

**LEMBAR PENGESAHAN**

**JUDUL :** Kadar FGE2 Mikroenkapsulasi dan *Coating Mesenchymal Stem Cell dan Hematopoietic Stem Cell CD34* : Studi Preliminari Terapi Seluler MDR TB

**NAMA :** Welni Rutna Suri Haluwa

**NPM :** 20000641

---

**Dosen Pembimbing I**



(Dr. Ade Pryta R. Simamora, M. Biomed)

**Dosen Pembimbing II**



(Dr. dr. Jenni Ria Silombing, Sp. PK)

**Dosen Penguji**



(Dr. Sufida, Sp. PA)

**Ketua PSK Sarjana Kedokteran**



(Dr. Ade Pryta R. Simamora, M. Biomed)

**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas HKBP Nommensen**



(Dr. dr. Leo Simanjuntak, Sp. OG)

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB) didefinisikan sebagai tuberkulosis yang resisten terhadap setidaknya isoniazid (H) dan rifampisin (R), dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.<sup>1</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) diperkirakan terdapat 450.000 kasus baru MDR-TB pada tahun 2021 dengan angka kematian diperkirakan 191.000 (kisaran 119.000-264.000). Insiden ini meningkat 3,1 % dari 437.000 kasus di tahun 2020. Negara dengan jumlah kasus MDR-TB terbanyak pada tahun 2021 adalah India (26% kasus global), Federasi Rusia (8,5% kasus global) dan Pakistan (7,9% kasus global).<sup>2</sup> Indonesia merupakan salah satu dari 20 negara dengan beban MDR-TB tertinggi. Kasus MDR-TB di Indonesia diperkirakan sekitar 24.000 pada tahun 2018 dan kasus kambuh dengan keberhasilan pengobatan 48 %.<sup>3</sup>

Keberhasilan pengobatan MDR-TB yang efektif berkaitan dengan obat linezolid, levofloksasin, moxifloksasin, bedaquiline, dan klofazimine. Pengobatan MDR-TB berlangsung sekitar 2 tahun.<sup>4</sup> Hampir semua pasien menyukai terapi oral. Seperti fluoroquinolon (levofloksasin atau moxifloksasin), bedaquiline dan linezolid sangat disarankan untuk terapi awal MDR-TB jangka panjang karena bisa mengurangi angka kematian.<sup>4</sup> Dalam pengobatan MDR-TB dapat juga diobati dengan suntik aminoglikosida (AG) seperti kanamisin (KM) atau amikasin (AMK). Selama terjadinya pengobatan injeksi, beberapa pasien MDR-TB mengalami gangguan pendengaran karena kepatuhan yang buruk terhadap obat, sehingga tidak disarankan untuk terapi awal MDR-TB. Oleh karena itu, hasil pengobatan MDR-TB menjadi buruk, dengan keberhasilan sekitar 54%.<sup>4</sup> Sehingga penting untuk menemukan terapi MDR-TB yang lebih aman.<sup>4</sup>

Penyakit di dunia masih banyak yang tidak tertangani dengan baik. Seseorang yang penyakitnya tidak dapat disembuhkan biasanya menggunakan pengobatan yang ditujukan untuk menghilangkan gejala somatik dan psikologis.<sup>5</sup> Para peneliti sekarang mempertimbangkan pengobatan regeneratif sebagai alternatif pengobatan dan mempelajari potensialnya dalam berbagai penyakit.

Konsep dasar pengobatan regeneratif adalah regenerasi jaringan atau organ menggunakan sel. Untuk mengatasi keterbatasan ini, berbagai alternatif terapi sel telah diperkenalkan, termasuk penggunaan *stem cell* yang lebih baik untuk perbaikan. Salah satunya adalah penggunaan terapi *Mesenchymal stem cell* (MSC).<sup>5</sup>

*Mesenchymal stem cell* (MSC) disebut juga sel pesinyalan obat yang merupakan sel punca dewasa karena sifat regeneratifnya seperti pembaharuan diri dan kemampuan untuk menghasilkan garis keturunan. *Mesenchymal stem cell* (MSC) juga memiliki sifat yang mengatur sistem kekebalan tubuh, mempengaruhi lingkungan mikro di sekitar jaringan yang rusak serta meningkatkan perbaikan jaringan.<sup>6</sup> *Mesenchymal stem cell* (MSC) mengeluarkan Prostaglandin E2 (PGE2), yang dianggap sebagai salah satu imunomodulator penting, terutama pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan mempengaruhi sifat bakteriolitiknya.

Prostaglandin E2 (PGE2) merupakan mediator yang berfungsi dalam pertahanan melawan *Mycobacterium tuberculosis* serta memiliki peran dalam mengatur proses inflamasi.<sup>7</sup> Tingkat sekresi PGE2 oleh MSC bisa menjadi penanda prediktif untuk kemanjuran transplantasi MSC Ketika efek imunomodulatornya diperlukan.<sup>8</sup>

Beberapa tahun terakhir, banyak peneliti tertarik dengan peran PGE2 terutama dalam transplantasi hati. Kadar PGE2 plasma yang lebih tinggi mempunyai efek donor dan cangkok yang lebih baik.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Dragomirka Jovic, dkk, menyatakan terapi sel khususnya berbasis MSC dapat memberikan regenerasi tulang untuk pasien lanjut usia atau cedera. Kemampuan imunomodulasi MSC dapat meredakan gejala peradangan yang berhubungan dengan degenerasi tulang. Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit yang sering diobati dengan menggunakan uji MSC.<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pardis saeedi, dkk, menyatakan MSC telah banyak digunakan dalam pengobatan penyakit hati. Memiliki manfaat yang aman, efektif, layak dan tidak memiliki kekurangan seperti kurangnya donor dan penolakan cangkok.<sup>10</sup>

*Mesenchymal stem cell* (MSC) memiliki keunggulan dalam setiap organ asalnya. Salah satunya yang akan digunakan berasal dari *umbilicard cord* (UC) manusia yang terdapat di jaringan tali pusat neonatal yang berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel,<sup>11</sup> karena memiliki keunggulan untuk dikumpulkan dibandingkan

dengan sel punca lainnya, memiliki kemudahan disimpan dalam keadaan beku dalam waktu yang lama.<sup>5</sup> Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa MSC yang berasal dari UC memberikan kelangsungan hidup pada pasien penyakit penapasan termasuk cedera akut, asma bronkial, dan penyakit paru obstruksi kronik (PPOK). Infus yang berasal dari UC dapat mengurangi peradangan paru-paru serta meningkatkan fungsi paru.<sup>12</sup>

Cara umum untuk deteksi dan penentuan tipe sel khususnya MSC yaitu dengan penanda *cluster diferensiasi* (CD).<sup>13</sup> *Mesenchymal stem cell* (MSC) berperan penting dalam proliferasi dan diferensiasi *hematopoietic stem cell* (HSC) melalui kontak sel ke sel, serta sekresi sitokin. *Hematopoietic stem cell* (HSC) merupakan sebagian kecil populasi sel dalam UC, *bone marrow* (BM), atau darah tepi.<sup>14</sup> Ekspresi CD34 pada MSC berfungsi untuk pengenalan dan penentuan tipe sel. *Mesenchymal stem cell* (MSC) mendukung pemeliharaan HSC khususnya CD34 dan mencegah apoptosis, merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel tersebut.<sup>15</sup>

Dalam perkembangan terbaru menawarkan penargetan sel, yang bertujuan melindungi sel-sel yang beregenerasi. Mikroenkapsulasi memiliki konsep yang sederhana yaitu sel yang secara alami mengeluarkan zat bioaktif ditutupi atau dibungkus dengan membran semipermeabel yang menunjukkan kesediaan besar untuk transplantasi sel punca.<sup>16</sup> Untuk mempertahankan MSC sampai di lokasi yang diinginkan dilakukan penyalutan atau sering disebut dengan *coating* untuk melindungi obat dari awal pemberian hingga mencapai tempat lokasi. Penyalutan (*coating*) atau pelapisan merupakan proses dimana bentuk sediaan yang diinginkan dapat berupa butiran atau tablet yang dilapisi lapisan luar yang kering untuk mencapai tujuan tertentu seperti menutupi rasa atau perlindungan untuk kondisi lingkungan.<sup>17</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini diperlukan pembuktian lebih lanjut tentang bagaimana kadar PGE2 mikroenkapsulasi MSC dan CD34 dengan *coating* sebagai studi preliminari pada terapi seluler MDR-TB.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan permasalahan di atas, maka yang menjadi pertanyaan dalam penelitian adalah : Bagaimana tingkat sekresi kadar PGE2 yang dihasilkan oleh MSC dan CD34 yang dimikroenkapsulasi dengan *coating* dapat digunakan untuk terapi seluler MDR-TB

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan mengetahui bagaimana Kadar PGE2 yang dihasilkan oleh Mikroenkapsulasi MSC dan CD34 dengan *coating* yang akhirnya dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan untuk MDR-TB.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Yang menjadi tujuan khusus adalah :

Menemukan Kadar PGE2 yang dihasilkan oleh MSC dan CD34 yang dimikroenkapsulasi dengan *coating*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Manfaat penelitian ini bagi peneliti adalah sebagai wadah dan sarana pembelajaran untuk menambah ilmu pengetahuan tentang Kadar PGE2 Mikroenkapsulasi MCS-CD34 dengan *coating* pada MDR TB.

### **1.4.2 Bagi Institusi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan wawasan tentang Kadar PGE2 Mikroenkapsulasi MSC dan CD34 dengan *coating* dan sebagai tambahan literatur untuk penelitian berikutnya.

### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat diharapkan dapat memberikan informasi tambahan tentang resisten obat pada penderita TB.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis

##### 2.1.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang terus mengancam kesehatan masyarakat. Tuberkulosis (TB) menjadi penyebab utama kematian akibat agen infeksius di seluruh dunia. Dalam 87 % kasus, penyakit ini paling sering menyerang paru-paru.<sup>18</sup> Namun, juga dapat mempengaruhi sistem organ di luar paru-paru (TB pulmonal). Penularan TB dapat melalui droplet penderita TB saat bakteri dibatukkan atau dikeluarkan di udara terbuka disekitar kita.<sup>19</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan agen bakteri penyebab TB yang paling umum bersifat aerob, tidak motil dan berbentuk batang serta bakteri bersifat tahan asam (BTA).<sup>20</sup> *Mycobacterium tuberculosis* memiliki ciri khas adanya selubung sel yang mengandung banyak lipid dan terdiri dari 40 % selubung sel. Kompleks dinding sel mengandung peptidoglikan, arabinogalactan, asam mikolat dan lipoarabinomannan (LAM). Lebih dari 60 % dinding mikobakteri adalah lipid asam mikolat dan 50 % dinding sel kering. Karena dinding sel tersebut membuat bakteri menjadi tahan asam.<sup>21</sup>

##### 2.1.2 Epidemiologi Tuberkulosis

Prevalensi TB adalah penyebab kematian dari agen infeksius di seluruh dunia, termasuk orang dengan infeksi *Human Immunodeficiency virus* (HIV). Pada tahun 2019 jumlah orang yang terinfeksi TB menurun dari 7,1 juta menjadi 5,8 juta di tahun 2020, sehingga penurunan kasus dari tahun 2019 ke tahun 2020 sekitar 18%. Di tahun 2021, lebih dari dua pertiga pasien TB di dunia berada di delapan negara, yaitu India (28%), Indonesia (9,2%), China (7,4%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%), dan Republik Demokratik Kongo (2,9%). Kejadian TB Sebagian besar kasus berasal dari Asia Tenggara (45%), Afrika (23%), dan Pasifik Barat (18%) dengan proporsi yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,1%), Amerika (2,9%) dan Eropa (2,2%).<sup>22</sup>

Terutama di Indonesia jumlah penderita TB menjadi 397.377 kasus pada tahun 2021 meningkat dibandingkan seluruh kasus TB pada tahun 2020 yaitu sebanyak 351.936 kasus. Sebagian besar kasus dilaporkan dari provinsi dengan populasi besar, antara lain Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Tuberkulosis (TB) di wilayah ini mencapai (44%) dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan baik nasional maupun di daerah. Secara nasional jumlah pasien pria (57,5%) dan pada wanita (42,5%).<sup>23</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko Tuberkulosis

*Central of Diseases Control* (CDC) menganalisis faktor-faktor yang meningkatkan risiko terkena atau tertular TB, yaitu:<sup>24</sup>

- Seseorang yang memiliki kontak erat dengan penderita TB
- Orang-orang yang berpindahan dari negara tingkat kejadian TB yang tinggi menetap di suatu tempat
- Faktor sosial dan pekerjaan meliputi : orang yang bekerja atau tinggal dengan orang yang berisiko tinggi terhadap penyakit TB di institusi atau fasilitas rumah sakit, tempat penampungan, lembaga permasyarakatan, panti jompo dan rumah untuk orang dengan penyakit HIV
- Penyakit yang melemahkan sistem kekebalan tubuh antara lain : Diabetes mellitus (DM), infeksi HIV, transplantasi organ, kanker dan sebagainya
- Bayi dan anak kecil yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, terpajan pada orang dewasa yang memiliki peningkatan risiko infeksi TB laten.

Menurut WHO pada tahun 2019 banyak kasus baru TB yang disebabkan oleh lima faktor risiko yaitu kurang gizi (malnutrisi), infeksi HIV, konsumsi alkohol, merokok (terutama pria) dan DM. Perkiraan jumlah kasus yang disebabkan oleh faktor risiko ini masing-masing adalah 2,2 juta, 0,76 juta, 0,72 juta, 0,70 juta, dan 0,35 juta.<sup>25</sup> Gejala yang khas pada penderita TB paru antara lain demam, keringat di malam hari, batuk parah yang bisa berlangsung lebih dari 3 minggu,

batuk berdarah atau berdahak (lendir yang berasal dari dalam paru-paru), kelelahan yang tidak normal, sakit di dada, dan penurunan berat badan.<sup>20,24</sup>

#### **2.1.4 Penegakan Diagnosis Tuberkulosis**

Orang yang diduga menderita TB harus menjalani pemeriksaan kesehatan yang lengkap, yang meliputi :

##### **a) Anamnesis**

Saat melakukan anamnesis medis, dokter harus menanyakan terhadap paparan, infeksi atau gejala penyakit TB, sudah berapa lama. Pentingnya untuk mempertimbangkan faktor yang lain seperti negara asal, usia, etnis atau ras, pekerjaan yang bisa meningkatkan risiko seseorang terkena TB atau TB yang resisten terhadap obat. Selain itu dokter harus menanyakan tentang kondisi medis yang pernah diderita seperti infeksi HIV atau diabetes, yang bisa meningkatkan risiko infeksi TB laten yang akan berkembang menjadi penyakit TB<sup>26</sup>

##### **b) Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan fisik dapat memberikan informasi tentang keadaan umum pasien dan faktor lain yang dapat mempengaruhi kegagalan pengobatan TB, seperti infeksi HIV atau penyakit yang lainnya. Pemeriksaan keadaan umum pasien mungkin ditemukan sakitnya mulai dari ringan sampai berat. Penderita TB harus dicurigai dengan gejala seperti keadaan yang terlihat kurus karena kehilangan selera makan, suhu badan meningkat, berkeringat di malam hari, konjungtiva serta kulit yang pucat karena anemia. Tetapi pada umumnya kebanyakan pasien tidak menunjukkan suatu kelainan terutama pada gejala dini atau pasien tanpa gejala.<sup>24</sup> Tempat yang paling mencurigakan untuk lesi TB paru adalah puncak (atas) paru. Jika dicurigai adanya infiltrasi yang lebih luas, didapatkan perkusi redup dan auskultasi suara nafas bronkial. Mungkin juga ada suara tambahan dalam bentuk ronki basah yang kasar dan nyaring. Ketika infiltrat ditutupi dengan ketebalan pleura, suara pernapasan menjadi vesikular dan lemah. Jika terdapat rongga yang cukup besar, perkusi memberikan suara hipersonor atau timpani dan auskultasi menghasilkan bunyi amforik.<sup>27</sup>



c) Pemeriksaan Penunjang

1. Radiografi toraks

Karena TB paru adalah bentuk penyakit paling umum, rontgen dada berguna untuk diagnosis TB. Ketidaknyamanan di dada bisa mengindikasikan TB paru. Posisi radiografi toraks yang sering digunakan yaitu posisi *posterior-anterior*.<sup>26</sup> Untuk hasil radiologi toraks khususnya penderita TB yang sudah lanjut terdapat berbagai bayangan seperti infiltrat, garis-garis fibrotik, kalsifikasi, kavitas (non sklerotik) serta atelektasis dan emfisema.<sup>27</sup>

2. Pemeriksaan Mikroskopis Sputum Basil Tahan Asam (BTA)

Diagnosis sementara pada pasien TB ditemukan basil tahan asam (BTA) pada pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan dilakukan dengan mengambil sputum dahak pagi dan sewaktu. Namun untuk mendapatkan sputum tidak mudah terutama pasien yang jarang batuk atau batuknya non-produktif. Sehingga pasien akan disuruh untuk 1 hari sebelum pemeriksaan sputum, minum air sebanyak kurang lebih dari 2 liter serta diberitahu cara batuk yang sesuai.<sup>27</sup> Untuk semua pasien TB yang dapat mengeluarkan dahak, harus melakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis dilakukan 2 kali dan sebaiknya 3 kali secara SPS (sewaktu datang, pagi besoknya dan sewaktu antar spesimen). Untuk kriteria positif untuk sputum dahak (BTA) setidaknya 3 batang dalam sampel. Sehingga dibutuhkan 5.000 mikroba dalam 1 ml dahak.<sup>27</sup>

### 2.1.5 Pengobatan Tuberkulosis

a) Pengobatan Farmakologi

Pengobatan lengkap diperlukan untuk memperbaiki gejala penyakit. Untuk keberhasilan pengobatan TB setidaknya diperlukan 2 jenis obat, yang mikroba harus peka terhadap obat tersebut dan salah satunya adalah bakterisida. Dimana untuk program pengobatan TB dibagi menjadi 2 fase yaitu fase bakterisida (awal) dan fase sterilisasi (fase lanjutan).<sup>28</sup> Untuk menghilangkan kuman yang resistensi, perlu dilakukan perpanjangan masa pengobatan TB. Terapi yang tidak dengan pengobatan yang tepat akan terjadi risiko kekambuhan meningkat pada bulan-bulan berikutnya setelah pasien tidak ada lagi merasakan nyeri dan dokter menyatakan

terlihat sembuh. Untuk pengobatan kesembuhan pasien TB diperlukan waktu minimal dalam 6 bulan.<sup>28</sup>

Obat anti TB dapat dibagi menjadi 2 jenis obat, yaitu obat lini pertama dan lini kedua. Obat tersebut diarahkan untuk menghentikan pertumbuhan mikroba, mengurangi mikroba dan mencegah perkembangan resistensi. Obat lini pertama termasuk isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E), dan streptomisin (S).<sup>28</sup> Sedangkan obat lini kedua meliputi kelompok 2 (suntikan AG seperti amikasin, kanamisin dan streptomisin), (suntikan polipeptida seperti kapreomisin dan viomisin). Kelompok 3 (fluoroquinolon oral dan suntik seperti levofloksasin atau moxifloksasin, ofloksasin, dan gatifloksasin). Kelompok 4 seperti (*p-aminosalicylic acid*), sikloserin, terizidone, etionamid, protionamid, dan linezolid). Kelompok 5 seperti (klofazimin, linezolid, imipenem atau silastatin dan klaritromisin). Obat TB kelompok 5 merupakan obat dengan kemanjuran akan tetapi belum terbukti melawan TB. Obat ini digunakan untuk TB yang resisten terhadap obat total dan sebagai pilihan obat terakhir.<sup>19</sup>

Isoniazid (H) dianggap sebagai obat bakterisida yang aman. Tetapi memiliki efek samping termasuk disfungsi hati (hepatitis) dan neuropati perifer akibat gangguan fungsi biologis piridoksin (vitamin B). Rifampisin (R) sebagai obat TB yang efektif. Pirazinamid (Z) merupakan obat bakterisida bagi mikroorganisme intraseluler dan obat ke tiga sebagai anti TB yang efektif dan diberikan selama 2 bulan pertama pengobatan (fase intensif). Sedangkan Etambutol (E) merupakan satu-satunya obat yang memiliki efek bakteriostatik, dan apabila dikombinasikan dengan isoniazid (H) dan rifampisin (R) dapat mencegah perkembangan resistensi obat. Streptomisin (S) adalah obat antibiotik dari kelas AG yang pertama kali ditemukan, diberikan dengan injeksi intramuskular dan bekerja dengan menghambat pertumbuhan mikroorganisme ekstraseluler.<sup>28</sup> Akan tetapi memiliki efek samping berupa toksisitas saraf kranial ke 8 yang menyebabkan disfungsi vestibular atau gangguan pendengaran. Produk OAT yang aman untuk ibu hamil antara lain R, H dan E. Sedangkan obat lini kedua tidak digunakan sama sekali, hanya digunakan dalam kasus resistensi multiobat.<sup>28</sup>

Berikut klasifikasi hasil uji kepekaan obat terhadap TB yang resisten terhadap obat (TB-RO):<sup>29</sup>

1. Monoresistan merupakan bakteri yang resisten terhadap salah satu jenis (OAT) lini pertama
2. Resistensi Rifampisin (TB-RR) merupakan *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap (OAT) yang lain.
3. Poliresistan merupakan resisten terhadap lebih dari satu jenis (OAT) lini pertama, tetapi tidak dengan (H) dan (R).
4. Multidrug resistant (MDR-TB) merupakan resisten terhadap jenis obat (H) dan (R) secara bersamaan, dengan atau tanpa harus diikuti resistensi terhadap obat lini pertama lainnya.
5. Pre Extensively drug resistant (TB Pre-XDR) dimana ini memenuhi kriteria MDR-TB dan resisten terhadap minimal satu fluoroquinolon.
6. Extensively drug resistant (TB XDR) merupakan resistensi terhadap setidaknya empat obat anti TB seperti (R), (H), dan dua obat anti-TB yang baru seperti fluoroquinolon (levofloksasin atau moxifloksasin) serta AG obat lini kedua yang bisa disuntikkan, kanamisin, kampreomisin dan amikasin.

b). Pengobatan Suportif / Simptomatis

Ada banyak bukti bahwa penyakit infeksi termasuk TB sangat dipengaruhi oleh kurangnya diberikan nutrisi. Makanan seharusnya protein berkalori tinggi. Protein hewani lebih baik dibandingkan dengan nabati dalam membangun imunitas. Selain itu, mikronutrien seperti Zinc, vitamin D, A, C, dan zat besi sangat diperlukan untuk mempertahankan imunitas tubuh seperti imunitas seluler yang memiliki peran dalam melawan TB.<sup>29</sup>

Adapun beberapa nutrisi yang dianjurkan untuk penderita TB yaitu :<sup>29</sup>

- Makanan diberikan dengan jumlah porsi kecil 6 kali sehari menggantikan porsi biasa 3 kali sehari
- Bentuk dan rasa makanan bisa merangsang nafsu makan dengan kandungan energi dan protein yang cukup

- Minuman yang tinggi kalori dan protein yang secara efektif bisa meningkatkan kebutuhan kalori dan protein
- Bahan makanan seperti gula, minyak nabati, mentega, kacang, telur dan bubuk susu kening dapat digunakan untuk pembuatan bubur, sup, kuah daging, atau minuman berbahan susu untuk menambah kandungan kalori dan protein
- Dalam sehari minimal mengkonsumsi 500-750 ml susu atau yogurt untuk memenuhi asupan vitamin D dan kalsium secara adekuat
- Buah bisa dikonsumsi dalam 5-6 porsi setiap hari

## **2.2 *Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)***

### **2.2.1 *Definisi Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)***

*Multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) dengan atau tanpa resistensi terhadap obat yang lain.<sup>1,30</sup> Kasus terhadap MDR-TB didefinisikan sebagai pasien TB yang gagal dalam rejimen pengobatan baru, dan telah diobati kembali dengan obat anti-TB lini pertama, dan hasil BTA positif pada akhir bulan ke 4 pengobatan atau setelahnya. Tuberkulosis yang resisten terhadap obat dapat menyebar dengan cara yang sama seperti TB yang rentan terhadap obat. Penyebarannya dengan cara melalui udara dari satu individu ke individu yang lain. Bakteri TB menyebar ke udara ketika seseorang batuk, bersin, berbicara atau bernyanyi.<sup>31</sup>

### **2.2.2 *Epidemiologi Multidrug Resistant Tuberculosis***

Secara global pada tahun 2021 terdapat 450.000 kasus terjadinya MDR-TB menjadi 3,1 % dari 437.000 di tahun 2020. Alasan utama peningkatan ini pada tahun 2020-2021 disebabkan akibat dampak pandemi COVID-19 terhadap deteksinya penyakit TB. Beberapa negara dengan jumlah kasus MDR-TB terbanyak pada tahun 2021 adalah India (26% kasus global), Federasi Rusia (8,5% kasus global) dan Pakistan (7,9% kasus global).<sup>2</sup>

Khususnya di Indonesia, Jawa Barat termasuk salah satu provinsi dengan kasus MDR-TB terbanyak. Dari hasil data Kementerian Kesehatan di tahun 2018

terdapat 1.566 kasus baru dan 2.073 kasus di tahun 2019. Akan tetapi, hanya 45-50 % kasus MDR-TB yang dapat diobati, dengan angka keberhasilan 36 % di Jawa Barat. Sebuah penelitian di Jawa Barat menemukan bahwa keterlambatan diagnosis MDR-TB serta pengobatannya berkaitan dengan orang yang tinggal dipedesaan.<sup>3</sup>

### **2.2.3 Faktor Risiko *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)**

Penyakit TB sebelumnya dan pengobatannya merupakan faktor risiko penting untuk MDR-TB. Risiko MDR-TB juga meningkat pada pasien berusia 40 tahun keatas, yang tidak bekerja, tidak memiliki asuransi kesehatan, memiliki pengobatan TB positif, tidak tuntas sehingga pengobatan TB gagal, reaksi obat yang memiliki efek samping sehingga merugikan, tidak patuh pada resep, HIV positif, penyakit paru obstruksi (PPOK) dan terinfeksi *M tuberculosis Beijing*. Berdasarkan wilayah geografis ditemukan beberapa faktor risiko seperti jenis kelamin laki-laki, pasien menikah, domisili perkotaan, tunawisma dan riwayat tahanan.<sup>32</sup>

Tuberkulosis yang resisten terhadap obat sering terjadi pada seseorang yang tidak rutin meminum obat anti-TB, meminum semua jenis obat anti-TB, setelah dirawat karena TB di masa lalu, orang tersebut terpapar kembali, berasal dari wilayah daerah yang resisten terhadap obat merupakan hal yang biasa serta menghabiskan waktu dengan seseorang yang diketahui menderita TB yang resisten terhadap obat.<sup>31</sup>

### **2.2.4 Pengobatan *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)**

#### **a) Pengobatan farmakologi**

Pengobatan MDR-TB bertujuan untuk pengobatan individual dan pencegahan terjadinya penularan TB kepada orang lain. Beberapa tahun terakhir, ada tiga obat TB yang telah muncul yaitu : bedaquiline (BDQ), delamanid (DLM), dan pretomanid (PTM). Obat tersebut terbukti meningkatkan angka keberhasilan pengobatan pada pasien MDR-TB.<sup>33</sup>

#### **A. Kelompok 1**

1. Bedaquiline (BDQ). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 400 mg secara oral (po) sekali sehari selama 2 minggu atau 200 mg (po) tiga kali seminggu. Untuk pengobatan alternatifnya dapat

diberikan 200 mg po) sekali sehari selama 8 minggu. Untuk anak-anak dosis maksimalnya 400/200 mg sekali setiap hari selama 2 minggu.

2. Linezolid (LZD). Jenis obat ini bersifat bakteriostatik (secara in vitro akan menunjukkan aktivitas bakterisida). Obat ini harus dihindari dengan pemberian bersamaan dengan obat petidin, tramadol, metadon, atau fentamil. Untuk dosis standar dapat diberikan 1200 mg sekali atau 600 mg (po) atau secara injeksi (iv) diberikan dua kali sehari. Pengobatan alternatifnya disesuaikan dengan 600 mg (po) atau (iv) setiap hari setelah 3-4 minggu dosis standar. Dosis anak-anak maksimal 600 mg/hari, berat badan lebih dari 16 kg dosisnya 10-12 mg/kg/hari (po)/(iv) sekali sehari.
3. Levofloksasin (LFX). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 750 mg (po)/(iv) sekali sehari, dan untuk pengobatan alternatifnya 1500 mg (po)/(iv) sekali sehari. Dosis untuk anak-anak maksimal 1-1,5 g/hari dan 15-20 mg/kg (po)/(iv) sekali sehari.
4. Moksifloksasin (MFX). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 400 mg (po) sekali sehari, dan untuk dosis pengobatan alternatif 600-800 mg (po) sekali sehari. Dosis anak-anak maksimal 400 mg/hari dan 10-15 mg/kg (po)/(iv) sekali sehari.

#### B. Kelompok 2

1. Klofazimin (CFZ). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 100 mg (po) sekali sehari dan untuk dosis alternatifnya  $\geq$  200 mg (po) sekali sehari (apabila pasien dengan berat badan  $>$  50 kg). Untuk dosis anak-anak maksimal 100 mg/hari dan 2-5 mg/kg (po) sekali sehari.
2. Sikloserin atau terizidon (CYS/TRZ). Jenis obat ini bersifat bakteriostatik. Untuk dosis standar dapat diberikan maksimal 1000 mg/hari atau 10-15 mg/kg (po) dalam satu atau dua dosis setiap hari. Dosis anak-anak maksimal 1000 mg/hari atau 15-20 mg/kg (Po) satu dosis atau dua setiap hari.

#### C. Kelompok 3

1. Delamanid (DLM). Jenis obat ini bersifat bakterisida dan juga sterilisasi. Dosis standarnya dapat diberikan jika berat badan  $>$ 50 kg : 100 mg (po) dua

kali sehari, dan berat badan 30-50 kg : 50 mg (po) diberikan dua kali sehari. Dosis untuk anak-anak maksimal 200 mg/hari. Jika <3 tahun belum ada dosis yang tepat.

2. Amikasin (AMK). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 15-20 mg/kg secara injeksi atau intramuskular (im) sekali sehari. Dosis secara alternatif dapat diberikan 15-20 mg/kg (iv) atau (im) dalam 2-3 kali seminggu.
3. Etionamid/protionamide (ETH/PTH). Jenis obat bersifat bakteriostatik. Untuk dosis standar dapat diberikan maksimal 1000 mg/hari, dengan 15-20 mg/kg (po) dalam dua atau tiga dosis setiap hari.

#### D. Kelompok obat lainnya

1. Kanamisin (KAN). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standarnya dapat diberikan 15 mg/kg (iv)/(im) sekali sehari. Dan untuk dosis alternatifnya 15 mg/kg (iv)/(im) dalam 2-3 kali seminggu.
2. Kapreomisin (TOPI). Jenis obat ini bersifat bakterisida. Untuk dosis standar dapat diberikan 15-20 mg/kg (iv)/(im) sekali sehari. Dan untuk pengobatan alternatifnya dapat diberikan 15-20 mg/kg (iv)/(im) dalam 2-3 kali seminggu.
3. Pretomanida (PTM). Jenis obat ini bersifat bakterisida dan sterilisasi. Untuk dosis standarnya dapat diberikan 200 mg sekali sehari.  
Tedizolid (TZD). Jenis obat ini bersifat bakteriostatik. Untuk dosis standarnya dapat diberikan 200 mg(po)/(iv) setiap hari.

#### b). Pengobatan Non-farmakologi

Pengobatan MDR-TB dapat dimulai tanpa menunggu semua hasil pemeriksaan penunjang. Selama menunggu memulai pengobatan, penderita perlu memakai masker, mampu menerapkan etika batuk dan protokol kesehatan yang benar untuk mencegah penularan pada orang disekitar ataupun keluarga. Tim ahli klinis pada layanan MDR-TB menetapkan memulai pengobatan secara rawat inap ataupun rawat jalan. Jika pasien dilakukan rawat inap dan tidak tersedia sarana di jumlah Fasilitas Pelayanan Kesehatan (fasyankes), maka pasien akan dirujuk di

fasyankes provinsi untuk pengobatan. Setelah itu pasien akan dirujuk balik ke fasyankes asal untuk melanjutkan pengobatan MDR-TB bila kondisi pasien memungkinkan berdasarkan keputusan di fasyankes MDR-TB rujukan.<sup>34</sup>

## 2.3 *Stem Cell*

### 2.3.1 Defenisi *Stem Cell*

*Stem cell* merupakan populasi sel unik yang ada di setiap tahap kehidupan dan memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri, berdiferensiasi menjadi beberapa garis keturunan sel dan berkembang biak, menyediakan pasokan keturunan yang terus-menerus untuk menggantikan sel yang menua dan rusak. Dalam fase perkembangan proliferaatif memungkinkan pertumbuhan yang diperlukan untuk matang menjadi dewasa. Setelah fase perkembangan selesai, proliferasi lanjutan memungkinkan penyembuhan dan pemulihan pada tingkat sel setelah cedera dari jaringan atau organ. Sehingga menjadikan sel punca sebagai bagian dari pengobatan regeneratif karena kemampuan yang membentuk seluruh jaringan dan organ.<sup>35</sup>

*Stem cell* merupakan juga sekelompok sel yang belum matang yang memiliki potensi untuk membangun dan memulihkan setiap jaringan atau organ dalam tubuh karena kemampuan untuk proliferasi, diferensiasi, dan pembaharuan diri yang unik.<sup>5</sup> *Stem cell* juga memberikan efek terapeutik yang meningkatkan perkembangan fisik dengan meregenerasi sel yang rusak untuk membantu pemulihan organ. Mekanisme aksi *stem cell* dapat meningkatkan regenerasi jaringan yang beragam, termasuk penghambatan kaskade peradangan, pengurangan apoptosis, perekrutan sel, stimulus angiogenesis dan diferensiasi.<sup>5</sup>

Kemampuan *Stem cell* untuk berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel disebut potensi. *Stem cell* ini dapat diklasifikasikan berdasarkan potensinya untuk berdiferensiasi serta berdasarkan tempatnya:<sup>35</sup>

- *Totipotent or omnipotent stem cell* dapat membentuk jaringan embrionik serta berdiferensiasi menjadi semua garis keturunan sel yang diperlukan untuk orang dewasa.
- *Pluripotent stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi tahap ketiga lapisan germinal.



- *Multipotent stem cell* hanya dapat berdiferensiasi menjadi satu jenis jaringan garis germinal.
- *Oligopotent dan unipotent stem cell* merupakan jenis jaringan organ dewasa yang berkomitmen menjadi tipe sel dalam garis keturunan sendiri.
- *Mesenchymal stem cell* dapat diisolasi dari berbagai jaringan bayi baru lahir dan orang dewasa dan tetap memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis.

Terapi *stem cell* menawarkan harapan baru bagi pasien dengan penyakit yang tidak dapat diobati dimana pendekatan pengobatannya berfokus pada cara mengelola penyakitnya bukan untuk menyembuhkan penyakitnya. *Stem cell* untuk terapi sel dapat mencakup *autologous* atau dikenal dengan terapi mandiri yang sumbernya berasal dari diri sendiri, serta sumber *alogenik* yang menggunakan sel dari orang lain untuk terapi. Ahli biologi yang berasal dari Jerman oleh *Ernst Haeckel* menjelaskan istilah dari "*Stem cell*" yaitu bahwa kemampuan sel telur yang sudah dibuahi akan menghasilkan semua sel organisme. Sejarah terapi *stem cell* pertama kali diciptakan oleh dua ahli zoologi Jerman *Theodor Heinrich* dan *Valentin haecker* dimulai di tahun 1888, tujuannya untuk mengidentifikasi populasi sel embrionik yang akan mampu berdiferensiasi menjadi sel khusus.<sup>36</sup>

### 2.3.2 *Mesenchymal Stem Cell (MSC)*

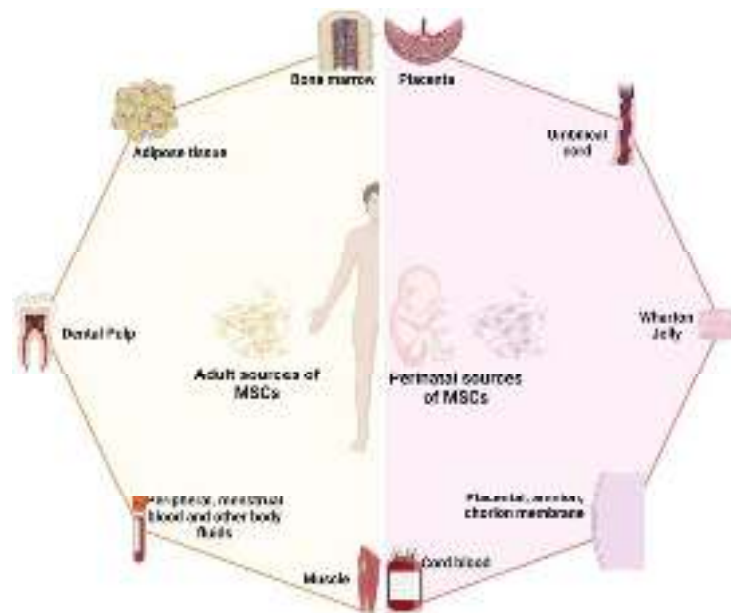
*Mesenchymal stem cell (MSC)* umumnya dianggap sebagai populasi sel yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi garis keturunan seperti osteogenik, kondrogenik, adipogenik dan garis keturunan lainnya. *Mesenchymal stem cell (MSC)* memiliki fungsi imunomodulator dan memiliki potensial dalam pengobatan regeneratif.<sup>37</sup>

*Mesenchymal Stem cell (MSC)* secara umum, dilaporkan bahwa telah banyak diisolasi dari berbagai sumber jaringan, akan tetapi semua jenis ini diklasifikasikan menjadi dua sumber utama yaitu sumber dewasa dan perinatal;<sup>36</sup>

1. Sumber dewasa merupakan jaringan yang didapat atau diperoleh dari seseorang, seperti pulpa gigi, BM, darah tepi, jaringan adiposa, paru-paru, rambut dan jantung. Sumber dewasa berada distruktur khusus yang biasanya disebut ceruk sel punca yang menyediakan lingkungan mikro, komunikasi

sel ke sel yang lain, faktor pertumbuhan, dan sinyal eksternal untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan diferensiasi sel punca.

2. Sumber perinatal termasuk komponen seperti turunan UC, dan darah UC sedangkan struktur plasenta seperti membran plasenta, membran korionik, jelly wharton, amnion, dan cairan ketuban.



**Gambar 2. 1. Sumber Utama MSC<sup>36</sup>**

*Mesenchymal stem cell* (MSC) memiliki karakteristik yang berbeda tergantung pada organ asalnya. Seperti BM dapat digunakan dalam *autologous* dan alogenik, namun proses isolasi sel dari BM tidak hanya disertai dengan risiko nyeri dan infeksi, tetapi memiliki efisiensi pengumpulan yang lebih rendah dibandingkan dengan sumber MSC lainnya.<sup>5</sup> *Mesenchymal stem cell* yang berasal dari UC menjadi sorotan karena memiliki keunggulan mudah dikumpulkan dibandingkan dengan *stem cell* lainnya. *Mesenchymal stem cell* UC dapat disimpan dalam lemari es untuk waktu yang lama (misal di bank darah UC), tingkat kelangsungan hidup sel dan tingkat keberhasilan ekstraksi tidak tinggi karena paparan kriogenik.<sup>5</sup>

Efek terapeutik MSC bergantung pada kemampuannya untuk mencapai lokasi cedera, yang dimungkinkan karena kemampuannya untuk bisa bermigrasi, melekat dan menempel ke jaringan yang ditargetkan. Kemanjuran terapeutik MSC dipengaruhi oleh faktor seperti kondisi kultur, jumlah pasase, usia donor, metode

pengiriman dan daya terima hospes. Cara yang paling umum pemberian MSC adalah infus intravena. Akan tetapi, sebelum sel mencapai targetnya, sebagian terperangkap di dalam kapiler berbagai organ salah satunya adalah paru-paru, tetapi ada banyak bukti mengatakan bahwa MSC bisa kembali ke jaringan yang terluka.<sup>37</sup>

### 2.3.2 Prostaglandin E2 (PGE2)

Prostaglandin E2 (PGE2) merupakan molekul senyawa lipid yang berasal dari asam arakidonat (AA) memainkan peran penting terutama dalam memodulasi penyakit inflamasi dan proses fisiologis dan disintesis oleh banyak sel jaringan, seperti sel epitel, fibroblast, dan sel inflamasi.<sup>38</sup> Prostaglandin E2 berfungsi sebagai reseptor prostanoid E (EP) yang meliputi jenis reseptor berpasangan protein G terhadap membran EP1 ke EP4. Beberapa penelitian menyatakan bahwa PGE2 mengatur diferensiasi, maturasi, dan aktivitas sel imun salah satunya sel T.<sup>39</sup> Prostaglandin E2 (PGE2) dinyatakan dalam siklooksigenase (COX). Kedua isoform COX-1 dan COX-2 berkontribusi pada produksi prostaglandin, akan tetapi memiliki peran yang berbeda. COX-1 bertugas untuk produksi konstitutif prostaglandin dalam mempertahankan homeostatis tubuh. Sedangkan COX-2 diinduksi oleh lingkungan inflamasi, terkait dengan munculnya demam dan nyeri. Produksi PGE2 selama terjadinya inflamasi dimediasi oleh jalur COX-2.<sup>8</sup>

Semua jenis sel dan jaringan dapat mengeluarkan prostaglandin (PG). Saat PG disekresikan akan terdegradasi secara cepat oleh paru-paru dan hati. Organ utama yang terlibat dalam metabolisme PG yaitu paru-paru.<sup>39</sup> Produksi PGE2 meningkat secara signifikan pada jaringan yang rusak, dan banyak penelitian mengatakan bahwa peran pengaturan PGE2 dalam mengaktifkan sel punca endogen, respon imun, angiogenesis, dan proses lainnya. Sehingga karena fungsi ini PGE2 dihipotesiskan dan dipilih untuk memperkuat efek perlindungan MSC.<sup>38</sup> Prostaglandin E2 (PGE2) diindikasikan sebagai salah satu mediator dalam efek imunomodulator MSC.<sup>8</sup> Aktivasi imunomodulator MSC dikaitkan dengan ekspresi atau sekresi pada beberapa molekul seperti PD-L1 (*Ligan for Programmed Cell Death Protein*), IDO-1 (*Indoleamine 2,3 Dioxygenase 1*), TGD- $\beta$  (*Transforming Growth factor beta*), HGF (*hepatocytes Growth Factor*), *Interleukin-6 (IL-6)* dan (PGE2). Sehingga PGE2 menjadi penting. Telah dikemukakan bahwa tingkat

sekresi PGE2 oleh MSC dapat menjadi penanda untuk memprediksi kemanjuran transplantasi MSC ketika efek imunomodulator diperlukan. Beberapa penelitian secara *in vivo* menunjukkan bahwa tingkat sekresi PGE2 berkorelasi dengan efek imunomodulator dari transplantasi MSC.<sup>8</sup>

*Mesenchymal Stem cell (MSC)* memiliki kemampuan untuk tumbuh dan memperbarui diri. Prostaglandin E2 (PGE2) memengaruhi proliferasi MSC melalui penggunaan penghambat kimia jalur dari pensinyalan COX-2. Adanya penambahan PGE2 di kultur sel memulihkan proliferasi dengan cara bergantung pada dosis, dimana PGE2 yang diproduksi oleh MSC berkontribusi dalam pemeliharaan pembaharuan diri melalui salah satu *subtype G protein-coupled receptor (GPCR)*: E prostanoide (EP2) dengan cara autokrin, dan mengatur sekresi PGE2 melalui kontak sel ke sel, serta mengurangi potensi imunomodulatornya.<sup>5</sup>

Prostanoide E3 dan EP4 dapat diekspresikan di semua jaringan manusia karena memiliki afinitas yang tinggi, sedangkan EP1 dan EP2 membutuhkan tingkat PGE2 yang sangat tinggi karena hanya terjadi pada beberapa organ. Selain itu reseptor EP dapat diekspresikan diberbagai membran sel imun.<sup>39</sup>

Beberapa tahun terakhir banyak bukti penelitian menyatakan bahwa PGE2 adalah sebuah molekul pemberi sinyal lipid yang berhubungan dengan rasa sakit dan peradangan sehingga meningkatkan perbaikan dan regenerasi jaringan. Prostaglandin E2 (PGE2) memberikan pengobatan kesembuhan untuk terapi luka eksisi kulit dalam berbagai perbaikan patologis dengan fungsi sebagai anti-inflamasi terutama mencegah pembentukan bekas luka.<sup>9</sup> Pada penderita TB memiliki kadar PGE2 yang konsentrasi total dalam darah. Pemeriksaan dilakukan dengan pengambilan darah vena sebanyak 3-5 ml dan dianalisis dengan ELISA Kit PGE2. Kadar PGE2 yang tinggi nilainya lebih dari 400 pg/ml, normal dengan nilai 200-400 pg/ml dan dikategorikan rendah dengan nilai kurang dari 200 pg/ml.<sup>40</sup>

### **2.3.2 Hematopoietic Stem Cell CD34**

CD34 merupakan protein transmembran yang diidentifikasi pertama kali di dalam *hematopoietic stem cell (HSC)* dan progenitor. CD34 adalah Salah satu penanda *hematopoietic stem cell (HSC)* yang paling banyak digunakan dalam penghambatan diferensiasi HSC, transduksi sinyal, ekspansi HSC dan anti-adhesi.

CD34 menandai sel progenitor residen untuk berbagai jaringan seperti otot rangka, stroma/adipositi/fibro (FAP), kulit (keratosit), endotelium, dan epitel dermal, dan CD34 secara luas diekspresikan di sel endotel pembuluh darah dewasa.<sup>14</sup>

*Hematopoietic stem cell* (HSC) merupakan sel multipoten yang bisa memproduksi semua komponen darah, seperti leukosit, eritrosit dan trombosit.<sup>14</sup> *Hematopoietic stem cell* (HSC) memiliki kemampuan dalam pembaharuan diri, dipertahankan melalui interaksi dengan MSC. Sebagian kecil dari populasi sel seperti darah UC, BM, darah tepi hanya merupakan sebagian dari HSC. Penanda permukaan spesifik seperti HLA-DR, CD38, CD117 (c-kit), CD45, CD133 dan CD34 digunakan untuk mengisolasi HSC dari populasi heterogen. Penanda permukaan yang sering banyak digunakan dari populasi heterogen adalah CD34.<sup>14</sup>

*Hematopoietic stem cell* (HSC) yang ditransplantasikan bisa berasal dari BM, darah tepi atau UC. Keberhasilan transplantasi dipengaruhi oleh jumlah *stem cell* yang di berikan secara infus. Jumlah *stem cell* hidup dan dosis *stem cell* dapat diukur dengan menentukan jumlah dari sel CD34 yang masih layak. *Stem cell* darah tepi paling banyak digunakan untuk transplantasi HSC dengan pengambilan melalui donor *alogenik* atau *autologous* menggunakan apheresis dan leukapheresis.<sup>41</sup>

### **2.3.2 Mikroenkapsulasi**

Dalam penargetan sel, diperlukan untuk melindungi sel-sel yang menjanjikan untuk meningkatkan terapi MSC. Mikroenkapsulasi merupakan teknologi yang dimana berdasarkan pada pelapisan partikel padat, cair atau gas dengan agen enkapsulasi sebagai penghalang serta mengisolasi bahan inti yang berasal dari lingkungan luar. Hampir semua mikroenkapsulasi memiliki diameter 1-1000  $\mu\text{m}$ .<sup>16</sup> Mikroenkapsulasi memberikan terapi sel dengan kemanjuran dan kelayakan terutama pengaturan metabolit dari menit ke menit. Pada mikroenkapsulasi sel yang alami mengeluarkan zat bioaktif yang sudah dikemas dalam membran semipermeabel. Pada teknologi ini aspek yang penting adalah sifat membran enkapsulasi yang digunakan. Difusi harus memungkinkan bebas molekul kecil seperti nutrisi dan oksigen, yang diperlukan untuk mempertahankan kehidupan sel yang dikapsulkan serta sekresi protein terapeutik. Molekul dengan

berat molekul tinggi seperti antibodi dan sel imun tidak bisa mencapai dan bisa menghancurkan sel yang telah dikapsul.<sup>16</sup>

Pada mikroenkapsulasi, sel bisa dikemas untuk implantasi dengan dua cara yaitu jebakan di dalam matriks gel atau langsung dari membran semipermeabel tipis ke permukaan sel. Polimer enkapsulasi harus membentuk penghalang yang bertujuan untuk mencegah sistem kekebalan mengenali adanya sel asing. Kulit polimer harus menjadi membran semipermeabel yang memungkinkan terjadinya pengangkutan nutrisi yang penting ke dalam sel yang telah dikapsulkan, sehingga memungkinkan produk limbah dan molekul yang diinginkan keluar dari implan. Jika kulit memiliki ketebalan di sekitar sel makan akan mempengaruhi difusi molekul melalui membran, dimana membran yang tebal akan memperlambat difusi. Sedangkan membran yang lebih tipis lebih baik, karena bisa memungkinkan terjadinya difusi nutrisi yang cepat ke dalam sel serta proses pembuangan limbah secara cepat. Akan tetapi, agar membran menjadi lebih baik dan efektif harus membungkus seluruh sel dengan benar.<sup>16</sup>

Dalam pembungkusan sel, setiap celah yang kecil di membran akan mempengaruhi seluruh enkapsulasi sehingga membuat sel yang ditransplantasikan rentan terhadap penyakit. Dalam mengkapsul kulit yang tipis harus memastikan sel terdiferensiasi dan tidak lagi membelah, agar membran tidak terbuka dan sel yang akan diberikan tidak diketahui oleh sistem kekebalan tubuh.<sup>16</sup>

### **2.3.2 Coating**

Salah satu keuntungan utama memasukkan obat ke dalam sistem penghantaran adalah melindungi obat selama keseluruhan tinggal didalam tubuh mulai dari pemberian hingga mencapai tempat lokasi target.<sup>17</sup> *Coating* atau disebut dengan penyalutan merupakan proses dimana bentuk sediaan yang diinginkan dalam bentuk butiran atau tablet yang dilapisi dengan lapisan luar yang kering, untuk menutupi rasa atau kondisi terhadap lingkungan tersebut. *Coating* memberikan stabilitas pada tablet untuk mencegah saling menempel dan meningkatkan kekuatan mekanik bentuk sediaan, membuat bentuk sediaan lebih halus dan mudah untuk ditelan.<sup>17</sup>

## **2.4 Aplikasi *Stem Cell* dalam berbagai Pengobatan penyakit**

### **2.4.1 Terapi *Stem Cell* pada *Multidrug Resistant Tuberculosis***

Selama infeksi *Mycobacterium tuberculosis* di saluran pernapasan bagian bawah ini dimakan oleh makrofag, sedangkan respons inflamasi menyebabkan daya tarik sejumlah sel imun setempat yang terinfeksi, agregasi makrofag yang dimediasi oleh asam hialuronat dan keadaan lesi nodul yang jelas, mengakibatkan terbentuknya tuberkulosis granuloma (TG) merupakan tanda patologis dari TB. Pembentukan TG sangat penting untuk mencegah penyebaran infeksi dan paradangan dari *Mycobacterium tuberculosis*. Studi menunjukkan bahwa MSC terlibat dalam pembentukan dan perkembangan TG yang memainkan peran kompleks dalam granuloma. Di satu sisi, MSC dapat menghasilkan *nitric oxide* (NO) untuk menghambat respon sel T dan membatasi respon imun manusia untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis* dan membatasi bakteri di dalam tubuh.<sup>42</sup>

Selama infeksi TB, MSC menampilkan fungsi fagosit untuk membatasi pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* melalui fagositosis dan autofag. Setelah infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, MSC juga parakrin prostaglandin (PGE2) dan memediasi resistensi *Mycobacterium tuberculosis* dengan mempengaruhi sifat bakteriolitik MSC. Apabila aktivitas *Mycobacterium tuberculosis* dalam MSC akan berada pada keadaan rendah dan secara bertahap akan memperoleh resistensi terhadap obat anti-lini pertama.<sup>42</sup>

### **2.4.2 Terapi *Stem Cell* pada penyakit Neurodegeneratif**

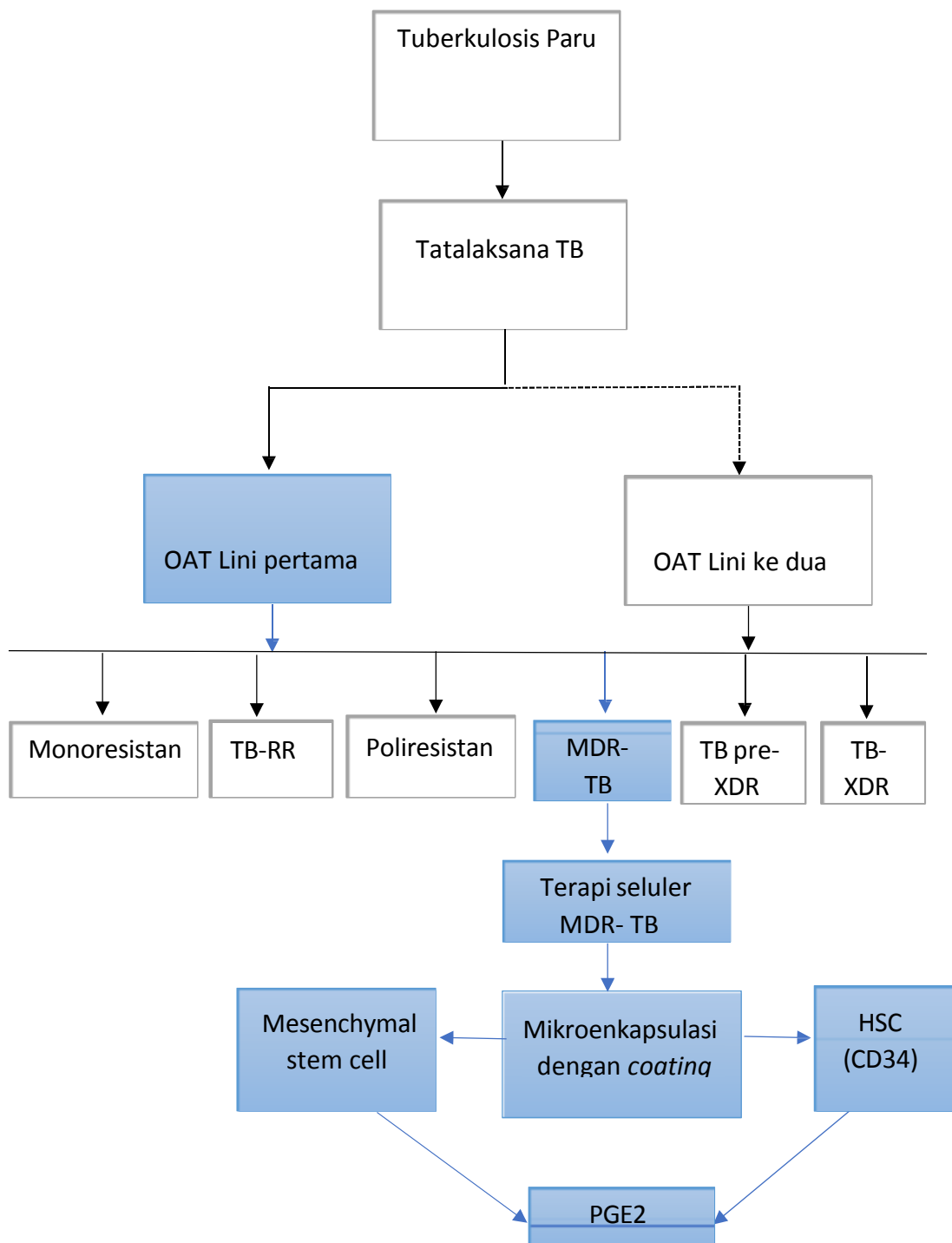
Salah satu penggunaan terapi *Stem cell* pada penyakit adalah Multiple Sclerosis (MS) merupakan penyakit autoimun inflamasi dan neurodegeneratif pada sistem saraf pusat. Penggunaan terapi berbasis *stem cell* memungkinkan menghentikan perkembangan penyakit dan membalikkan kerusakan saraf. Pada tahun 2014, perusahaan Celgene melakukan uji klinis menggunakan infus *Mesenchymal stem cell* untuk mengobati penderita MS. Hasilnya menunjukkan bahwa infus seluler aman dan tidak menunjukkan tanda kerusakan paradoks. Akan tetapi respon klinis pasien menunjukkan bahwa *stem cell* tidak memperbaiki kondisi MS.<sup>43</sup>

### **2.4.3 Terapi *Stem Cell* pada penyakit Jantung**

Penyakit kardiovaskular (CVD) menyumbang sekitar 20 % dari penyakit tidak menular. Semakin banyak bukti bahwa terapi *Stem cell* dapat mengurangi gagal jantung dengan menginduksi neovaskularisasi, mengurangi apoptosis kardiomyosit, dan membentuk *stem cell* yang residen. Studi START-heart menegaskan bahwa transplantasi BM yang berasal dari BM intra-koronar pada pasien dengan gagal jantung kronis dapat memperbaiki gejala pasien, meningkatkan kualitas dan kelangsungan hidup.<sup>44</sup>



## 2.5 Kerangka Teori

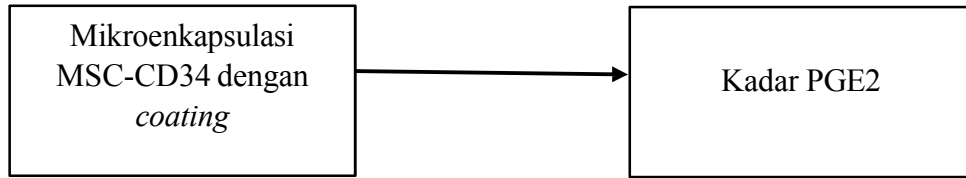


**Gambar 2. 2. Kerangka Teori**

➔ Dilakukan Penelitian

➔ Tidak dilakukan penelitian

## 2.6 Kerangka Konsep



**Gambar 2. 3. Kerangka Konsep**

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan studi preliminari eksperimental in vitro untuk mendapatkan gambaran kadar PGE2 dengan dilakukan mikroenkapsulasi MSC dan CD34 dengan *coating* studi preliminari terapi seluler MDR-TB

#### 3.2 Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di *Stem Cell and Tissue Engineering (SCTE) Indonesian Medical Education and Research Institute (IMERI)* Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, alamat di Jalan Salemba Raya No 6, RW.6, Kenari, Kecamatan Senen, Kota Jakarta Pusat, Ibu Kota Jakarta, pada Agustus s/d Oktober 2023 dengan tahapan sebagai berikut :

1. Tahap I Agustus – September 2023: Isolasi, kultur dan kapsulasi MSC dan sel punca hematopoietik CD34
2. Tahap II September – Oktober 2023: Uji kadar PGE2 pada kultur mikroenkapsulasi hari ke-0, ke-2, ke-7, ke-14 dan ke-21 dengan pemeriksaan ELISA

#### 3.3 Alat dan Bahan penelitian

Alat dan bahan penelitian yang diperlukan selama penelitian dapat dilihat pada **tabel 3.1** di bawah ini.

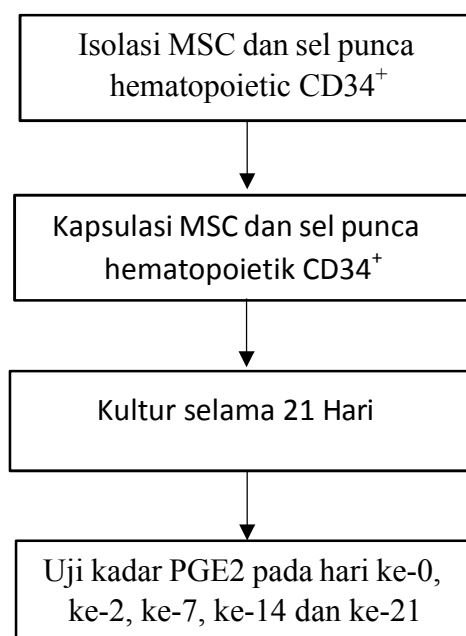
*Tabel 3. 1 Alat dan Bahan Penelitian*

No	Nama	Kegunaan
1	Cap	Aseptik
2	Freezing container	Cryo
3	Hand seal	Aseptik
4	Masker	Aseptik
5	PBS	Washing
6	Tip 10 micro	Kapsulasi, ELISA
7	Tip 20 micro	Kapsulasi, ELISA
8	Tip 100 micro	Kapsulasi, ELISA
9	Tip 200 micro	Kapsulasi, ELISA

11	Tip 1000 micro	Kapsulasi, ELISA
12	Tube 5 mL	Kapsulasi, ELISA
13	Tube PCR	Kapsulasi, ELISA
14	Mikropipet 10	Kapsulasi, ELISA
15	Mikropipet 20	Kapsulasi, ELISA
16	Mikropipet 100	Kapsulasi, ELISA
17	Mikropipet 1000	Kapsulasi, ELISA
19	PGE2 Kit Elisa	ELISA

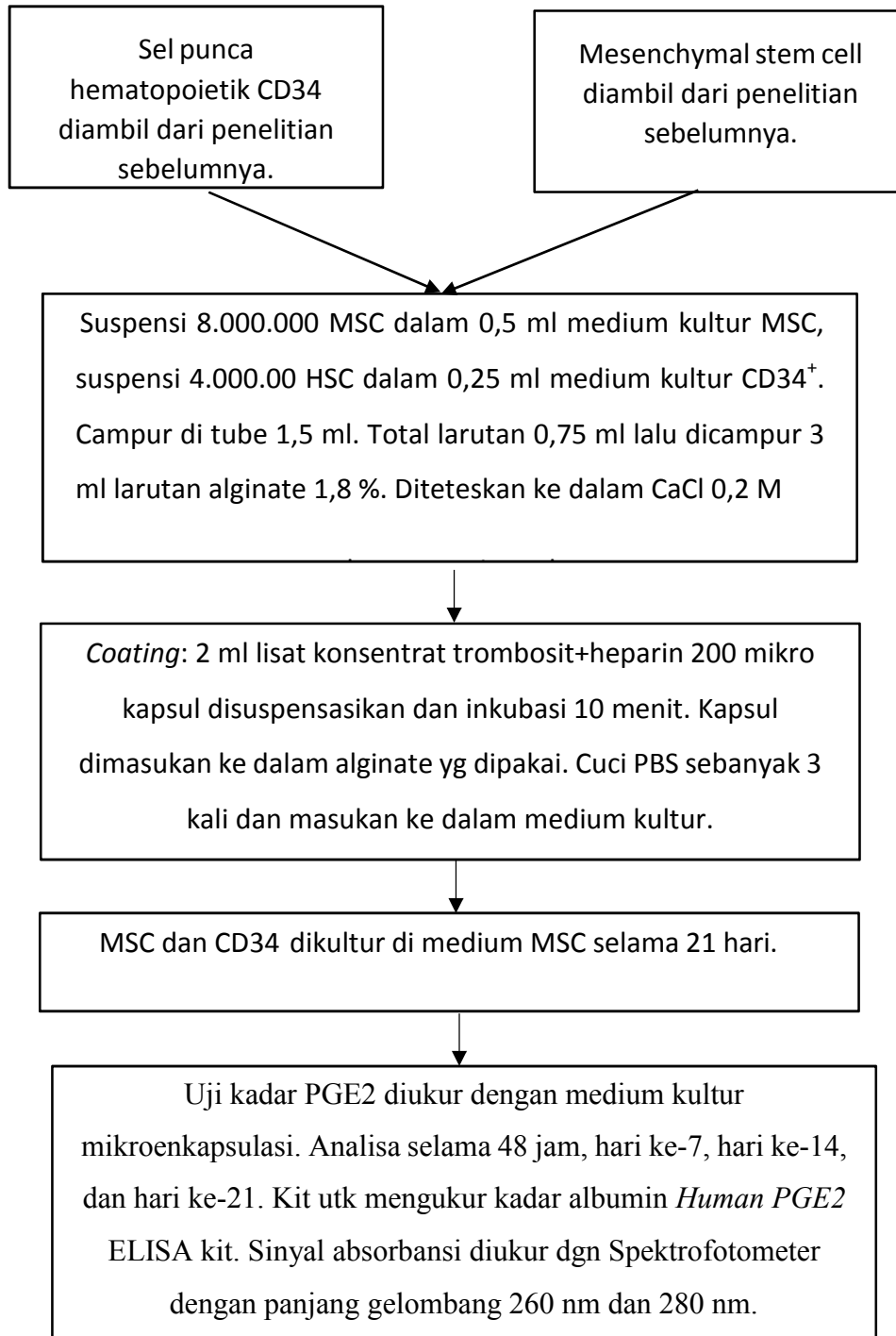
### 3.4 Prosedur kerja

#### 3.4.1 Alur Penelitian



**Gambar 3. 1. Alur penelitian**

### 3.5 Cara Kerja



**Gambar 3. 2. Cara kerja**

### 3.6 Definisi Operasional

**Tabel 3. 2. Definisi Operasional**

<b>Variabel</b>	<b>Definisi Operasional</b>	<b>Alat Ukur</b>	<b>Cara Ukur</b>	<b>Hasil Ukur</b>	<b>Skala Ukur</b>
Prostaglandin E2 (PGE2)	Senyawa lipid yang berperan penting dalam memodulasi inflamasi yang disintesis oleh banyak sel jaringan	Spektrofotometer	ELISA	Kepekatan warna	Rasio
Mesenchymal Stem Cell (MSC)	Dapat diisolasi dari berbagai jaringan yang memiliki sifat imunomodulator dan memiliki kemampuan dalam pengobatan regeneratif	Flowsitometri	ELISA	Analisa kemurnian MSC	Rasio
HSC CD34	Merupakan protein transmembran yang pertama kali ada didalam sel punca	Flowsitometri	ELISA	Kemurnian Sel Punca Hematopoietik (CD34+)	Rasio

hematopoi  
etik (HSC)  
yang bisa  
memprodu  
ksi semua  
komponen  
darah

---

### **3.7 Analisa Data**

Data berupa hasil absorbansi spektrofotometer dianalisis menggunakan program Excel untuk mengetahui kadar PGE2 pada Mikroenkapsulasi MSC-CD34 dengan *coating*.