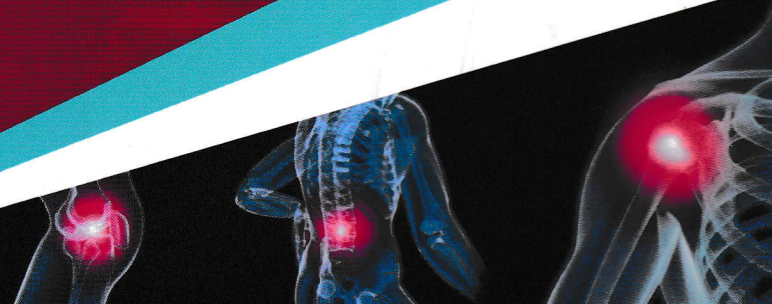




KUMPULAN MAKALAH VIRTUAL TEMU ILMIAH **REUMATOLOGI** **2021**

Editor:
Anna Ariane
Johanda Damanik





KUMPULAN MAKALAH

VIRTUAL
TEMU ILMIAH
REUMATOLOGI
2021

Theme:

Collaborative Approaches for Excellent Care in Rheumatology

Jakarta, Friday – Sunday
2 - 4 & 9 - 11 April 2021

Editor:

Anna Ariane
Johanda Damanik

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

KUMPULAN MAKALAH VIRTUAL

TEMU ILMIAH REUMATOLOGI 2021

Theme:

Collaborative Approaches for Excellent Care in Rheumatology

Organizing Committee

Advisor:

dr. Sumariyono, SpPD-KR, MPH (President of IRA)
Prof. Dr. dr. Harry Isbagio, SpPD-KR, KGer

Chairman:

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD-KR

Secretary and Treasurer:

dr. Anna Ariane, SpPD-KR

Scientific:

dr. RM Suryo Anggoro KW, SpPD-KR
dr. Abirianty P Araminta, SpPD

IT:

dr. Faisal Parlindungan, SpPD-KR

Publication:

dr. Johanda Damanik, SpPD

Steering Committee:

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD-KR
dr. Anna Ariane, SpPD-KR
dr. RM Suryo Anggoro KW, SpPD-KR
dr. Abirianty P Araminta, SpPD

Secretariat:

Acep Yulianto
Mulyadi
Azzahra

Reviewer:

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD-KR

Editor:

Anna Ariane
Johanda Damanik

ISBN 978-979-3730-42-4

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

Preface

Assalamualaikum Wr. Wb.

Musculoskeletal disorders are the major contributor to disability around the world. At least 20-30% of people come with pain caused by musculoskeletal disorders with the most common causes are osteoarthritis, neck and back pain, fracture related to osteoporosis, and systemic inflammatory diseases.

The same goes for Indonesia. The number of rheumatic patients who come to health care facilities at every level in Indonesia are increasing significantly, both in autoimmune rheumatic and non-autoimmune rheumatic group of patients. Not only in the elderly, rheumatic diseases can also affect young and productive age groups. Inadequate management will cause decreased patients mobility and productivity.

Further disorders lead to decreased performance, social function limitation, and early retirement. Nowadays, medical sciences, including rheumatology, have developed very rapidly, consisting of pathophysiology, diagnosis, prognosis, and therapy. On the other hand, it is necessary to understand various regulations and policies in medical practice in Indonesia, besides the variety of diagnosis and therapy modalities available. It is important to know for every doctor working in every level of health care facilities, as well as following the recent updates and upgrading knowledge in rheumatic diseases. It aims to provide the best health care systems for rheumatic patients in Indonesia.

Temu Ilmiah Reumatologi (TIR) is one of the media for communication and information exchange in Rheumatology fields in Indonesia. Temu Ilmiah Reumatologi has been held regularly in Jakarta since 1998. In 2021, during this pandemic period, TIR activities will be held virtually on April 2-4, 2021, and April 9-11, 2021. There are various scientific activities including symposia, workshops, scientific paper competition, and seminars for the public. Besides the latest research updates, various recent national and international recommendations in rheumatology will be discussed.

Finally, on behalf of the committee, I invite all the doctors to participate in TIR 2021. Hopefully, the entire series of TIR 2021 can provide benefits for all of us.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Chairman of the committee

Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R, FINASIM

Patogenesis dan Diagnosis Osteoarthritis	
Awalia	61
Sifat Fisikokimia Cairan Sinovial Normal dan Patologis	
Femi Syahrani	65
Sjogren's syndrome and Pregnancy	
Pande Ketut Kurniari	69
Peran Pemeriksaan Genetik dalam Evaluasi Penyakit Autoimun	
RM Suryo Anggoro Kusumo Wibowo	73
The Role of Anti TNF-α in the Management of Rheumatoid Arthritis	
Rudy Hidayat	78
Peranan Mikrobiota pada Penyakit Autoimun	
Perdana Aditya Rahman, Muhammad Anshory, Handono Kalim	82
Landasan Ilmiah Terapi Sel Punca	
Cosphiadi Irawan	88
Terapi Sel Punca pada Penyakit Reumatik-Autoimun	
Faisal Parlindungan	92
Peran Imunoglobulin Intravena dalam Tatalaksana Penyakit Reumatik Autoimun	
RM Suryo Anggoro Kusumo Wibowo	96
IgG4-Related Disease: Kapan harus curiga dan bagaimana pendekatan diagnosisnya?	
Perdana Aditya Rahman	101

Daftar Isi

	halaman
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	v
Pendekatan Kolaboratif dalam Pengelolaan Penyakit Reumatik Autoimmune Yoga I Kasjmir	1
Role of Hydroxychloroquin in the Treatment of SLE Lita Diah R.....	3
Recommendation towards vaccination in autoimmune disease patient Cesarius Singgih Wahono	7
Manifestasi Klinis dan Evaluasi Gangguan Kulit Pada Sklerosis Sistemik Rakhma Yanti Hellmi.....	11
Terapi Target pada Nefritis Lupus Ayu Paramaiswari.....	15
Efficacy and Safety of Etanercept in the Management of Rheumatoid Arthritis Sumartini Dewi	19
Penggunaan Leflunomide dalam Pengobatan Arthritis Reumatoid Zuljasri Albar	25
Perkembangan Diklofenak <i>Slow Release</i> Untuk Nyeri Kronik G Kambayana.....	27
Osteoporosis akibat Glukokortikoid Surya Darma	30
Peranan Interleukin-6 Pada Immunopatogenesis Rheumatoid Arthritis Gede Kambayana	35
Management of Psoriatic Arthritis Yuliyani Werdiningsih.....	39
Step-by-step Approach in Patient with Low Back Pain Arief Nurudhin.....	41
Downtitration of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Is it possible? Cesarius Singgih Wahono	48
Profile Immunogenisitas antagonis TNF Alfa Bantar Suntoko	52
Masalah penyakit autoimun dan pilihan pengobatannya di Indonesia Handono Kalim, Kusworini Handono.....	54
Asam Hyaluronat Oral sebagai Terapi Osteoarthritis IA Ratih Wulansari Manuaba.....	58

Landasan Ilmiah Terapi Sel Punca

Cosphiadi Irawan

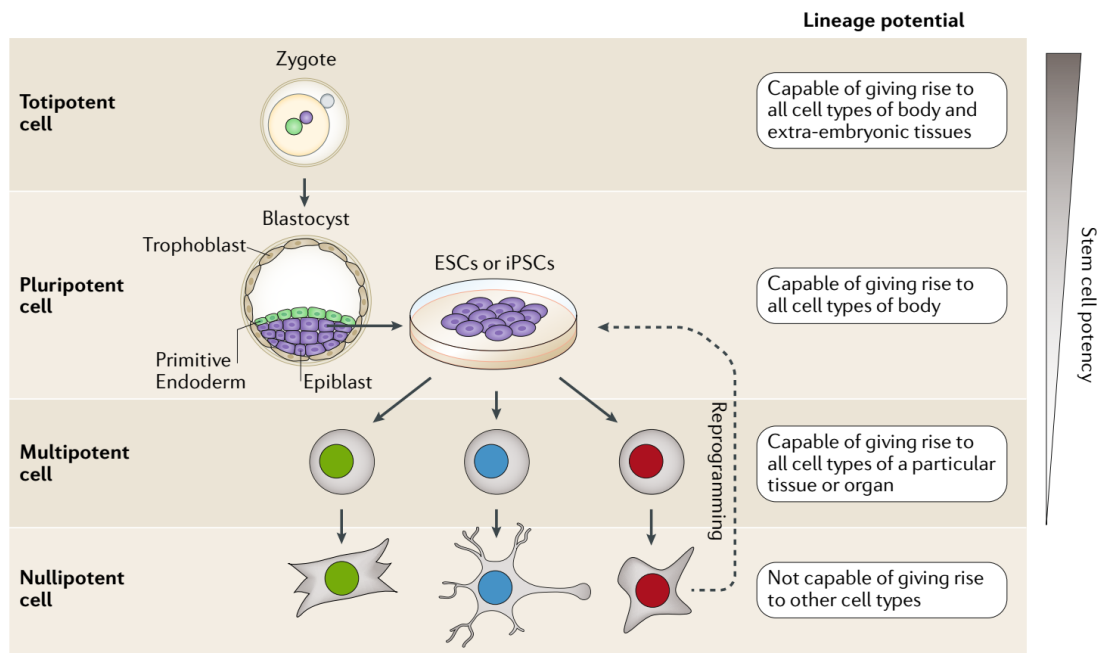
**Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RS Cipto Mangunkusumo – Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta**

Pendahuluan

Sel punca (*stem cells*) merupakan sel yang mampu menunjukkan kemampuan untuk memperbarui diri (*self-renewal*), belum terspesialisasi (*unspecialized*), menunjukkan plastisitas/trans diferensiasi, dan dapat diisolasi serta dikoleksi untuk kepentingan terapi (transplantasi/implantasi). Sesuai dengan pernyataan tersebut, sel punca dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dalam tubuh makhluk hidup.¹ Dalam separuh abad terakhir, terapi sel punca telah mengalami banyak perkembangan seiring dengan perkembangan ilmu biologi sel.^{2,3} Dalam praktik klinis medis, sel punca memiliki potensi yang besar untuk digunakan dalam proses terapi berbagai kelainan, di antaranya kelainan degeneratif, autoimun, dan onkologi.

Jenis sel punca dan terapi sel punca

Berdasarkan hierarki diferensiasi sel, sel punca dapat diklasifikasikan menjadi sel punca totipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten, dan unipoten.¹ Sel punca totipoten adalah sel punca yang mampu berdiferensiasi menjadi sel apapun pada suatu organisme. Sel punca totipoten merupakan produk dari fertilisasi sel sperma dengan sel ovum.³ Sel punca totipoten dibedakan dari sel punca pluripoten terutama dari kemampuannya dalam membentuk jaringan ekstraembrional, seperti plasenta dan tali pusat.³ Sel punca pluripoten merupakan menyusun lapisan germinal, misalnya sel punca embrional. Lebih lanjut lagi, sel punca multipoten bersifat lebih spesifik pada suatu lini sel tertentu, misalnya sel punca hematopoietik. Jika sel punca hematopoietik berdiferensiasi menjadi sel punca yang lebih spesifik, misalnya sel punca myeloid, maka kelompok sel ini diklasifikasikan sebagai sel punca oligopoten. Bagian paling spesifik dari diferensiasi sel punca adalah sel punca unipoten/nulipoten yang hanya mampu berdiferensiasi menjadi satu jenis sel.¹ Hierarki sel punca ini dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Hierarki Sel Punca

(Sumber: Tewary, dkk³)

Pada awalnya, sel punca yang berasal dari sumsum tulang (*bone marrow derived stem cell*) diduga hanya berupa sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cells*/HSC). Seiring dengan perkembangan ilmu kedokteran sel punca, ditemukan bahwa sel sumsum tulang dewasa mengandung HSC, *endothelial progenitor cells* (EPC), dan sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cells*/MSC).⁴ Sesuai dengan namanya, HSC akan berdiferensiasi menjadi berbagai lini sel darah, sedangkan MSC mampu berdiferensiasi menjadi lemak, tulang, dan kartilago.⁴

Dasar mekanisme kerja terapi sel punca

Terapi sel punca mengalami perkembangan pesat karena sifat dasar dari sel punca yaitu kemampuannya untuk berdiferensiasi dan membelah diri. Kemampuan sel punca ini menjadi dasar dalam aplikasinya untuk mengobati penyakit-penyakit degeneratif.⁵ Terapi sel punca didefinisikan sebagai metode pengobatan terhadap penyakit tertentu yang melibatkan pemakaian sel punca manusia, baik sel punca embrional maupun *induced pluripotent stem cells* (iPSC), secara autologus maupun alogenis.⁵

Terdapat beberapa terminologi yang perlu dipahami dalam terapi sel punca. Kedokteran regeneratif (*regenerative medicine*) merupakan cabang ilmu kedokteran terkini yang bertujuan untuk regenerasi sel melalui obat-obat *small molecules*, alat medis (*device therapy*), terapi biologik, serta terapi sel dan terapi gen. Terapi sel merupakan bagian dari kedokteran regeneratif. Terapi sel didefinisikan sebagai teknologi kedokteran yang menggunakan sel sebagai metode pengobatan untuk berbagai penyakit.⁶

Dasar mekanisme kerja terapi sel punca bergantung pada jenis penyakit dan juga cara kerja sel punca pada masing-masing kelainan tersebut. Pada penyakit neurodegeneratif, terapi sel punca bertujuan

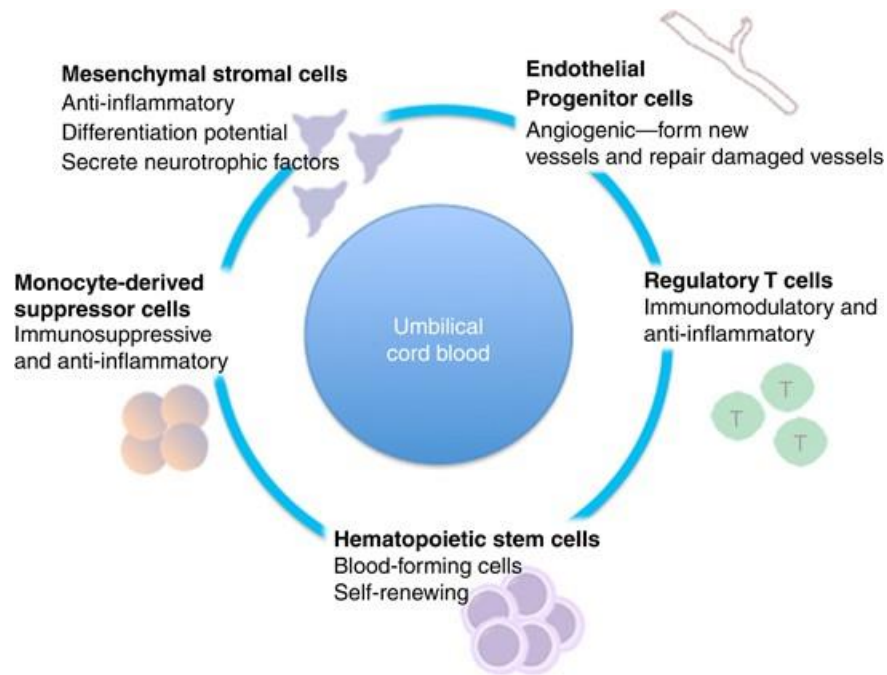
untuk menggantikan sel-sel neuron yang mengalami gangguan fungsi dengan sel-sel baru yang berdiferensiasi menjadi sel fungsional. Mekanisme yang sama juga digunakan pada pengobatan cedera medula spinalis, di mana sel-sel yang mengalami kerusakan akan digantikan dengan sel punca yang berdiferensiasi menjadi neuron baru. Pada diabetes melitus, sel punca pluripoten diberikan dengan tujuan untuk menggantikan sel beta di pankreas.⁵

Dalam bidang hematologi onkologi medik, sel punca khususnya sel punca multipoten telah digunakan sejak dekade tahun 1960 untuk pengobatan keganasan darah seperti leukemia, limfoma, dan mieloma multipel.⁷ Dasar dari terapi sel punca ini adalah sistem hematopoietik yang secara alami terdiri atas hierarki sel punca yang akan mengalami diferensiasi secara bertahap. Pada keganasan darah, sel punca multipoten yang diberikan mampu berdiferensiasi menjadi eritrosit, megakariosit, limfosit, dan berbagai sel lainnya.

Proses terapi sel punca

Secara umum, proses terapi sel punca dapat dibedakan menjadi sel punca hematopoietik untuk pengobatan leukemia, limfoma, dan myeloma; serta sel punca mesenkimal untuk kedokteran regeneratif. Proses terapi sel punca diawali dengan pengumpulan (koleksi) sel punca dari sumbernya. Sumber sel punca dapat bersifat autologus maupun alogenik. Pada sel punca alogenik, diperlukan proses *HLA matching* untuk memastikan kecocokan sel donor dengan resipien. Donor alogenik dapat berasal dari keluarga (*related*) ataupun dari orang lain tanpa hubungan keluarga (*unrelated*).

Terdapat beberapa sumber sel punca. Pada terapi sel punca hematopoietik, dilakukan pengambilan dari sumsum tulang, darah tepi, maupun tali pusat. Pada sel punca mesenkimal, koleksi dapat dilakukan dari organ target tersebut (adiposa, synovium, dll), sumsum tulang (*bone marrow derived stem cell*), atau tali pusat. Pada sel punca yang berasal dari tali pusat (umbilikal), proses persiapan koleksi berawal dari sebelum kehamilan.⁸ Pada saat proses persalinan, tali pusat segera dipisahkan dan dilakukan penyedotan darah tali pusat, untuk kemudian dilakukan pemrosesan. Darah tali pusat dilakukan sentrifugasi agar komponen yang kaya akan sel punca terkonsentrasi, untuk kemudian dilakukan kriopreservasi.⁸ Darah tali pusat merupakan sumber sel punca yang banyak diminati di negara maju karena proses pengambilannya yang non invasif, dan sifatnya yang mengandung banyak komponen sel yang bermanfaat (gambar 2).⁹

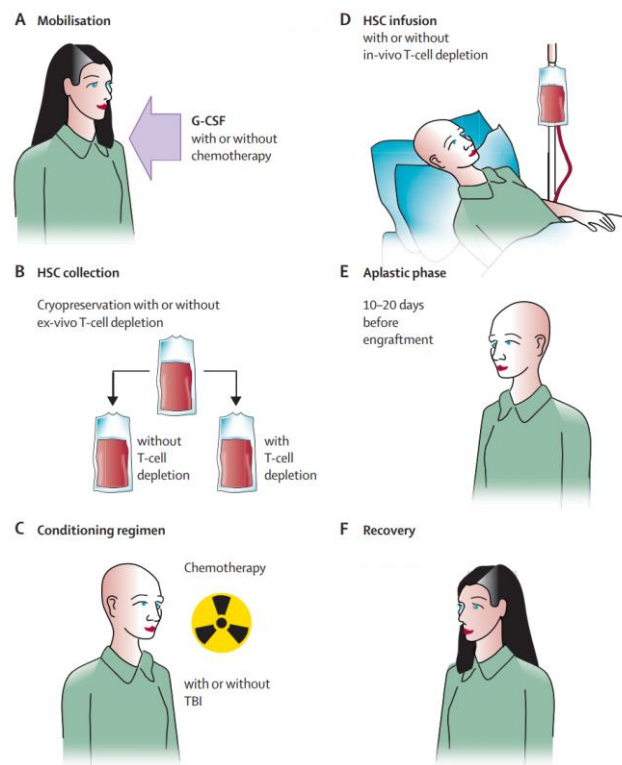


Gambar 2. Sel prinsipal dan progenitor pada darah tali pusat.

(Sumber: McDonald, et al⁹)

Kekurangan dari sel punca darah tali pusat adalah jendela yang sempit untuk melakukan koleksi. Pengambilan darah tali pusat harus dilakukan saat kelahiran janin.

Sel punca hematopoietik merupakan jenis sel punca yang sudah diaplikasikan untuk pengobatan sejak setengah abad yang lalu. Berbeda dengan darah tali pusat, darah perifer mengandung sel punca dalam jumlah yang jauh lebih sedikit. Oleh karena itu, diperlukan proses tertentu untuk memobilisasi sel punca agar dapat ditemukan di darah tepi.¹⁰ Pemberian *granulocyte colony stimulating factor* (GCSF) telah menjadi baku emas dalam mobilisasi sel punca hematopoietik.¹⁰ Injeksi GCSF diberikan dengan dosis 10 µg/kgBB/hari secara subkutan selama 5 hari, dengan target sel CD34+ $2-5 \times 10^6$ sel /kgBB.¹⁰ Kemudian, dilakukan pengambilan darah secara afeesis. Pengambilan secara afeesis bertujuan untuk memaksimalkan jumlah sel punca yang didapat, dengan mengurangi kontaminasi sel darah merah semaksimal mungkin. Selanjutnya, produk hasil afeesis ini dapat langsung diberikan, disimpan dengan kriopreservasi, ataupun dilakukan *enhancement* dengan berbagai metode sebelum akhirnya diberikan kepada pasien (gambar 3)



Gambar 3. Proses Terapi Sel Punca Hematopoietik Autologus

(Sumber: Mancardi, et al¹¹)

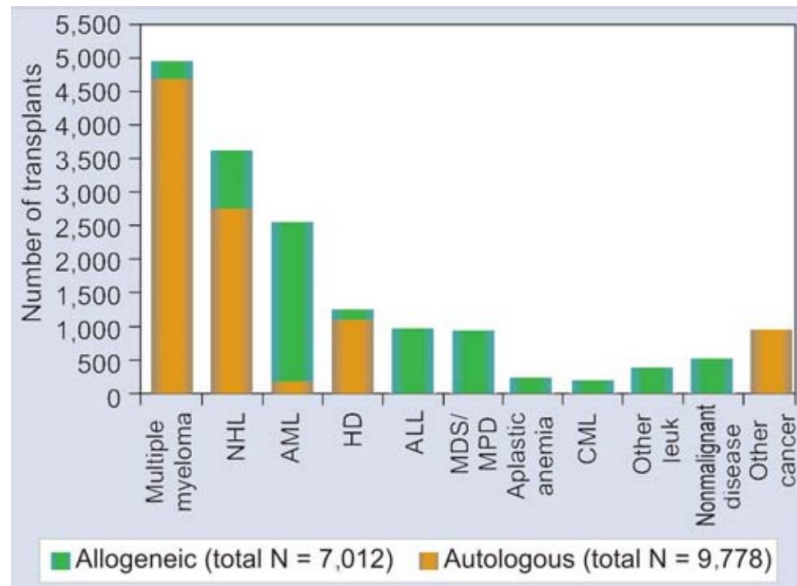
Proses masuknya terapi sel punca ke dalam tubuh pasien dapat dilakukan secara sistemik melalui pemberian intravena maupun secara langsung diberikan ke dalam organ yang mengalami penyakit. Pada terapi sel punca hematopoietik, misalnya untuk pengobatan leukemia, sel punca diberikan secara sistemik melalui jalur intravena. Di sisi lain, pada terapi sel punca untuk kedokteran regeneratif, terapi dapat diberikan secara sistemik maupun lokal. Sebagai contoh, pada artritis rematoid, terapi sel punca dapat diberikan secara intravena (sistemik), injeksi intraartikular (lokal), maupun implantasi surgikal (lokal).¹²

Penerapan sel punca dalam bidang kedokteran terutama di Indonesia

Sel punca sebenarnya telah lama digunakan untuk pengobatan, khususnya sel punca hematopoietik. Sel punca telah lama memegang peranan penting khususnya dalam bidang hematologi onkologi medik. Pengetahuan akan sel punca dan diferensiasinya merupakan dasar dari ilmu sistem hematopoiesis yang selama ini dipahami secara luas. Dari sisi onkologi medik, pengetahuan akan sel punca kanker (*cancer stem cells*) berkontribusi terhadap pemahaman akan patofisiologi kanker dan potensi terapi yang menargetkan sel punca kanker secara spesifik.

Sel punca hematopoietik banyak digunakan untuk terapi keganasan darah seperti leukemia, limfoma, dan myeloma multipel. Sel punca jenis ini mampu berdiferensiasi menjadi limfosit, megakariosit, dan eritrosit sehingga sangat ideal untuk terapi kanker darah.⁷ Pada leukemia misalnya, pemberian sel punca hematopoietik tidak hanya menggantikan leukosit yang abnormal, tetapi juga mampu

menggantikan eritrosit yang tertekan oleh sel blas yang berlebih.¹ Terapi sel punca pada keganasan hematologi merupakan modalitas yang sudah terbukti secara ilmiah dan digunakan secara rutin di berbagai negara. Di Amerika Serikat misalnya, terapi sel punca hematopoietik digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti pada gambar 4 di bawah ini.¹³



Gambar 4. Indikasi Terapi Sel Punca Hematopoietik di Amerika Serikat
(Sumber gambar: Lad, et al¹³)

Keterangan: NHL: *Non-Hodgkin Lymphoma*; AML: *Acute Myeloid Leukemia*; HD: *Hodgkin Disease*; ALL: *Acute Lymphoid Leukemia*; MDS: *Myelodysplastic Syndrome*; MPD: *Myeloproliferative Disorders*; CML: *Chronic Myeloid Leukemia*

Berbeda dengan sel punca hematopoietik, sel punca mesenkimal masih dalam proses penelitian untuk tatalaksana berbagai penyakit.¹⁴ Terdapat banyak penyakit yang menjadi indikasi terapi sel punca mesenkimal yang masih dalam tahap penelitian misalnya pada penyakit Crohn, artritis rematoid, osteoarthritis, lupus eritematosus sistemik, hingga hepatitis B kronik.¹⁴ Proses pemberian sel punca mesenkimal ini masih banyak menemui tantangan, sehingga diperlukan berbagai teknologi untuk membantu penghantarannya ke dalam jaringan, misalnya dengan eksosom.¹⁵ Beberapa penelitian sel punca mesenkimal untuk penyakit inflamasi dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel I. Penelitian Sel Punca Mesenkimal

Penyakit	Sumber Sel Punca	Hasil
Artritis rematoid fase II/II	<i>Bone marrow–derived stromal cells</i> (BMSC) autologus	Perbaikan waktu berdiri dan penurunan dosis metotreksat dan prednisolon
Osteoartritis fase I/II	<i>Bone marrow–derived stromal cells</i> (BMSC) autologus	Perbaikan status fungsional dan skala nyeri
Penyakit ginjal polikistik autosomal dominan	<i>Bone marrow–derived stromal cells</i> (BMSC) autologus	Penurunan laju perburukan fungsi ginjal
Lupus eritematosus sistemik	Sel punca mesenkimal tali pusat autologus	75% remisi pada grup sel punca, 83% pada grup kontrol.
<i>Acute on Chronic Liver Failure</i> karena virus hepatitis B	<i>Bone marrow–derived stromal cells</i> (BMSC) alogenik	Perbaikan angka kesintasan, perbaikan fungsi hati

Sumber: Regmi, et al.¹⁴

Dari dua jenis sel punca multipoten yang utama, yaitu sel punca hematopoietik dan sel punca mesenkimal, sel punca hematopoietik merupakan jenis yang sudah digunakan di Indonesia sejak lama. Terapi transplantasi sumsum tulang alogenik pertama di Indonesia telah dikerjakan di Divisi Hematologi Onkologi Medik FKUI/RSCM pada tahun 1989. Sebelumnya, pasien yang mampu membiayai sendiri melakukan tindakan ini di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, Taiwan, dan Belanda.¹⁶ Selain di Jakarta, transplantasi sumsum tulang alogenik juga pernah dilakukan di Semarang, namun dihentikan setelah dua kasus.¹⁶ Pelayanan di Jakarta juga sempat terhenti namun akan dilanjutkan kembali di tahun 2021 seiring dengan diresmikannya ruang perawatan Transplantasi Sumsum Tulang dan Kemoterapi Intensif (TST-KI) di RSCM/FKUI.

Pengembangan jenis sel punca lainnya (non hematopoietik) di Indonesia, khususnya di RSCM/FKUI berawal pada pembentukan laboratorium sel punca tahun 2012. Unit Perawatan Terpadu (UPT) Sel Punca RSCM melakukan penelitian sel punca untuk terapi berbagai kelainan seperti fraktur, cedera saraf, infark, penyakit kardiovaskular, dan luka bakar.

Kesimpulan

Terapi sel punca merupakan hasil dari kemajuan ilmu pengetahuan kedokteran yang akan membawa masa depan baru dalam pengobatan berbagai penyakit. Terapi sel punca hematopoietik telah banyak digunakan di seluruh dunia untuk pengobatan keganasan hematologi, dan akan segera kembali diimplementasikan di Indonesia. Terapi sel punca mesenkimal memiliki prospek yang menjanjikan, namun perlu didukung data hasil penelitian uji klinis yang sah.

Daftar Pustaka

1. Zakrzewski W, Dobrzynski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):68.
2. De Luca M, Aiuti A, Cossu G, Parmar M, Pellegrini G, Robey PG. Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nat Cell Biol* 2019;21(7):801-11.
3. Tewary M, Shakiba N, Zandstra PW. Stem cell bioengineering: building from stem cell biology. *Nat Rev Genet* 2018;19(10):595-614.
4. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells* 2004;22(4):487-500.
5. Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview. *Stem Cell Investig* 2020;7:8.
6. Cossu G, Birchall M, Brown T, De Coppi P, Culme-Seymour E, Gibbon S, et al. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *The Lancet* 2018;391(10123):883-910.
7. Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(2):98-103; quiz 4-5.
8. Harris DT. Collection, processing, and banking of umbilical cord blood stem cells for clinical use in transplantation and regenerative medicine. *Laboratory Medicine* 2008;39(3):173-8.
9. McDonald CA, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. Umbilical cord blood cells for treatment of cerebral palsy; timing and treatment options. *Pediatric Research* 2018;83(1):333-44.
10. Mijovic A, Pamphilon D. Harvesting, processing and inventory management of peripheral blood stem cells. *Asian J Transfus Sci* 2007;1(1):16-23.
11. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7(7):626-36.
12. Lopez-Santalla M, Fernandez-Perez R, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment: an update on clinical applications. *Cells* 2020;9(8).
13. Lad D, Malhotra P, Varma S. Hematopoietic stem cell applications: past, present and future. *Journal of Postgraduate Medicine Education and Research* 2012;46:69-74.
14. Regmi S, Pathak S, Kim JO, Yong CS, Jeong JH. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: Challenges, opportunities, and future perspectives. *Eur J Cell Biol* 2019;98(5-8):151041.
15. Mianehsaz E, Mirzaei HR, Mahjoubin-Tehran M, Rezaee A, Sahebhasagh R, Pourhanifeh MH, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new therapeutic approach to osteoarthritis? *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):340.
16. Hariman H. The hematopoietic stem cell transplantation in Indonesia: an unsolved dilemma. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42(1):S85-S8.