

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-1 $\alpha$*  DAN IMUNOGLOBULIN G ANTI  
PLATELET ANTIGEN PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA  
AUTOIMUN**

***ANALYSIS OF INTERLEUKIN-1 $\alpha$  AND ANTI PLATELET  
ANTIGEN IMMUNOGLOBULIN G IN AUTOIMMUN  
TROMBOCYTOPENIA PATIENTS***

**ANDI AHMAD TARAU**

**C108216210**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-1 $\alpha$*  DAN  
IMUNOGLOBULIN G ANTI PLATELET ANTIGEN PADA  
PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**ANDI AHMAD TARAU**

**C108216210**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-1 $\alpha$  DAN IMUNOGLOBULIN G ANTI  
PLATELET ANTIGEN PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN**

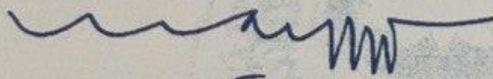
**Disusun Dan Diajukan Oleh :**

**ANDI AHMAD TARAU**

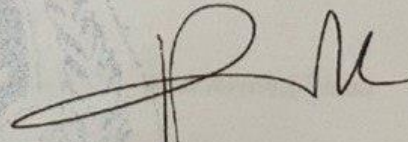
**Nomor Pokok : C108216210**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 05 Maret 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

**Menyetujui  
Komisi Penasehat,**

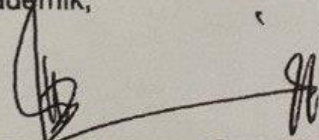


**Prof.dr.Mansyur Arif, Ph.D,Sp.PK(K),M.Kes**



**Dr.dr.Rachmawati.AM,Sp.PK(K)**

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas  
Akademik,

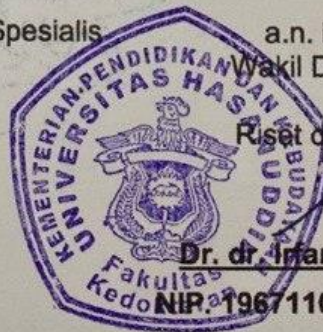


**dr. Ulehg Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D**

**NIP. 19680518 199802 2 001**

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid.

Riset dan Inovasi



**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**

**NIP. 19671103 199802 1 001**



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

**Nama** : **ANDI AHMAD TARAU**

**Nomor Pokok** : **C108216210**

**Program Studi** : **Ilmu Patologi Klinik**

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2021



Yang menyatakan,

*Andi Ahmad Tarau*  
Andi Ahmad Tarau

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Analisis kadar Interleukin 1 $\alpha$  dan Immunoglobulin G Anti Platelet Antigen Pada Trombositopenia Autoimun”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih memiliki banyak kekurangan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak.

Pada kesempatan ini pula, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H.Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr.Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing, memberi ilmu yang tidak ternilai harganya, arahan dan dukungan serta nasehat kepada penulis.
3. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, SpPK, guru kami yang senantiasa membimbing

- dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan mendorong penulis supaya lebih maju.
4. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang senantiasa mengajar, memberi bimbingan, nasehat serta motivasi kepada penulis.
  5. Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, sekaligus Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing kami Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK (K), guru kami yang senantiasa meluangkan waktu untuk mengajar, memberi bimbingan, arahan, serta nasehat dan motivasi kepada penulis.
  6. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami selaku anggota tim penilai yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu serta mengarahkan penulis selama masa pendidikan dan dalam penyusunan karya akhir kami.
  7. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
  8. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M. Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan karya akhir ini.
  9. dr. Rahmawati Minhajat, PhD, Sp.PD, KHOM, selakua anggota tim penilai yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dalam penyempurnaan penelitian ini.

10. Direkstur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dr.Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) beserta staf yang telah membantu selama masa pendidikan, penyelesaian tesis ini. Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur UTD PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Direktur RSUD Dayaku Radja Kotabangun Kabupaten Kutai Kartanegara, Kalimantan Timur beserta seluruh staf yang membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian ini.
13. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
14. Teman-teman sejawat PPDS Departemen Ilmu Patologi Klinik, khususnya teman angkatan periode Januari 2017 (Troponin) : dr. Eko Putri Rahajeng, dr. Rini Rahman, dr. Marini Kalatanan, dr. Anton Triyadi, dr. Ummul Khair, dr. Anwar Sadaq, dr. Ivonne Desiana, dr. Gillian Seipalla, dr. Faigah Aprilia dan teman-teman residen Patologi

Klinik yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan dan motivasi serta semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.

15. Nurilawati, SKM, Narti Ningsih, Bella, lin dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian penelitian akhir ini.
16. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang luar biasa kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Andi Muh. Natsir . AZ (almarhum) dan Ibunda Hj. Subaedah Dg. Singara, kedua mertua saya Bapak H. Anang Hergiman dan Ibu Hj. Sri Budiarti atas doa tulus, kasih sayang, dukungan semangat, dan pengertian selama menjalani pendidikan. Terima kasih buat kakak, adik (Andi Seniorita, SE, M. Ak, Andi Risnadirah, SE, Andi Sudarni, S.Farm, Apt dan saudara ipar saya tercinta Imam Hertanto, Siti Rahayu, Muhammad Basyir HM, SE, Iptu Muhlis HD, SH, Irfan Kamrin, S. Farm, Apt, MPH, serta seluruh keluarga besar atas doa yang tulus, kasih sayang dan dukungan yang selalu mengiringi penulis selama menjalani pendidikan.

Khusus kepada istri tercinta dr. Lusy Hartini, M. Kes, SpOG dan kedua putra tercinta Andi Muhammad Jusuf Mappatundru dan Andi Muhammad Zulkifli Ramadhan, penuh keharuan dan kecintaan penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala pengorbanan, kesabaran, pengertian, dukungan, kasih sayang dan doa tulus selama dalam proses pendidikan.



Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan memberkati setiap langkah pengabdian kita. Aamiin YRA.

Makassar, Februari 2021

Andi Ahmad Tarau

## ABSTRAK

### **Andi Ahmad Tarau. ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-1 $\alpha$* DAN IMUNOGLOBULIN G ANTI PLATELET ANTIGEN PADA PASIEN TROMBOSITOPENIA AUTOIMUN (Dibimbing oleh Mansyur Arif dan Rachmawati AM)**

Destruksi megakariosit dan trombosit pada *Immune Thrombocytopenia Purpura* (ITP) belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa penelitian mengemukakan adanya mekanisme inflamasi yang melibatkan sitokin-sitokin inflamasi termasuk IL-1 $\alpha$ . *Interleukin-1 $\alpha$*  memiliki afinitas yang lebih tinggi dan ditemukan dalam sel hematopoietik dibandingkan dengan IL-1 lainnya. *Interleukin-1 $\alpha$*  dan IL-1 $\beta$  terikat dengan reseptor IL-1 dan berfungsi sebagai sitokin proinflamasi. Pada penelitian sebelumnya mengungkapkan jalur antibodi *Fc-independent*, serta keterlibatan *cytotoxic T-lymphocytes* CD8 + (CTL) dalam proses penyakit ITP dan mendukung keterlibatan peran sitokin inflamasi dalam patogenesis ITP. Pada ITP terjadi peningkatan rasio Th1 dan Th2 menstimulasi pelepasan sitokin inflamasi yang memicu sel B untuk membentuk antibodi/immunoglobulin (Ig) terutama IgG. Tujuan penelitian ini adalah Mengetahui korelasi antara kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun. Penelitian metode *cross sectional*, dilaksanakan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar periode September sampai Oktober 2020. Diperoleh 55 subyek terdiri atas 31 sampel kelompok ITP Primer dan 24 sampel kelompok ITP sekunder. Kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti HPA diperiksa menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis secara statistik dengan uji *Mann Whitney* dan Uji korelasi *Spearman*. Diperoleh kadar IL-1 $\alpha$  lebih tinggi pada kelompok ITP primer ( $46,51 \pm 22,90$  pg/ml) dibandingkan ITP sekunder ( $46,51 \pm 22,90$  pg/ml) ( $p < 0,001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan kadar IgG anti platelet antigen pada kelompok ITP primer (0,106) maupun ITP sekunder (0,104) ( $p > 0,05$ ). Kadar IL-1 $\alpha$  tidak berkorelasi dengan IgG anti platelet antigen ( $p < 0,05$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen terhadap derajat trombositopenia ( $p > 0,05$ ). Disimpulkan kadar IL-1 $\alpha$  tidak berkorelasi dengan kadar IgG anti platelet antigen pada ITP, tetapi ditemukan lebih tinggi pada ITP Primer dibandingkan ITP sekunder.

**Kata kunci :** IL-1 $\alpha$ , IgG anti platelet antigen, Trombositopenia autoimun, ITP primer, ITP sekunder.

**ABSTRACT**

**Andi Ahmad Tarau.** ANALYSIS OF INTERLEUKIN-1 $\alpha$  AND ANTI PLATELET ANTIGEN IMMUNOGLOBULIN G IN AUTOIMMUN TROMBOCYTOPENIA PATIENTS. (Supervised by **Mansyur Arif** and **Rachmawati AM**)

Megakaryocyte and thrombocyte destruction in Immune Thrombocytopenia Purpura (ITP) is not yet known until now, but several studies suggest the presence of inflammation involving inflammatory cytokines including IL-1  $\alpha$ . Interleukin-1 $\alpha$  has a higher affinity and is found in hematopoietic cells compared to other IL-1s. Interleukin-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  are linked to the IL-1 receptor and function as proinflammatory cytokines. Previous studies revealed an Fc-independent antibody pathway, as well as CD8 + T-lymphocyte (CTL) cytotoxic interactions in the ITP disease process and supported the interaction of the role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of ITP. In ITP, an increase in the ratio of Th1 and Th2 stimulates the release of inflammatory cytokines that run B cells to form antibodies / immunoglobulins (Ig), especially IgG. The aim of this study was to determine the distance between IL-1 $\alpha$  and IgG anti-platelet antigen in patients with autoimmune thrombocytopenia. This research was a cross sectional method, which was conducted at the dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar from September to October 2020 period. There were 55 research subjects consisting of 31 samples from the primary ITP group and 24 samples from the secondary ITP group. The levels of IL-1 $\alpha$  and antigen platelet antibody IgG used the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. Data were analyzed statistically with the Mann Whitney test and Spearman test. The results showed that IL-1 $\alpha$  levels were higher in the primary ITP group ( $46.51 \pm 22.90$  pg / ml) than secondary ITP ( $46.51 \pm 22.90$  pg / ml) ( $p < 0.001$ ). Antigen platelet antibody IgG levels in the primary ITP (0.106) and secondary ITP (0.104) groups ( $p > 0.05$ ). IL-1 $\alpha$  levels did not correlate with antigen platelet antibody IgG ( $p < 0.05$ ). There was no statistical difference between IL-1 $\alpha$  and IgG anti platelet antigen on the staging of thrombocytopenia ( $p > 0.05$ ). The IL-1 $\alpha$  levels did not correlate with antigen platelet antibody IgG levels in ITP, but were found to be higher in primary ITP than in secondary ITP.

**Keywords** : IL-1 $\alpha$ , Antigen platelet antibody IgG, immune thrombocytopenia, primary ITP, secondary ITP.

## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	i
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan Penelitian .....	6
1. Tujuan Umum .....	6
2. Tujuan Khusus .....	6
D. Hipotesis.....	7
E. Manfaat Penelitian .....	7
BAB II .....	8
TINJAUAN PUSTAKA .....	8
A. Trombosit.....	8
1. Definisi .....	8
2. Fungsi .....	9
3. Produksi.....	10
4. Struktur .....	11
B. Trombositopenia Autoimun .....	13
1. Trombositopenia Autoimun Primer .....	13
a. Definisi.....	13
b. Epidemiologi.....	14
c. Etiologi.....	15
d. Patofisiologi .....	15
e. Diagnosis.....	20

2. Trombositopenia Autoimun Sekunder .....	21
C. Interleukin 1 $\alpha$ .....	21
1. Definisi.....	22
2. Sintesis dan Struktur .....	23
3. Interleukin 1 $\alpha$ pada Inflamasi.....	25
D. Immunoglobulin G anti platelet antigen .....	26
E. Hubungan Kadar IL- 1 $\alpha$ dan IgG pada Trombositopenia Autoimun...28	
BAB III .....	33
KERANGKA PENELITIAN.....	33
A. Kerangka Teori .....	33
B. Kerangka Konsep .....	34
BAB IV .....	35
METODE PENELITIAN .....	35
A. Desain Penelitian.....	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
1. Tempat Penelitian .....	35
2. Waktu Penelitian .....	35
C. Populasi Penelitian .....	36
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	36
E. Perkiraan Besar Sampel .....	36
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	37
1. Kriteria Inklusi .....	37
2. Kriteria Eksklusi .....	37
G. Izin Subyek Penelitian .....	38
H. Cara Kerja.....	38
1. Alokasi Subyek .....	38
2. Cara Penelitian .....	38
I. A. Prosedur Pemeriksaan Kadar IL-1 $\alpha$ .....	39
1. Persiapan sampel .....	39
2. Alat dan Bahan.....	39
3. Prinsip Tes .....	41
4. Cara Kerja.....	41

5. Perhitungan Hasil.....	43
6. Nilai Rujukan.....	43
B. Prosedur Pemeriksaan Kadar IgG anti platelet antigen.....	43
1. Persiapan sampel.....	43
2. Alat dan Bahan.....	43
3. Prinsip Tes.....	44
4. Cara Kerja.....	45
5. Perhitungan Hasil.....	46
J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	47
K. Metode Analisis.....	48
L. Skema Alur Penelitian.....	50
BAB V.....	51
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
A. Hasil Penelitian.....	51
B. Pembahasan.....	57
C. Ringkasan hasil penelitian.....	63
BAB VI.....	64
SIMPULAN DAN SARAN.....	64
A. Simpulan.....	64
B. Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN.....	71



**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Interleukin-1 dan reseptornya .....	23
Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian .....	52
Tabel 3. Perbedaan Kadar IL-1 $\alpha$ dan IgG anti platelet antigen pada ITP Primer dan Sekunder.....	53
Tabel 4. Korelasi kadar IL-1 $\alpha$ dengan IgG anti platelet antigen.....	55
Tabel 5. Korelasi kadar IL-1 $\alpha$ dan IgG anti platelet antigen dengan derajat trombositopenia.....	56

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Struktur trombosit matur .....	12
Gambar 2. Patomekanisme trombositopenia autoimun .....	16
Gambar 3. Regulasi sitokin inflamasi pada proses inflamasi .....	19
Gambar 4. Struktur IL-1 $\alpha$ .....	24
Gambar 5. Mekanisme imunologi pada trombositopenia autoimun .....	30
Gambar 6. Diferensiasi megakaryosit .....	32
Gambar 7. Kadar IL-1 $\alpha$ pada ITP Primer dan ITP Sekunder .....	54
Gambar 8. Kadar IgG anti platelet antigen pada ITP .....	55

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. <i>Ethical Clearance</i> .....	71
2. Naskah Penjelasan untuk Responden.....	72
3. <i>Informed Consent</i> .....	74
4. Data Dasar Penelitian.....	75
5. <i>Curriculum Vitae</i> .....	77

**DAFTAR SINGKATAN**

BAF	: <i>B-cell-activating factor</i>
ETAF	: <i>Epidermal cell-derived thymocyte-activating factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent assay</i>
FAF	: <i>Fibroblast-activating factor</i>
gp	: Glikoprotein
HCV	: Hepatitis C Virus
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ITP	: <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IL-1	: Interleukin-1
IL- 1 $\alpha$	: Interleukin 1 alpha ( $\alpha$ )
IL-1 $\beta$	: Interleukin 1 beta ( $\beta$ )
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IL-17	: Interleukin-17
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LAF	: <i>Lymphocyte Activating Factor</i>
LEM	: <i>leukocyte endogenous mediator</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility</i>
MACE	: <i>Modified Antigen Capture ELISA</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>

RNA	:	<i>Ribonucleic acid</i>
RSUD	:	Rumah Sakit Umum Daerah
RSPTN UH	:	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
Th1	:	Limfosit <i>T helper 1</i>
Th2	:	Limfosit <i>T helper 2</i>
TNF- $\alpha$	:	<i>Tumor necrosing factor <math>\alpha</math></i>
TLR	:	<i>Toll-like receptor</i>
TGF $\beta$	:	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Trombositopenia autoimun atau dikenal dengan istilah *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan jumlah trombosit menurun  $<100 \times 10^9/L$  dan meningkatnya risiko perdarahan. Penurunan jumlah trombosit dapat disebabkan oleh proses penghancuran trombosit yang dimediasi oleh adanya autoantibodi pada permukaan trombosit dan adanya gangguan produksi trombosit, hal ini menyingkirkan anggapan bahwa trombositopenia autoimun sebagai penyakit idiopatik (Neunert C, 2017).

Trombositopenia autoimun dapat dijumpai pada semua usia, ras dan jenis kelamin serta dibedakan berdasarkan patomekanismenya menjadi tipe primer dan tipe sekunder (berhubungan dengan penyakit lain). Diagnosis ITP primer adalah diagnosis yang bersifat eksklusi, yaitu setelah penyebab trombositopenia lain disingkirkan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Pada tipe primer, penyakit ini dibedakan menjadi tipe akut dan kronik. Tipe akut umumnya terjadi pada anak usia 2 sampai 6 tahun dengan angka kejadian yang sama antara laki-laki dan perempuan (Rajakharan, 2012). Analisis data *Maryland Health Care Commission* (USA) menunjukkan prevalensi trombositopenia autoimun di Amerika Serikat adalah 9,5 kasus per 100.000 anak usia 1 – 5 tahun, 7,3 kasus per 100.000 anak pada usia



6 – 10 tahun, dan 4,1 kasus per 100.000 anak usia 11 – 14 tahun. Berbeda halnya di Eropa Utara, insidens tahunan mencapai 2,68 kasus per 100.000 orang ( Zufferey, 2017). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, insiden trombositopenia autoimun pada orang dewasa mencapai 66 kasus per 1.000.000 pertahun atau sekitar 3.3/100.000 pasien dewasa/tahun. (Silverman, 2019).

Angka kejadian trombositopenia di Indonesia secara pasti belum dapat diketahui, diperkirakan ada 3-6 kasus per 100.000 setiap tahunnya (Depkes, 2019). Angka kematian akibat perdarahan diperkirakan sebesar 1% pada anak- anak dan 5% pada dewasa. (Farid J et al., 2012). Klasifikasi derajat trombositopenia berdasarkan jumlah trombosit berdasarkan *The National Cancer Institute*, yaitu derajat 1 (75.000-150.000/ $\mu$ L), derajat 2 (50.000-75.000/ $\mu$ L), derajat 3 (25.000-50.000/ $\mu$ L), derajat 4 (<25.000/  $\mu$ L). (Neunert 2017).

Klasifikasi ITP mengalami perubahan menjadi ITP *Newly Diagnosed*, ITP persisten dan ITP kronik. *Newly Diagnosed* ITP menggantikan terminologi ITP akut (jumlah trombosit < 100.000/  $\mu$ L yang berlangsung hingga 3 bulan), ITP persisten (jumlah trombosit < 100.000/  $\mu$ L berlangsung 3-12 bulan), ITP kronik berlangsung >12 bulan. (Neunert, 2011)

Beberapa faktor genetik dan faktor lingkungan seperti obat-obatan dan transfusi, termasuk yang terkait dengan keganasan dan penyakit autoimun lainnya dapat berkontribusi terhadap penurunan produksi dan

pembersihan trombosit yang mengarah ke trombositopenia, sehingga diperlukan anamnesis dan pemeriksaan yang teliti untuk menyingkirkan penyebab pasti trombositopenia (Xu Xr, 2018). Autoantibodi terhadap antigen trombosit mengopsonisasi trombosit yang akan difagosit oleh makrofag melalui *Fc reseptor* (FcR) dan dibersihkan dalam limpa. Selain itu, autoantibodi yang berikatan dengan megakariosit dapat menghambat maturasi dan menyebabkan destruksi megakariosit. Destruksi yang berlebihan menyebabkan trombopoietin tidak mampu menormalisasi jumlah trombosit (Zufferey, 2017).

Destruksi megakariosit pada trombositopenia autoimun belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa penelitian mengemukakan adanya mekanisme inflamasi yang melibatkan sitokin-sitokin inflamasi termasuk  $IL-1\alpha$ . Aktivasi Sel T CD8+ mampu melisiskan trombosit muda yang secara langsung menghambat trombopoiesis di sumsum tulang. Selain itu, dibandingkan dengan orang sehat, sel T CD3+ pada pasien trombositopenia autoimun memiliki tingkat apoptosis yang lebih rendah dan tingkat ekspansi klon yang lebih tinggi, yang menyebabkan sekresi sitokin yang abnormal, termasuk IL-1, IL-2, INF- $\gamma$ , dan IL-10 yang bertanggung jawab terhadap penurunan kadar dan fungsi Treg CD4+ yang lebih rendah yang diamati pada pasien dengan penyakit aktif (Feng et al, 2012).

*Interleukin-1* (IL-1) adalah sitokin yang terlibat dalam stimulasi megakaryopoiesis, regulasi produksi trombosit, dan generasi autoantibodi.

Derivat IL-1 terdiri dari, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-1Ra, dan masing-masing memainkan peran fungsional yang berbeda dalam penyakit autoimun. IL-1 $\beta$ -31 dan IL-1Ra menunjukkan hubungan yang signifikan dengan ITP berat (Yadav, et al, 2017).

Trombosit mengandung banyak sitokin proinflamasi diantaranya *interleukin-1* (IL-1), termasuk *interleukin 1 alpha* ( $\alpha$ ), *beta* ( $\beta$ ) dan receptor *antagonis* (Ra) yang terlibat dalam pengaturan respon inflamasi dan kejadian penyakit sistem imun. Interleukin-1 $\alpha$  memicu inflamasi endotel dengan menginduksi aktivasi sel endotel dan meningkatkan pelepasan sitokin inflamasi lainnya seperti IL-6 dan IL-8 oleh sel-sel otot polos pembuluh darah (Conglei, 2012).

*Interleukin-1 $\alpha$*  secara biologis bersifat aktif, memiliki afinitas yang lebih tinggi dan ditemukan dalam sel hematopoietik dibandingkan dengan IL-1 lainnya. *Interleukin-1 $\alpha$*  dan IL-1 $\beta$  terikat dengan reseptor IL-1 dan berfungsi sebagai sitokin proinflamasi, sedangkan IL-1Ra tidak terlibat dalam proses inflamasi. Penelitian terbaru mengungkapkan jalur antibodi *Fc- independen*, serta keterlibatan *cytotoxic T- lymphocytes* CD8 + (CTL) dalam proses penyakit trombositopenia autoimun dan mendukung keterlibatan peran sitokin inflamasi dalam patogenesis trombositopenia autoimun seperti IL-1, Interferon gamma, dan TNF- $\alpha$  (Yazdanbakhsh, 2013).

Beberapa meta-analisis telah melaporkan terdapatnya hubungan polimorfisme IL1 $\alpha$  dengan berbagai penyakit autoimun termasuk

trombositopenia autoimun, meskipun peningkatan polimorfisme sitokin yang berkorelasi dengan derajat penyakit yang diperoleh dari setiap penelitian berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Srdana et al 2013, menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan kadar sitokin serum IL1 $\alpha$  antara pasien trombositopenia autoimun pada anak dan kontrol sehat, akan tetapi terdapat penurunan bermakna kadar sitokin inflamasi seperti IL-2, IL-3 dan TNF-  $\alpha$  pada anak ITP yang baru didiagnosis (Srdana et al, 2013).

Peningkatan rasio Th1 dan Th2 menstimulasi pelepasan sitokin inflamasi yang memicu sel B untuk membentuk antibodi/immunoglobulin (Ig) terutama IgG. Antibodi yang terbentuk, ikut mengikat membran glikoprotein (GP) seperti GPIIb/IIIa dan GPIb/IX yang terdapat pada permukaan trombosit termasuk megakariosit pada sumsum tulang. Fenomena ini memicu sitokin IL1 $\alpha$  yang terdapat pada trombosit sehingga memicu pembentukan antibodi yang sifatnya berulang dan dapat berlangsung kronik (Pehlivan, 2011).

Penelitian yang menghubungkan kadar sitokin inflamasi khususnya IL1 $\alpha$  dan IgG pada pasien trombositopenia autoimun masih memberikan kesimpulan yang berbeda, hal ini mendorong peneliti untuk meneliti hubungan kadar IL1 $\alpha$  dan IgG pada pasien trombositopenia autoimun. Penelitian ini juga merupakan bagian dari pohon penelitian yang meneliti beberapa sitokin yang berkaitan dengan trombositopenia autoimun, yaitu antara lain Interleukin TNF $\alpha$ , (IL) 17, IL-1 dan IL-10 dan hubungan

dengan kadar IgG anti platelet antigen.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun dan hubungannya dengan derajat trombositopenia

### **2. Tujuan Khusus**

1. Diketuainya kadar IL-1 $\alpha$  pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder.
2. Diketuainya kadar IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder
3. Diketuainya perbedaan kadar IL-1 $\alpha$  pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder
5. Diketuainya perbedaan kadar IgG Anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder
6. Diketuainya korelasi antara kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun primer dan sekunder

#### **D. Hipotesis**

1. Kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen lebih tinggi pada ITP primer dibandingkan dengan ITP sekunder.
2. Terdapat korelasi IL-1 $\alpha$  dan IgG Anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun.
3. Semakin meningkat kadar IL-1 $\alpha$  pada pasien ITP maka akan semakin berat derajat trombositopenia.

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar IL-1 $\alpha$  dan IgG anti platelet antigen pada pasien trombositopenia autoimun.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dalam hal intervensi penatalaksanaan ITP.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Trombosit

##### 1. Definisi

Trombosit merupakan fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang. Trombosit matang berukuran 2-4  $\mu\text{m}$ , berbentuk cakram bikonveks dengan volume 5-8 fl dan akan mengalami sekuestrasi di limpa setelah keluar dari sumsum tulang (Kosasih, 2008).

Trombosit merupakan bagian dari komponen darah berupa kepingan atau fragmen sel yang bersirkulasi dalam aliran darah dan terlibat dalam mekanisme hemostasis yang menyebabkan terjadinya pembekuan darah (trombus). Selubung eksternal trombosit lebih tebal dan padat dari sel dan banyak mengandung glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor. Glikoprotein (GP) penting untuk reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Glikoprotein I dan V adalah reseptor untuk trombin, glikoprotein Ib merupakan reseptor untuk faktor *Von Willebrand* untuk perlekatan pada subendotel vaskuler, sedangkan glikoprotein IIb dan IIIa adalah reseptor untuk fibrinogen yang penting untuk agregasi trombosit (Sutaryo dkk,2004,Rand dkk.,2005).

## 2. Fungsi

Trombosit berfungsi membentuk sumbatan dalam proses hemostasis, menghasilkan zat kimia tertentu yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, mempertahankan integritas pembuluh darah, pembekuan darah dan retraksi bekuan (Sadikin, 2013).

Hemostasis yang normal membutuhkan sejumlah trombosit yang berfungsi baik dalam sirkulasi. Risiko terjadinya perdarahan akan semakin meningkat bila jumlah trombosit menurun. Trombosit berperan pada hemostasis primer dalam pembentukan trombin maupun hemostasis sekunder dalam proses pembekuan darah dan memperkuat sumbatan bekuan. Fungsi trombosit adalah :

### a. Adhesi

Trombosit menutup lubang endotel dengan jalan membentuk gumpalan pada endotel sehingga mempertahankan kontinuitas dinding pembuluh darah.

### b. *Release reaction*

Membuat adhesi dan agregasi trombosit dan trombostenin untuk memperkuat gumpalan trombosit di samping fibrin pada pembuluh darah yang rusak.

### c. Agregasi

Trombosit mengeluarkan serotonin untuk kontraksi pembuluh darah dan ADP untuk mempercepat pembentukan gumpalan trombosit.

**d. Prokoagulasi**

Trombosit berperan dalam faktor pembekuan yaitu faktor trombosit III yang berperan dalam perubahan protrombin menjadi trombin (aktivator protrombin)

**e. Tissue repair**

Platelet derived microparticles (PMP) terbukti membantu angiogenesis dengan meningkatkan survival, migrasi, dan pembentukan sel endothelial. PMP juga merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah melalui mekanisme independent platelet derived growth factor (Sutaryo dkk.,2004, Rand dkk.,2005).

**3. Produksi**

Trombosit diproduksi dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit. Megakariosit mengalami pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik tanpa pembelahan nukleus atau sitoplasma sehingga volume sitoplasma bertambah menjadi dua kali lipat setiap kali jumlah lobus nukleus bertambah (Hoffbrand, 2016).

Megakariosit memiliki ukuran yang sangat besar (50 kali ukuran eritrosit) sehingga tidak dapat melewati sinusoid sumsum

tulangsehingga dibentuk *platelet processes* kecil agar dapat melewati sinusoid sumsum tulang dan memasuki pembuluh darah membentuk trombosit (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

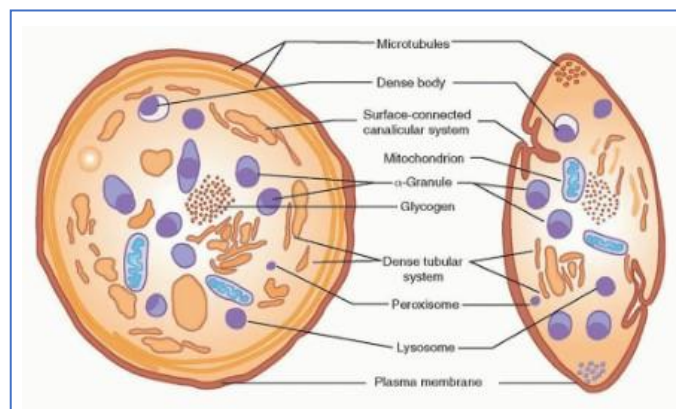
Terdapat 3 mekanisme regulasi trombopoietin dalam mengatur produksi trombosit. Pertama, pada kondisi jumlah trombosit yang tinggi, trombosit yang memiliki afinitas tinggi terhadap trombopoietin akan mengikat trombopoietin sehingga menurunkan jumlah trombopoietin dalam darah yang akan menurunkan produksi trombosit di sumsum tulang (*autoregulatory loop*). Kedua, pada kondisi trombositopenia berat, sel hati akan meningkatkan memproduksi trombopoietin sehingga merangsang peningkatan produksi dari trombosit dalam sumsum tulang. Ketiga, pada kondisi inflamasi, jumlah IL-6 mengalami peningkatan yang memicu peningkatan transkripsi trombopoietin di hati dan pada akhirnya merangsang peningkatan produksi trombosit (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

#### **4. Struktur**

Trombosit adalah keping darah atau lempeng darah yang tidak berinti atau *anuclear* dengan ukuran diameter 2-3  $\mu\text{m}$  (20% dari diameter eritrosit) dan volume 7-8fl. Trombosit memiliki permukaan yang tidak teratur, bercak biru muda dan mengandung

sejumlah butiran *azurophilic* kecil yang biasanya terkonsentrasi di tengah. Trombosit diproduksi dari sel sumsum tulang yang disebut megakariosit. Megakariosit menjalani proses fragmentasi yang menghasilkan lebih dari 1.000 trombosit per megakariosit (Neunert C, 2011).

Struktur trombosit matur terdiri atas komponen membran, mitokondria, mikrotubulus, glikogen, granula, *dense bodies*, lisosom, mikroperoksisome (Gambar 1). Selain ukuran yang lebih besar, perbedaan trombosit muda dengan trombosit matang yaitu trombosit muda memiliki granula yang lebih padat, masih memiliki *Ribonucleic Acid* (RNA), dan memiliki reaktivitas yang lebih tinggi (Smyth SS et al., 2014).



Gambar 1. Struktur trombosit matur (Smyth SS et al., 2016)

Jumlah normal trombosit sebanyak 150.000-400.000 /  $\mu\text{L}$  darah. Trombosit dapat bertahan selama 10 hari dalam darah. Sebanyak 1/3 dari seluruh trombosit disimpan dalam limfa dan 2/3 beredar dalam darah. Peningkatan kebutuhan 10 kali dari normal

akan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi trombosit yang diregulasi oleh trombopoietin (Hitchcock IS & Kaushansky K, 2014; Larkin CM et al., 2016).

## **B. Trombositopenia Autoimun**

### **1. Trombositopenia Autoimun Primer**

#### **a. Definisi**

Trombositopenia autoimun primer adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan jumlah trombosit kurang dari 100.000/ $\mu$ L yang tidak disebabkan oleh penyakit lain. Jumlah trombosit rendah dapat disebabkan oleh proses penghancuran trombosit dengan gangguan produksi trombosit (Neunert, 2013). Trombositopenia autoimun, dahulu disebut *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP), yang kemudian berubah menjadi *immune thrombocytopenic purpura*. Banyak pasien tidak memiliki gejala purpura dan perdarahan, sehingga disepakati bahwa istilah purpura tidak digunakan lagi. Sekarang telah disepakati bahwa ITP merupakan singkatan *immune thrombocytopenia* (Swinkles, 2018).

Penyakit trombositopenia autoimun pertama kali ditemukan oleh Paul Goettlieb Werlhof pada tahun 1735. Pada tahun 1916-1950, Paul Kamelson berhasil melakukan terapi pada pasien ITP dengan tindakan splenektomi dan pada tahun 1951 ITP dianggap sebagai penyakit autoimun (Lotta J et al, 2000).

## **b. Epidemiologi**

Penyakit trombositopenia autoimun primer dapat menyerang siapa saja tanpa memandang jenis kelamin, ras, dan usia. Diperkirakan sekitar 4,5% dari populasi Kaukasia menderita penyakit autoimun. Trombositopenia autoimun ditemukan pada kedua jenis kelamin dan terjadi pada populasi anak-anak dan dewasa, dengan tingkat insiden tahunan antara 16 dan 27 kasus baru per juta. Insidensinya lebih tinggi pada wanita berusia 30-59 tahun dan insidennya sama pada laki-laki dan perempuan pada usia lebih dari 60 tahun. Prevalensi berkisar 4,5- 10,5 per 100.000 pada orang dewasa dan 4,6 per 100.000 pada anak-anak (Perera M, 2017).

Insiden ITP primer di Indonesia pada anak mencakup 4 – 5,3 per 100.000 dalam setahun. Sekitar 7 – 28% anak-anak dengan trombositopenia autoimun akut berkembang menjadi kronik (Sari, 2018). Diperkirakan trombositopenia autoimun merupakan salah satu penyebab kelainan perdarahan yang banyak ditemukan oleh dokter anak, dengan insiden penyakit simtomatik berkisar 3-8 per 100.000 anak per tahun. Bagian Anak RSUD Dr. Soetomo melaporkan bahwa terdapat 22 kasus baru pada tahun 2000. Umumnya ditemukan pada anak berusia antara 2 sampai 10 tahun, tidak terdapat perbedaan insiden antara laki-laki dan perempuan. Kelainan ini juga bisa terjadi pada bayi yang dilahirkan oleh ibu yang juga menderita

trombositopenia autoimun (Setyoboedi, 2004).

### **c. Etiologi**

Trombositopenia autoimun primer umumnya disebabkan oleh adanya IgG yang menyerang trombosit. Immunoglobulin G sendiri berikatan dengan glikoprotein GPIIb/IIIa di permukaan trombosit dan GPIb-IX-V yang banyak terdapat pada permukaan megakariosit. Trombosit yang berikatan dengan IgG dapat dikenali oleh sel fagosit yang membawa reseptor Fc $\gamma$ , sehingga terjadi proses fagositosis dan destruksi trombosit yang dimediasi oleh antibodi terutama terjadi di limpa (Neunert, 2017).

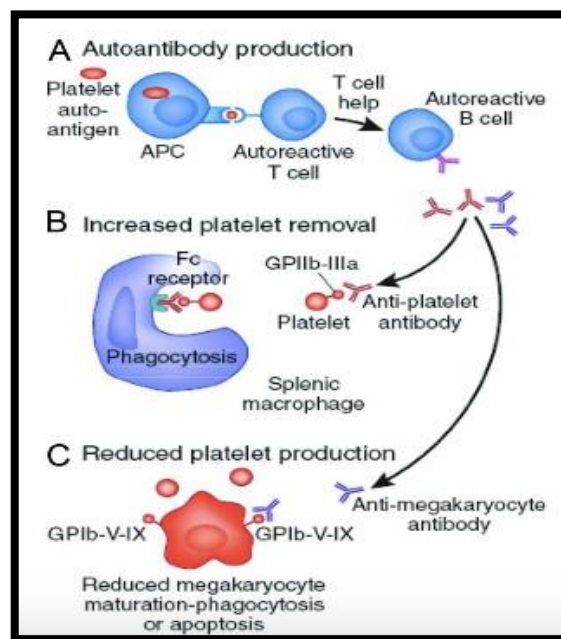
Autoantibodi yang berikatan dengan megakariosit dapat menghambat maturasi dan menyebabkan destruksi megakariosit. Destruksi yang berlebihan menyebabkan trombopoietin tidak mampu menormalisasi jumlah trombosit. Antigen virus yang mirip antigen trombosit, disebut juga *molecular mimicry*, yang kemudian meningkatkan autoantibodi *antiplatelet* sehingga antibodi yang terbentuk ikut menyerang trombosit (Zufferey, 2016).

### **d. Patofisiologi**

Mekanisme terjadinya trombositopenia autoimun ternyata lebih kompleks dari yang semula diduga. Kerusakan trombosit pada trombositopenia autoimun melibatkan autoantibodi



terhadap glikoprotein yang terdapat pada membran trombosit. Terjadi penghancuran terhadap trombosit yang diselubungi antibodi (*antibody-coated platelet*) oleh makrofag yang terdapat pada limpa dan organ retikuloendotelial lainnya. Jumlah megakariosit dalam sumsum tulang dapat normal atau meningkat, Sedangkan kadar trombopoietin dalam plasma yang merupakan progenitor proliferasi dan maturasi dari trombosit mengalami penurunan yang signifikan terutama pada trombositopenia yang kronis (Gambar 2) (Zufferey, 2016).



Gambar 2. Patomekanisme trombositopenia autoimun (Zufferey, 2016)

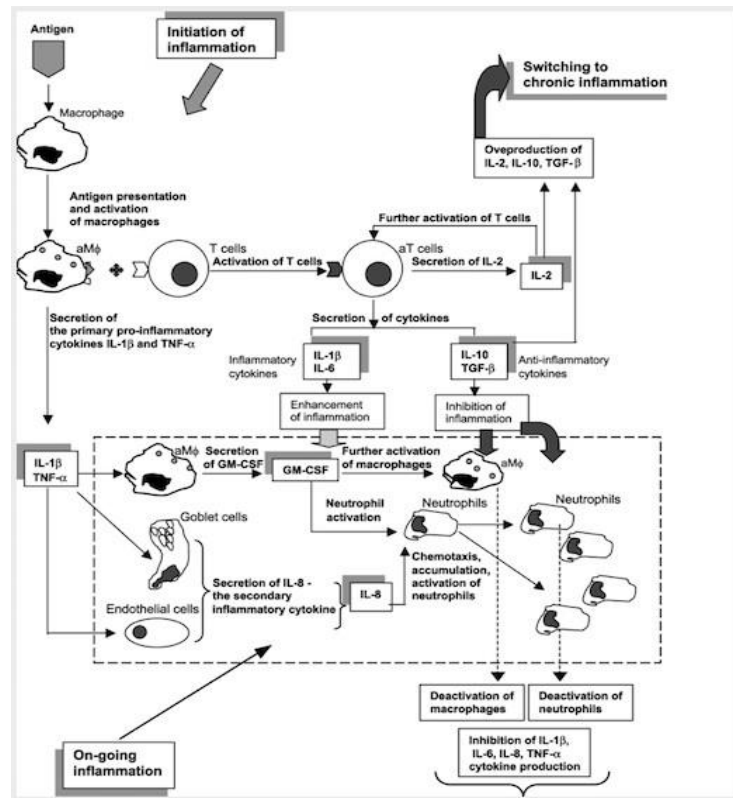
Adanya perbedaan secara klinis maupun epidemiologis antara trombositopenia autoimun akut dan kronis, menimbulkan dugaan adanya perbedaan mekanisme patofisiologi terjadinya

trombositopenia di antara keduanya. Pada trombositopenia autoimun akut, telah dipercaya bahwa penghancuran trombosit meningkat karena adanya antibodi yang dibentuk saat terjadi respon imun terhadap infeksi bakteri/virus atau pada pemberian imunisasi, yang bereaksi silang dengan antigen dari trombosit. Mediator-mediator lain yang meningkat selama terjadinya respon imun terhadap infeksi, dapat berperan dalam terjadinya penekanan terhadap produksi trombosit. Pada trombositopenia kronis, gangguan dalam regulasi sistem imun yang sudah terjadi sebelumnya menyebabkan pembentukan antibodi spesifik terhadap trombosit (Bussel, 2016).

Mekanisme dasar terjadinya trombositopenia autoimun diawali dengan ikatan antigen antibodi pada permukaan trombosit yang akan memicu proses inflamasi. Respon inflamasi akan mengaktifasi makrofag kemudian berinteraksi dengan sel T dan akan menginduksi aktivasi sel T. Aktivasi makrofag akan memproduksi sitokin primer pro- inflamasi yaitu IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , yang akan meningkatkan regulasi sekresi IL-8 oleh sel goblet dan sel endotelial dan sekresi GM-CSF oleh aktivasi dari makrofag. Interleukin-8 dan GM-CSF akan mempromosikan aktivasi dari neutrofil dan makrofag, yang merupakan sel efektor utama pada inflamasi akut dan menginduksi dengan kemotaksis dan akumulasi netrofil,

sedangkan GM-CSF akan meningkatkan fagositosis neutrofil dan aktifitas inflamasi dari makrofag (Perera, 2016).

Secara berkelanjutan aktivasi sel T akan memproduksi beberapa sitokin termasuk diantaranya IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, IL-10, dan TGF- $\beta$ . Interleukin 2 akan menguatkan aktivasi lebih lanjut dan akan mendiferensiasi sel T. *Interleukin 1 $\beta$*  dan IL-6 akan bersama sama dalam meningkatkan dan menguatkan efek inflamasi. *Interleukin 10* dan TGF- $\beta$  akan mengontrol proses inflamasi, dan ketika antigen secara komplit dimusnahkan oleh aktivitas netrofil dan makrofag selanjutnya diproduksi sitokin inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ , yang akan menyebabkan proses resolusi dari inflamasi. Produksi yang berlebihan dari IL-2 akan menyebabkan sel-sel kronik termediasi dan proses inflamasi secara humoral akan terjadi. Proliferasi dari aktivasi sel T akan meningkatkan produksi sitokin-sitokin IL-4, IL-5 dan GM-CSF, terjadi pembentukan dan sekresi IgM pada sel B, yang mana hal ini akan menginduksi peralihan proses inflamasi pada organ yang terlibat menjadi stadium kronis (gambar 3) (Smirnova, dkk, 2004).



Gambar 3. Regulasi sitokin inflamasi pada proses inflamasi (Smirnova, 2004)

*Interleukin-1* merupakan salah satu sitokin inflamasi yang berperan dalam proses autoimun. *Interleukin 1α* berperan sebagai makrofag yang akan menghancurkan trombosit yang diselubungi oleh antigen. Respon tubuh terhadap inflamasi, IL-1α diproses oleh  $Ca^{2+}$  protease atau protease lain, seperti *cytotoxic T- lymphocytes (CTL) / natural killer (NK)*, sel mast, atau neutrofil ke C-terminal 159 AA sebagai IL-1α matang yang kemudian akan menginduksi kerusakan sel dan nekrotik jaringan diikuti aktivasi IL-1β serta kemokin lainnya sebagai peradangan pasca-nekrotik (Kaneko, 2019).

### e. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan melalui beberapa pemeriksaan dasar seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah tepi, dan pemeriksaan sumsum tulang. Anamnesis untuk riwayat keluarga, riwayat perdarahan, riwayat penyakit sebelumnya, serta penggunaan obat-obatan. Pemeriksaan fisik lengkap terutama pada bagian-bagian tubuh yang sering mengalami perdarahan seperti mukokutan dan persendian. Sebagian besar pasien trombositopenia autoimun tidak ditemukan adanya kelainan pada pemeriksaan fisik. Adanya limfadenopati atau splenomegali merupakan salah satu bukti untuk menyingkirkan diagnosis trombositopenia autoimun yang mungkin disebabkan oleh keganasan seperti gangguan limfoproliferatif. Pada pasien dewasa perlu dilakukan pemeriksaan *Hepatitis C Virus* (HCV) dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) untuk menyingkirkan kemungkinan trombositopenia autoimun sekunder (Neunert, 2011).

Pemeriksaan laboratorium darah rutin menunjukkan penurunan jumlah trombosit kurang dari 100.000/ $\mu$ L tanpa gangguan morfologi serta jumlah eritrosit dan leukosit. Hasil pemeriksaan apusan darah tepi (ADT) menunjukkan morfologi normal dan adanya megakariosit pada analisa aspirasi sumsum tulang (Stasi R, 2012).

## 2. Trombositopenia Autoimun Sekunder

Trombositopenia autoimun sekunder dapat disebabkan oleh penyebab penyakit lain, seperti infeksi, penyakit autoimun lain, neoplasma dan obat-obatan. Infeksi merupakan etiologi ITP sekunder paling sering. Infeksi yang dapat menyebabkan terjadinya ITP antara lain virus hepatitis C, *Helicobacter pylori*, tuberkulosis, HIV, infeksi virus lain, dan pasca imunisasi. Penyakit autoimun lainnya, seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE), sindrom antifosfolipid, *rheumatoid arthritis*, dan *Evans syndrome*, juga dapat menyebabkan ITP sekunder. Penyakit neoplasma, keganasan hematologi dan konsumsi obat-obatan tertentu, seperti kemoterapi, kuinolon, kloramfenikol, karbamazepin, asam valproat, heparin, digoksin, dan aspirin (Cines DB, 2009).

Adanya infeksi, penyakit autoimun, obat-obatan dan penyakit lain dianggap sebagai antigen mimikri oleh tubuh yang memicu respon inflamasi dan pembentukan antibodi. Antibodi yang terbentuk ikut menyerang antigen yang melekat pada trombosit sehingga terjadi penghancuran trombosit oleh makrofag yang memicu respon inflamasi dan imunitas. Destruksi trombosit yang berlebihan menyebabkan jumlah trombosit menurun yang tidak dapat direspon oleh produksi trombopoietin. Antibodi yang terbentuk tidak hanya menyerang antigen mimikri dan HPA tetapi juga ikut menyerang megakariosit di sumsum tulang sehingga

produksi trombosit menjadi sangat rendah (Chaudhary et al, 2016).

### C. Interleukin 1 alpha (IL-1 $\alpha$ )

#### 1. Definisi

*Interleukin 1 $\alpha$*  juga dikenal sebagai hematopoietin 1, merupakan sitokin dari keluarga interleukin 1 bertanggung jawab pada proses inflamasi serta memicu terjadinya demam dan sepsis. *Interleukin-1 $\alpha$*  diproduksi terutama oleh makrofag teraktivasi, serta neutrofil, sel epitel, dan sel endotel hemtopoietik termasuk trombosit. Ia memiliki aktivitas metabolik, fisiologis, hematopoietik, dan memainkan salah satu peran sentral dalam pengaturan respons imun (Dinarello,2001).

*Interleukin 1* pertama kali ditemukan oleh Gery pada tahun 1972. *Interleukin 1* dinamakan *limfosit activating faktor* (LAF) mengandung dua protein berbeda, yang sekarang disebut interleukin-1 *alpha* dan *interleukin-1 beta*. *Interleukin-1 $\alpha$*  juga dikenal sebagai *fibroblast-activating factor* (FAF), *B-cell-activating factor* (BAF), *leukocyte endogenous mediator* (LEM) atau *epidermal cell-derived thymocyte-activating factor* (ETAF) yang diturunkan sel epidermal (Brunker, 1996). Saat ini, teknologi algoritma urutan manusia mengklasifikasikan keluarga IL-1 menjadi 11 anggota berdasarkan efek biologis yang dimiliki (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi *Interleukin-1* dan reseptornya (Cohen et al, 2010)

Nama IL	Reseptor	Fungsi	Letak
IL-1 $\alpha$	IL-1R1	Proinflamasi	2q14
IL-1 $\beta$	IL-1R1	Proinflamasi	2q14
IL-1Ra	IL-1R1	Antagonis IL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	2q14.2
IL-18	IL-18R $\alpha$	Proinflamasi	11q22.2-q22.3
IL-36Ra	IL-RrP2	Antagonis IL-36 $\alpha$ .IL-36 $\beta\gamma$	2q14
IL-36 $\alpha$	IL-RrP2	Proinflamasi	2q12-q14
IL-37	Belum diketahui	Anti inflamasi	2q12-q14
IL-36 $\beta$	IL-RrP2	Proinflamasi	2q14
IL-36 $\gamma$	IL-RrP2	Proinflamasi	2q12-q21
IL-38	IL-RrP2	Anti inflamasi	2q13
IL-33	ST2	Th2 respon inflamasi	9p24.1

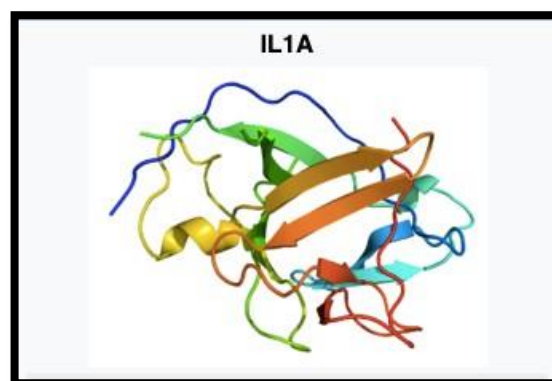
## 2. Sintesis dan struktur

*Interleukin-1 $\alpha$*  adalah anggota keluarga sitokin dalam arti bahwa struktur prekursor awalnya yang disintesis tidak mengandung fragmen peptida sinyal seperti halnya IL-1 $\beta$  dan IL-18. Setelah diproses melalui proses protease spesifik dengan menghilangkan asam amino N-terminal, selanjutnya akan mengalami pembelahan prekursor IL-1 $\alpha$  menjadi molekul matang dari bentuk prekursor 31kDa menjadi 18kDa sebagai prekursor aktif secara biologis. Prekursor 31 kDa IL-1 $\alpha$  disintesis



sebagai struktur sitoskeletal (mikrotubulus) yang tidak seperti protein sitokin lain yang disekresikan setelah adanya aktivasi sel limfosit T (Watanabe, 1994).

Struktur IL-1 $\alpha$  terdiri dari untaian rantai beta yang memiliki dua struktur yang akan berikatan dengan reseptor IL-1 (Gambar 4). Molekul yang mengatur aktivitas IL-1 $\alpha$  adalah IL-1Ra, yang biasanya diproduksi lebih banyak hingga 100 kali lipat sebagai anti inflamasi. Selain itu, bentuk terlarut dari IL-1Ra tipe I memiliki afinitas tinggi untuk IL-1 $\alpha$  dan IL-10 juga menghambat sintesis IL-1 $\alpha$  (Moore, 2011).



Gambar 4. Struktur IL-1 $\alpha$  (Moore, 2011)

Ada beberapa interaksi IL-1 $\alpha$  dengan sitokin lain, namun yang paling konsisten dan paling relevan secara klinis adalah sinergisme dengan TNF  $\alpha$ . *Interleukin-1 $\alpha$*  dan TNF  $\alpha$  keduanya merupakan sitokin fase akut yang berperan meningkatkan demam dan peradangan. Namun sinergisme ini masih kurang dibuktikan dalam penelitian. Beberapa efek aktivitas biologis dari

IL-1 $\alpha$  antara lain, menyebabkan proliferasi fibroblas, menginduksi sekresi IL-6, menginduksi sintesis *cyclooxygenase* dan pelepasan prostaglandin (PGE<sub>2</sub>), menyebabkan fosforilasi protein heat shock, menginduksi pelepasan TNF $\alpha$  oleh sel-sel endotel dan merangsang hepatosit untuk sekresi protein fase akut serta menginduksi proliferasi sel CD4 +, IL-2 dan sitokin inflamasi lainnya (Dinarello, 2001).

### 3. *Interleukin 1 $\alpha$* pada Inflamasi

Interleukin-1 $\alpha$  merupakan sitokin pleiotropik yang meliputi respon imun, proses inflamasi, dan hematopoiesis. Sitokin ini diproduksi oleh beberapa sel tetapi hanya disekresi oleh monosit dan makrofag. Sitokin IL-1 $\alpha$  diproduksi sebagai proprotein proteolitik dan mediator respon inflamasi (Alves and Ribeiro, 2004). Interleukin-1 $\alpha$  dapat beraksi pada makrofag atau monosit dengan menginduksi sintesis IL-1 itu sendiri, serupa dengan produksi TNF dan IL-6. *Interleukin-1 $\alpha$*  menginduksi produksi IL-2, reseptor IL-2, *granulocyte- macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-4 dari aktivasi sel T, stimulasi proliferasi dan maturasi sel B, dan meningkatkan sintesis imunoglobulin (Dinarello, 2001)

#### **D. Immunoglobulin G Anti Platelet Antigen**

*Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan trombositopenia akibat adanya autoantibodi platelet spesifik untuk glikoprotein membran platelet, seperti GPIIb / IIIa, GPIb / IX dan GPIa / IIa. Autoantibodi ini menyebabkan pembersihan yang dipercepat dari platelet yang mengalami opsonisasi oleh fagosit dan penghambatan produksi platelet. Pada GP trombosit terapat antigen yang berperan pada mekanisme imunogenik yang di kenal dengan nama *Human Platelet Antigen* (HPA).(Kunichi TJ.,2007)

Trombositopenia pada pasien dengan trombositopenia autoimun disebabkan oleh destruksi trombosit yang dilapisi immunoglobulin. Ligan terpenting pada permukaan trombosit yang dikenali oleh makrofag jaringan adalah IgG anti platelet antigen dalam bentuk kompleks imun. Peningkatan jumlah ikatan IgG dan trombosit telah terdeteksi pada beberapa pasien dengan trombositopenia diyakini dimediasi oleh antibodi antitrombosit (Douglas B et al, 2008).

Salah satu faktor yang mungkin mempercepat destruksi trombosit adalah kompleks antigen dan antibodi serta aktivasi komplemen. Beberapa peneliti telah menemukan peningkatan jumlah komplemen pada beberapa pasien dengan trombositopenia autoimun. Peningkatan komplemen ini umumnya dikaitkan dengan

adanya peningkatan jumlah IgG anti platelet antigen (Douglas B et al, 2008).

Etiologi trombositopenia autoimun yaitu destruksi trombosit akibat autoantibodi antiplatelet. Sebesar 75% dari pasien, autoantibodi diarahkan untuk melawan kompleks glikoprotein (GP) platelet IIb / IIIa (aIIbb3) atau Ib / IX / V dan 25% pasien lainnya, diperkirakan melibatkan platelet epitop akibat patomekanisme lain (McMillan, 2000).

Pemahaman mengenai mekanisme molekuler dan seluler yang mendasari aktivitas IgG sangat penting karena hal ini memungkinkan peningkatan antibodi terapeutik dan mencegah aktivitas proinflamasi autoantibodi yang pada akhirnya memungkinkan pengembangan jalan terapi baru untuk mengobati penyakit trombositopenia autoimun. Salah satu temuan utama selama 20 tahun terakhir adalah bahwa fragmen IgG Fc. Salah satu fungsi utama dari fragmen Fc antibodi adalah untuk mengaktifkan respon imunitas humoral (melalui sistem komplemen) dan respon imun seluler (melalui keluarga reseptor Fc yang diekspresikan pada sel efektor imun bawaan) dari sistem imun bawaan (Nishioka,2005).

Sejumlah terapi dikembangkan dengan tujuan untuk mengembalikan jumlah trombosit yang tahan lama memungkinkan hemostasis yang cukup. Secara historis, yang terbaik untuk mencapai tujuan ini adalah splenektomi, akan tetapi pertimbangan

potensi komplikasi pembedahan sering dianggap kurang invasive dan tindakan ini tidak selalu berhasil memberikan remisi jangka panjang. Saat ini dikembangkan strategi pengobatan pemberian Ig intravena dan anti- D (Zimmer J, 2004).

#### **E. Hubungan Kadar IL- 1 $\alpha$ dan IgG antiplatelet antigen pada Trombositopenia Autoimun**

Trombositopenia autoimun disebabkan oleh adanya antibodi anti platelet antigen penderita itu sendiri, terutama IgG terhadap Integrin HPA-  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (dulunya disebut GPIIIa atau GPIIb) atau GP- Ib/IX GP yang ditemukan pada 50-70% penderita. Trombosit yang diselubungi oleh antibodi kemudian difagosit oleh makrofag dalam RES terutama lien, akibatnya akan terjadi destruksi trombosit yang menyebabkan trombositopenia (Silverman, 2013).

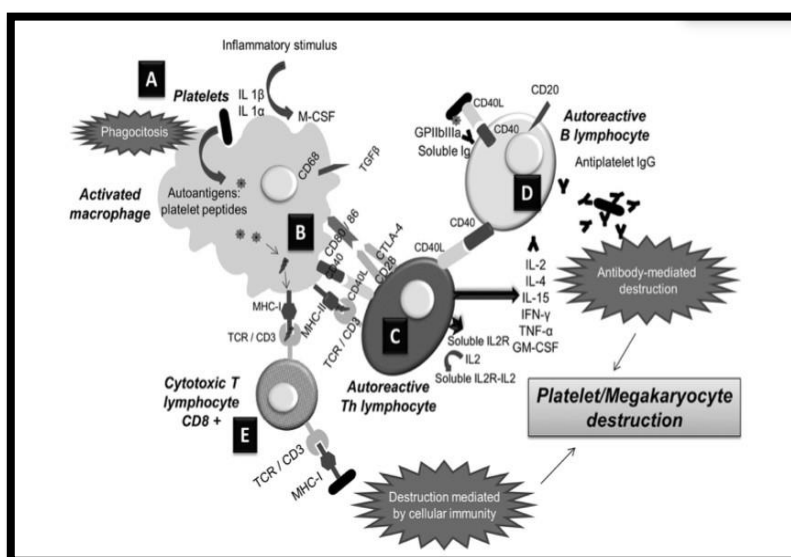
*Interleukin-1 $\alpha$*  dan IL-1 $\beta$  diekspresikan dalam berbagai jaringan dan berbagai sel, terutama dalam makrofag dalam organ limfoid termasuk timus, limpa, kelenjar getah bening, patch Peyer, dan sumsum tulang. Pada organ non-limfoid, IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  diekspresikan dalam makrofag jaringan di paru-paru, saluran pencernaan, dan hati. Pelepasan IL1  $\alpha$  dari berbagai organ limfoid menyebabkan aktivasi dari sel limfosit T setelah APC dipresentasikan melalui MHC kelas II. Keadaan ini menyebabkan sel Th1 teraktivasi dan melepaskan sitokin inflamasi yang lain seperti IL2, IL6, IL12, IFN $\gamma$ , TNF  $\alpha$  dan diikuti pelepasan sitokin

inflamasi dari Th2 (Perera, 2016).

*Interleukin 1* berperan sebagai regulator utama dalam proses inflamasi yang mengendalikan berbagai proses *innate immunity*. *Interleukin-1* memiliki berbagai fungsi biologis, sebagai pirogen leukosit, mediator demam dan mediator endogen leukosit, dan penginduksi beberapa komponen respon fase akut dan *lymphocyte activating factor* (LAF). *lymphocyte activating factor* kemudian terbukti menjadi mediator imun yang diturunkan makrofag yang bekerja pada limfosit T dan B dan IL-1 mampu menginduksi *tumor-associated macrophages* (TAM) dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), yang memicu perkembangan beberapa tumor (Kaneko, 2019).

Adanya stimulus inflamasi atau situasi yang menimbulkan respon inflamasi seperti infeksi, obat-obatan dan keganasan mengubah glikoprotein trombosit menjadi autoantigen yang memicu respons imun. sel penyaji antigen yang terbentuk akibat makrofag teraktivasi memproses autoantigen trombosit dan mempresentasikannya pada molekul MHC kelas I dan II. Sel-sel Th teraktivasi dengan TCR spesifik untuk antigen trombosit dan mensekresi sitokin inflamasi yang bertindak sebagai sinyal co-stimulator limfosit B. Sel B autoreaktif yang teraktivasi akan mengenali GP trombosit dan memulai produksi autoantibodi IgG yang menghancurkan trombosit dan megakariosit melalui respons

humoral. Makrofag yang diaktifkan akan mempresentasikan autoantigen trombosit ke sel T sitotoksik dan mengaktifkannya serta menginduksi kerusakan trombosit yang dimediasi oleh respons seluler (Gambar 5) (Perera, 2014).



Gambar 5. Mekanisme imunologi pada trombositopenia autoimun (Perera, 2014)

Megakariopoiesis sebagian besar terjadi di sumsum tulang, yang merupakan lingkungan mikro dalam mengatur maturasi sel-sel hematopoiesis dan pelepasan *pro-platelet*. Megakariopoiesis sangat berpengaruh dalam patomekanisme trombositopenia autoimun terutama dalam proses perkembangan dan pelepasan trombosit. Sekitar dua pertiga pasien trombositopenia autoimun memiliki autoantibodi plasma yang mampu secara signifikan menghambat maturasi megakariopoiesis dari sel progenitor hematopoietik CD34+ yang diterapi dengan *trombopoietin* (TPO)

dan menginduksi apoptosis secara in vitro.

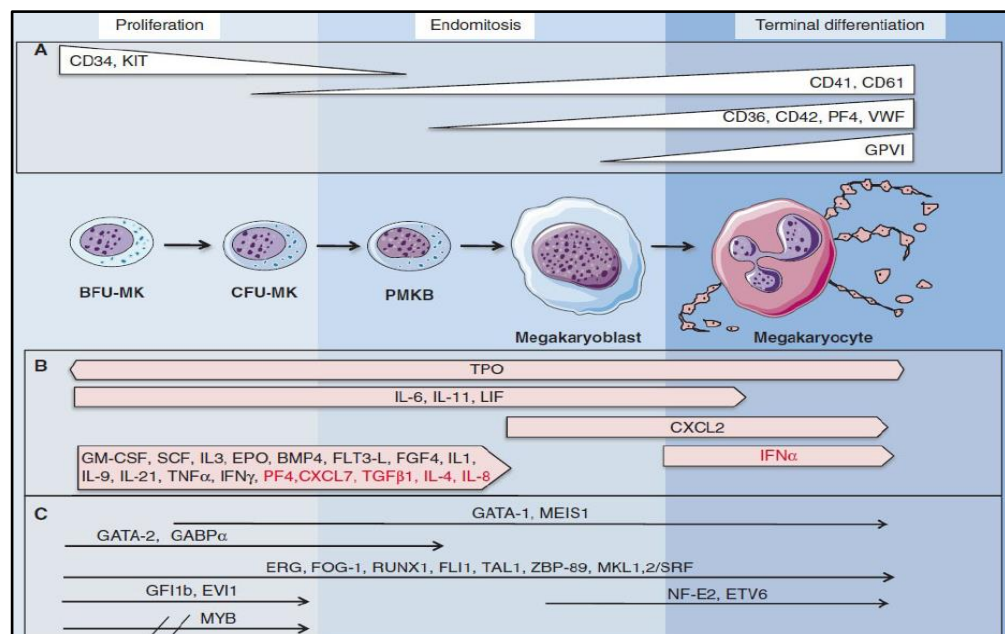
Antibodi yang berbeda memiliki afinitas yang berbeda untuk proses megakariopoiesis melalui perubahan morfologis dan kinetik yang berbeda dalam sel-sel ini. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa megakariopoiesis secara langsung mengalami destruksi oleh neutrofil dan makrofag meskipun kadar TPO plasma normal atau sedikit meningkat disertai dengan peningkatan kadar sitokin seperti IL-6 dan IL-11 (Khodadi, 2016).

Penyebab penurunan kadar TPO ini masih belum jelas, tetapi TPO dapat terdegradasi seiring dengan meningkatnya kerusakan platelet yang mengandung antibody. Megakariosit akan dikenal oleh autoantibodi anti-platelet yang mengikat GPIb dan GPIIb/IIIa, dan ini menginduksi perubahan morfologis dan fisiologis trombosit muda. Perubahan ini termasuk pengurangan granula dengan vakuolisasi sitoplasma dan smoothing membran plasma. Selain itu, Megakariosit yang belum matang akan mengalami kerusakan dan mengalami apoptosis berkontribusi terhadap patofisiologi penyakit. Peranan imunomodulator dan proliferasi sel T CD8 akan mempengaruhi produksi sumsum tulang secara langsung dan meningkatkan perkembangan penyakit akibat degradasi trombosit dan trombopoiesis yang tidak efisien (Zufferey A, 2017).

Megakariosit mengalami proliferasi, endomitosis dan



diferensiasi. *Growth Factors* yang berperan pada fase proliferasi hingga fase endomitosis yaitu GM-CSF, *stem cell factor* (SCF), IL-3, *erythropoietin* (EPO), *bone morphogenetic protein-4* (BMP4), *Fms like tyrosine kinase 3 Ligand* (FLT3-L), *fibroblast growth factor-4*; (FGF4), IL1, IL-9, IL-21, *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF $\alpha$ ), *Interferon gamma* (IFN $\gamma$ ), *Platelet Factor 4* (PF4), (C-X-C motif) *chemokine Ligand 7* (CXCL7), *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGFB1), IL-4 dan IL8; dan *Transcription Factors*. (Gambar 6). (William Vainchenker, et al, 2019)



Gambar 6. Diferensiasi megakaryosit (William Vainchenker, et al, 2019)