dendritik dan makrofag mengarah pada produksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Sitokin ini menyebabkan peradangan lokal di mukosa usus. Sehingga terjadi *epithelial barrier dysfunction* atau gangguan pada fungsi barrier epitel usus yang memungkinkan mikroba dan toksin untuk masuk ke lamina propria, yang kemudian memperburuk peradangan (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Pada sistem imun adaptif (*Adaptive Immune System*), antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik mengaktifkan sel T di dalam nodus limfa mesenterika. Pada UC, terdapat kecenderungan yang lebih besar untuk aktivasi sel Th2. Sel Th2 menghasilkan sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13, yang memainkan peran dalam peradangan

mukosa dan kerusakan jaringan. Selain Th2, sel Th17 juga terlibat dalam UC dengan memproduksi IL-17 dan IL-22 yang berkontribusi pada peradangan dan kerusakan jaringan. Sel T regulator (T-reg) berfungsi untuk menekan respons imun berlebih, namun pada UC fungsi T-reg dapat terganggu sehingga memperparah peradangan (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Respons imun pada UC melibatkan sistem imun bawaan dan adaptif, dengan sel T-helper (terutama sel Th2) yang memainkan peran penting. Antigen dari lumen usus diambil oleh sel dendritik dan diarahkan kepada sel T dalam sistem limfatik. Sel T naif berdiferensiasi menjadi sel T efektor (Th2 dan Th17) di bawah pengaruh sitokin tertentu. Sel T efektor memproduksi sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan respons inflamasi. Sitokin pro-inflamasi menyebabkan infiltrasi leukosit ke dalam mukosa usus, peningkatan permeabilitas epitel, dan kerusakan jaringan (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Pengaruh Sel Th2 dalam UC pada IL-4 memperkuat diferensiasi sel Th2 dan produksi antibodi IgE, pada IL-5 meningkatkan eosinofilia yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan pada IL-13 mempengaruhi sel epitel dan meningkatkan permeabilitas usus (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Selain itu, gangguan pada fungsi penghalang epitel usus berkontribusi terhadap patologi dengan memungkinkan produk bakteri menembus mukosa, yang selanjutnya memperburuk respons imun (DiPiro J.T H *et al.*, 2023).

Pada pasien dengan UC, peradangan sistemik yang parah dapat mengaktifkan sistem koagulasi dan menyebabkan peningkatan risiko pembekuan darah, termasuk trombosis vena dalam dan emboli paru. Aktivasi sel endotel yang disertai dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi (seperti TNF- α , IL-1, IL-6) meningkatkan aktivitas trombosit dan faktor-faktor koagulasi. LMWH bekerja dengan menghambat faktor Xa dan dalam kadar yang lebih rendah, faktor IIa (trombin). Hal tersebut mengurangi risiko pembentukan trombus (bekuan darah) dengan cara menghambat jalur pembentukan fibrin tanpa menyebabkan koagulasi berlebihan atau mengganggu fungsi trombosit yang diperlukan untuk penyembuhan. LMWH tidak memiliki efek langsung pada peradangan usus, tetapi secara signifikan menurunkan risiko trombosis yang berhubungan dengan penyakit inflamasi usus seperti UC (Feldman *et al.*, 2020).

D. Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

LMWH adalah jenis heparin yang memiliki berat molekul lebih rendah

dibandingkan dengan heparin tidak terfraksinasi. Heparin ini digunakan dalam pengobatan dan pencegahan trombosis vena dalam dan emboli paru, serta dalam pengelolaan beberapa kondisi medis lainnya. Keunggulan LMWH dibandingkan heparin tidak terfraksinasi termasuk:

- a. Dosis yang lebih mudah: LMWH biasanya diberikan dalam dosis tetap tanpa perlu pemantauan laboratorium yang sering.
- b. Efek antikoagulan yang lebih stabil: LMWH memiliki profil efek yang lebih konsisten.
- c. Risiko perdarahan yang lebih rendah: LMWH cenderung memiliki risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan heparin tidak terfraksinasi.

Pembuatan LMWH umumnya melibatkan proses depolimerisasi heparin tidak terfraksinasi untuk menghasilkan molekul dengan berat molekul yang lebih rendah. Berikut adalah langkah-langkah umum dalam proses pembuatan LMWH (Ahmad *et al.*, 2021):

1. Heparin biasanya diperoleh dari jaringan hewan, seperti usus babi (*porcine intestinal mucosa*) dan paru-paru sapi (*bovine lung*) (Sadeeqa *et al.*, 2018).
2. Depolimerisasi: Heparin tidak terfraksinasi dipecah menjadi molekul yang lebih kecil melalui proses

depolimerisasi. Ini dapat dilakukan dengan menggunakan enzim (seperti heparinase) atau dengan metode kimia (seperti hidrolisis dengan asam atau basa).

3. Purifikasi: Setelah depolimerisasi, campuran yang dihasilkan mengandung molekul heparin dengan berbagai berat molekul. Proses purifikasi diperlukan untuk memisahkan LMWH dari molekul yang lebih besar dan kontaminan lainnya. Metode purifikasi dapat mencakup kromatografi atau filtrasi.
4. Karakterisasi: LMWH yang dihasilkan harus dianalisis untuk memastikan bahwa ia memenuhi standar kualitas yang diperlukan. Ini termasuk pengukuran berat molekul, aktivitas antikoagulan, dan kemurnian.
5. Formulasi: Setelah karakterisasi, LMWH dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan yang diinginkan, seperti larutan injeksi atau formulasi liposomal, untuk meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas terapeutik. Berikut adalah beberapa metode formulasi yang umum digunakan untuk LMWH:
 - Sediaan Injeksi: LMWH sering diformulasikan dalam bentuk larutan steril untuk injeksi subkutan atau intravena. Larutan ini biasanya mengandung LMWH dalam larutan

garam fisiologis atau buffer yang sesuai. Sediaan ini biasanya dikemas dalam vial atau ampul untuk menjaga stabilitas dan mencegah kontaminasi.

- Formulasi Liposomal: LMWH dapat dimasukkan ke dalam liposom, yang merupakan vesikel kecil yang terbuat dari lipid. Formulasi ini dapat meningkatkan stabilitas LMWH dan memfasilitasi pengantaran langsung ke jaringan target, seperti pada pengobatan UC. Liposom dapat dibuat menggunakan metode film hidrasi, di mana lipid dicampur dengan pelarut, kemudian dihilangkan untuk membentuk film tipis yang kemudian dihidrasi dengan larutan LMWH (Bulbake *et al.*, 2017).
- Formulasi Mikropartikel atau Nanopartikel: LMWH dapat diformulasikan dalam bentuk mikropartikel atau nanopartikel untuk pengantaran yang lebih terarah dan pengendalian pelepasan obat. Ini dapat meningkatkan waktu sirkulasi dalam darah dan mengurangi frekuensi dosis. Teknik seperti emulsifikasi atau *spray-drying* dapat digunakan untuk menghasilkan partikel dengan ukuran yang diinginkan.

- Sediaan Oral (Tablet atau Kapsul): Meskipun oral administrasi LMWH sulit karena degradasi di saluran pencernaan, formulasi yang melindungi LMWH dari lingkungan asam lambung dapat dikembangkan. Ini termasuk penggunaan sistem pengantaran yang melindungi obat hingga mencapai usus.
 - Formulasi Enema: Dalam konteks pengobatan UC, LMWH dapat diformulasikan dalam bentuk enema untuk memberikan akses langsung ke jaringan yang terpengaruh, menghindari degradasi di saluran pencernaan.
6. Pengujian Stabilitas: Sebelum dipasarkan, LMWH harus diuji untuk stabilitas dalam berbagai kondisi penyimpanan.

E. Pendekatan Sistem Nanopartikel Pada Penghantar Obat Kolitis Ulseratif

Pendekatan sistem nanopartikel untuk penghantaran obat dalam pengobatan UC memiliki beberapa keunggulan, seperti peningkatan efikasi obat, penurunan efek samping, dan penghantaran obat yang lebih tepat sasaran ke lokasi inflamasi di usus besar. Nanopartikel dirancang untuk melindungi obat dari lingkungan

gastrointestinal yang keras, seperti asam lambung dan enzim pencernaan, juga dirancang untuk melepaskan obat secara tepat di tempat peradangan usus besar. Penggunaan nanopartikel polimerik, lipid, dan logam telah menunjukkan efisiensi yang tinggi dalam menargetkan jaringan yang meradang dan meningkatkan stabilitas obat selama transit melalui saluran pencernaan (Hu *et al.*, 2024; Ma *et al.*, 2019).

Tiga jenis nanopartikel yang umum digunakan dalam pengiriman obat, yaitu nanopartikel logam, lipid, dan protein. Masing-masing jenis nanopartikel memiliki karakteristik dan potensi efek samping yang berbeda (Sharma *et al.*, 2021).

- a. Nanopartikel Logam (*Metal Nanoparticles*) : Nanopartikel ini terbuat dari berbagai jenis logam, seperti emas, perak, dan titanium. Mereka dikenal karena sifat konduktivitas yang baik dan kemampuan untuk meningkatkan stres oksidatif dalam sel. Nanopartikel logam juga memiliki potensi untuk menyusup ke dalam inti sel, yang dapat mempengaruhi fungsi seluler dan menyebabkan efek toksik (Zahin *et al.*, 2020).
- b. Nanopartikel Lipid (*Lipid Nanoparticles*) : Nanopartikel lipid digunakan untuk mengantarkan obat dengan cara yang lebih efisien. Mereka

memiliki struktur yang mirip dengan membran sel, yang memungkinkan mereka untuk berinteraksi dengan biomolekul dalam tubuh. Nanopartikel lipid dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi efek samping, tetapi juga memerlukan studi lebih lanjut untuk memahami potensi toksisitasnya (Hasan *et al.*, 2018).

- c. Nanopartikel Protein : Nanopartikel ini terbuat dari protein dan sering digunakan dalam pengiriman obat karena biokompatibilitasnya yang tinggi. Namun, penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel protein dapat menyebabkan hepatotoksitas (kerusakan hati) dan nefrotoksitas (kerusakan ginjal) sebagai efek samping. Oleh karena itu, penting untuk melakukan evaluasi toksikologi yang mendalam sebelum penggunaannya dalam terapi (Suriya Prabha *et al.*, 2020).

Desain sistem nanopartikel harus mempertimbangkan variasi pH di seluruh saluran pencernaan dan aktivitas enzimatis yang dapat mempengaruhi stabilitas dan pelepasan obat. Misalnya, pH di usus besar yang lebih asam pada pasien UC dibandingkan dengan individu sehat memerlukan nanopartikel yang bisa beradaptasi dengan lingkungan untuk melepaskan obat secara efektif (Hu *et al.*, 2024).

Nanopartikel yang terbuat dari bahan biokompatibel seperti polisakarida, pektin, natrium alginat, dan kitosan menunjukkan keberhasilan dalam sistem penghantaran obat yang ditargetkan ke kolon. Bahan-bahan ini menawarkan mukoadhesif yang baik, meningkatkan waktu retensi obat di lokasi peradangan, dan mengurangi toksisitas (Hu *et al.*, 2024). Keberhasilan zat aktif yang diformulasikan nanopartikel dalam pengobatan UC terdapat pada Tabel I.

Tabel I. Keberhasilan zat aktif yang diformulasikan nanopartikel dalam pengobatan UC

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
<i>Trimethyl Chitosan Nanoparticles</i> (TMC-NPs)	Metode pengikatan ionik (<i>ionic cross-linking method</i>).	- Ukuran partikel yang optimal ditemukan pada rasio 3:1 (TMC/LMWH), yang menghasilkan nanopartikel dengan <i>polydispersity index</i> (PDI) yang lebih rendah dan <i>Entrapment Efficiency</i> (EE) serta muatan obat yang lebih tinggi - TMC-NPs memiliki sifat mukoadhesi dan stabilitas yang baik.	(Yan <i>et al.</i> , 2020)

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
		• TMC-NPs menunjukkan EE yang tinggi untuk LMWH, yang dihitung dengan metode kolorimetri Azure A. • TMC-NPs memiliki morfologi yang seragam dan berbentuk bulat, yang dikonfirmasi melalui analisis mikroskop elektron transmisi. • TMC-NPs menunjukkan efek antiinflamasi yang signifikan dalam model kolitis yang diinduksi oleh TNBS (trinitrobenzenesulfonic acid) pada tikus. TMC-NPs dapat meningkatkan perbaikan jaringan dan mengurangi skor aktivitas penyakit (DAI) serta aktivitas myeloperoxidase (MPO) yang meningkat akibat peradangan. • MC-NPs yang dimuat dengan low molecular weight heparin (LMWH) menunjukkan aktivitas antikoagulan yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol normal.	
<i>Sodium Alginate-Trimethyl Chitosan Nanoparticles</i> (SA-TMC-NPs)	Metode pengikatan ionik (<i>ionic cross-linking method</i>) dengan penambahan <i>sodium alginate</i> sebagai komponen tambahan.	• Rasio SA/TMC yang optimal (misalnya 1:1), nanopartikel memiliki ukuran yang lebih kecil dan distribusi yang lebih sempit, serta EE dan muatan obat yang lebih tinggi. • Analisis mikroskop elektron transmisi menunjukkan bahwa SA-TMC-NPs memiliki morfologi yang seragam dan berbentuk bulat. • SA-TMC-NPs menunjukkan sifat mucoadhesi dan stabilitas yang baik. • SA-TMC-NPs memiliki efisiensi entrapment yang tinggi untuk LMWH, yang dihitung dengan metode kolorimetri. • SA-TMC-NPs menunjukkan efek antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan TMC-NPs. Dalam model kolitis yang diinduksi oleh TNBS, SA-TMC-NPs dapat secara signifikan meningkatkan perbaikan jaringan, mengurangi skor aktivitas penyakit (DAI), dan menurunkan aktivitas myeloperoxidase (MPO) yang meningkat akibat peradangan. • SA-TMC-NPs memiliki sifat mukoadhesi yang lebih baik dibandingkan dengan TMC-NPs	(Yan <i>et al.</i> , 2020)

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
<i>Dendrimers cationic</i> , berupa <i>poly(amido-amine)</i>	<i>Dendrimer cationic</i> disintesis melalui metode kimia yang melibatkan reaksi polikondensasi atau reaksi pertumbuhan bertahap yang melibatkan pengulangan siklus reaksi untuk membangun struktur dendrimer dari monomer yang lebih kecil.	• Penggunaan <i>dendrimer cationic</i> dalam pengiriman LMWH melalui rute paru-paru menghasilkan peningkatan bioavailabilitas yang signifikan. • <i>Dendrimers pegylated</i> menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan dosis subkutan LMWH yang diberikan, dengan dosis yang lebih rendah dari <i>dendrimer pegylated</i> (50 U/kg) menunjukkan hasil yang setara dengan dosis yang lebih tinggi dari LMWH yang diberikan secara subkutan (100 U/kg).	(Akhtar <i>et al.</i> , 2018)
Nanopartikel yang mengandung chitosan dan asam hialuronat	Melibatkan teknik ionotropik gelasi.	• Nanopartikel yang dihasilkan dari kombinasi chitosan dan asam hialuronat menunjukkan efisiensi enkapsulasi yang tinggi, dengan nilai sekitar 70%. • Nanopartikel yang dihasilkan dari kombinasi chitosan dan asam hialuronat menunjukkan efisiensi enkapsulasi yang tinggi, dengan nilai sekitar 70%.	(Fan <i>et al.</i> , 2016)
Solid-Lipid Nanoparticles: Fosfatidilkolin	Lipid padat (fosfatidilkolin) dilarutkan dalam pelarut organik (seperti etanol atau kloroform) pada suhu yang lebih tinggi untuk memastikan lipid sepenuhnya terlarut.	• Nanopartikel yang dihasilkan dari konjugasi LMWH dengan lipid padat, seperti fosfatidilkolin, menunjukkan peningkatan bioavailabilitas. Ini disebabkan oleh kemampuan nanopartikel untuk melindungi LMWH dari kondisi gastrointestinal yang keras dan meningkatkan penyerapan melalui membran mukosa. • SLN yang mengandung fosfatidilkolin menunjukkan stabilitas yang baik dan efisiensi enkapsulasi yang tinggi.	(Patel <i>et al.</i> , 2014)
Nanopartikel Eudragit: Eudragit RS	Nanopartikel diproduksi menggunakan metode pengendapan, di mana larutan polimer yang mengandung LMWH ditambahkan ke dalam larutan pengendap (misalnya, larutan air) yang tidak melarutkan Eudragit RS. Proses ini menyebabkan polimer mengendap dan membentuk nanopartikel	• Nanopartikel Eudragit RS dapat menunjukkan profil pelepasan yang terkontrol, di mana LMWH dilepaskan secara bertahap dari nanopartikel. • Dalam studi <i>in vivo</i>, nanopartikel Eudragit RS yang mengandung LMWH sering menunjukkan peningkatan bioavailabilitas dibandingkan dengan rute administrasi konvensional. • Nanopartikel dapat memberikan efek terapeutik yang diinginkan dengan mengurangi efek samping sistemik.	(Akhtar <i>et al.</i> , 2018)

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
	yang mengenkapsulasi LMWH.	Nanopartikel Eudragit RS umumnya aman dan biokompatibel.	
Nanopartikel Polimer: Blend polimer berupa Eudragit RS dengan <i>polymethacrylate</i>	Nanopartikel diproduksi menggunakan metode pengendapan, di mana larutan polimer yang mengandung LMWH ditambahkan ke dalam larutan pengendap (misalnya, larutan air) yang tidak melarutkan Eudragit RS dan <i>polymethacrylate</i> .	- Nanopartikel yang terbuat dari Eudragit RS dan polymethacrylate menunjukkan stabilitas yang baik dalam kondisi penyimpanan, yang penting untuk aplikasi klinis. - Nanopartikel yang mengandung LMWH menunjukkan efek antikoagulan yang diperpanjang, dengan durasi efek yang lebih lama dibandingkan dengan administrasi subkutan LMWH. Ini menunjukkan potensi untuk mengurangi frekuensi dosis. - Nanopartikel dapat meningkatkan efektivitas terapeutik LMWH, dengan pengurangan efek samping sistemik dan peningkatan akumulasi obat di lokasi target.	(Akhtar <i>et al.</i> , 2018; Reyes-Ortega <i>et al.</i> , 2013)
Liposom yang dilapisi dengan Eudragit S 100	Liposom bermuatan positif disiapkan dengan metode hidrasi lapisan tipis menggunakan lipid (fosfatidilkolin kedelai dan kolesterol) dan stearil amina (SA) dalam rasio 16:1, bersama dengan cetylpyridinium klorida (CPC) sebagai peningkat penetrasi. Liposom dilapisi dengan Eudragit S 100 bermuatan negatif (0,3% b/v). Studi penyerapan oral dilakukan dengan model tikus.	- Pelapisan Eudragit S 100 dapat membantu menargetkan pengiriman obat ke bagian tertentu dari saluran pencernaan. - Peningkatan lima kali lipat dalam permeasi LMWH dengan liposom yang dilapisi Eudragit S 100 dibandingkan dengan liposom yang tidak dilapisi dan tidak bermuatan. - Bioavailabilitas LMWH dengan liposom yang dilapisi Eudragit S 100 meningkat dibandingkan dengan larutan LMWH biasa.	(Nallaguntla <i>et al.</i> , 2016)
<i>Polyethyl acrylate-co-methyl methacrylate-cotrimethylammonioethyl methacrylate chloride</i> (PEMT-NP) type A (PEMT-A)	Teknik emulsifikasi spontan dengan difusi pelarut. 50 mg polimer PEMT-A dilarutkan dalam campuran pelarut aseton/etil asetat dengan rasio 3:4.	- Nanopartikel PEMT-A memiliki ukuran sekitar 150 nm dengan distribusi ukuran yang mono-modal dan potensi zeta positif sekitar +40 mV. - Nanopartikel PEMT-A menunjukkan kapasitas asosiasi LMWH yang baik, dengan rasio maksimum pengasosiasian sekitar 0.125 mg/mg. - Studi pelepasan obat <i>in vitro</i> menunjukkan bahwa ada pelepasan terbatas dari LMWH yang terasosiasi dengan nanopartikel PEMT-A,	(Yazeji <i>et al.</i> , 2017)

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
		dengan plateau sekitar 10-20% dari total muatan LMWH. Namun, kehadiran mukin memicu pelepasan obat yang hampir lengkap setelah 20 jam. • Dalam pengujian in vitro, nanopartikel LMWH-PEMT-A mengurangi pelepasan sitokin TNF-α dan IL-6 dari makrofag yang distimulasi LPS setelah 8 jam inkubasi. • Dalam studi in vivo, perbaikan klinis yang jelas dalam peradangan diamati pada kelompok yang menerima LMWH-NP pada dosis yang lebih tinggi, yaitu 500 IU/kg. Jaringan kolon dari kelompok ini menunjukkan penampilan normal dengan hanya perubahan kecil dalam manifestasi histologis.	
<i>Polyethyl acrylate-co-methyl methacrylate-cotrimethylammonioethyl methacrylate chloride</i> (PEMT-NP) type B (PEMT-B)	Teknik emulsifikasi spontan dengan difusi pelarut. 50 mg polimer PEMT-A dilarutkan dalam campuran pelarut aseton/etil asetat dengan rasio 1:3.	• Nanopartikel PEMT-B memiliki ukuran sekitar 150 nm dengan distribusi ukuran yang mono-modal dan potensi zeta positif. • Nanopartikel PEMT-B menunjukkan kapasitas asosiasi LMWH yang baik, dengan rasio maksimum pengasosiasian sekitar 0.108 mg/mg. • Studi pelepasan obat in vitro menunjukkan bahwa ada pelepasan terbatas dari LMWH yang terasosiasi dengan nanopartikel PEMT-B, mirip dengan hasil yang diperoleh untuk PEMT-A. • Dalam pengujian in vitro, nanopartikel LMWH-PEMT-B mengurangi pelepasan sitokin TNF-α dan IL-6 dari makrofag yang distimulasi LPS setelah 8 jam inkubasi. • Dalam studi in vivo, kelompok yang menerima LMWH-NP dengan dosis 500 IU/kg menunjukkan perbaikan klinis yang jelas dalam peradangan, dengan jaringan kolon menunjukkan penampilan normal dan hanya perubahan kecil dalam manifestasi histologis.	(Yazeji <i>et al.</i> , 2017)
<i>Oxidation-sensitive EPL nanoparticles</i> (OPNs)	Sintesis EPL Sensitif Oksidasi (OsEPL) disintesis dengan memperkenalkan	• OPNs LMWH memiliki struktur inti-selubung yang berbentuk bulat dengan ukuran partikel rata-rata sekitar 600 nm dan indeks	(Huang <i>et al.</i> , 2024)

Jenis Nanopartikel	Metode	Hasil	Referensi
	kelompok fenilboronik ester yang sensitif terhadap ROS ke dalam rantai samping asam amino. OPNs disiapkan melalui metode nanopresipitasi.	polidispersitas (PDI) yang rendah (kurang dari 0,2), menunjukkan distribusi ukuran yang seragam. • OPNs LMWH menunjukkan stabilitas yang baik selama penyimpanan maupun setelah administrasi oral. • OPNs LMWH dapat diambil oleh sel makrofag M1 yang diaktifkan, yang merupakan sel imun proinflamasi. • OsEPL dalam OPNs berfungsi sebagai penangkal spesifik terhadap spesies oksigen reaktif, yang berkontribusi pada pengaturan homeostasis redoks di usus.	

Nanopartikel yang dimuat dengan LMWH menunjukkan efisiensi pengikatan yang tinggi dan stabilitas yang baik, meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa mungkin tidak selalu memberikan keuntungan tambahan dibandingkan dengan obat bebas dalam beberapa parameter, seperti pencegahan degranulasi sel mast (Ibrahim *et al.*, 2016).

Secara keseluruhan, pendekatan sistem nanopartikel menawarkan potensi yang signifikan untuk meningkatkan pengobatan UC melalui peningkatan bioavailabilitas dan pengendalian pelepasan obat, meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan formulasi dan strategi pengiriman ini (Ibrahim *et al.*, 2016).

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kolitis

ulseratif (UC) adalah penyakit radang kronis pada mukosa kolon dan rektum dengan etiologi yang kompleks, melibatkan faktor genetik, imunologis, lingkungan, mikrobiota usus, psikososial, dan autoimun.

Nanopartikel berbasis LMWH menunjukkan potensi terapeutik dalam mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi dan menargetkan pengiriman obat ke bagian spesifik dari saluran pencernaan. Penghantaran oral dianggap rute terbaik untuk pengobatan *Inflammatory bowel disease* karena kepatuhan pasien yang tinggi dan kemudahan administrasi. Nanopartikel dapat diformulasikan untuk tetap stabil selama transit melalui lambung dan usus halus, dan kemudian melepaskan obat di area usus besar yang meradang.

Sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel menawarkan pendekatan yang

menjanjikan untuk meningkatkan terapi UC, terutama dalam mengatasi keterbatasan pengobatan konvensional. Penggunaan nanopartikel dalam penghantaran LMWH dapat meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan efikasi terapeutik obat, serta mengurangi efek samping yang terkait dengan terapi UC. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan desain dan formulasi nanopartikel, serta untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitasnya dalam uji klinis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak memiliki konflik kepentingan didalam penulisan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A., Vaghasiya, K., Kumar, A., Alam, P., Raza, S. S., Verma, R. K., & Khan, R. (2021). Enema based therapy using liposomal formulation of low molecular weight heparin for treatment of active ulcerative colitis: New adjunct therapeutic opportunity. *Materials Science and Engineering: C*, 121, 111851. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111851>
- Akhtar, F., Wan, X., Wu, G., Kesse, S., Wang, S., & He, S. (2018). Low-molecular-weight heparins: Reduced size particulate systems for improved therapeutic outcomes. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23071757>
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., Ferrante, M., Götz, M., Katsanos, K. H., Kießlich, R., Ordás, I., Repici, A., Rosa, B., Sebastian, S., Kucharzik, T., & Eliakim, R. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(12), 982–1018. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
- Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
- DiPiro J.T H, & N. T. D. , & E. V. L. , & P. L.), Yee G.C, Haines S.T, Nolin T.D, Ellingrod V.L, & Posey L. (2023). *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition* (12th ed.). McGraw Hill.
- Fan, B., Xing, Y., Zheng, Y., Sun, C., & Liang, G. (2016). pH-responsive thiolated chitosan nanoparticles for oral low-molecular weight heparin delivery: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Delivery*, 23(1), 238–247. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.909908>
- Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (2020). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* (11th ed.). Elsevier.
- Hasan, A., Morshed, M., Memic, A., Hassan, S., Webster, T., & Marei, H. (2018). Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects. *International Journal of Nanomedicine, Volume 13*, 5637–5655. <https://doi.org/10.2147/IJN.S153758>

- Heinz, L., Detlef, V., & Laurence, B. (2020). *Color Atlas of Pharmacology* (5th ed.). Thieme.
- Hu, S., Zhao, R., Xu, Y., Gu, Z., Zhu, B., & Hu, J. (2024). Orally-administered nanomedicine systems targeting colon inflammation for the treatment of inflammatory bowel disease: latest advances. *Journal of Materials Chemistry B*, 12(1), 13–38. <https://doi.org/10.1039/D3TB02302H>
- Huang, L., Hu, W., Huang, L. Q., Zhou, Q. X., Song, Z. Y., Tao, H. Y., Xu, B., Zhang, C. Y., Wang, Y., & Xing, X.-H. (2024). “Two-birds-one-stone” oral nanotherapeutic designed to target intestinal integrins and regulate redox homeostasis for UC treatment. *Science Advances*, 10(30). <https://doi.org/10.1126/sciadv.ado7438>
- Ibrahim, S. S., Osman, R., Awad, G. A. S., Mortada, N. D., & Geneidy, A. S. (2016). Low molecular weight heparins for current and future uses: approaches for micro- and nanoparticulate delivery. In *Drug Delivery* (Vol. 23, Issue 8, pp. 2661–2667). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1046570>
- Kucharzik, T., Dignass, A. U., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., & Siegmund, B. (2019). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 57(11), e1–e1. <https://doi.org/10.1055/a-1108-3778>
- Kucharzik, T., Koletzko, S., Kannengießer, K., & Dignass, A. (2020). Colitis ulcerosa - Diagnostische und therapeutische Algorithmen. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(33–34), 564–573. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0564>
- Li, Y., Dong, S., Wang, P., Sun, J., Jiang, H., & Liu, F. (2021). Influence of low-molecular-weight heparin injection sites on local bruising and pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(3), 688–697. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13323>
- Ma, P., Si, X., Chen, Q., Ma, L., Hou, M., Xu, Z., Kang, Y., Wang, J., & Xiao, B. (2019). Oral Drug Delivery Systems for Ulcerative Colitis Therapy: A Comparative Study with Microparticles and Nanoparticles. *Current Cancer Drug Targets*, 19(4), 304–311. <https://doi.org/10.2174/1568009618666181016152042>
- Nallaguntla, L., Muzib, Y., Aukunuru, J., & Balekari, U. (2016). Preparation and evaluation of a novel oral delivery system for low molecular weight heparin. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(3), 148. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.187351>
- Nasser, N. J., Na’amad, M., Weinberg, I., & Gabizon, A. A. (2015). Pharmacokinetics of low molecular weight heparin in patients with malignant tumors. *Anti-Cancer Drugs*, 26(1), 106–111. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000176>
- Patel, B., Gupta, N., & Ahsan, F. (2014). Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH)-Loaded Large Porous PEG-PLGA Particles for the Treatment of Asthma. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 27(1), 12–20. <https://doi.org/10.1089/jamp.2013.1073>
- Reyes-Ortega, F., Rodríguez, G., Aguilar, M. R., Lord, M., Whitelock, J.,

- Stenzel, M. H., & San Román, J. (2013). Encapsulation of low molecular weight heparin (bemiparin) into polymeric nanoparticles obtained from cationic block copolymers: properties and cell activity. *J. Mater. Chem. B*, 1(6), 850–860. <https://doi.org/10.1039/C2TB00194B>
- Sadeeqa, S., Mustafa, T., & Latif, S. (2018). Polycystic ovarian syndrome-related depression in adolescent girls: A Review. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 10(2), 55. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_1_18
- Sharma, S., Parveen, R., & Chatterji, B. P. (2021). Toxicology of Nanoparticles in Drug Delivery. *Current Pathobiology Reports*, 9(4), 133–144. <https://doi.org/10.1007/s40139-021-00227-z>
- Spinelli, A., Bonovas, S., Burisch, J., Kucharzik, T., Adamina, M., Annese, V., Bachmann, O., Bettenworth, D., Chaparro, M., Czuber-Dochan, W., Eder, P., Ellul, P., Fidalgo, C., Fiorino, G., Gionchetti, P., Gisbert, J. P., Gordon, H., Hedin, C., Holubar, S., ... Panis, Y. (2022). ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(2), 179–189. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177>
- Sturm, A., Maaser, C., Calabrese, E., Annese, V., Fiorino, G., Kucharzik, T., Vavricka, S. R., Verstockt, B., van Rhee, P., Tolan, D., Taylor, S. A., Rimola, J., Rieder, F., Limdi, J. K., Laghi, A., Krustiņš, E., Kotze, P. G., Kopylov, U., Katsanos, K., ... Stoker, J. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(3), 273–284. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
- Suriya Prabha, A., Dorothy, R., Jancirani, S., Rajendran, S., Singh, G., & Senthil Kumaran, S. (2020). Recent advances in the study of toxicity of polymer-based nanomaterials. In *Nanotoxicity* (pp. 143–165). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819943-5.00007-5>
- Tripodi, A., Lombardi, R., Primignani, M., La Mura, V., Peyvandi, F., & Fracanzani, A. L. (2022). Hypercoagulability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Causes and Consequences. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020249>
- Xiao, B., Zhang, Z., Viennois, E., Kang, Y., Zhang, M., Han, M. K., Chen, J., & Merlin, D. (2016). Combination therapy for ulcerative colitis: Orally targeted nanoparticles prevent mucosal damage and relieve inflammation. *Theranostics*, 6(12), 2250–2266. <https://doi.org/10.7150/thno.15710>
- Yan, Y., Sun, Y., Wang, P., Zhang, R., Huo, C., Gao, T., Song, C., Xing, J., & Dong, Y. (2020). Mucoadhesive nanoparticles-based oral drug delivery systems enhance ameliorative effects of low molecular weight heparin on experimental colitis. *Carbohydrate Polymers*, 246. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116660>
- Yazeji, T., Moulari, B., Beduneau, A., Stein, V., Dietrich, D., Pellequer, Y., & Lamprecht, A. (2017). Nanoparticle-based delivery enhances anti-inflammatory effect of low molecular weight heparin in experimental ulcerative colitis. *Drug Delivery*, 24(1), 811–817. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1324530>

Zahin, N., Anwar, R., Tewari, D., Kabir, Md. T., Sajid, A., Mathew, B., Uddin, Md. S., Aleya, L., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Nanoparticles and its biomedical applications in health and diseases: special focus on drug delivery. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(16), 19151–19168.

<https://doi.org/10.1007/s11356-019-05211-0>

Zezos, P. (2014). Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology*, 20(38), 13863.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13863>