



[www.esaunggul.ac.id](http://www.esaunggul.ac.id)

# BIOTEKNOLOGI DASAR

Program studi Bloteknologi

*By Seprianto S.Pi, M.Si*



## Pertemuan 4

# PERKEMBANGAN BIOTEKNOLOGI KEDOKTERAN

# Bioteknologi dalam Dunia KEDOKTERAN



## Arti Bioteknologi Kedokteran

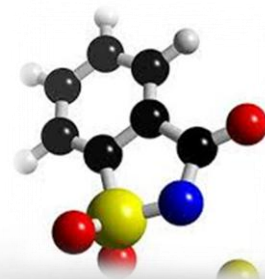
- ✓ Penerapan prinsip bioteknologi dalam pemanfaatan sel tanaman, hewan dan mikroorganismes untuk menghasilkan barang atau jasa dalam bentuk obat – obatan serta terapi dalam penyembuhan dalam dunia medis

# Sejarah Perkembangan Bioteknologi Kedokteran

## Sejarah Bioteknologi:

Produk bioteknologi dibidang kedokteran

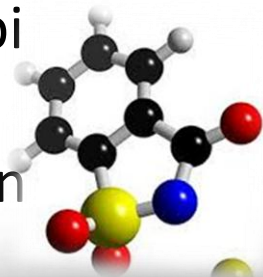
- Bioteknologi dalam bidang kesehatan adalah dihasilkannya senyawa antibiotic yang dapat menghambat bakteri pathogen.
- Antibotik pertama kali ditemukan oleh Sir Alexander Fleming pada tahun 1928
- Antibiotik tersebut dihasilkan oleh Kapang *panicillium notatum* sehingga disebut penisilin



## Perkembangan Biotek Kedokteran

### Lanjutan ...

- Beberapa tahun kemudian ditemukan strain lain yaitu *P. chrysogenum*, yang memiliki kemampuan produksi lebih baik.
- Sebagian besar antibiotik dihasilkan oleh kapang tertentu atau bakteri dari kelompok Actinomycetes yang umumnya terdapat di tanah.
- Produksi masal antibiotik pertama kali dimulai pada tahun 1940 an.
- Pada awalnya, antibiotic diproduksi secara alami, tetapi sekarang telah dimodifikasi secara kimia sehingga merupakan proses semi sintesis Dan diproduksi dengan teknik DNA rekombinan.



## Tujuan Penerapan Bioteknologi dalam dunia medis

- Mikroorganisme yang direkayasa genetiknya dapat memberikan harapan baru untuk melawan kanker
- *Salmonella typhimurium*, yaitu suatu bakteri yang biasanya menyebabkan keracunan pangan, dapat digunakan untuk melawan tumor dan kanker secara sistematis.
- Bakteri tersebut direkayasa secara genetik agar dapat membunuh sel-sel kanker, tetapi tidak merusak atau menjadipathogen pada jaringan tubuh manusia



## Beberapa produk Bioteknologi Kedokteran

No.	Nama produk	Kegunaan
1.	Interferon	Melawan infeksi, meningkatkan sistem kekebalan
2.	Insulin	Mengontrol kadar gula darah (diabetes mellitus).
3.	Vaksin	Meningkatkan kekebalan tubuh
4.	Penicillin	Antibiotika, melawan infeksi oleh bakteri atau jamur
5.	Hormon pertumbuhan	Melawan kekedilan, untuk penyembuhan
6.	Beta endorfin	Mengurangi rasa sakit
7.	Activator plasminogen	Melarutkan darah beku, mencegah stroke
8.	Inferleukun 2	Mengaktifkan sistem kekebalan
9.	Antibodi monoklonal	Menyerang dan membunuh sel tumor atau kanker
10.	Enzim	Meningkatkan reaksi/biokatalisator baik untuk keperluan manusia maupun industri

# Macam-macam bioteknologi dalam kedokteran

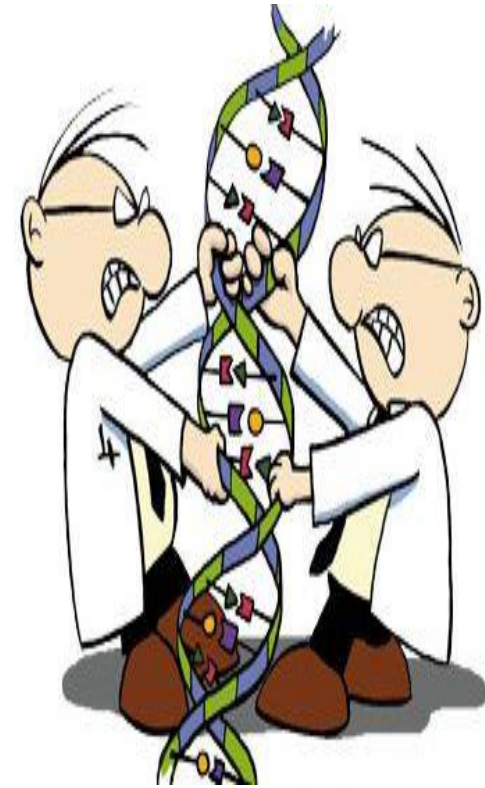
1. Teknologi DNA Rekombinan
2. Fusi Sel atau Hibridoma
3. Antibodi Monoklonal
4. Vaksin
5. Pembuatan Antibiotik
6. Pembuatan Hormon
7. Diagnosis Penyakit
8. Gen Terapi
9. Stem cell





# TEKNOLOGI DNA REKOMBINAN

- Merupakan teknik rekayasa genetik dengan memanipulasikan suatu gen tertentu untuk menghasilkan makhluk hidup baru dengan sifat yang diinginkan.
- Dalam rekayasa genetika digunakan DNA untuk menggabungkan sifat makhluk hidup, karena DNA dari setiap makhluk hidup mempunyai struktur yang sama, sehingga dapat direkomendasikan.
- Untuk mengubah DNA sel dapat dilakukan melalui banyak cara, misalnya melalui transplantasi inti, fusi sel, teknologi plasmid, dan rekombinasi DNA



## Metode DNA rekombinan teknik plasmid adalah sebagai berikut.

1. Mula-mula dilakukan isolasi DNA plasmid dari bakteri dan DNA pembawa sifat yang diinginkan dari sel organisme lain, seperti dari hewan atau manusia.
2. Potongan DNA yang mengandung gen pembawa sifat yang diinginkan disisipkan ke dalam DNA plasmid bakteri, sehingga akan dihasilkan DNA rekombinan.
3. Plasmid dengan DNA rekombinan dikembalikan lagi ke dalam sel bakteri.
4. Sel bakteri yang mengandung plasmid DNA rekombinan tersebut, diproduksi dalam kultur yang membentuk klon dari sel-sel bakteri tersebut. DNA asing yang disisipkan dalam plasmid bakteri direplikasikan, dan selanjutnya plasmid tersebut oleh bakteri akan dilipatgandakan.
5. Identifikasi bakteri kloning yang mengandung gen yang diinginkan.
6. Setelah identifikasi berhasil, bakteri kloning dapat diaplikasikan sesuai dengan tujuan semula, misalnya untuk produksi protein, antibiotik, enzim, atau lainnya.

## Metode DNA rekombinan teknik plasmid adalah sebagai berikut.

1. Mula-mula dilakukan isolasi DNA plasmid dari bakteri dan DNA pembawa sifat yang diinginkan dari sel organisme lain, seperti dari hewan atau manusia.
2. Potongan DNA yang mengandung gen pembawa sifat yang diinginkan disisipkan ke dalam DNA plasmid bakteri, sehingga akan dihasilkan DNA rekombinan.
3. Plasmid dengan DNA rekombinan dikembalikan lagi ke dalam sel bakteri.
4. Sel bakteri yang mengandung plasmid DNA rekombinan tersebut, diproduksi dalam kultur yang membentuk klon dari sel-sel bakteri tersebut. DNA asing yang disisipkan dalam plasmid bakteri direplikasikan, dan selanjutnya plasmid tersebut oleh bakteri akan dilipatgandakan.
5. Identifikasi bakteri kloning yang mengandung gen yang diinginkan.
6. Setelah identifikasi berhasil, bakteri kloning dapat diaplikasikan sesuai dengan tujuan semula, misalnya untuk produksi protein, antibiotik, enzim, atau lainnya.

# Teknik DNA Rekombinan

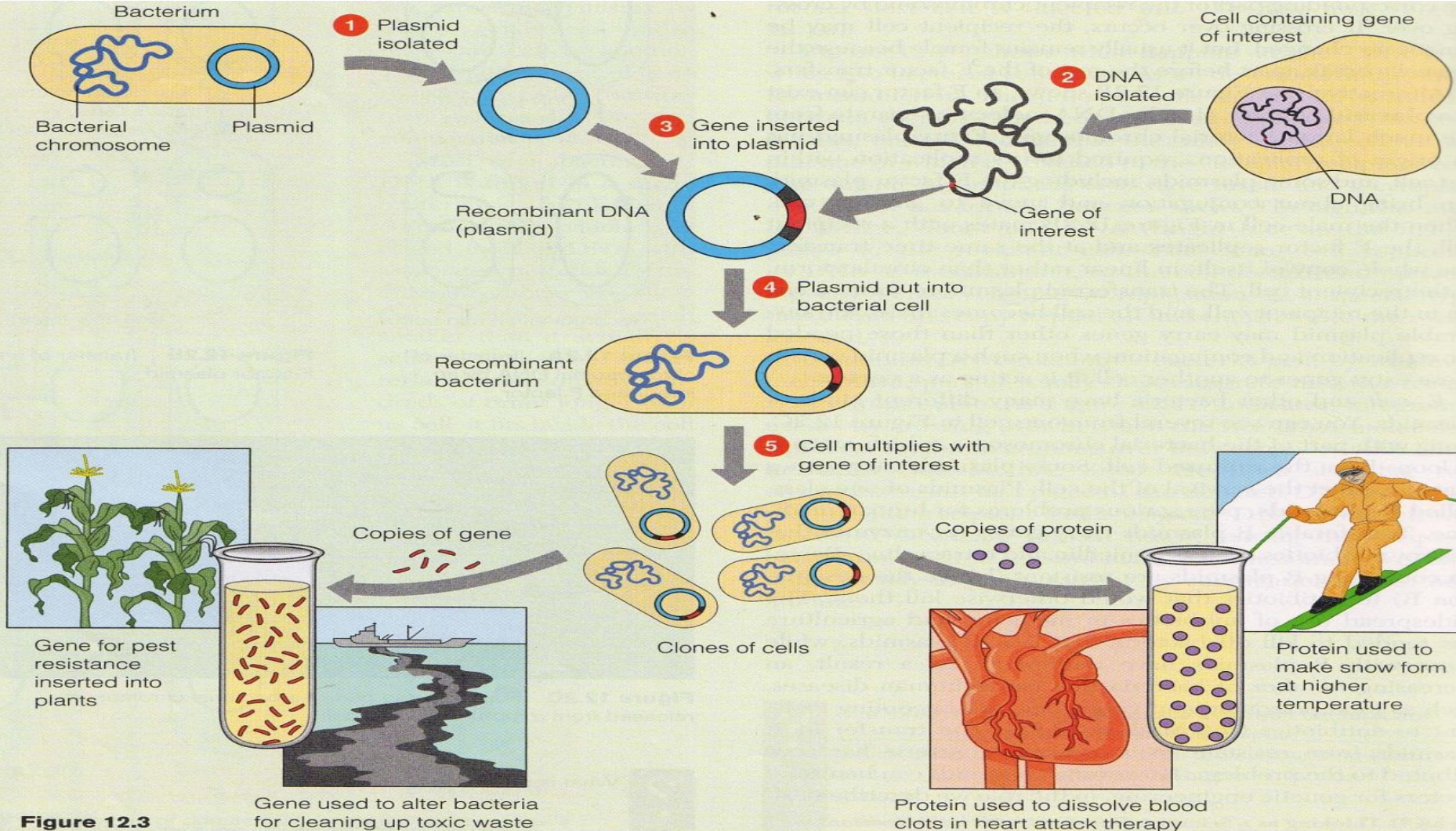


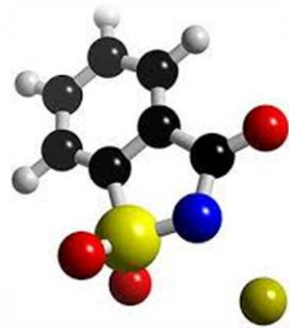
Figure 12.3

Gene used to alter bacteria for cleaning up toxic waste

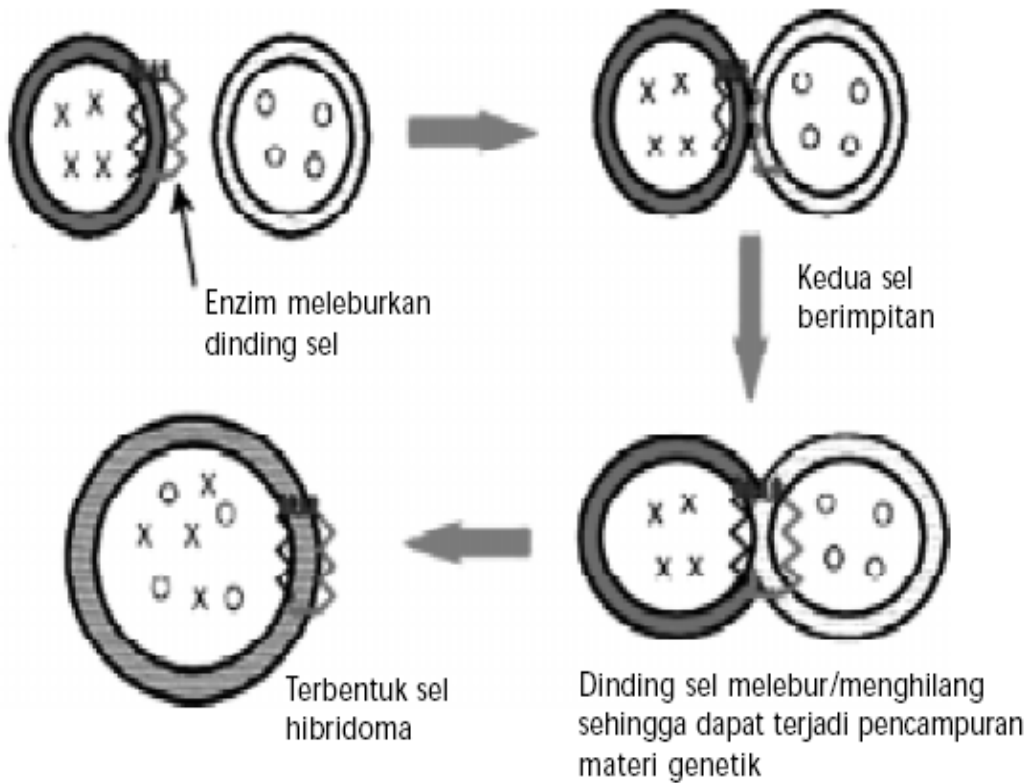
Protein used to dissolve blood clots in heart attack therapy

# Fusi sel atau Hibridoma

- ❑ Peleburan dua sel baik dari spesies yang sama maupun berbeda dalam suatu medan listrik. Hal ini akan mengakibatkan kedua sel akan tertarik satu sama lain dan akhirnya mengalami fusi (melebur) supaya terbentuk sel bastar atau hibridoma.
- ❑ Fusi sel diawali oleh pelebaran membran dua sel serta diikuti oleh peleburan sitoplasma (plasmogami) dan peleburan inti sel (kariogami)



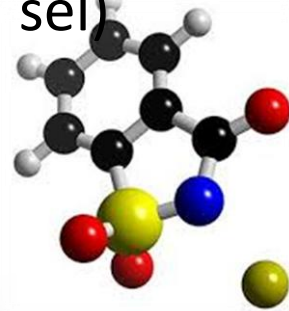
# Fusi sel atau Hibridoma



Di dalam fusi sel diperlukan adanya:

- Sel sumber gen (sumber sifat ideal)
- Sel wadah (sel yang mampu membelah cepat)
- Fusigen (zat-zat yang mempercepat fusi sel)

Sumber: [www.myweb.dal.ca](http://www.myweb.dal.ca)



# Teknik Fusi

- ✓ Protoplasma diisolasi dengan cara menghilangkan dinding selnya.
- ✓ Dinding sel ini dihancurkan terlebih dahulu dengan menggunakan enzim kemudian dilakukan penyaringan dan sentrifugasi berkali-kali.
- ✓ Protoplasma yang didapat kemudian diuji viabilitasnya (aktivitas hidupnya) dengan cara melihat aktivitas organel, misalnya melihat aktivitas fotosintesisnya
- ✓ Manfaatnya Fusi • Pemetaan kromosom • Membuat antibodi monoklonal • Membentuk spesies baru

# Pembuatan sel hibridoma

Tikus yang diimunisasi dengan antigen X

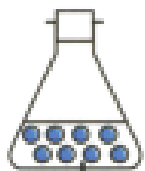


Sel membentuk antibodi anti-X



Limfosit-B (akan mati setelah dikultur beberapa hari)

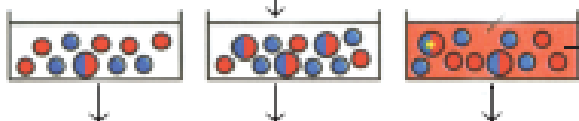
Galur sel mutan diperoleh dari tumor limfosit-B



(Sel akan tumbuh dengan cepat pada medium normal, namun akan mati pada medium selektif)

Fusi

Produk ditempatkan pada *multiple wells*

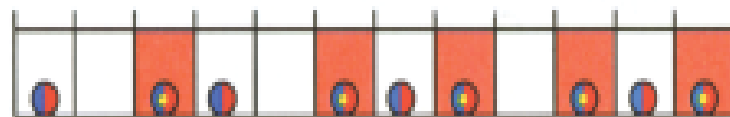


Dihasilkan antibodi anti-X

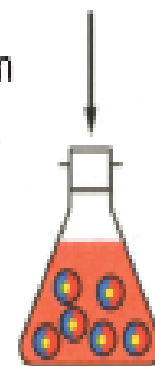
Hanya hibridoma yang tumbuh pada medium selektif



Uji supernatan untuk antibodi anti-X dan sel-sel klon dari well yang positif



Sel-sel bermultiplikasi, kemudian dilakukan uji supernatan untuk antibodi anti-X; klon-klon yang positif menghasilkan antibodi anti-X





# ANTIBIOTIK



- Metabolit Sekunder yang dihasilkan oleh mikroorganisme untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain
- Antibiotik tidak secara langsung dikode oleh gen, tetapi dibuat di dalam sel dengan reaksi katalis enzim.
- Enzim disusun berdasarkan instruksi gen spesifik.
- Dengan teknologi fusi sel akan terjadi kombinasi gen dan sintesis enzim-enzim baru, sehingga mikroba dapat menghasilkan antibiotik baru. Contohnya Penisilin dihasilkan oleh jamur *Penicillium notatum*.

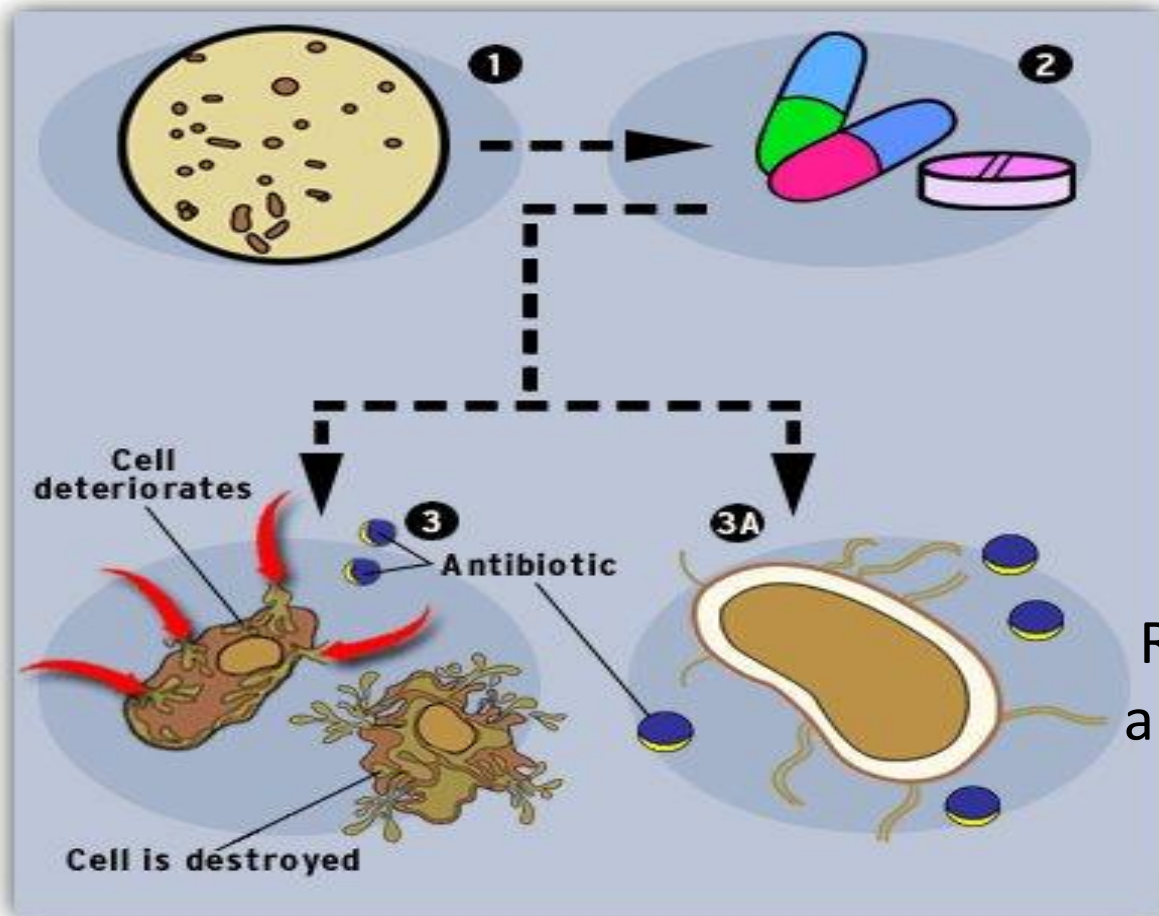


# Penggolongan Kerja Antibiotik

## MEKANISME KERJA ANTIBIOTIK

- Menghambat dinding sel bakteri contoh nya: Beta-laktam, Penicillin, Polypeptida, Cephalosporin, Ampicillin , Oxasilin
- Menghambat Transkripsi dan Replikasi ex: Quinolone, Rifampicin, Actinomycin D, Nalidixic acid, Lincosamides, Metronidazole
- Menghambat sintesis protein ex: Macrolide, Aminoglycoside, Tetracycline, Chloramphenicol, Kanamycin, Oxytetracycline
- Menghambat fungsi membran sel ex: Ionimycin dan Valinomycin
- Menghambat bersifat antimetabolit exs: Sulfa atau Sulfonamide, Trimetophrim, Azaserine

# Penggolongan Kerja Antibiotik



Resisten  
antibiotik

# Penggolongan Kerja Antibiotik

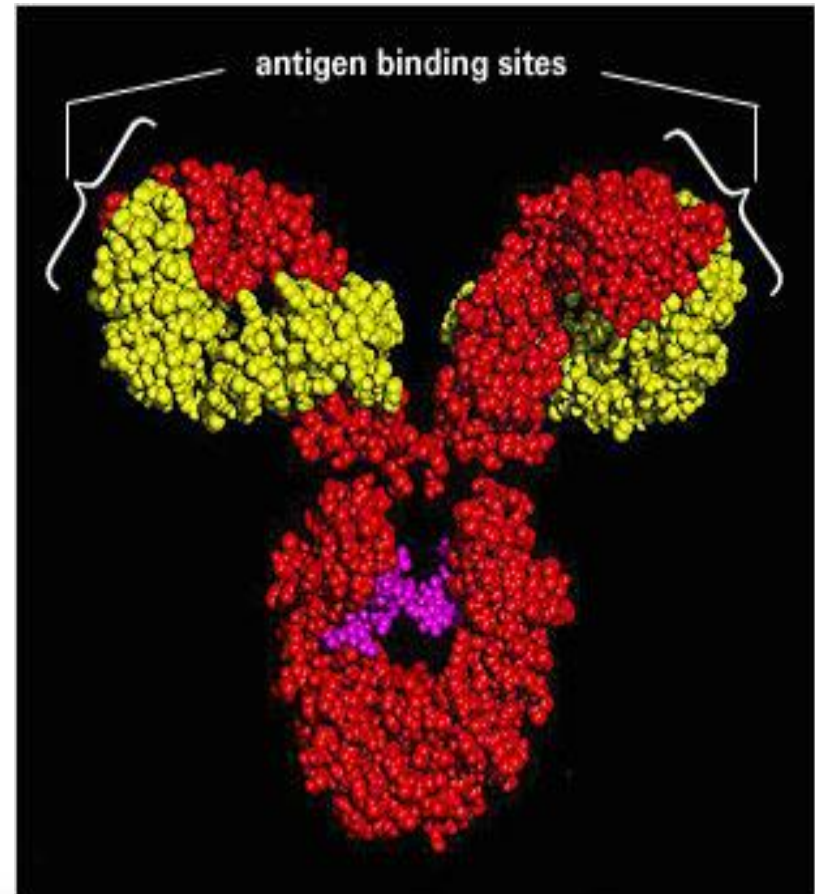
No.	Nama Bakteri	Hasil Antibiotik
1.	<i>Streptomyces griseus</i>	streptomisin
2.	<i>Streptomyces rimosus</i>	teramisin
3.	<i>Streptomyces venezuelae</i>	chloracimphenicol/kloromisitn
4.	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	aureomisin
5.	<i>Bacillus polymixa</i>	polimiksin
6.	<i>Bacillus subtilis</i>	basitrasin
7.	<i>Bacillus brevis terotrisin.</i>	terotrisin

# ANTIBODI MONOKLONAL

- **Antibodi**  
dikenal juga sebagai imunoglobulin, protein besar berbentuk Y yang digunakan oleh sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi dan menetralkan zat asing seperti virus, bakteri, fungus, dll yang dapat menimbulkan penyakit

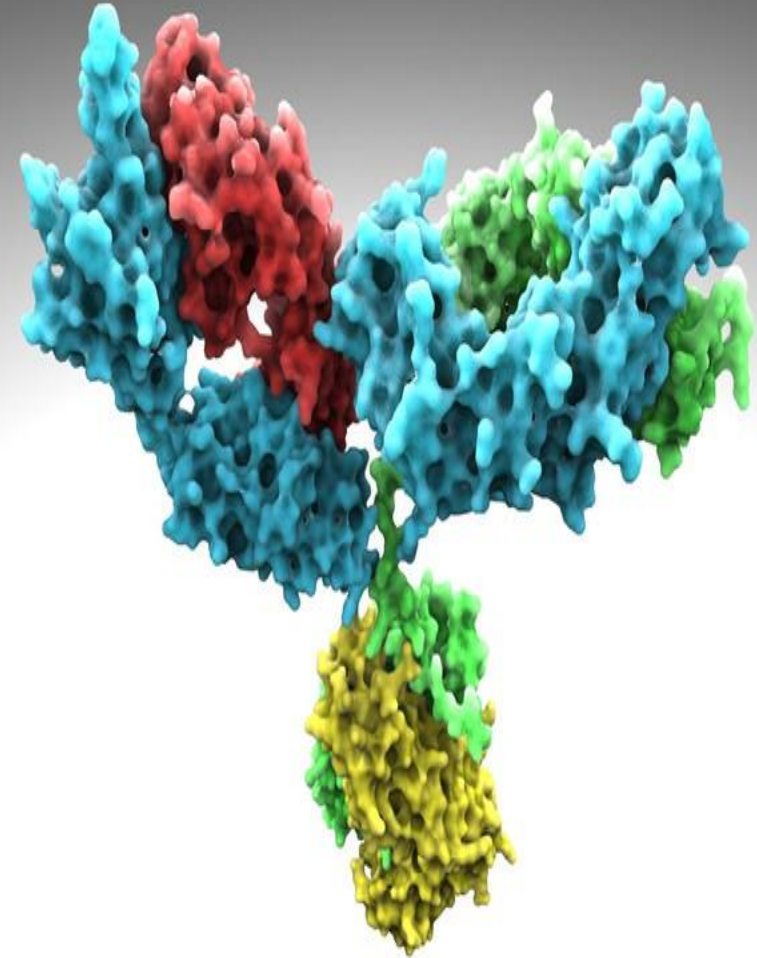
## Antigen

Zat yang menstimulasi respon imun jika diinjeksikan kedalam tubuh secara spesifik



# ANTIBODI MONOKLONAL

- Antibodi monospesifik yang hanya mengikat satu epitop saja, epitop merupakan bagian dari antigen yang dapat menginduksi pembentukan antibodi. Antibodi monoklonal dapat mengenali dan mengikat antigen yang spesifik
- Antibodi monoklonal diproduksi dengan mengembangkan sel sel  $\beta$  limfosit yang hanya mensekresikan satu jenis antibodi.



# Jenis ANTIBODI MONOKLONAL

**Antibodi monoklonal Murni** adalah antibodi yang penggunaannya tanpa dikombinasikan dengan obat lain atau material radioaktif. Antibodi ini akan mengikat pada antigen spesifik yang dimiliki sel-sel kanker dengan berbagai cara. Contoh : trastuzumab, tuximab, dan alemtuzumab.

**Antibodi monoklonal Kombinasi** adalah antibodi dikombinasikan dengan berbagai jenis obat, toksin dan materi-materi radioaktif. Obat ini hanya berperan sebagai “**pengantar**” molekul obat langsung menuju sel kanker. Pada 2002, FDA menyetujui *radiolabeled* untuk terapi kanker yakni **Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)**. Obat ini digunakan untuk terapi kanker B lymphocytes.

# Proses Pembuatan ANTIBODI MONOKLONAL

- Antigen yang spesifik disuntikkan ke dalam limpa tikus secara invitro menghasilkan sel-sel  $\beta$  limfosit.
- Dengan teknik fusi sel-sel  $\beta$  limfosit digabungkan dengan dengan sel-sel tumor (sel myeloma) menghasilkan sel hibridoma.
- Fusi sel dapat diperbanyak dengan menggunakan polietilen glikol (PEG), senyawa kimia yang berfungsi untuk membuka membran sel sehingga mempermudah proses Fusi

Final stage of apoptosis

White blood cell

Apoptotic cell

© 2004 by Elsevier Health Sciences

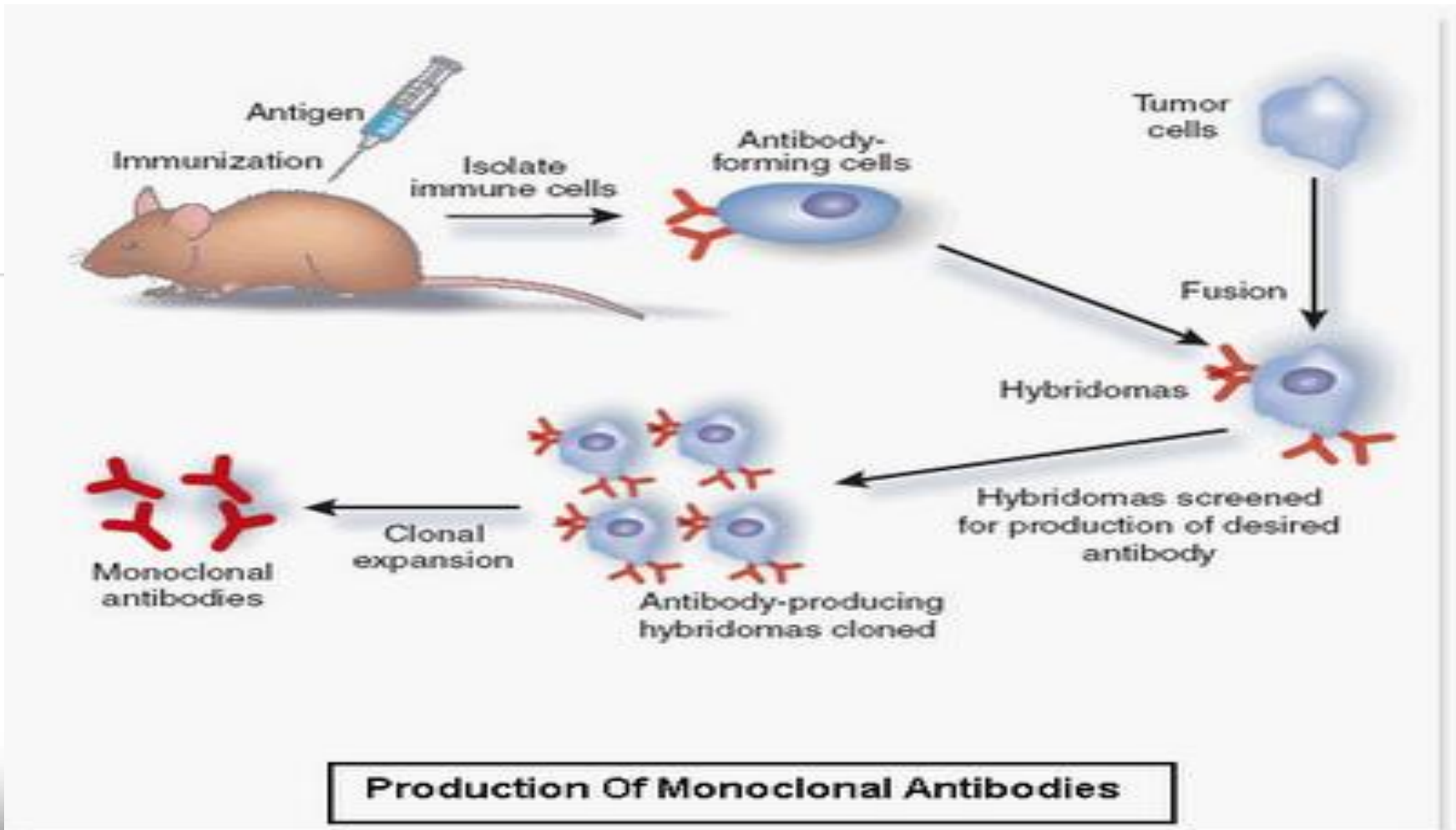


# ANTIBODI MONOKLONAL

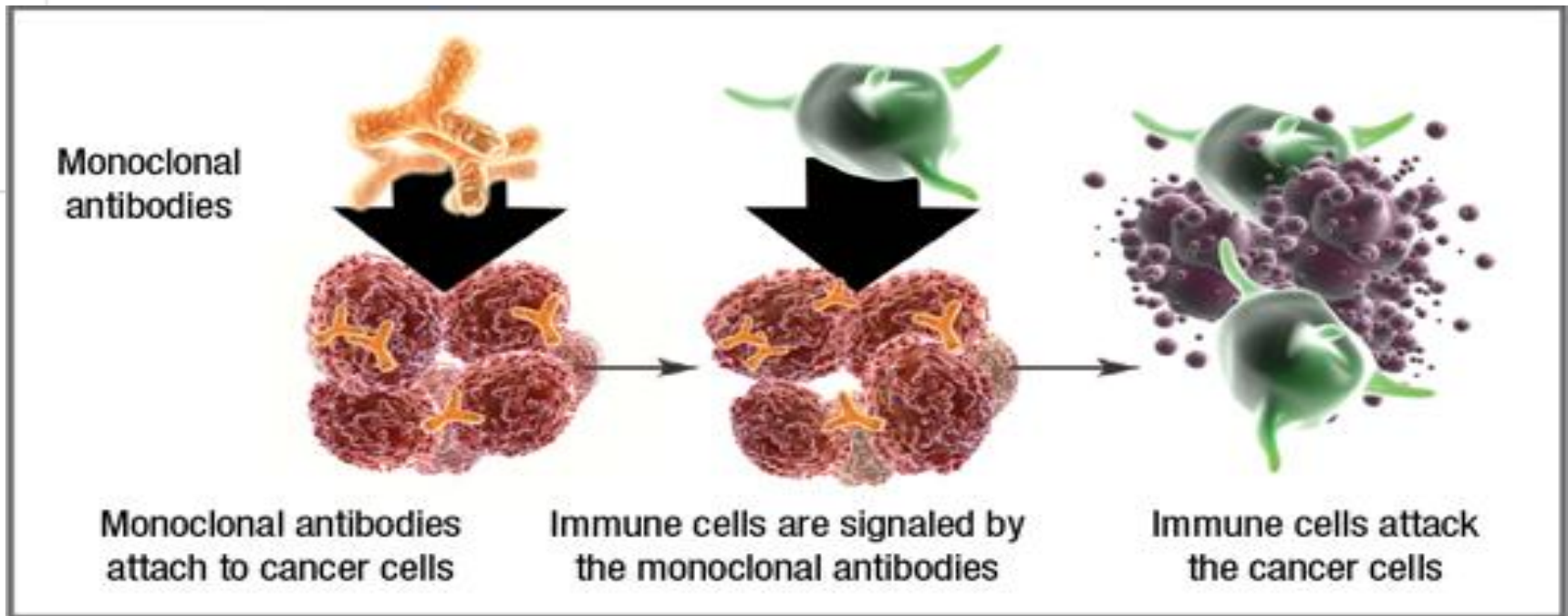
Lanjutan.....

- Sel hibridoma ditanam pada medium selektif, sehingga berkembang biak. Setelah 10-30 hari sel hibridoma dipisahkan dari campuran dan dibiakkan dalam tabung fermentasi
- Antibodi monoklonal yang dihasilkan harus dipisahkan dan dimurnikan.
- Antibodi monoklonal yang spesifik digabungkan dengan perangkat kit untuk tujuan diagnostik, contohnya menyalurkan obat-obatan ke bagian yang sakit, untuk mendeteksi penyakit secara cepat, untuk mendeteksi kehamilan dan pengobatan penyakit kanker

# ANTIBODI MONOKLONAL



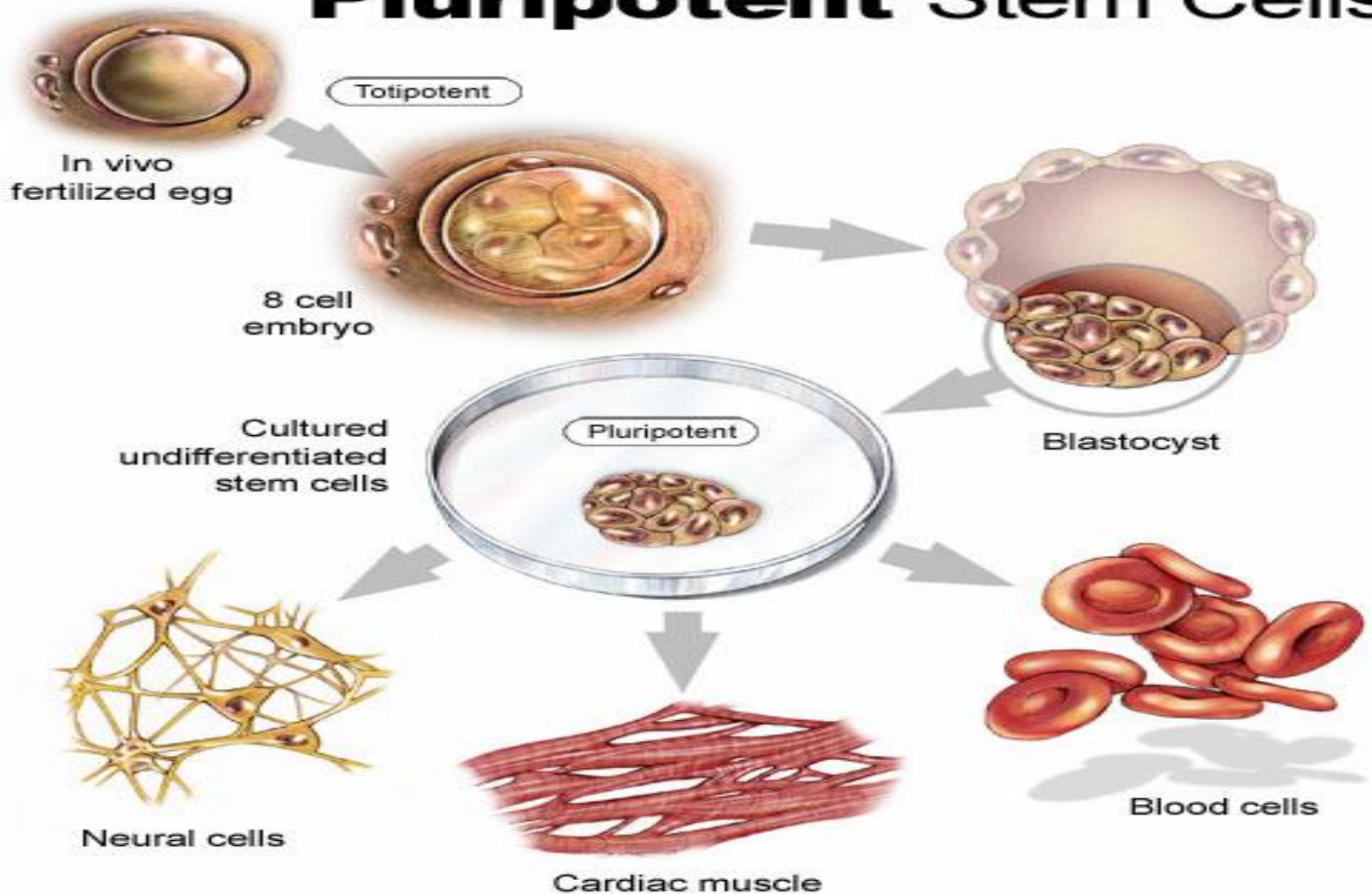
# Kerja ANTIBODI MONOKLONAL



# STEM CELL

- Adalah Sel-sel yang bertanggung jawab untuk menciptakan sel-sel baru.
- Teknik yang digunakan kultur sel untuk menumbuhkan dan mempertahankan stabilitas stem sel.
- Stem sel akan berdiferensiasi menjadi sel yang spesifik dengan bentuk, ukuran dan fungsi berbeda.
- Stem sel berasal dari :
  - ✓ sumsum tulang ➡ sel eritrosit, sel T, sel limfosit dan sel tulang
  - ✓ Sel hati ➡ sel sekresi
  - ✓ Human embryonik stem cell (sel blastosit) ➡ berbagai macam sel
  - ✓ Adult dan embryonik stem cell ➡ untuk terapi pasien diabetes, Parkinson, Alzheimer, stroke dan kerusakan medula spinalis

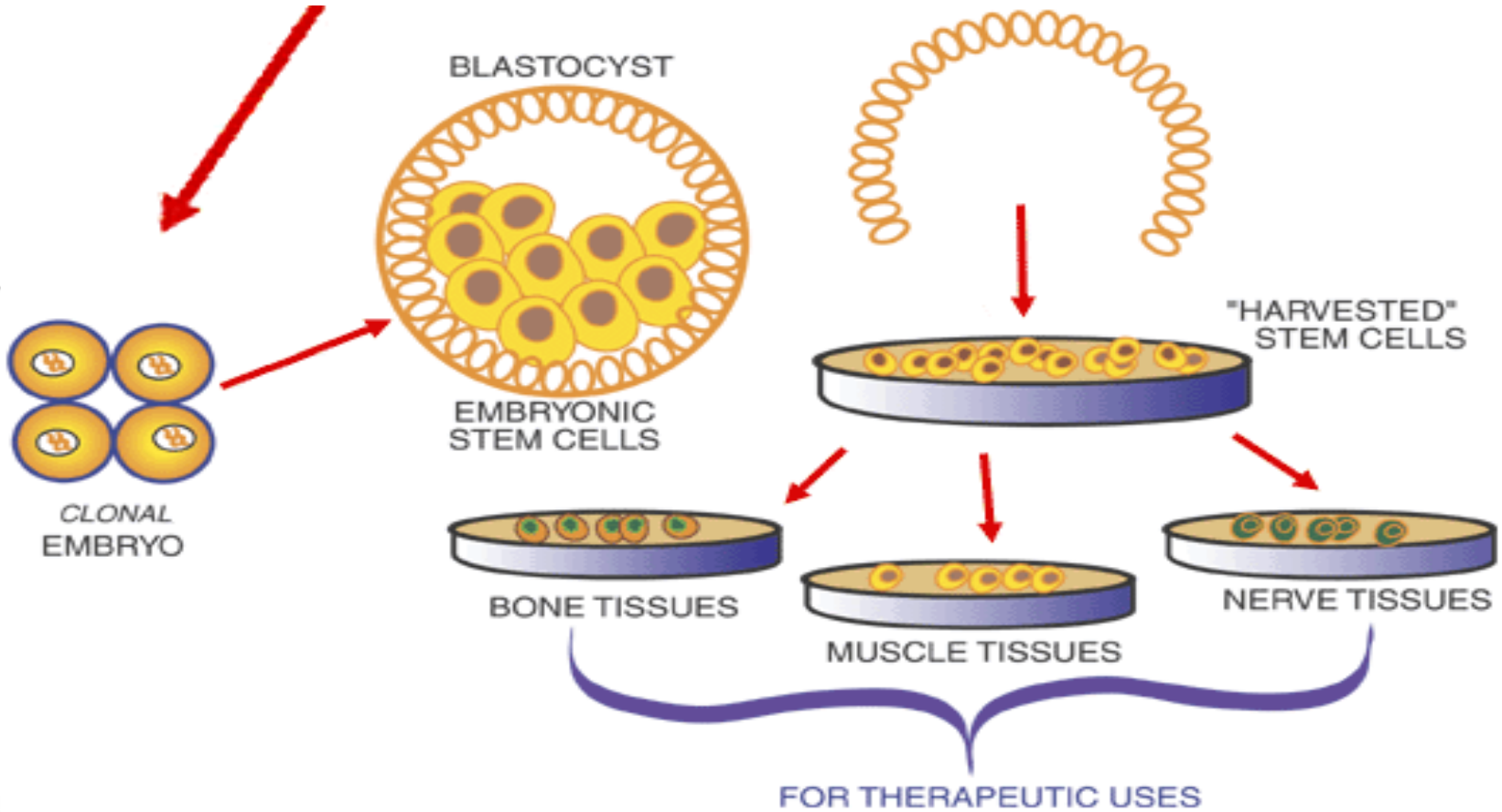
# Pluripotent Stem Cells



## Replacement inti sel

- Potensi terapi stem sel dan tissue engineering dapat diaplikasikan jika stem sel dan jaringan secara genetika identik dengan pasien
- Stem sel direkayasa terlebih dulu dengan mengganti materi genetik dengan materi genetik pasien disebut proses *genetic material replacement and reprogramming*

# Replacement nuclear

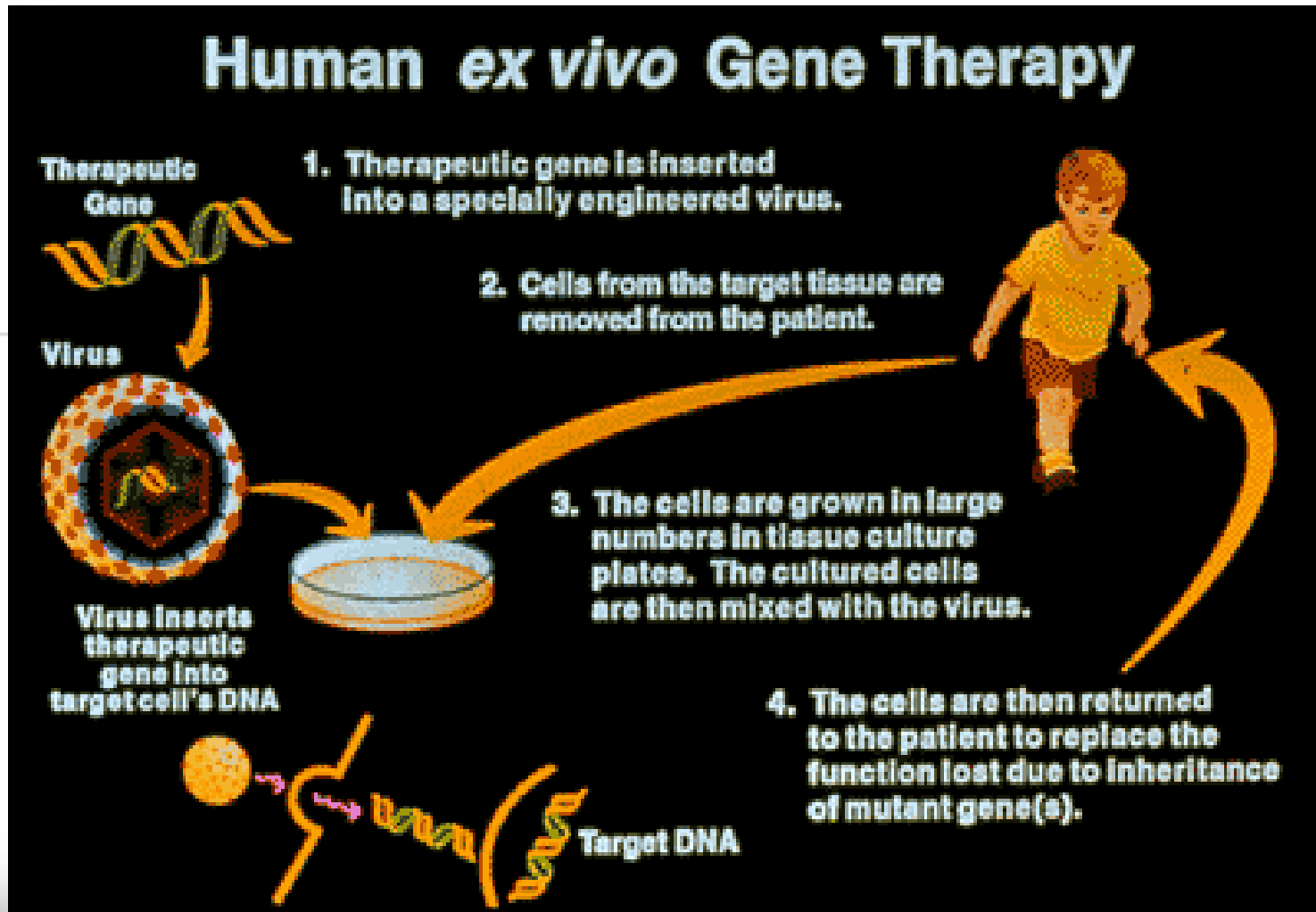


# TERAPI GEN

- Merupakan teknologi dengan cara memasukkan gen yang dapat menghasilkan protein yang diperlukan.
- Terapi gen digunakan untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh kelainan genetik. Terapi gen dilakukan dengan memasukkan gen normal ke dalam sel pasien, dengan tujuan agar gen yang rusak digantikan oleh gen normal.
- Gen normal diselipkan melalui vektor virus (retrovirus atau adenovirus). Vektor virus menginfeksi sel-sel sumsum tulang yang telah diambil dari pasien. Kemudian vektor virus memasukkan gen normal ke dalam inti sel, sehingga sel akan membuat protein sesuai dengan perintah gen normal
- Teknologi ini diaplikasikan untuk terapi kanker, penyakit autoimun dan AIDS (masih penelitian)



## Terapi gen pada Kanker

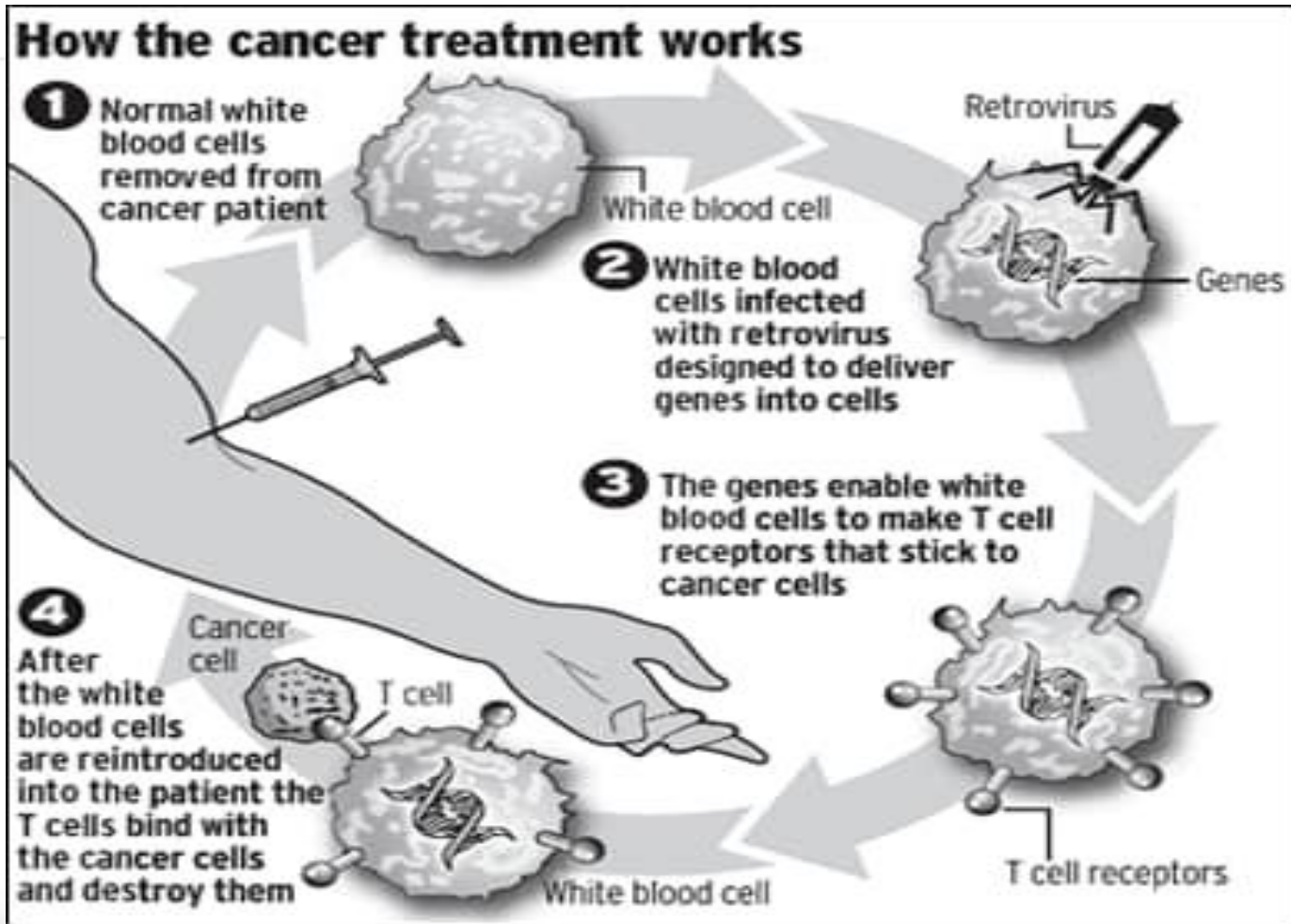


## Teknik Terapi Gen

Beberapa cara memasukkan gen yang dibutuhkan ke dalam tubuh :

1. Menggunakan virus sebagai vektor dan mentransfernya ke dalam genom sasaran
2. Menyuntikkan gen atau DNA menggunakan jarum mikro ke dalam nukleus atau pronukleus sasaran sel
3. Mencampurkan gen atau DNA ke dalam kultur sel dan dibiarkan masuk ke dalam inti sel sehingga diperlukan gen dalam jumlah banyak dan dibantu oleh kejutan listrik (electrophoration)

## Terapi gen dengan Mikroinjeksi



# VAKSIN

- Vaksin adalah sediaan yang mengandung zat antigenik yang mampu menimbulkan kekebalan aktif dan khas pada manusia
- Produk biologis yang mengandung mikroorganisma/toksoid yg diubah sedemikian rupa sehingga patogenisitas atau toksisitasnya hilang tapi apabila diberikan masih tetap mempunyai sifat antigenisitas



# Pengelompokan Vaksin

- **Vaksin Bakteri**

dibuat dari biakan galur bakteri yang sesuai dalam media cair atau padat yang sesuai dan mengandung bakteri hidup atau inaktif atau komponen imunogeniknya

- **Toksoid Bakteri**

Diperoleh dari toksin yang telah dikurangi atau dihilangkan sifat toksisitasnya hingga mencapai tingkat deteksi tanpa mengurangi sifat imunogenitas

- **Vaksin Virus dan Riketsia**

Suspensi virus atau riketsia yang ditumbuhkan dalam telur berembrio, dalam biakan sek atau dalam jaringan yang sesuai. Mengandung virus atau riketsia hidup atau inaktif atau komponen imunogeniknya, vaksin virus umumnya dibuat dari virus galur khas yang virulensinya telah dilemahkan

# Komponen Vaksin

## 1. Antigen aktif

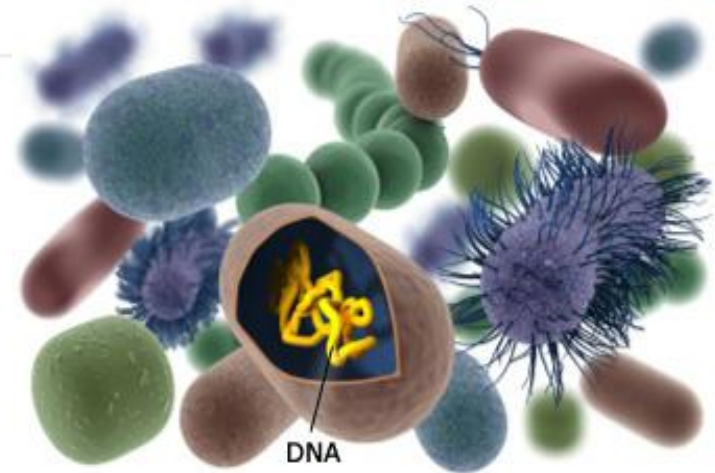
- bakteri yang dilemahkan
- bakteri yang dimatikan
- zat yang dikeluarkan oleh bakteri
- virus yang dilemahkan:
- virus mati
- virus mati /fraksi antigen /rekayasa genetika: Hepatitis B.

## 2. Zat tambahan:

Cairan pelarut → aquades/ NaCl 0.9%

bahan pengawet/stabilisator → merkuri dan antibiotika

*Ajuvant* → aluminium



## Preventif Vaksin

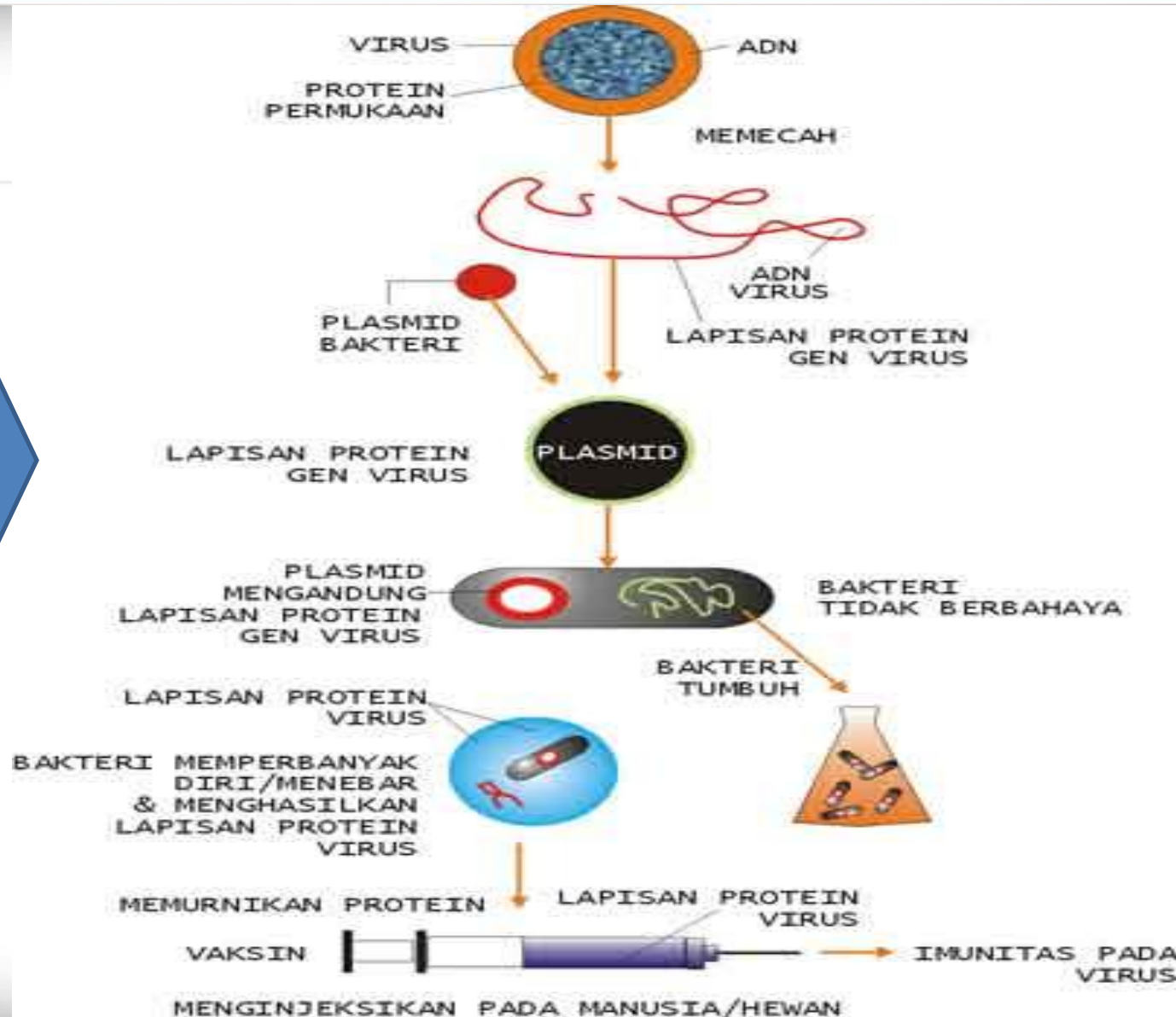
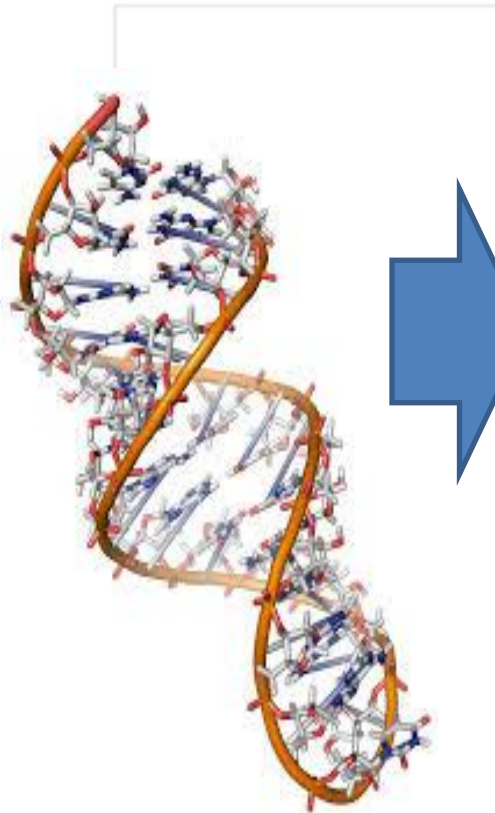
- Vaksin secara bioteknologi menggunakan antigen :
  - sel Kapang penghasil antigen
  - Sel ragi distimulasi untuk membelah ➡ antigen yang dihasilkan diisolasi dan dipurifikasi sehingga dihasilkan sejumlah vaksin
  - Digunakan untuk imunisasi hepatitis B dan meningitis
- Vaksin DNA
  - Vaksin DNA disuntikkan untuk membentuk antibodi
  - Digunakan untuk imunisasi HIV, malaria, herpes, hepatitis B dan influenza

## Jenis – Jenis Vaksin

- *Naked DNA vaccines* : dibuat dari virus atau bakteri yang bersifat patogen, dengan cara memasukkan DNA yang sudah dimodifikasi ke dalam sel host melalui transfeksi
- *Edible vaccines* : dibuat dengan transfer gen dari mikroba ke tanaman melalui proses transgenesis.
- *Trojan horses* : organisme yang dirancang untuk membawa vaksin melalui replikasi organisme yang avirulen, dimasukkan ke dalam tubuh manusia sehingga dapat membentuk antibodi
- *Sugar glass vaccines* : menggunakan trehalosa yang bersifat awet dan dapat melindungi protein serta molekul lain dari organisme patogen, berupa kristal gula



# Vaksin DNA



## Produk vaksin

Jenis Vaksin	Keterangan
BCG	Vaksin BCG ( <i>Bacillus Calmette Guerin</i> ) dapat diberikan sejak lahir. Imunisasi ini bertujuan untuk memberikan kekebalan tubuh terhadap <b>penyakit tubercolosis (TBC)</b> . Apabila vaksin BCG akan diberikan pada bayi di atas usia 3 bulan, ada baiknya dilakukan dulu uji tuberkulin. BCG boleh diberikan apabila hasil tuberkulin negatif.
Hepatitis B	Vaksin Hepatitis B yang pertama harus diberikan dalam waktu 12 jam setelah bayi lahir, kemudian dilanjutkan pada umur 1 bulan dan 3 hingga 6 bulan. Jarak antara dua imunisasi Hepatitis B minimal 4 minggu. Imunisasi ini untuk <b>mencegah penyakit Hepatitis B</b> .
Polio	Imunisasi Polio diberikan untuk mencegah poliomyelitis yang bisa menyebabkan kelumpuhan.
DPT	Vaksin DPT adalah vaksin kombinasi untuk mencegah penyakit difteri, pertusis (batuk rejan), dan tetanus. Ketiga penyakit ini sangat mudah menyerang bayi dan anak. Imunisasi DPT diberikan pada bayi umur lebih dari 6 minggu. Vaksin DPT dapat diberikan secara simultan (bersamaan) dengan vaksin Hepatitis B. Ulangan DPT diberikan pada usia 18 bulan dan 5 tahun. Usia 12 tahun mendapat vaksin TT (tetanus) melalui program Bulan Imunisasi Anak Sekolah (BIAS).
Campak	Vaksin Campak-1 diberikan pada usia 9 bulan, lalu Campak-2 pada usia 6 tahun melalui program BIAS.

# Produk vaksin

Jenis Vaksin	Keterangan
Hib	Pemberian Vaksin Hib ( <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B) ditujukan untuk mencegah penyakit meningitis atau radang selaput otak. Vaksin Hib diberikan mulai usia 2 bulan dengan jarak pemberian dari vaksin pertama ke vaksin lanjutannya adalah 2 bulan. Vaksin ini dapat diberikan secara terpisah ataupun kombinasi dengan vaksin lain.
MMR	Vaksin MMR diberikan untuk mencegah penyakit gondongan (mumps), campak (measles), dan campak jerman (rubela). MMR dapat diberikan pada umur 12 bulan apabila belum mendapat imunisasi campak di umur 9 bulan. Umur 6 tahun diberikan imunisasi ulangnya.
Hepatitis A	Vaksin ini direkomendasikan pada usia diatas 2 tahun, diberikan sebanyak 2 kali dengan interval 6 sampai 12 bulan.
Tifoid	Vaksin Tifoid direkomendasikan untuk usia diatas 2 tahun. Imunisasi ini diulang setiap 3 tahun.
Pneumokokus (PCV)	Apabila hingga usia di atas 1 tahun belum mendapatkan PCV, maka vaksin diberikan sebanyak 2 kali dengan interval 2 bulan. Pada umur 2 hingga 5 tahun diberikan satu kali.
Influenza	Anak usia dibawah 8 tahun yang diimunisasi influenza untuk yang pertama kalinya direkomendasikan 2 dosis dengan jarak minimal 4 minggu.

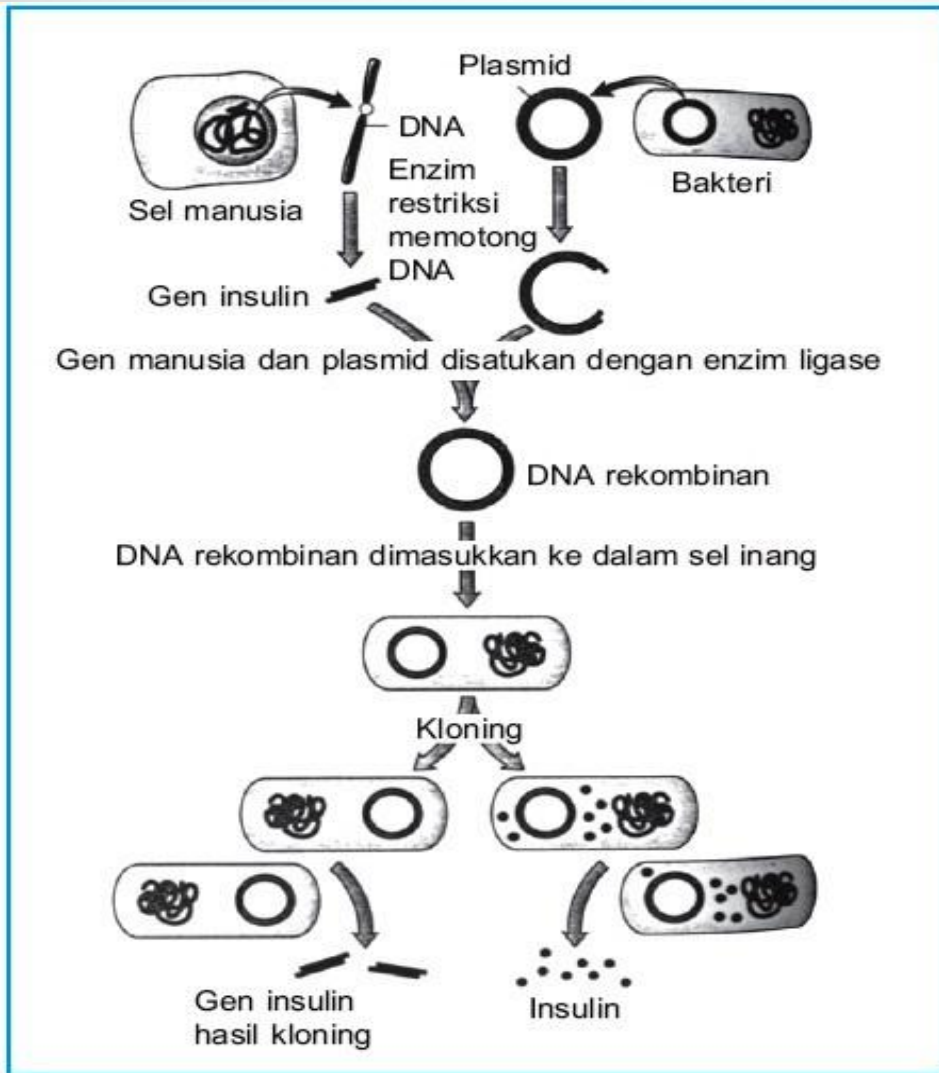
# HORMON

*Hormon adalah* zat kimia yang diproduksi oleh kelenjar endokrin yang mempunyai efek tertentu pada aktifitas organ-organ lain dalam tubuh.

Pembuatan hormon insulin

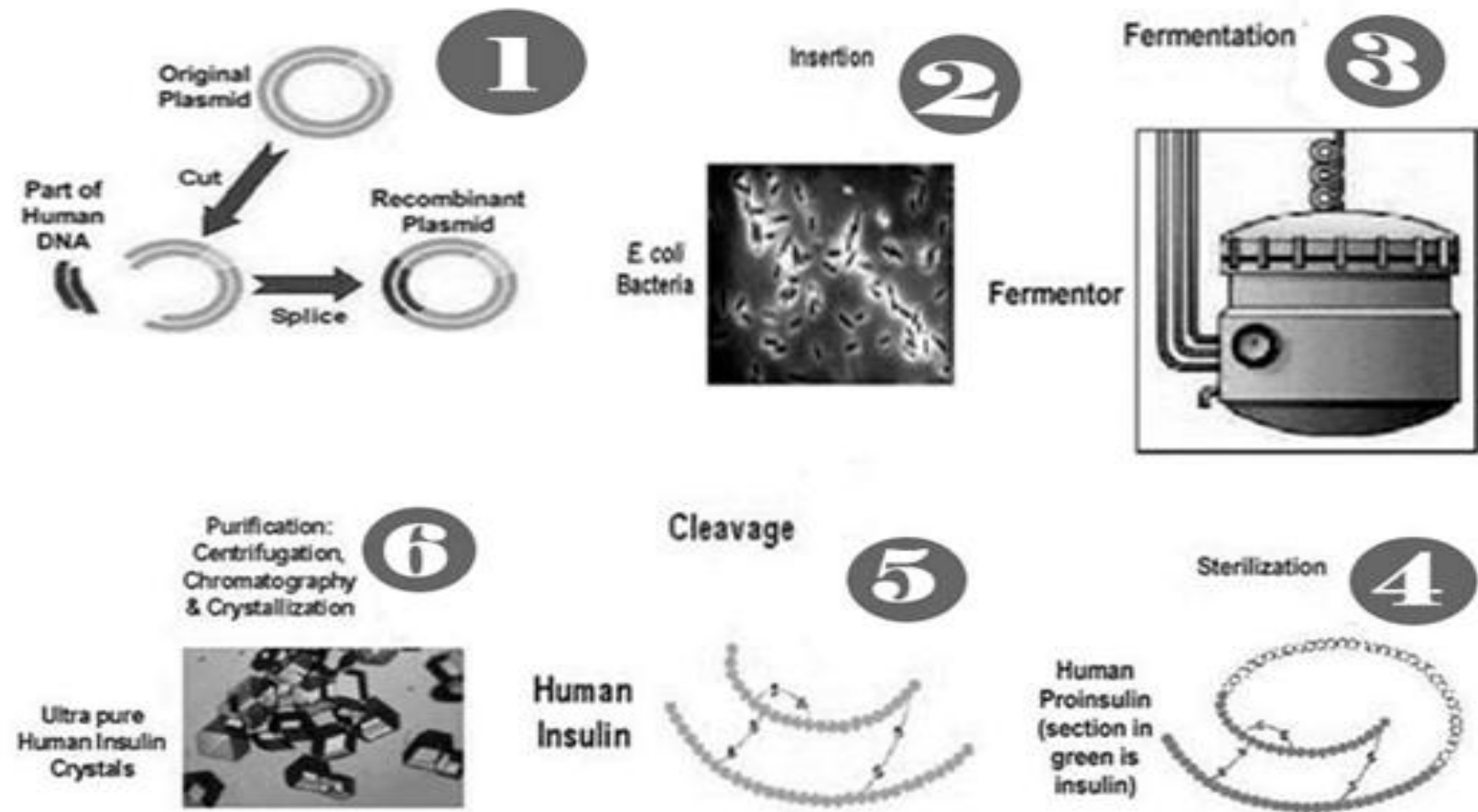
- Insulin dihasilkan dari sel pankreas diambil dari DNA sel manusia atau hewan , yaitu dengan memotong DNA sel manusia dengan menggunakan enzim pemotong (enzim restriksi).
- Gen yang menghasilkan insulin ini akan disambungkan pada plasmid bakteri *Escherichia coli* dengan menggunakan enzim ligase. Hasil sambungan ini kemudian dimasukkan ke dalam sel bakteri *Escherichia coli*, sehingga bakteri tersebut sudah mengandung gen insulin manusia

# HORMON



Sumber: *Biology, Mader S.S.*

# Produksi Insulin skala Industri



A word cloud featuring various expressions of gratitude in multiple languages and scripts. The most prominent words are "THANK YOU" in large, bold, black capital letters. Other visible words include "GRACIAS", "ARIGATO", "SHUKURIA", "DANKSCHEEN", "TASHAKKUR ATU", "SUKSAMA", "BIYAN", "SHUKRIA", "GRAZIE", "MEHRBANI", "PALMES", "BOLZIN", "MERCİ", "JUSPAXAR", "GODHARISHA", "SPEHARISHA", "KODHARISHA", "HAARE", "YAGHANYELBY", and "TINGGI". The words are arranged in a horizontal, somewhat irregular shape, with some oriented vertically.