

bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang seluruh organ tubuh dan biasanya paling banyak menyerang paru-paru. Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit yang dapat mengancam hidup serta menyebabkan kematian. Bakteri ini ditularkan ketika seseorang batuk atau bersin, dan penularannya melalui saluran pernafasan. Gejala yang paling sering terjadi pada pasien yang menderita TB adalah batuk dengan durasi yang lama atau terus menerus.¹

Kejadian TB, banyak terjadi di dunia dan Indonesia merupakan penyumbang kejadian TB peringkat kedua setelah India.² Menurut global TB 2021, diprediksi sekitar 824.000 kasus TB terjadi di Indonesia, tetapi kasus dengan pasien TB yang diketahui dan sudah diberikan penanganan, dan dilaporkan hanya sekitar 393.323 atau sekitar 48% dan masih ada sekitar 52% penderita TB yang masih belum ditangani.³ Untuk Sumatera Utara kasus TB sangat tinggi pada tahun 2020 mencapai 33.749 kasus TB, dengan jumlah kasus TB di Medan berjumlah 12.105 pasien penderita TB.⁴

Terapi pada TB dibagi menjadi obat tuberkulosis lini pertama dan lini kedua. Dimana lini pertama yaitu Isoniazid, Rifampisin, Pyrazinamid, Etambutol dan Streptomisin. Pengobatan TB berlangsung selama 6 bulan atau bahkan lebih tergantung dari pasiennya. Pengobatan TB yang panjang menyebabkan pasien penderita TB tidak tuntas dalam pengobatan dan efek samping dari obat TB membuat resiko yang banyak. Pasien yang lupa atau tidak teratur dalam meminum obat, karena jangka waktu penyembuhannya yang cukup lama ataupun karena pasien merasa dia sudah sembuh sehingga pasien tidak melanjutkan pengobatan, yang menyebabkan terjadinya resistensi.⁵ Efek samping dari pengobatan menyebabkan perubahan seperti mual muntah, eksantema serta toksisitas

hati yang parah yang membuat pasien takut untuk melakukan pengobatan karena efek samping yang diberikan oleh obat itu sendiri sehingga pasien takut untuk meminum obat.⁶

Terjadinya TB yang resistensi terhadap obat merupakan kejadian yang besar dalam kasus TB. Pemakaian obat yang salah serta banyaknya efek samping dari obat TB dan penyebarannya, menyebabkan tingginya kasus MDR-TB hampir di seluruh dunia. *Multi Drug Resisten-Tuberculosis* paling banyak terjadi pada pemakaian Isoniazid dan Rifampisin dimana kedua obat ini adalah pengobatan TB yang bersifat bakterisid yaitu obat yang bekerja dengan membunuh kuman TB.⁷

Kasus MDR-TB di seluruh dunia diperkirakan mencapai 191.000-264.000 kematian terjadi akibat MDR-TB pada tahun 2021. Secara global, penyebab kematian yang tinggi disebabkan karena adanya resistensi terhadap Rifampisin dan obat TB lainnya yang tidak adekuat terhadap pengobatan. Pada tahun 2019 setengah juta orang resisten terhadap obat TB.⁸

Pasien yang menderita MDR-TB harus diperiksa dengan benar pengobatannya, karena hampir sebagian besar kasus MDR-TB disebabkan karena pasien yang tidak patuh pada pengobatan. Dibutuhkan pengobatan pada pasien TB selain pemberian obat, yaitu dengan menggunakan pengobatan alternatif. Kemajuan teknologi kedokteran dan para peneliti yang terus berupaya untuk menciptakan sesuatu yaitu pengobatan yang lebih baik dan lebih maju yaitu dengan pengobatan yang regeneratif, dimana ini adalah pengobatan yang menjanjikan bagi semua orang.⁹ Pengobatan yang regeneratif ini bertujuan untuk membuat sel yang baru atau pun mengembalikan jaringan dan sel yang rusak menjadi normal kembali. Salah satu penemuan terbaik peneliti sekarang adalah dengan membuat *stem cell*, pengobatan ini merupakan hal baru dan dapat menjadi alternatif dimana pengobatan dengan *stem cell* ini dianggap mampu memperbaiki organ ataupun jaringan yang rusak, konsep dari pengobatan

ini adalah regenerasi jaringan atau organ. Salah satu terapi dari *stem cell* ini adalah *Mesencymal stem cell*.¹⁰

Mesenchymal stem cell merupakan sel yang dapat memperbarui diri dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain atau jaringan baru, *Mesenchymal stem cell* juga dapat membentuk sel yang baru dan menjadi sistem perbaikan dalam mengganti sel-sel yang rusak. *Mesenchymal stem cell* tidak berkaitan dengan jaringan atau sel yang rusak, dia akan meminta sel progenitor spesifik untuk memperbarui jaringan yang rusak. *Cluster of differentiation 34* (CD34) terutama dikenal sebagai biomarker untuk sel punca hematopoietik (HSC) pada *stem cell* berasal dari darah tali pusar bayi, tetapi juga telah diidentifikasi sebagai penanda untuk beberapa sel non-hematopoietik.⁹ *Cluster of differentiation 34* terutama dikenal sebagai biomarker untuk sel punca hematopoietik (HSC) dimana *Cluster of differentiation 34* merupakan hal yang berguna pada pembentukan serta pemeliharaan jaringan ikat. *Cluster of differentiation 34* juga berfungsi dalam hal peningkatan proliferasi sel progenitor, dimana *Cluster of differentiation 34* memiliki fungsi penting dalam *Mesenchymal stem cell*.¹¹

Mesenchymal stem cell dapat menekan inflamasi atau peradangan serta memproduksi sel imun termasuk sel T, makrofag, sel dendrit, sel natural killer serta sel B, *Mesenchymal stem cell* memiliki kaitan dengan beberapa sekresi molekul diantaranya PD-L1 (*Programmed Cell Death Protein 1*), IDO-1 (*Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1*), FasL (*Fas ligand*) iNOS (*Nitric Oxide Synthase*), TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*), HGF (*Hepatocytes Growth Factor*), HLA-G (*Human Leukocytes Antigen G*), galectin-1, IL (*Interleukin*)-6, IL1-RA (*IL1- Antagonis Reseptor*), dan Prostaglandin E2. Prostaglandin E2 dihasilkan oleh enzim COX dan merupakan hal yang terpenting dalam proses inflamasi serta merupakan hal penting dalam proses pengobatan *Mesenchymal stem cell* yaitu hal penting yang dikeluarkan oleh *Mesenchymal stem cell*. *Mesenchymal stem cell* menghasilkan mediator yang berguna untuk seperti

Prostaglandin E2. *Mesenchymal stem cell* yang mengeluarkan Prostaglandin E2 akan berpartisipasi dalam proses penyembuhan luka, dan juga mempengaruhi makrofag serta metabolisme tubuh.¹²

Mikroenkapsulasi merupakan terapi sel punca dimana konsepnya adalah melapisi suatu sel atau partikel yang kemudian akan dilapisi dan dibungkus menjadi berukuran mikro. Mikroenkapsulasi merupakan salah satu pilihan pengobatan terbaik untuk menghindari terjadinya efek samping dari obat atau resistensi pada obat itu sendiri, tujuan dari mikroenkapsulasi salah satunya adalah untuk melindungi zat inti dari pengaruh luar yang dapat merusak sel.¹³

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini diperlukan pembuktian lebih lanjut tentang bagaimana kadar Prostaglandin E2 mikroenkapsulasi *Mesenchymal stem cell* dan *Cluster of differentiation 34* sebagai studi preliminari pada terapi seluler *Multidrug-resistensi tuberculosis*

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana tingkat sekresi yang dihasilkan Kadar PGE2 yang dihasilkan oleh Mikroenkapsulasi MSC-CD34 yang dapat digunakan sebagai terapi seluler MDR-TB?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Kadar PGE2 Mikroenkapsulasi MSC-CD34 : Studi Preliminasi Terapi Seluler MDR-TB

1.3.2 Tujuan Khusus

Bagaimana kadar PGE2 yang dihasilkan pada MSC dan CD34.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini sebagai wadah untuk mengetahui dan menambah pengetahuan mengenai Kadar PGE2 Mikroenkapsulasi MSC dan CD34 : Studi Preliminari Terapi Seluler MDR-TB.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Menjadi bahan tambahan referensi untuk penelitian selanjutnya yang berlandaskan pada ilmu kedokteran tropis.

1.4.3 Manfaat Bagi pembaca

Hasil Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk Mengetahui salah satu pilihan terapi TB yang dapat digunakan dan juga Penelitian ini dapat menjadi bahan bacaan dan penelitian lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini paling sering menyerang paru-paru yang menyebabkan penderitanya mengalami kesulitan bernafas serta batuk yang kronis. Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit mematikan di dunia dan harus diwaspadai. Tuberkulosis menular melalui droplet yaitu dengan menghirup udara yang sudah terinfeksi bakteri TB yang memiliki ukuran 1 sampai 5 μm dari seseorang yang mengidap TB, ketika orang tersebut batuk atau bersin.¹⁴ Persentase TB pada tahun 2019

Tuberkulosis merupakan penyakit dengan 95% kematian yang disebabkan oleh bakteri TB. Pada tahun 2019, jumlah kasus TB baru tertinggi dilaporkan di wilayah Asia dimana 44% kasus di seluruh dunia, 25% kasus di wilayah Afrika, dan 18% Pasifik Barat. Sementara itu Indonesia menempati urutan ke dua setelah India. Yang menunjukkan tingginya penyebaran TB di Indonesia.¹⁵

Epidemiologi Tuberkulosis secara global pada tahun 2020 mencapai angka 1,5 juta orang yang meninggal dunia. Dan TB merupakan penyakit dengan kematian terbesar ke 13 di dunia, serta menjadi penyebab kematian menular kedua setelah Covid. Pada tahun 2020, sekitar 10 juta orang yang terinfeksi Tuberkulosis di seluruh dunia, yaitu 5,6 juta pria, 3,3 juta wanita, dan 1,1 juta anak-anak.¹⁶

Pada tahun 2022 kementerian kesehatan menyatakan bahwa ada sekitar 700 ribu kasus penderita TB di Indonesia. Menurut TB report pada tahun 2022 pasien pada kelompok usia produktif dengan rentan usia 25-34 tahun menjadi penyumbang terbesar TB di Indonesia.¹⁷

Ada beberapa hal/faktor yang menjadi penyebab TB, di antaranya:

- Kontak langsung dengan penderita TB
- Faktor usia, berhubungan dengan sistem imun orang yang sudah berumur lebih tua cenderung mempunyai sistem kekebalan imun yang rendah.
- Sistem kekebalan tubuh
- Petugas medis yang merawat penderita TB
- Orang yang tinggal di tempat yang padat akan penduduk dan lingkungan yang tidak bersih.
- Penggunaan Napza

Faktor-faktor tersebut dapat menjadi resiko yang menyebabkan banyaknya pasien TB di dunia.¹⁸

2.1.2 Penegakan Diagnosis Tuberkulosis

Penegakan diagnosis TB dapat dilihat dari gejalanya. Tuberkulosis dibagi menjadi 2 tipe beserta tanda dan gejalanya, yaitu:

A. TB Pasif

TB pasif adalah kondisi ketika seseorang yang menderita TB tidak menimbulkan gejala apapun, dan bakteri TB di dalam tubuh dalam kondisi tidak aktif. TB jenis ini tidak dapat menular namun dapat berubah menjadi TB aktif.

B. TB Aktif

Tanda dan gejala dari TB aktif, yaitu:

- Batuk berdahak yang berlangsung lebih dari 3 minggu
- Nyeri dada
- Penurunan berat badan
- Kehilangan nafsu makan
- Berkeringat pada malam hari
- Meriang

Kondisi TB dengan jenis ini sangat menular dan harus ditangani dengan cepat, agar penyebarannya tidak meluas. Pengobat

an juga harus diperhatikan untuk menuntaskan penyakit ini.¹⁸ Perlu diperhatikan hal-hal dalam mendiagnosis TB, beberapa pemeriksaan atau metode dalam menegakan diagnosis TB, yaitu:

1. *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT)

Pemeriksaan NAAT merupakan pemeriksaan yang sangat potensial. Sistem pemeriksaan NAAT yang sangat cepat, membuat pasien TB dapat terdiagnosa dengan cepat. Pemeriksaan NAAT ini menunjukkan sensitivitas yang tinggi pada sputum BTA-positif dan kemudian 61-76% pada pasien dengan sputum pasien negatif. WHO merekomendasikan pemeriksaan ini sebagai tes diagnosis awal pada pasien TB.¹⁹

2. Pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA)

Pemeriksaan ini berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, urin, feses, dan jaringan biopsi. Pengambilan dahak dilakukan sebanyak 2 kali.²⁰ Induksi sputum dapat digunakan untuk mendiagnosa dengan efektif untuk mendapatkan spesimen apusan basil tahan asam dan kultur mikrobakteri.²¹

3. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi pada pasien TB adalah pemeriksaan foto thoraks. Pada pemeriksaan ini didapatkan gambaran radiologi pada penderita TB, diantaranya:

- a. Bayangan berawan di segmen apikal dan posterior lobus atas paru-paru dan lobus bawah.
- b. Bayangan bercak milier
- c. Efusi pleura unilateral (umumnya) dan bilateral (jarang).²⁰

2.1.3 Cara Penularan Tuberkulosis

Mycobakterium tuberculosis merupakan salah satu bakteri yang hampir menyerang seluruh organ tubuh dan paling sering menyerang paru-paru. Penyebaran bakteri ini melalui udara, dan melalui penderita yang terinfeksi batuk, bersin ataupun meludah.²² Bakteri TB ini akan ditularkan melalui droplet dan menginfeksi seseorang melalui udara serta akan masuk melalui selaput lendir lapisan kulit yang rusak. *Mycobakterium tuberculosis* paling sering menyerang saluran pernafasan yaitu paru-paru dan membuat aerosol *Mycobakterium tuberculosis*. Aerosolisasi ini melakukan tindakan dengan ekspirasi ataupun pernafasan yang kuat dan keras seperti batuk, bersin, berteriak ataupun bernyanyi. Bakteri ini dapat hidup dan bertahan lama di udara, aerosol ini berupa tetesan yang sangat kecil 5 μm , 1-3 bakteri dapat masuk ke rongga alveolar selama inhalasi. Ukuran partikel infeksius bermacam-macam dari 0,65 sampai 7 μm . Ketika bakteri mencapai kantung alveolar bakteri tersebut akan hidup dan menetap disana. Setelah bakteri menetap di alveolar, basil akan menghadapi makrofag alveolar, yang dimana merupakan jenis sel yang paling dominan serta memiliki aktivitas bakterisidal.²³

Ketika makrofag tidak berhasil mencegah dan menghancurkan bakteri. Hal ini yang membuat bakteri berkembang biak dengan cepat. Bakteri ini akan melawan imun tubuh dan memperluas infeksinya, hal inilah yang membuat sel kekebalan tubuh berusaha membentengi makrofag yang terinfeksi dan pada saat ini granuloma akan muncul sebagai respon terhadap bakteri yang masuk kedalam tubuh, sehingga memicu granuloma berkembang. Granuloma akan menahan dan menghalangi basil. Pada saat ini bakteri akan bertahan dan mengecoh sistem pertahanan tubuh dan bertahan didalam tubuh. Hal ini membuat granuloma matang menyebabkan bagian tengahnya nekrosis dan makrofag menjadi makrofag berbusa. Ketika sistem kekebalan tubuh iang mengalami gangguan, basil yang awalnya tidak aktif, yang awalnya tertutup di granuloma akan aktif dan bereplikasi. Membuat

granuloma menyusut, yang membuat bakteri menyebar dan membuat terbentuknya levi kavitas yang menjadi penanda kerusakan pada paru-paru.²⁴

Setelah bakteri menetap di alveolar, basil akan menghadapi makrofag alveolar, yang dimana merupakan jenis sel yang paling dominan serta memiliki aktivitas bakterisidal.²³

2.1.4 Tatalaksana Tuberkulosis

Pengobatan pada pasien TB di lakukan untuk membunuh kuman serta menghalangi pertumbuhan dari kuman itu sendiri.

Obat anti TB di antaranya:

1. Obat lini pertama, golongan 1

- Isoniazid, dewasa (maksimum): 5 mg/kg (300 mg)
- Rifampisin, dewasa(maksimum): 10 mg/kg (600 mg)
- Rifabutin, dewasa (maksimum): 5 mg/kg (300 mg)
- Rifapentine, dewasa (maksimum): 10 mg/kg (600 mg)
- Pirazinamid, dewasa: 20-25 mg/kg per hari
- Etambutol, dewasa: 15-20 mg/kg per hari

2. Obat anti TB lini kedua golongan 2

Aminoglikosida yang dapat disuntikan

- Amikasin
- Kanamisin
- Streptomisin

Polipeptida yang dapat disuntikan

- Kapreomisin
- Viomisin

3. Obat anti TB golongan 3

Fluoroquinolon oral dan suntik

- Levofloksasin
- Moksifloksasin
- Ofloksasin

- Gantifloksasin
4. Obat anti TB golongan 4
- Asam para-aminosalisilat
 - Sikloserin
 - Terizidon
 - Etionamid
 - Protionamid
 - Thioacetazone
 - Linezolid
5. Obat anti TB golongan 5
- Obat jenis ini merupakan obat yang digunakan pada TB resisten sebagai obat pilihan terakhir.
- Klofazimin
 - Linezolid
 - Amaksisilin
 - Imipenem
 - Klaritomisin.²⁵

Adapun terapi Non Farmakologi TB, terapi ini bertujuan untuk pencegahan terhadap pasien TB. Adapun terapinya, yaitu:

1. Menggunakan masker ketika di tempat ramai
2. Tinggal di lingkungan yang sehat dan bersih, memastikan sirkulasi udara masuk ke rumah dengan baik.²⁶
3. Konsumsi makan-makanan yang sehat, sebaiknya makanan yang memiliki kalori dan protein yang tinggi.
4. Bila penderita TB seorang perokok, maka hentikan merokok
5. Menjaga asupan cairan, perbanyak minum air putih.²⁰

2.2. Multidrug-resistensi Tuberkulosis

2.2.1 Definisi MDR Tuberkulosis

Multidrug-resistensi Tuberculosis (MDR-TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* resistensi terhadap Isoniazid dan Rifampisin, ataupun dengan obat TB lini pertama lainnya. MDR-TB merupakan hal yang harus diwaspadai karena bisa mengancam pengendalian penyebaran TB. Pada dasarnya kasus MDR-TB ini terjadi karena pengobatan TB yang tidak adekuat. Oleh sebab itu perlunya penanganan yang cepat dan diagnosis tepat pada pasien MDR-TB.²⁷

Resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti TB (OAT) adalah suatu kasus dimana bakteri tersebut tidak lagi dapat dibunuh dengan menggunakan obat anti TB. Ada 5 macam jenis resistensi obat, yaitu:

1. Monoresisten, Ini adalah resistensi terhadap pengobatan TB lini pertama
2. Poliresisten, resistensi terhadap dua atau lebih pengobatan TB lini pertama selain Rifampisin dan Isoniazid
3. Resisten dengan obat ganda atau biasa dikenal dengan sebutan *multidrug-resisten tuberculosis (MDR-TB)*, resistensi dengan Rifampisin dan Isoniazid dimana ini adalah obat yang paling kuat ataupun dapat disertai dengan obat anti TB lainnya.
4. Resistensi terhadap obat anti TB *extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)*, resistensi terhadap Rifampisin dan Isoniazid dan juga terhadap Fluorokuinolon serta salah satu dari tiga obat injeksi lini kedua.
5. Resisten Rifampisin, dimana pada resistensi ini menggunakan metode fenotipik dan genotipik, dengan atau dapat juga resistensi terhadap obat lainnya.²⁸

Tuberkulosis yang resisten terhadap obat merupakan salah satu tantangan dalam masyarakat. Pada tahun 2020 sekitar satu sampai tiga orang yang terkena MDR TB yang mengakses pengobatan. Di seluruh

dunia, dengan penurunan 11% kejadian TB menurun sekitar 2% per tahun, dengan penurunannya terjadi pada tahun 2015 dan 2020. Jumlah ini sedikit lebih tinggi dari target *End Tuberculosis Strategy* yaitu terjadinya pengurangan 20% antara tahun 2015 dan 2020.²⁹

Kasus MDR-TB meningkat setiap tahunnya, pada tahun 2019 diperkirakan 9,96 juta kasus TB di seluruh dunia, dengan 465.000 merupakan pasien MDR-TB. Dengan angka keberhasilan pengobatannya sekitar 57 %. Di Indonesia sendiri kasus MDR-TB mencapai 24.000 kasus dengan angka keberhasilan pengobatannya mencapai 45%.³⁰

Indonesia sendiri masuk 20 negara dengan beban MDR-TB tertinggi. Jawa Barat merupakan salah satu provinsi yang menyumbang kasus MDR-TB di Indonesia, hal ini disebabkan karena kebanyakan penduduknya tinggal di pedesaan yang menyebabkan kurangnya pengetahuan akan obat TB dan keterlambatan pengobatan. Tingkat keberhasilan pengobatannya sendiri adalah sekitar 36%.³¹ Adapun faktor yang menyebabkan terjadinya MDR-TB, yaitu:

- Pasien yang tidak menyelesaikan pengobatan secara penuh
- Kurangnya fasilitas kesehatan yang memadai
- Pengobatan yang tidak tepat sasaran
- Obat-obatan yang berkualitas buruk

MDR-TB lebih sering terjadi pada orang-orang yang tidak melakukan pengobatannya secara teratur, tidak menyelesaikan pengobatan, menderita penyakit TB lagi setelah menjalani pengobatan TB sebelumnya, dan orang yang bertemu dan berbincang dengan penderita TB MDR.³²

2.2.2 Mekanisme MDR-TB

MDR-TB yang resistensi terhadap obat dikarenakan terjadinya mutasi kromosom spontan dan acak yang menyebabkan berkurangnya kerentanan terhadap obat-obatan tertentu.³³

Resistensi obat dibagi menjadi 2 yaitu:

- Resistensi primer yang disebabkan karena terpapar oleh *strain* yang sebelumnya sudah resistensi pada obat, serta disebabkan oleh terpaparnya seseorang yang tidak mendapatkan pengobatan yang memadai ataupun pasien yang masih memiliki riwayat TB.
- Resistensi sekunder adalah resistensi yang disebabkan karena ketidak patuhan pasien dalam meminum obat TB.

Pengobatan TB membuat terjadinya selektif pada bakterinya, hal ini yang menyebabkan bakteri TB sangat sulit untuk mati dan menjadi berkembang biak dan akhirnya menyebabkan terjadinya resistensi terhadap pengobatan TB.³³

2.2.3 Tatalaksana MDR-TB

Pengobatan pada pasien MDR-TB bertujuan untuk memastikan agar seluruh pasien yang menderita MDR-TB dapat mengakses serta mendapatkan pengobatan yang tepat. Obat yang digunakan untuk mengobati MDR-TB:

A. Kelompok A

1. Bedaquiline (BDQ)

Obat ini memiliki sifat bakterisidal. Dosis standar untuk obat ini adalah 400 mg po sehari selama 2 minggu atau 200 mg po tiga kali seminggu. Pada saat meminum obat ini dilakukan pemantauan selama 2 minggu awal terapi dan selanjutnya pada interval bulanan.

2. Linezolid (LZD)

Dosis standar obat ini adalah 1200 mg sekali maupun 600 mg yang digunakan secara po/in vivo dua kali sehari.

3. Levofloksasin (LFX)

Obat jenis ini memiliki efek yaitu bakterisidal, dimana obat ini bekerja untuk mencegah DNA bakteri terlepas dan bereplikasi. Standar untuk obat ini adalah 750 mg yang diberikan secara po/iv sekali sehari.

4. Maksifloksasin (MFX)

Dosis standar untuk obat ini adalah 400 mg yang diberikan secara po sekali sehari.

B. Kelompok B

1. Klofazimin (CFX)

Dosis standar obat ini adalah 100 mg yang diberikan secara po sekali sehari.

2. Sikloserin / terizidon

Dosis standar maksimal untuk obat ini adalah 1000 mg/hari. Atau 10-15 mg/kg po dalam satu atau dua dosis setiap hari.

C. Kelompok C

1. Delamanid (DLM)

Obat jenis ini bersifat bakterisida. Dosis standar untuk obat ini adalah 30-50 kg diberikan dosis 50 mg dan untuk >50 kg Diberikan 100 mg yang diberikan dua kali sehari secara po.

2. Amikksasin (AMK)

Dosis standar obat ini adalah 15-20 mg/kg iv/im sekali sehari.

3. Etionamid

Dosis standar obat ini adalah 1000 mg/hari.

D. Kelompok Lainnya

1. Kanamisin

Dosis standar obat ini adalah 15 mg/kg sekali sehari.

2. Kapreomisin

Dosis standar obat ini adalah 15-20 mg/kg sekali sehari.

3. Pretomanida (PTM)

Dosis standar obat ini adalah 200 mg sekali sehari.

4. Tedizolid (TZD)

Dosis standar obat ini adalah 200 mg setiap hari.³⁴

Seluruh pasien yang resisten obat, harus melakukan pengecekan selama masa pengobatan sampai dengan selesainya masa pengobatan. Hal ini bertujuan untuk melihat perkembangan dan pengobatan serta manfaat dan efek samping obat yang diberikan. Pengobatan pasien TB sesuai dengan kriteria serta kondisi pasien.³⁰ Adapun tatalaksana non farmakologi pada MDR TB, yaitu:

1. Melakukan dan menjalankan hidup yang sehat, contohnya berolahraga yang teratur, makan makanan bergizi, bagi penderita yang merokok segera berhenti merokok, tidak mengkonsumsi alkohol ataupun obat-obatan terlarang (narkoba), serta beristirahat yang cukup.
2. Melakukan kunjungan ke puskesmas ataupun rumah sakit sesuai jadwal yang ditentukan.
3. Melakukan evaluasi setiap 6 bulan sekali selama 2 tahun, namun apabila pasien memiliki gejala seperti batuk langsung segera melakukan pemeriksaan secepatnya.
4. Melakukan pemeriksaan fisik, sputum BTA, dan juga foto thoraks.³⁰

2.3. Stem Cell

2.3.1 Definisi Stem Cell

Stem Cell merupakan sel tubuh manusia yang tidak terspesialisasi, sel ini mampu berdiferensiasi menjadi berbagai sel dari organisme lain serta memiliki kemampuan pembaharuan diri menjadi berbagai sel-sel.³⁵ *Stem Cell* memperbarui dirinya terus-menerus hingga pada akhirnya ia akan menjadi sel dewasa yang spesifik. *Stem Cell* mempunyai beberapa klasifikasi berdasarkan asalnya, *Stem cell* dapat diklasifikasikan berdasarkan potensinya untuk berdiferensiasi serta berdasarkan tempatnya.

- *Stem cell* totipotent dapat membentuk jaringan embrionik serta berdiferensiasi menjadi semua garis keturunan sel yang diperlukan untuk orang dewasa.
- *Stem cell* berpotensi majemuk dapat berdiferensiasi menjadi tahap ketiga lapisan germinal.
- *Stem cell* multipotent hanya dapat berdiferensiasi menjadi satu jenis jaringan garis germinal.
- *Stem cell* oligopotent dan unipotent merupakan jenis jaringan organ dewasa yang berkomitmen menjadi tipe sel dalam garis keturunan tersebut.
- *Mesenchymal stem cell* dapat diisolasi dari berbagai jaringan neonatus dan orang dewasa dan mempertahankan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis.³⁶

2.3.2 Mesenchymal Stem Cell (MSC)

Mesenchymal Stem Cell (MSC) adalah *Stem Cell* dewasa untuk pengobatan regeneratif terutama karena sifat regeneratifnya, yaitu pembaharuan diri, sekresi faktor trofik, dan kemampuan menginduksi garis keturunan sel mesenkimal. *Mesenchymal Stem Cell* dalam terapi sel berkontribusi dalam perbaikan dan regenerasi jaringan melalui sekresi trofik dari pada diferensiasi menjadi tipe sel baru. *Mesenchymal Stem Cell* ditemukan di plasenta, tali pusat, darah tali pusat, jaringan adiposa, sumsum

tulang, pulpa gigi, dan jaringan lain. MSC bersifat heterogen, dimana mereka berisi sel-sel dengan sifat multipotensial, progenitor, dan keadaan sel yang berbeda.²⁷

Terapi *Stem Cell* merupakan pengobatan yang melibatkan segala jenis *Stem Cell* manusia. Kemajuan terapi membuat dapat menggunakan berbagai *Stem Cell* seperti *Mesenchymal Stem Cell*. Istilah *Mesenchymal Stem Cell* adalah singkatan yang menggambarkan sel dan populasi *Stem Cell* / progenitor multipotent, dimana sering disebut sebagai *Mesenchymal Stem Cell*. *Mesenchymal Stem Cell* dapat berdiferensiasi menjadi garis keturunan utama dalam situasi secara in vitro dan dalam kondisi terbatas sesudah implantasi in vivo.³⁷

Mesenchymal Stem Cell telah dipelajari selama 30 tahun terakhir untuk biologi sel, yang paling umum dan sering digunakan untuk *Mesenchymal Stem Cell* pada manusia adalah sumsum tulang. Ada juga jaringan dewasa muda yaitu jaringan tali pusat, dan plasenta, dimana ini merupakan sumber *Mesenchymal Stem Cell* yang sangat baik.³⁷

2.3.3 PGE2

Prostaglandin E2 (PGE2) adalah mediator lipid berasal dari asam lemak asam arakidonat. Prostaglandin E2 sangat penting dalam regulasi imun melalui jalur reseptor prostanoide E (EP). Termasuk substansi sel T CD4 serta CD8 sangat penting dalam respon imun adaptif. Prostaglandin E2 merupakan hal yang sangat penting dalam memediasi peradangan dan berbagai proses fisiologis. Prostaglandin E2 memiliki peran penting untuk mengatur diferensiasi, maturasi, dan aktivitas sel imun, terutama sel T. Seluruh jenis sel dan jaringan dapat mengeluarkan PGE2, tetapi saat PGE2 disekresikan mereka dengan cepat terdregadasi oleh paru-paru atau hati. Dimana paru-paru merupakan organ penting yang terlibat dalam metabolisme PGE2.²⁷

Prostaglandin E2 (PGE2), merupakan produk dari jalur siklooksigenase 2 (COX-2), ini merupakan salah satu hal penting dalam

imunomodulator yang dikeluarkan oleh *Mesenchymal Stem Cell*. Aktivitas imunomodulator *Mesenchymal Stem Cell* terkait dengan ekspresi/sekresi beberapa molekul seperti PD-L1 (*Programmed Cell Death Protein 1*), IDO-1 (*Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1*), FasL (*Fas ligand*) iNOS (*Nitric Oxide Synthase*), TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*), HGF (*Hepatocytes Growth Factor*), HLA-G (*Human Leukocytes Antigen G*), galectin-1, IL (*Interleukin*)-6, IL1-RA (*IL1- Antagonis Reseptor*), dan Prostaglandin E2. Prostaglandin E2 pada hal ini merupakan sesuatu yang penting, dimana tingkat sekresi PGE2 terhadap *Mesenchymal Stem Cell* menjadi penanda tingkat keberhasilan atau kemanjuran dari transplatasi *Mesenchymal Stem Cell*. Beberapa studi in vivo memperlihatkan bahwa tingkat sekresi bekerjasama dengan efek imunomodulator *Mesenchymal Stem Cell*.¹²

Prostaglandin E2 merupakan molekul lipid yang penting dalam mengaktifkan stem cell untuk regenerasi miokardium. Sistem pengiriman PGE2 dibagi menjadi tiga kategori: hydrogel yang dapat disuntikan, liposom atau eksosom, dan nanopartikel polimer. Strategi terapi dalam peningkatan regenerasi jaringan PGE2 melakukan penghambatan beberapa senyawa molekul kecil 15-PGDH. Serta modifikasi molekul PGE2 untuk dapat mengubah struktur tempat dehidrasinya tanpa mengubah aktivitas PGE2. Strategi untuk mengendalikan pelepasan PGE2 dari biomaterial.³⁸

2.3.4 CD34

Stem cell hematopoietik (HSC)/CD34 digunakan untuk melakukan transplantasi pasien seperti leukemia, anemia aplastik berat, dan sebagainya. *Stem cell* berasal dari sumsum tulang, darah tepi, atau darah tali pusat. Dosis *Stem Cell*, diukur dengan menentukan jumlah CD34 positif yang bagus. Karena CD34 merupakan penanda yang digunakan untuk hematopoietik dalam hematologi klinis.³⁹

Antigen CD34, pertama kali diidentifikasi pada tahun 1984 oleh Civin et al, dimana itu adalah sekelompok molekul diferensiasi yang ada pada permukaan sel tertentu, termasuk hematopoietik. Pada manusia

CD34 merupakan glikoprotein membrane lintas tunggal dan sebagai faktor adhesi sel.⁴⁰

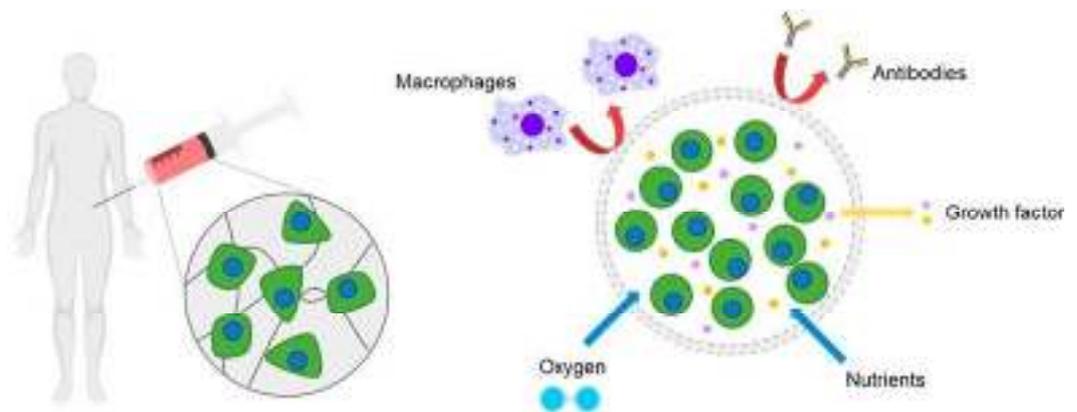
Hematopoietic Stem Cells (HSC) adalah biomarker untuk terapi *stem cell*. *Stem cell* memiliki kemampuan untuk dapat melakukan diferensiasi untuk dapat menjadi jenis sel yang diinginkan, dan juga CD34 memiliki kemampuan untuk mempertahankan kelompok sel yang belum matang dimana ini akan tumbuh dan berkembang menjadi sel yang diinginkan.⁴¹

2.3.5 Mikroenkapsulasi

Stem Cell melakukan pembaharuan diri dan berdiferensiasi menjadi banyak. *Mesenchymal Stem Cell* di isolasi dari jaringan yang berbeda, yaitu sumsum tulang, jaringan adiposa, darah tepi, otot rangka, pulpa gigi, dan jaringan janin seperti plasenta, darah tali pusat. Mikroenkapsulasi mengacu pada proses enkapsulasi sel dalam hydrogel kecil. Mikrogel dengan ukuran mulai dari puluhan sampai ratusan micron, memungkinkan untuk di suntikan ke jaringan target melalui jarum dimana melalui mikrogel yang tertanam didalam sel. Selain itu, pengiriman sel melalui mikrogel dapat meningkatkan retensi sel di lokasi lokal tempat ia berada atau memasuki sistem peredaran tubuh.¹³ Salah satu terapi yang di gunakan untuk meningkatkan terapi *Mesenchymal Stem Cell* adalah dengan melakukan enkapsulasi biomaterial, *Mesenchymal Stem Cell* menjadi bahan lapisan alginat yang tipis disebut mikrogel.⁴²

Banyak Penyakit yang tidak dapat diobati secara mamadai, berdasarkan obat-obatan yang diberikan secara oral. Oleh sebab itu muncul pengobatan terbaru yaitu mikroenkapsulasi. Konsep dari pengobatan ini adalah sel yang secara alami mengeluarkan zat bioaktif di tutupi atau di bungkus dengan membran semipermeable, ketika enkapsulasi telah selesai sel-sel ini kemudian ditanamkan pada pasien dimana hal ini bertujuan untuk pelepasan zat yang diinginkan secara in situ. Dalam hal ini ada 2 cara sel dapat dikemas, yaitu dengan jebakan di dalm matriks gel, atau dapat juga langsung dari membran semipermeable tipis kepermukaan 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 molekul yang diinginkan keluar dari implan⁴³



Gambar 2. 1 Skema Mikroenkapsulasi sel induk dan manfaat dalam aplikasi tereupatik¹³

2.4. Aplikasi Stem Cell Dalam Pengobatan Berbagai Penyakit

Salah satu terapi pengobatan regenerative yang dapat dilakukan pada kehidupan sekarang yang telah banyak dilakukan penelitiannya, serta banyak digunakan adalah *Stem Cell*. *Mesenchymal stem cell* merupakan terapi yang memiliki peran penting dalam pengobatan penyakit, seperti leukemia, penyakit autoimun, masalah dalam saluran kemih maupun kanker. Terapi ini sangat baik dalam hal regenerasi jaringan dimana dia akan menggantikan jaringan yang rusak dengan membentuk dan merangsang pertumbuhan jaringan.⁴⁴

Stem cell juga sangat berguna bagi pengobatan penyakit jantung. Semakin banyak bukti bahwa terapi *Stem cell* dapat mengurangi gagal jantung dengan menginduksi neovaskularisasi, mengurangi apoptosis kardiomyosit, dan membentuk *stem cell* yang residen. Penyakit Parkinson juga dapat diobati dengan menggunakan *stem cell*, hal ini dibuktikan dengan

neuron dopamine yang mati dapat diperbarui dengan menggunakan stem cell di mana dia akan memberikan persarafan kembali pada dopamine pada area yang terkena. Kemudian ada penyakit Alzheimer dimana penyakit ini mengakibatkan hilangnya neuron di otak secara permanen, paling utama pada hipokampus dan korteks. Stem cell yang didapat dari darah tali pusat yang disuntikan dengan teknik *stereotactic* ke otak pasien mempunyai sifat neuroprotektif.⁴⁵

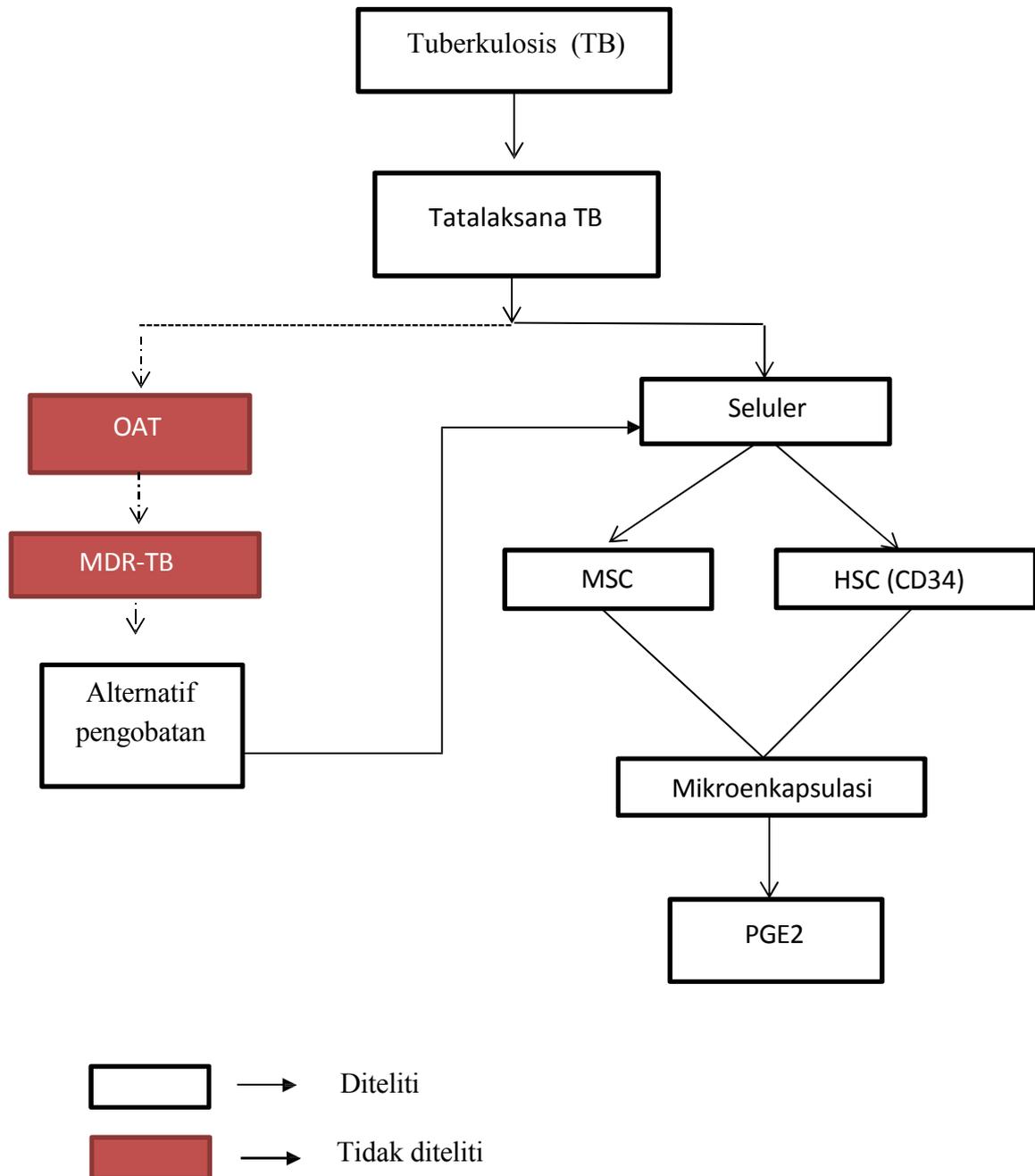
Fungsi paling utama *Stem Cell* sendiri adalah untuk mengganti sel yang mati dengan menggantikannya dengan sel yang baik ataupun melakukan regenerasi jaringan yang rusak. *Mesenchymal Stem Cell* dapat ditemukan di jaringan, dimana termasuk pada paru-paru, darah tali pusat, darah tepi, tuba falopi.⁴⁴

Mesenchymal Stem Cell sangat bagus untuk terapi masa depan berbagai penyakit. *Mesenchymal stem cell* juga bisa melakukan pengobatan dan melakukan regenerasi pada kulit yang rusak yang disebabkan oleh pecahnya jaringan maupun luka bakar. Pada tahun 1870 Cohnheim melakukan pengamatan pada *Stem Cell*, dimana dia mengamati bahwa sel ini ini dapat menjadi perbaikan dalam proses penyembuhan luka. *Mesenchymal stem cell* harus memiliki antigen salah satunya adalah CD34, dimana MSC dapat berdiferensiasi secara *in vitro*.⁴⁶

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang ditularkan oleh bakteri *mycobacterium tuberculosis*. Ketika bakteri sudah ada di saluran pernafasan, maka bakteri akan dimakan oleh makrofag, dan kemudian terjadi respon inflamasi sehingga beberapa sel imun menarik ketempat yang terinfeksi. *Mesenchymal Stem Cell* memainkan peran penting pada saat terjadinya inflamasi dimana ia akan bermigrasi ke lokasi cedera tubuh serta bekerja dengan memberikan pengaturan kekebalan anti-inflamasi serta regenerasi jaringan yang rusak. Para peneliti menyatakan bahwa *Mesenchymal Stem Cell* berpengaruh pada pertumbuhan *mycobacterium tuberculosis*. *Mesenchymal Stem Cell* menampilkan fungsi mirip-fagosit baru dan

membatasi pertumbuhan Mtb melalui internalisasi atau fagositosis selama infeksi TB.⁴⁷

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2. 2 Gambar Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Gambar Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi one shoot case study pre-eksperimental untuk mendapatkan gambaran perbandingan kadar/konsetrasi PGE2 yang dihasilkan oleh mikroenkapsulasi MSC dan CD34.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Stem Cell and Tissue Engineering (SCTE) Indonesia Medical Education and Research Institute (IMERI) FK UI berlokasi di jalan Salemba Raya No.6, RW.6, Kenari, Kecamatan. Senen. Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus 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 *Stem Cell* 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

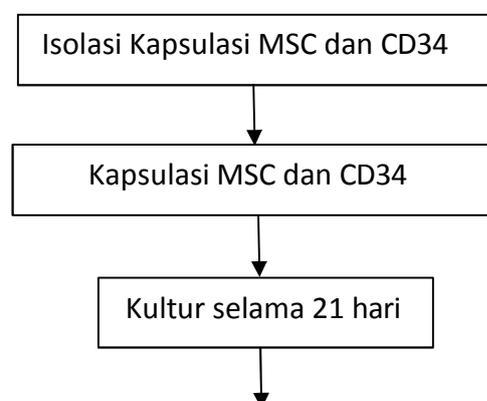
3.3. Alat dan bahan penelitian

Tabel 3. 1 Alat dan Bahan Penelitian

No	Nama	Kegunaan
1	<i>Cap</i>	Aseptik
2	<i>Freezing container</i>	Cryo
3	<i>Hand seal</i>	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
10	Tip 1000 micro	Kapsulasi, ELISA
11	Tube 5 mL	Kapsulasi, ELISA
12	Tube PCR	Kapsulasi, ELISA
13	Mikropipet 10	Kapsulasi, ELISA
14	Mikropipet 20	Kapsulasi, ELISA
15	Mikropipet 100	Kapsulasi, ELISA
16	Mikropipet 1000	Kapsulasi, ELISA
17	IL-10 Kit Elisa	ELISA

3.4. Alur penelitian



Uji kadar PGE2 pada hari ke-0,
ke-2, ke-7, ke-14 dan ke-21

Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.5. Cara Kerja

3.5.1. Isolasi Sel Punca Hematopoietik CD34+

Stem Cell hematopoietik CD34⁺ diisolasi dari darah tali pusat bayi baru lahir dari penelitian sebelumnya, dengan menggunakan larutan Ficoll-Hypaque seperti pada penelitian sebelumnya. Darah tali pusat dari penelitian sebelumnya dan larutan Ficoll-Hypaque disentrifugasi hingga memperoleh buffy coat dan dilanjutkan dengan pencucian secara bertahap dengan menggunakan *Phosphate Buffered Saline* (PBS). Pemisahan *Stem Cell* hematopoietik CD34⁺ dilakukan dengan menggunakan kit isolasi EasySep sesuai dengan protokol produsen kit. Suspensi disentrifugasi dan pellet diresuspensi dengan medium kultur RPMI. Penghitungan sel dilakukan dengan menggunakan trypan blue dan kemurnian *Stem Cell* hematopoietik CD34⁺ dianalisa dengan menggunakan flowsitometri.

3.5.2. Kultur MSC

Kryopreservasi MSC asal tali pusat dari penelitian sebelumnya dithawing dan dikultur dalam T flask dengan menggunakan medium kultur MEM yang disuplementasi dengan lisat konsentrat trombosit dan heparin. Pemeriksaan flowsitometri CD 105, CD90, dan CD73 dilakukan untuk menganalisa kemurnian sel punca mesenkimal berdasarkan kriteria *International Society Cell and Gene Therapy* terhadap CD105, CD90, dan CD73. Sel punca mesenkimal diinkubasi dalam inkubator 5% CO₂ pada suhu 37⁰C, dipanen dengan Tryple Select ketika konfluens 70 – 80 % dan disubkultur dalam T flask dengan densitas 5000 sel/cm². Jumlah sel viabel dihitung dengan *trypan blue exclusion test*.

3.5.3. Mikroenkapsulasi MSC dan Sel Punca Hematopoietik CD34+

Suspensi 8.000.000 MSC dalam 0,5 mL medium kultur MSC dan suspensi 4.000.000 *Stem Cell* hematopoietik dalam 0,25 mL medium kultur CD34⁺, dicampur dalam tube 1,5 mL. Total larutan sel adalah 0,75 mL dengan jumlah 12.000.000 *Stem Cell*. 3 mL larutan larutan alginat 1,8% dicampurkan dengan 0.75 mL larutan yang berisi 12.000.000 *Stem Cell*. Larutan alginat 1,8% dan suspensi sel diteteskan ke dalam CaCl 0,2M dengan menggunakan spuit insulin.

3.5.4. Uji Kadar PGE2

Kadar PGE2 diukur dengan menggunakan medium kultur mikroenkapsulasi. Analisa dilakukan pada 48 jam, hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21. Kit untuk mengukur kadar PGE2 menggunakan *Human ELISA* kit PGE2 sesuai dengan petunjuk dari produsen. Sinyal absorbansi diukur dengan Spektrofotometer pada panjang gelombang 260nm dan 280 nm.

3.6. Definisi operasional

Tabel 3. 2 Tabel Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Prostaglandin E2 (PGE2)	Prostaglandin E2 (PGE2) adalah mediator lipid berasal dari asam lemak asam arakidonat.	Spektrofotometri	ELISA	Kepekatan Warna	Rasio

<i>Mesenchymal Stem Cell</i> (MSC)	<i>Mesenchymal Stem Cell</i> (MSC) adalah sel punca dewasa untuk pengobatan regenerativ, yaitu pembaharuan diri, sekresi faktor trofik, dan kemampuan menginduksi garis keturunan sel mesenkimal.	Flowsitometri	ELISA	Analisa Kemurnian MSC	Rasio
CD34 ⁺	Sel induk hematopoietik (HSC) adalah biomarker untuk terapi sel punca serta sel <i>precursor</i> punca hematopoietic, yang memiliki kemampuan untuk dapat melakukan diferensiasi menjadi jenis sel yang diinginkan.	Flowsitometri	ELISA	Kemurnian Sel Punca Hematopoietik	Rasio

3.7. Analisis Data

Data berupa hasil absorbansi spektrofotometer dianalisis menggunakan program Excel untuk mengetahui perbedaan kadar PGE2 pada mikroenkapsulasi MSC dan C34.

