

**ANALISIS KADAR ANTIBODI IgG DAN INTERLEUKIN-6 SERUM PADA
PASIEN AUTOIMUN PRE DAN PASCA *THERAPEUTIC PLASMA
EXCHANGE***

**ANALYSIS OF SERUM IgG ANTIBODY AND INTERLEUKIN-6 LEVELS
IN AUTOIMUNE PATIENTS PRE AND POST *THERAPEUTIC PLASMA
EXCHANGE***

**SABILLA SHERIDAN
C085221002**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**ANALISIS KADAR ANTIBODI IgG DAN INTERLEUKIN-6 SERUM PADA
PASIEAN AUTOIMUN PRE DAN PASCA *THERAPEUTIC PLASMA
EXCHANGE***

**ANALYSIS OF SERUM IgG ANTIBODY AND INTERLEUKIN-6 LEVELS
IN AUTOIMUNE PATIENTS PRE AND POST *THERAPEUTIC PLASMA
EXCHANGE***

**SABILLA SHERIDAN
C085221002**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**ANALISIS KADAR ANTIBODI IgG DAN INTERLEUKIN-6 SERUM PADA PASIEN
AUTOIMUN PRE DAN PASCA *THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE***

Tesis

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis-1 dan Mencapai Gelar Dokter Spesialis**

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**SABILLA SHERIDAN
C085221002**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

TESIS
ANALISIS KADAR ANTIBODI IgG DAN INTERLEUKIN-6 SERUM PADA PASIEN
AUTOIMUN PRE DAN PASCA THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE

SABILLA SHERIDAN

C085221002

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Spesialis pada 06 Januari 2026
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

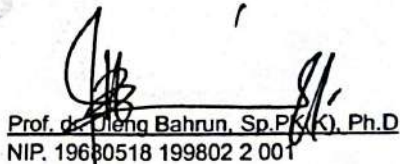
Mengesahkan:

Pembimbing Utama,

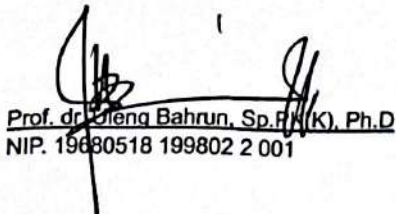


Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K)
NIP. 19680103 199712 2 001

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Jeng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik,


Prof. dr. Jeng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Hafani Rasvid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH
NIP. 19680503 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul Analisis Kadar Antibodi IgG dan Interleukin-6 Serum Pada Pasien Autoimun Pre dan Pasca *Therapeutic Plasma Exchange* adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Ulung Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 6 Januari 2026



dr. Sabilla Sheridan

NIM : C085221002

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang maha pengasih lagi maha penyayang karena atas berkat dan Rahmat-Nya maka penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR ANTIBODI IgG DAN INTERLEUKIN-6 SERUM PADA PASIEN AUTOIMUN PRE DAN PASCA THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE”** sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Spesialis Patologi Klinik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr.dr. Rachmawati A Muhiddin, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Prof. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr.dr.Ilham Jaya Patellongi,MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Tutik Hajianti, Sp.PD,K-HOM, Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini. Penghargaan yang tinggi juga saya sampaikan kepada Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dan Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengizinkan saya untuk melaksanakan penelitian di lapangan, dan kepada pimpinan Rumah Sakit Wahidin Sudirohudoso atas kesempatan untuk menggunakan fasilitas dan peralatan di Unit Pelayanan Darah dan Laboratorium Patologi Klinik.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta

membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes dan Prof dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), PhD. Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan dan support kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta motivator dalam proses perkuliahan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), MHPE. Guru kami yang memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik Prof. dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D., dan sebagai pembimbing akademik. Guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis supaya lebih maju dan dapat menyelesaikan pendidikan dengan tepat waktu.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, (alm) dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK (K). Guru kami yang telah membimbing, mengajar, memberikan banyak ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan dan kebaikan hatinya.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS saat ini, dr.Kartika Paramita Sp.PK, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
9. Direktur RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin Makassar, RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, RS Ibnu Sina atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit.

10. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Anak, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam, beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
11. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
12. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
13. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan periode Juli 2022 tersayang “Chromosome”: dr. Uyha, dr. Putu, dr. Andhika, dr. Okta, dr. Fira, dr. Nath, dr. Vivi, dr. Wali, dr. Era, dan dr. Astrid yang telah berjuang bersama dengan berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
14. Kak Fitri, Kak lin, Mba Bella, Kak Nabilla, dan bu Salma atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
15. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi dan banggakan terutama “Geng Taputar” dr. ayu, dr. anya, dr. mimi, dr. sita, dan dr. riri yang kebersamaian di akhir proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.
16. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan yang sangat berarti kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kepada kedua orang tua saya tercinta, Mayjen (Purn) Bambang Supardi, S.I.P, MM dan Dra, Nikmah Chasanah yang selama ini selalu memberikan segala cinta kasih, nasihat dan pelajaran hidup, serta dukungan hingga saya bisa sampai di titik ini termasuk dukungan untuk mengambil spesialisasi dan nasihat untuk selalu bertumbuh dan berkembang menjadi pribadi yang kuat dan baik. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua mertua tercinta saya Dr.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, FINASIM dan Dr.dr. Nadra Maricar, Sp.S (K) atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini.

Ucapan terima kasih kepada adik yang tercinta terkasih AKP Muhammad Saladin., S.Tr.K., S.I.K., M.H , R. Fani Mutiara Annisa., S.E., M.M, dr. Khadijah Khairunisa, Sp.PD, KGH, dr. Andi Akhdar Pawi, Sp.OG, dr. Khairani Ummah, Sp.JP, dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M, dr. Muhammad Khairil Hasyim, dan dr. Athiyah Devi Raihanannah Askar yang selama proses pendidikan sangat banyak memberi dukungan, semangat dan bantuan moril yang tidak ternilai, Dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalankan pendidikan.

Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Penulis,



Sabilla Sheridan

ABSTRAK

SABILLA SHERIDAN. **Analisis Kadar Antibodi IgG Dan Interleukin-6 Serum Pada Pasien Autoimun Pre Dan Pasca *Therapeutic Plasma Exchange*** (dibimbing oleh Rachmawati A Muhiddin dan Ulang Bahrin)

Latar Belakang: Therapeutic Plasma Exchange (TPE) merupakan prosedur apheresis yang digunakan untuk mengeliminasi autoantibodi sirkulasi dan mediator inflamasi pada penyakit autoimun dan neuroimunologi. Immunoglobulin G (IgG) dan Interleukin-6 (IL-6) merupakan biomarker imun dan inflamasi utama yang berpotensi dipengaruhi oleh TPE. Namun, bukti mengenai modulasi kedua biomarker tersebut oleh TPE di Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh TPE terhadap kadar IgG dan IL-6 serum pada pasien dengan penyakit autoimun dan neuroimunologi, serta mengidentifikasi faktor klinis yang memengaruhi respons biomarker tersebut.

Metode: Penelitian observasional dengan desain potong lintang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi direkrut dengan teknik consecutive sampling. Kadar IgG dan IL-6 serum diukur menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) sebelum dan sesudah TPE.

Hasil: Subjek penelitian didominasi oleh laki-laki (53,3%) dengan diagnosis terbanyak Guillain-Barré Syndrome (73,3%). Analisis menunjukkan penurunan bermakna kadar IgG serum rata-rata dari $1,56 \pm 0,52$ g/L sebelum TPE menjadi $1,15 \pm 0,47$ g/L setelah TPE ($p = 0,000$). Kadar IL-6 serum juga menurun dari $6,02 \pm 10,45$ pg/mL menjadi $3,35 \pm 4,74$ pg/mL, namun penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,090$). Analisis lanjutan menunjukkan bahwa usia, diagnosis klinis, dan riwayat konsumsi metilprednisolon memengaruhi besarnya penurunan kadar IgG serum.

Kesimpulan: TPE secara signifikan menurunkan kadar IgG serum, sedangkan kadar IL-6 menunjukkan kecenderungan penurunan yang tidak bermakna secara statistik. Respons biomarker terhadap TPE bervariasi berdasarkan karakteristik klinis pasien.

Kata kunci: *Therapeutic Plasma Exchange* (TPE), Immunoglobulin G (IgG), Interleukin-6 (IL-6), Penyakit Autoimun, Neuroimunologi.

ABSTRACT

SABILLA SHERIDAN. **Impact of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin G and Interleukin-6 Levels in Autoimmune Disorder: An Observational Study at Wahidin Sudirohusodo Hospital** (supervised by Rachmawati A Muhiddin and Uleng Bahrn)

Background: Therapeutic Plasma Exchange (TPE) is an apheresis procedure used to remove circulating autoantibodies and inflammatory mediators in autoimmune and neuroimmunological disorders. Immunoglobulin G (IgG) and Interleukin-6 (IL-6) are key immune and inflammatory biomarkers potentially affected by TPE; however, evidence regarding their modulation by TPE in Indonesia remains limited. The aim of this study was to evaluate the impact of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) on serum Immunoglobulin G (IgG) and Interleukin-6 (IL-6) levels in patients with autoimmune and neuroimmunological disorders, while identifying clinical factors that influence these biomarker responses.

Methods: An observational cross-sectional study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. 30 patients meeting the inclusion criteria were enrolled using a consecutive sampling technique. Serum IgG and IL-6 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method before and after TPE.

Results: The study subjects were predominantly male (53.3%), with Guillain-Barré Syndrome as the primary diagnosis (73.3%). The analysis showed a highly significant decrease in the mean serum IgG level, from 1.56 ± 0.52 g/L before TPE to 1.15 ± 0.47 g/L after TPE ($p = 0.000$). The mean serum IL-6 level also decreased from 6.02 ± 10.45 pg/mL to 3.35 ± 4.74 pg/mL; however, this reduction was not statistically significant ($p = 0.090$). Further analysis indicated that age, diagnosis, and a history of methylprednisolone use affected the magnitude of IgG level reduction.

Conclusion: TPE significantly reduced serum IgG levels, while IL-6 showed a non-significant decreasing trend. Biomarker responses to TPE varied according to patients' clinical characteristics.

Keywords: *Therapeutic Plasma Exchange, Immunoglobulin G, Interleukin-6, Autoimmune diseases, Neuroimmunology.*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Ilmiah	4
1.4.2 Manfaat Aplikasi	5
1.5 Hipotesis Penelitian.....	5
1.6 Tinjauan Teori	5
1.7 Kerangka Teori.....	27
1.8 Kerangka Konsep.....	28
BAB II. METODE PENELITIAN	29
2.1 Desain Penelitian	29
2.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
2.3 Populasi Penelitian	29
2.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	29
2.5 Perkiraan Besar Sampel	29
2.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
2.7 Analisis Data	30
2.8 Izin Subjek Penelitian.....	30
2.9 Cara Kerja.....	31
2.10 Prosedur Pemeriksaan Kadar Antibodi IgG	35
2.11 Prosedur Pemeriksaan Kadar Interleukin-6	36
2.12 Definisi Operasional.....	38
2.13 Skema Alur Penelitian.....	39
BAB III. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
3.1 Hasil	40
3.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	40
3.1.2 Kadar IgG dan IL-6 Serum pada Subjek Penelitian	40
3.1.3 Perubahan Kadar IgG dan IL-6 pada Pasien Pre dan Pasca TPE	41
3.1.4 Analisis Faktor yang Mempengaruhi Perubahan IgG dan IL-6 Serum	44
3.2 Pembahasan.....	48

BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	55
4.1 Kesimpulan	55
4.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
DAFTAR LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 1.1 Immunoglobulin G	9
Gambar 1.2 Sintesis Immunoglobulin	11
Gambar 1.3 Mekanisme Penyakit Autoimun yang dapat Menyebabkan Kerusakan Sel Berupa Siklus yang Berulang.....	12
Gambar 1.4 Struktur Interleukin – 6	13
Gambar 1.5 Pengaturan Sintesis Sitokin	15
Gambar 1.6 Sintesis dan Regulasi IL-6.....	15
Gambar 1.7 Interleukin-6 dalam peradangan, kekebalan dan penyakit.....	16
Gambar 1.8 Tahapan Prosedur TPE.....	24
Gambar 3.1 Pengaruh Berbagai Faktor Terhadap Kadar IgG Serum pada Pasien Autoimun	45
Gambar 3.2 Pengaruh Berbagai Faktor Terhadap Kadar IL-6 Serum pada Pasien Autoimun	47

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1.1 Definisi Kategori untuk TPE.....	21
Tabel 2.2 Daftar Indikasi Umum Dilakukan TPE	21
Tabel 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian	40
Tabel 3.2 Distribusi Kadar IgG dan IL-6 serum Pre dan Pasca TPE pada Pasien Autoimun	41
Tabel 3.3 Perubahan Kadar IgG dan IL-6 pada pasien Pre dan Pasca TPE pada Pasien Autoimun	41
Tabel 3.4 Perbedaan kadar IgG serum Pre TPE pada Pasien Autoimun	42
Tabel 3.5 Perbedaan Kadar IL-6 serum Pre TPE pada Pasien Autoimun	43
Tabel 3.6 Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Penurunan IgG serum pada Pasien Autoimun	44
Tabel 3.7 Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Penurunan IL-6 serum pada Pasien Autoimun	46

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	61
Lampiran 2. Ijin Penelitian	62
Lampiran 3. Formulir Persetujuan (<i>Informed Consent</i>) Subjek Penelitian.....	63
Lampiran 4. Dokumentasi.....	64

DAFTAR SINGKATAN

ANCA	<i>Antineutrophilic cytoplasmic antibody</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
Arid5a	<i>AT-rich interactive domain containing protein 5a</i>
ASFA	<i>American Society for Apheresis</i>
Ab	<i>Antibodi</i>
Ag	<i>Antigen</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
Da	<i>Dalton</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
HSF	<i>Hepatocyte-Stimulating Factor</i>
IFN- γ	<i>Interferon Gama</i>
Ig	<i>Imunoglobulin</i>
IgA	<i>Imunoglobulin A</i>
IgD	<i>Imunoglobulin D</i>
IgE	<i>Imunoglobulin E</i>
IgG	<i>Imunoglobulin G</i>
IgM	<i>Imunoglobulin M</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-2	<i>Interleukin-2</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-17	<i>Interleukin-17</i>
JPAC	<i>Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee</i>
kDa	<i>Kilo Dalton</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MHC I	<i>Major Histocompatibility Complex I</i>
MHC II	<i>Major Histocompatibility Complex II</i>
MM	<i>Multiple Myeloma</i>
MS	<i>Multiple Sclerosis</i>
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PLT	<i>Platelet</i>
RBC	<i>Red Blood Cell</i>
SLE	<i>Systemic lupus erythematosus</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
Th	<i>T helper</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>
TNF- β	<i>Tumor Necrosis Factor-Beta</i>
TPE	<i>Therapeutic Plasma Exchange</i>
TTP	<i>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit autoimun merupakan kelompok penyakit yang ditandai tidak terkontrolnya respons imun terhadap antigen di dalam diri orang itu sendiri, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan fungsi organ. Mekanisme utama pada penyakit ini melibatkan aktivasi sel B dan sel T, produksi autoantibodi Immunoglobulin G (IgG), serta pelepasan sitokin - sitokin proinflamasi, diantaranya yaitu Interleukin-6 (IL-6). Ketidakseimbangan regulasi imun ini berperan penting dalam progresivitas dan keparahan penyakit autoimun. (Rose, NR. 2023)

Immunoglobulin G merupakan Immunoglobulin utama dalam sirkulasi yang berperan sebagai mediator utama autoantibodi pada berbagai penyakit autoimun. Kadar IgG yang meningkat mencerminkan aktivitas humoral yang berlebihan dan sering berkorelasi dengan aktivitas penyakit. (Rose, NR. 2023) Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki aktivitas biologi yang luas. Interleukin-6 diproduksi di beberapa jenis sel limfoid maupun non limfoid, antara lain sel T, sel B, monosit, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel tumor. Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik terutama terlibat dalam pengaturan inflamasi, respon imun dan hematopoiesis. Khususnya pada penyakit autoimun, peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan derajat inflamasi, keparahan penyakit, dan respons terapi. (Natsir et al. 2021)

Pada penyakit autoimun neurologis seperti Myasthenia Gravis dan Guillain-Barré Syndrome, autoantibodi IgG memiliki peranan langsung dalam patogenesis penyakit. Penyakit Myasthenia gravis, autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin atau protein postsinaptik lainnya menyebabkan gangguan transmisi neuromuscular. (Gilhus NE, et al. 2019) Pada Guillain-Barré syndrome, antibodi terhadap komponen mielin atau akson saraf perifer memicu proses inflamasi akut yang menyebabkan kelemahan bagian tubuh secara progresif. (Leonhard SE, et al. 2024)

Salah satu terapi yang digunakan pada penyakit autoimun berat adalah *Therapeutic Plasma Exchange* (TPE). *Therapeutic Plasma Exchange* direkomendasikan oleh *American Society for Apheresis* (ASFA) sebagai penatalaksanaan pilihan untuk gangguan neuroimunologis yang resisten terhadap obat. Pedoman pengobatan dari ASFA melaporkan bahwa 5-7 kali TPE bermanfaat

bagi sekitar 50% pasien dengan kekambuhan *Multiple Sclerosis* (MS) yang tidak merespons pengobatan steroid. Peneliti lain juga menemukan bahwa semakin dini pasien melakukan prosedur TPE, idealnya dalam waktu 14 hingga 20 hari sejak gejala pertama kali muncul, semakin baik hasilnya.(Stachowiak, J. 2024) *Therapeutic Plasma Exchange* bekerja dengan mengeluarkan plasma pasien yang mengandung autoantibodi, kompleks imun, sitokin proinflamasi, dan mediator inflamasi lainnya dengan metode sentrifugasi, kemudian mengganti plasma yang terbuang tersebut dengan cairan pengganti seperti albumin atau plasma donor.(Linenberger, M.L, 2023) Prosedur TPE ini diharapkan dapat menurunkan kadar IgG dan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 pada serum pasien, sehingga dapat memperbaiki kondisi klinis pasien.(Padmanabhan A, et al. 2023) Perkiraan satu pertukaran volume plasma menghilangkan 55 – 65% faktor patologis, kedua akan menghilangkan 20 – 25% dan pertukaran ketiga akan menghilangkan 10% faktor patologis.(CMcG, Anne H. 2020)

Studi observasional terbaru menunjukkan bahwa TPE merupakan prosedur yang aman dan dilakukan sesuai pedoman ASFA, dengan angka efek samping yang rendah dan indikasi utama pada penyakit autoimun neurologis. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa TPE efektif dalam menurunkan kadar autoantibodi dan memberikan perbaikan klinis jangka pendek pada pasien autoimun. Perubahan biomarker imunologis, khususnya kadar IgG dan IL-6 serum sebelum dan setelah dilakukan prosedur TPE, masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Selain itu, sebagian besar penelitian hanya mengevaluasi perubahan setelah satu kali atau dua kali prosedur TPE, sedangkan data mengenai perubahan setelah rangkaian TPE sebanyak tiga kali masih terbatas, terutama pada populasi Asia dan Indonesia. (Miranda DM. 2025)

Respon imun pada penyakit autoimun dan perubahan kadar antibodi dan sitokin proinflamasi pada prosedur TPE juga diduga dipengaruhi oleh berbagai faktor individu. Usia dan jenis kelamin diketahui memengaruhi regulasi imun dan produksi sitokin.(Lahita. 2023) Obesitas berhubungan dengan keadaan inflamasi kronik yang ditandai oleh peningkatan IL-6.(Savulescu F. 2024) Selain itu, diagnosis penyakit dasar, seperti myasthenia gravis atau Guillain-Barré syndrome, serta penggunaan kortikosteroid sebagai terapi imunosupresif, dapat memengaruhi kadar IgG dan IL-6 serum serta respons terhadap prosedur TPE.(Khan SR et al. 2021) Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terjadi penurunan pada kadar IL-6 pasien-pasien

setelah dilakukan prosedur TPE. (Porosnicu TM, et al. 2023) Namun, sampai saat ini masih sangat sedikit data yang secara komprehensif mengevaluasi biomarker imunologis dan menganalisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi perubahannya kadar IgG dan IL-6 sebelum dan setelah dilakukan prosedur TPE.

Penelitian sebelumnya menggambarkan aspek epidemiologi, kesesuaian indikasi, dan keamanan prosedur, tanpa mengevaluasi perubahan biomarker imunologis sebagai respons biologis terhadap TPE. Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian yang menilai perubahan kadar Immunoglobulin G dan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6, sebelum dan setelah TPE, serta faktor-faktor klinis yang memengaruhinya. (Miranda DM. 2025) Di Indonesia, khususnya di RS Wahidin Sudirohusodo, salah satu Rumah Sakit yang melakukan prosedur TPE, belum ada penelitian yang mengevaluasi hal tersebut. Informasi ini sangat penting untuk memahami respon biologis terutama pada pasien autoimun terhadap prosedur TPE, mengevaluasi efektivitas terapi, serta sebagai dasar pengembangan pendekatan tatalaksana yang lebih individual dan berbasis bukti.

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan penelitian yang menganalisis perubahan kadar IgG dan IL-6 serum pada pasien autoimun sebelum dan setelah dilakukan TPE sebanyak tiga kali, serta menilai pengaruh faktor usia, jenis kelamin, obesitas, diagnosis penyakit, dan penggunaan kortikosteroid terhadap perubahan biomarker tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana perubahan kadar Immunoglobulin G dan Interleukin-6 serum pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* dan faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhinya?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Diketahuinya perubahan kadar Immunoglobulin G dan Interleukin-6 serum dan faktor – faktor yang mempengaruhinya pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* dengan menganalisis kadar pre dan pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar awal IgG serum pada pada pasien sebelum menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- b. Diketuainya kadar IgG serum pada pada pasien setelah menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- c. Diketuainya perubahan kadar IgG serum pada pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- d. Diketuainya kadar awal IL-6 serum pada pada pasien sebelum menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- e. Diketuainya kadar IL-6 serum pada pada pasien setelah menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- f. Diketuainya perubahan kadar IL-6 serum pada pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- g. Diketuainya faktor – faktor yang berhubungan dengan kadar awal kadar IgG serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.
- h. Diketuainya faktor – faktor yang berhubungan dengan perubahan kadar IgG serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*
- i. Diketuainya faktor – faktor yang berhubungan dengan kadar awal kadar IL-6 serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.
- j. Diketuainya faktor – faktor yang berhubungan dengan perubahan kadar IL-6 serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perubahan kadar IgG pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- b. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perubahan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange*.
- c. Penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti ilmiah mengenai respon imun humoral dan sitokin proinflamasi pada prosedur TPE pada pasien autoimun.

- d. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan dan pembanding bagi penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan biomarker imunologis pada pasien autoimun yang menjalani TPE.

1.4.2. Manfaat Aplikasi

- a. Hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi bagi klinisi mengenai faktor – faktor apa saja yang dapat mempengaruhi kadar awal dan perubahan kadar IgG serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.
- b. Hasil penelitian diharapkan dapat memberi informasi bagi klinisi mengenai faktor – faktor apa saja yang dapat mempengaruhi kadar awal dan perubahan kadar IL-6 serum pada pasien pasca *Therapeutic Plasma Exchange*.
- c. Secara aplikatif, hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung optimalisasi pemantauan parameter laboratorium imunologis (IgG dan IL-6) pada pasien autoimun yang menjalani TPE dalam praktik klinik.

1.5. Hipotesis Penelitian

- a. Kadar IgG serum pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* menurun pasca terapi.
- b. Kadar IL-6 serum pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* menurun pasca terapi.
- c. Kadar awal dan perubahan kadar IgG serum pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, obesitas, diagnosis dan konsumsi obat.
- d. Kadar awal dan perubahan kadar IL-6 serum pasien yang menjalani *Therapeutic Plasma Exchange* dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, obesitas, diagnosis dan konsumsi obat.

1.6. Tinjauan Teori

1.6.1. Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun merupakan kelompok penyakit yang ditandai oleh hilangnya toleransi imun terhadap antigen diri (self-antigen), sehingga sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri dan menimbulkan inflamasi kronik serta kerusakan organ. (Rose NR.2023) Proses ini melibatkan interaksi kompleks antara faktor

genetik, lingkungan, dan disregulasi sistem imun bawaan maupun adaptif. Aktivasi berlebihan sel T dan sel B menyebabkan produksi autoantibodi, terutama imunoglobulin G (IgG), serta pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), yang berperan penting dalam mempertahankan respon inflamasi dan progresivitas penyakit autoimun.(Jones SA. 2021)

Secara klinis, penyakit autoimun dapat bersifat sistemik maupun organ-spesifik. Penyakit autoimun sistemik, seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), dapat memengaruhi berbagai organ, sedangkan penyakit autoimun organ-spesifik menyerang jaringan tertentu, termasuk sistem saraf pada penyakit autoimun neurologis.(Jones SA. 2021)

1.6.1.1 Klasifikasi

Berdasarkan organ target dan mekanisme imunopatologinya, penyakit autoimun secara umum dapat diklasifikasikan menjadi : (Leonhard SE. 2024)

1. **Autoimun sistemik**, ditandai oleh keterlibatan multi organ, memiliki manifestasi klinis yang luas dan produksi berbagai autoantibodi.
2. **Autoimun organ-spesifik**, menyerang satu sistem atau jaringan tertentu, termasuk sistem saraf perifer dan neuromuskular.

Penyakit autoimun neurologis merupakan kelompok penting karena sering bersifat akut, progresif, dan berpotensi mengancam jiwa. Contoh utama penyakit autoimun neurologis adalah Guillain-Barré Syndrome (GBS) dan Myasthenia Gravis, yang keduanya dimediasi oleh autoantibodi IgG dan respon inflamasi yang melibatkan sitokin proinflamasi, khususnya IL-6. (Gilhus NE. 2023)

1.6.1.2 Penyakit Autoimun Neurologis

Guillain-Barré Syndrome (GBS) merupakan poliradikuloneuropati inflamasi akut yang ditandai oleh kelemahan otot progresif dan arefleksia. Patogenesis GBS melibatkan mekanisme *molecular mimicry*. Antibodi IgG yang terbentuk akibat infeksi sebelumnya, bereaksi silang dengan komponen mielin atau akson saraf perifer. Autoantibodi tersebut mengaktifasi sistem komplemen dan memicu inflamasi saraf perifer,(Wibowo A. 2023) Ikatan autoantibodi ini mengaktifasi system komplemen dan memicu infiltrasi sel inflamasi menyebabkan demielinisasi atau kerusakan akson. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, ditemukan pada fase akut GBS dan berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit. IL-6 berperan dalam

aktivasi sel B, diferensiasi sel plasma, dan peningkatan produksi autoantibodi IgG, sehingga memperberat respon imun patologis. (Porosniocus TM. 2023)

Myasthenia Gravis adalah penyakit autoimun neuromuskular yang ditandai oleh kelemahan otot fluktuatif akibat gangguan transmisi neuromuskular. Penyakit ini terutama dimediasi oleh autoantibodi IgG terhadap reseptor asetilkolin (AChR) atau protein postsinaptik lainnya seperti MuSK. (Gilhus NE. 2023) Ikatan autoantibodi ini dapat menyebabkan aktivasi komplemen, kerusakan membran postsinaptik, dan penurunan jumlah reseptor fungsional sehingga menurunkan efisiensi transmisi neuromuskular. IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis Myasthenia Gravis melalui stimulasi maturasi sel B dan produksi autoantibodi. Kadar IL-6 yang meningkat berhubungan dengan aktivitas penyakit dan eksaserbasi klinis, sehingga menjadi target biologis penting dalam evaluasi respon terapi. (Jamshidian A. 2021)

1.6.1.3 Patomekanisme Penyakit Autoimun

Patomekanisme utama penyakit autoimun melibatkan aktivasi sel antigen yang memicu diferensiasi sel T helper dan sel B. Sel B yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan autoantibodi IgG dalam jumlah berlebihan. IgG berperan sebagai mediator utama kerusakan jaringan melalui aktivasi komplemen, opsonisasi, dan *antibody-dependent cellular cytotoxicity*. (Ghani MI. 2022) Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang berperan utama dalam respon inflamasi dan imun adaptif. IL-6 menstimulasi diferensiasi sel B menjadi sel plasma, meningkatkan produksi IgG, serta mengaktifkan jalur JAK/STAT yang mempertahankan inflamasi kronik. (Metcalf R. 2020) Pada penyakit autoimun neurologis, peningkatan IL-6 memperkuat proses inflamasi dan berkontribusi terhadap progresivitas penyakit serta beratnya manifestasi klinis. (Porosniocus TM. 2023)

1.6.1.4 Rekomendasi TPE pada Penyakit Autoimun Neurologis

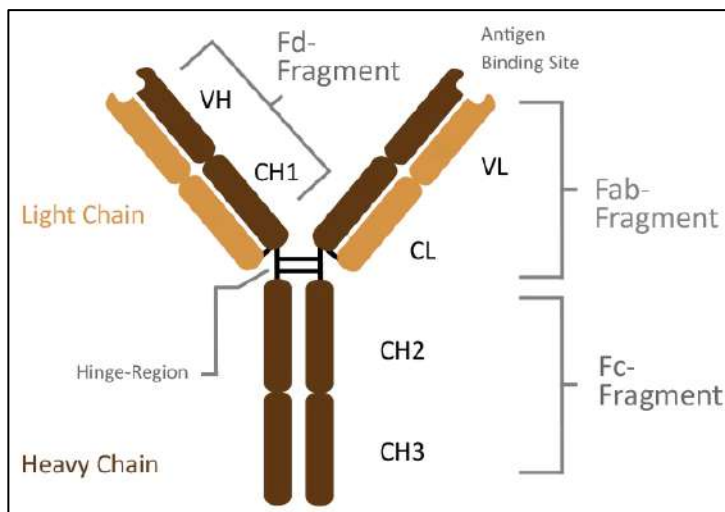
Therapeutic Plasma Exchange (TPE) merupakan prosedur ekstrakorporeal yang bertujuan mengeluarkan plasma pasien yang mengandung substansi patologis, seperti autoantibodi IgG, kompleks imun, dan sitokin proinflamasi, kemudian menggantinya dengan cairan pengganti berupa albumin atau plasma donor. Melalui mekanisme ini, TPE menurunkan secara cepat konsentrasi mediator imun patologis dalam sirkulasi. Berdasarkan pedoman *American Society for Apheresis* (ASFA), TPE

direkomendasikan sebagai terapi lini pertama atau terapi tambahan pada penyakit autoimun neurologis tertentu. Guillain-Barré Syndrome dan Myasthenia Gravis termasuk dalam kategori I ASFA, yang menunjukkan bahwa TPE merupakan terapi standar dengan manfaat klinis yang jelas. (Padmanabhan A. 2023) Pada GBS, TPE terbukti mempercepat pemulihan neurologis dan menurunkan kebutuhan ventilasi mekanik bila dilakukan pada fase awal penyakit. (Stachowiak J. 2024) Pada MG, TPE efektif digunakan pada krisis miastenik atau sebagai terapi jembatan sebelum terapi definitif, dengan mekanisme utama berupa penurunan cepat kadar autoantibodi IgG. Selain itu, TPE juga berkontribusi menurunkan kadar IL-6 dan mediator inflamasi lainnya, sehingga membantu mereduksi inflamasi sistemik dan memperbaiki kondisi klinis pasien. (Miranda DM. 2025)

1.6.2. Immunoglobulin G

1.6.2.1. Definisi

Imunoglobulin-G (IgG) terdapat di seluruh tubuh dan berada pada aliran darah serta mewakili sekitar seperempat dari total konsentrasi protein plasma. (Nydegger UE, 2020) Antibodi (Ab) atau imunoglobulin-G (IgG) adalah protein berukuran besar berbentuk huruf Y dihasilkan oleh sistem imun dan penting untuk pencegahan serta perlawanan infeksi oleh substansi asing seperti bakteri, virus, parasit, dan zat patogen lainnya. Antibodi merupakan glikoprotein yang berikatan khusus dengan substansi atau molekul asing yang disebut antigen (Ag). Struktur dasar antibodi terdiri dari dua rantai berat (heavy chain) dan 2 rantai ringan (light chain) yang identik serta dihubungkan bersama oleh ikatan disulfide (S-S) dapat dilihat pada Gambar 1.4. (Aliviameita A, Puspitasari, 2020) Sampai sekarang belum diketahui secara pasti batasan pasti nilai IgG pada pasien hingga diperlukan tindakan TPE untuk terapi. Beberapa referensi menyimpulkan terdapat nilai yang berbeda antara penyakit satu ke lainnya. Pasien SLE bisa dilakukan TPE jika kadar IgG 950.68 ± 561.06 mg/L. Prosedur TPE biasanya akan direncanakan oleh klinisi jika timbul gejala klinis yang memberat dan efeknya dapat membahayakan nyawa pasien. (Zhang, et al. 2015)



Gambar 1.1. Immunoglobulin-G.(Aliviameita A, Puspitasari, 2020)

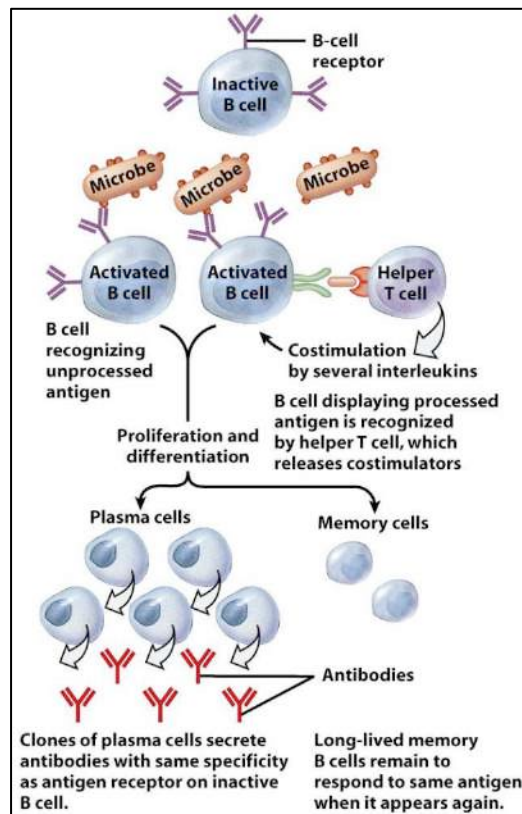
Sebanyak 75% dalam serum manusia dewasa normal mengandung Immunoglobulin-G. Struktur IgG berbentuk monomer, dan merupakan imunoglobulin utama yang dibentuk atas rangsangan antigen yang masuk ke dalam tubuh. IgG dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam sistem peredaran darah janin sehingga IgG dari ibu dapat melindungi bayi dari infeksi. IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskular dan melakukan aktivitas sebagai antibodi di jaringan. IgG juga dapat melapisi mikroorganisme sehingga mudah difagositosis, serta dapat menetralkan toksin dan virus. IgG mempunyai half life selama 23 hari di dalam darah.(Aliviameita A, Puspitasari, 2020)

Molekul ini dapat dipecah menjadi tiga fragmen oleh enzim proteolitik, yaitu 2 fragmen yang mempunyai susunan sama terdiri atas rantai berat dan rantai ringan, dinamakan fragmen Fab yang dibentuk oleh domain terminal-N. dan 1 fragmen yang terdiri dari rantai berat saja, dinamakan fragmen Fc yang dibentuk oleh domain terminal-C. Fragmen Fab dengan antigen binding site berfungsi untuk mengikat antigen. Sedangkan fragmen Fc tidak memiliki kemampuan dalam mengikat antigen tetapi dapat bersifat sebagai determinan antigen, serta berfungsi sebagai efektor sekunder yang menentukan sifat biologis dari imunoglobulin tersebut.(Aliviameita A, Puspitasari, 2020)

1.6.2.2. Sintesis dan Sekresi

Imunoglobulin disintesis oleh limfosit B dan sel plasma yang terjadi setelah kontak dengan antigen dengan tingkat sintesis setinggi 2000 molekul per detik per limfosit B tunggal. Limfosit B berperan dalam sistem imun spesifik humoral yang akan menghasilkan antibodi. Antibodi dapat ditemukan di serum darah, berasal dari sel B yang mengalami proliferasi yang diawali dengan produksi IL-6 kemudian akhirnya berdiferensiasi menjadi sel plasma lalu menghasilkan antibodi atau bisa disebut dengan Imunoglobulin dapat dilihat pada Gambar 1.5.(Nydegger UE, 2020)

Enam sampai tujuh hari setelah pemaparan, dalam serum mulai dapat dideteksi IgG, sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya 10 – 14 hari setelah pemaparan antigen. Bila pemaparan antigen terjadi dua kali, terjadi respon imun sekunder yang sering juga disebut respon booster. Sifat pengikatan antigen-antibodi juga berubah dengan waktu yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar dan kompleks Ag-Ab yang terjadi juga makin stabil. Namun demikian, Ab yang terbentuk juga makin poliklonal sehingga makin kurang spesifik yang berarti makin besar kemungkinan terjadi reaksi silang. Kadar normal (atau nilai acuan) dijadikan acuan oleh dokter untuk membantu mendiagnosis suatu penyakit tertentu IgG pada orang dewasa ialah 600-1600 mg/dL.(Wibowo, 2023)



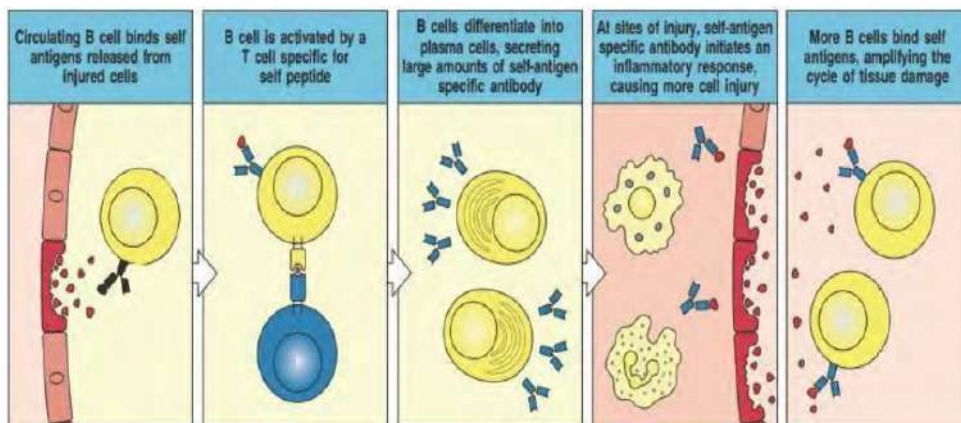
Gambar 1.2. Sintesis Immunoglobulin.(Nydegger UE, 2020)

1.6.2.3. Peran Immunoglobulin-G Pada Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun merupakan respon imun yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan tubuh sendiri serta mengganggu fungsi fisiologis tubuh. Penyakit autoimun biasanya berkembang ketika keseimbangan antara pengenalan patogen dan penghindaran serangan diri terganggu, terutama karena faktor lingkungan yang memicu individu yang rentan secara genetik. Berbagai autoantibodi telah terdeteksi dalam serum pasien ini, dan sebagian besar autoantibodi tersebut adalah imunoglobulin G (IgG).(Ghani MI, 2022)

Patogenesis penyakit autoimun tidak sepenuhnya diketahui secara pasti. Sel APC masuk ke kelenjar getah bening, maka sel APC akan bereaksi dengan sel limfosit T helper atau CD4. Proses ini akan membuat sel T helper menjadi matur dan aktif. Sel T helper ini kemudian akan mengaktifasi sel B dengan bantuan CD40 dan IL-21. Sel B ini kemudian akan aktif berproliferasi menjadi sel B memori yang akan mengingat antigen seumur hidup atau menjadi sel plasma. Pada kasus penyakit-penyakit inflamasi kronik dan diperantai oleh proses autoimun yang membutuhkan

TPE, sel plasma akan memproduksi banyak IgG lalu merusak kembali sel-sel yang bersifat autoantigen sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan hingga disfungsi bahkan kegagalan organ.(Ghani MI, 2022)



Gambar 1.3. Mekanisme Penyakit Autoimun yang dapat Menyebabkan Kerusakan Sel Berupa Siklus yang Berulang.(Ghani MI, 2022)

Mekanisme penyakit autoimun yang menyebabkan kerusakan sel merupakan suatu siklus yang dapat berulang (Gambar 1.6). Dimulai dari pengenalan self antigen oleh antibodi dan sel limfosit akan menyebabkan terjadinya aktivasi antibodi dan limfosit tersebut. Hasil dari aktivasi ini adalah adanya reaksi inflamasi pada tempat tertentu. Stimulasi perbanyakkan antibodi terhadap sel antigen terus berlanjut dan siklus akan kembali dari awal.(Ghani MI, 2022)

1.6.2.4. Peran *Therapeutic Plasma Echange* pada *Immunoglobulin-G*

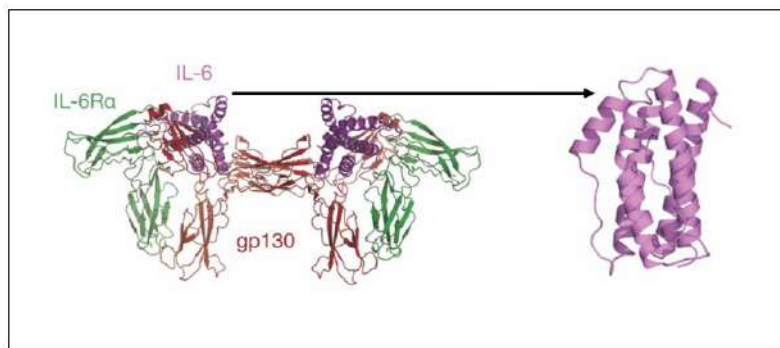
Peran TPE yang berhubungan dengan IgG ialah dalam penghapusan autoantibodi yang terbentuk dari respon imun terhadap autoantigen. Prosedur TPE bekerja dengan menghilangkan autoantibodi dan faktor-faktor seperti protein-protein komplemen. Kadar autoantibodi yang meningkat dapat memperburuk manifestasi penyakit autoimun serta memperparah kerusakan jaringan. Oleh karena itu, pengurangan yang cepat kadar IgG melalui TPE dapat mengurangi efek kerusakan dan manifestasi yang lebih parah.

Mekanisme yang terjadi pada TPE terhadap IgG; A) membuang antibodi patologis. B) Merangsang proliferasi sel B dan sel plasma, membuat sel-sel tersebut peka terhadap imunosupresan. (C) Penghapusan kompleks imun dengan peningkatan fungsi makrofag/monosit.(Ummah K, 2022)

1.6.3. Interleukin 6

1.6.3.1. Definisi

Sitokin adalah protein yang diproduksi dan disekresi oleh berbagai jenis sel yang berbeda, dan memerantarai reaksi inflamasi dan imun. Setengah abad sejak penemuan sitokin pertama yaitu interferon, lebih dari lima puluh sitokin telah diidentifikasi. Diantaranya adalah interleukin (IL)-6, yang pertama dan anggota prototipikal dari keluarga sitokin IL-6, hampir semuanya memanfaatkan sitokin yang memiliki reseptor sinyal, gp130.(Metcalf R, et al. 2020) Interleukin-6 merupakan salah satu famili interleukin yang terdiri dari rantai polipeptida sitokin dengan struktur 4 α -heliks dan memiliki berat molekul 21-28 kDa, 184 residu asam amino dalam bentuk monomer dengan titik isoelektrik 5.0, tempat glikosilasi dan dua ikatan disulfida (Gambar 1.7). Interleukin-6 dikode oleh gen yang berlokasi pada kromosom 7p15-21, meliputi 4 intron dan 5 ekson. Interleukin-6 merupakan sitokin yang bekerja luas dan merupakan target terapi penting untuk pengobatan penyakit seperti inflamasi, penyakit reumatik dan beberapa jenis kanker. Dalam hal ini, IL-6 memiliki kemampuan untuk mengarahkan kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi sel. Selain itu IL-6 berperan keduanya sebagai proinflamasi dan antiinflamasi pada infeksi, autoimun, dan kanker.(Jones SA, et al. 2021).



Gambar 1.4. Struktur Interleukin-6 (IL-6).(Metcalf R, et al. 2020)

Pada tahun 1979 istilah "interleukin" diperkenalkan untuk membakukan nama protein yang sekarang dikenal sebagai IL-1, IL-2, IL-6 dan lainnya. Selama dekade berikutnya, studi radiolabelling mengungkapkan bahwa sitokin mengikat reseptor yang berbeda dan unik pada sel permukaan. Menyusul penemuan sitokin pertama, mekanismenya transduksi sinyal intraseluler oleh sitokin tetap ada sukar

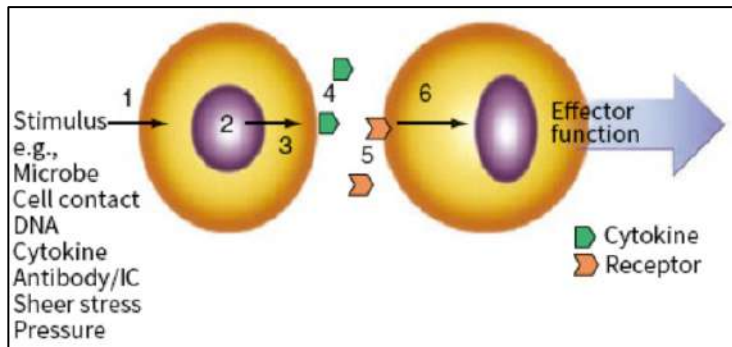
dipahami. Sitokin IL-6 termasuk dalam kelompok besar yang memberi sinyal melalui jalur JAK-STAT, dicirikan oleh struktur gabungan 4 heliks, dan berbagi reseptor dengan struktur serupa yang terdiri dari beberapa fibronektin tipe III (Fn3) dan mirip domain immunoglobulin (seperti Ig). IL-6 adalah sitokin proinflamasi memiliki aktivitas biologis dalam pengaturan kekebalan tubuh, hematopoiesis, inflamasi, dan onkogenesis. Beberapa hormon protein seperti leptin, hormon pertumbuhan (GH), prolaktin dan eritropoietin (EPO) memanfaatkan mekanisme transduksi sinyal yang serupa, secara struktural terkait dengan sitokin gabungan 4 heliks ini. (Metcalfe R, et al. 2020)

1.6.3.2. Sintesis dan Sekresi Interleukin-6

Sitokin dilepaskan oleh leukosit, fibroblast, dan sel endotelial sebagai respon awal adanya kerusakan jaringan. Selanjutnya, sitokin memperantarai serangkaian proses inflamasi dan imunitas. Sitokin adalah suatu glikoprotein yang berasal dari sel T helper, sel natural killer (NK), dan makrofag, yang berperan penting pada respon tubuh. Sitokin proinflamasi, interleukin (IL)-1 dan IL-6 merupakan mediator inflamasi lokal dan sistemik serta respon imun terhadap cedera jaringan dan infeksi. Tindakan sitokin ini pada otak mengatur banyak aspek respon protein fase akut ke pusat dan perifer. Hal ini termasuk demam, hipofagia, tidur, perilaku sakit, perubahan neuroendokrin, dan sebagainya terutama melalui tindakan pada sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal, modulasi imun dan inflamasi sentral atau perifer. Interleukin-1 dan IL-6 diproduksi di perifer terutama oleh monosit atau limfosit tetapi dapat diekspresikan oleh banyak jenis sel. Ekspresinya meningkat secara drastis selama respon fase akut dan aktivasi respon imun perifer. Limfosit T dan B, fibroblas dan makrofag melepaskan IL-6. Limfosit B dan hepatosit adalah target utamanya. Efek primer IL-6 meliputi diferensiasi sel B dan stimulasi protein fase akut. (Tsakiri N, et al. 2022)

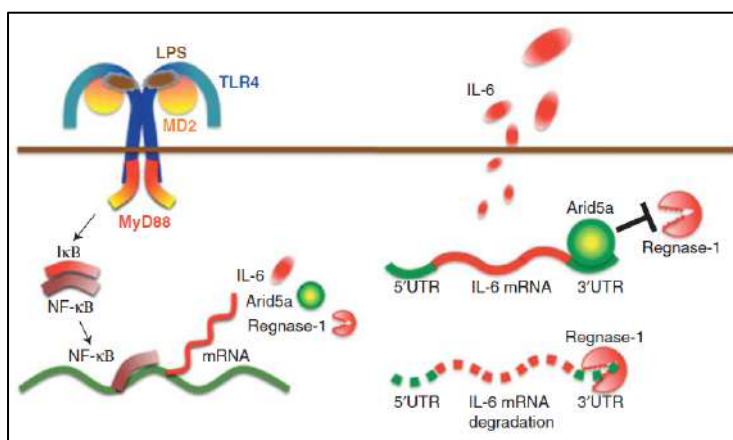
Rangsangan yang banyak dan beragam (1) meningkatkan ekspresi sitokin yang muncul dari ekspresi gen baru (2) atau dari aktivasi sitokin yang telah terbentuk sebelumnya (3) Protein sitokin kemudian diekspresikan dalam sitosol, pada membran sel, atau dalam bentuk larut dalam lingkungan ekstraseluler (4) Sitokin berikatan dengan reseptor timbal balik yang berada pada membran sel target atau dalam fase larut. (5) Reseptor membran, pada ligasi sitokin, memberi sinyal ke inti sel penerima (6) dan mendorong ekspresi gen baru untuk mendorong efektor fungsi

(Gambar 1.8). Setiap fase fungsi sitokin dapat menjadi target terapi.(Metcalfe R, et al. 2020)



Gambar 1.5. Pengaturan sintesis sitokin.(Metcalfe R, et al. 2020)

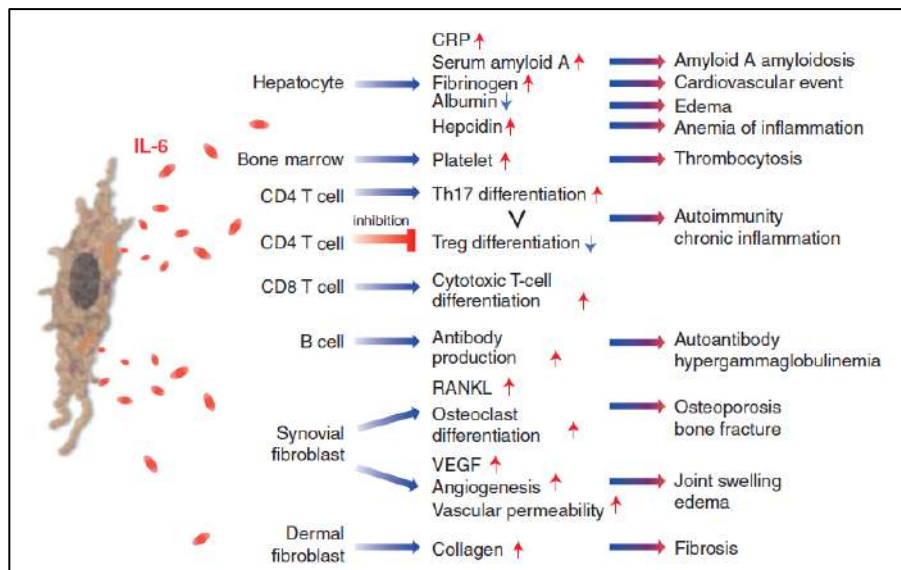
Sedikit yang diketahui tentang bagaimana sitokin disekresikan. IL-6 menginduksi kelebihan produksi VEGF, yang mengarah ke peningkatan angiogenesis dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan merupakan fitur patologis lesi inflamasi dan terlihat pada, jaringan sinovial rheumatoid arthritis (RA) atau edema dari remitting synovitis simetris seronegatif dengan pitting edema (RS3PE) syndrome.(Tanaka T, et al. 2024)



Gambar 1.6. Sintesis dan regulasi IL-6.(Tanaka T, et al. 2024)

Sitokin IL-6 diproduksi oleh sel T, sel B, makrofag, sel dendritik, sel stroma dan sel epitel. Meskipun kadar normal serum IL-6 biasanya rendah, IL-6 dengan cepat diinduksi oleh monosit setelah pengenalan agonis Toll-like receptor (TLR) seperti Lipopolisakarida (LPS) yang terdapat pada bakteri dan menginduksi IL-6

mRNA melalui aktivasi jalur pensinyalan NF- κ B. AT-rich interactive domain containing protein 5a (Arid5a) merupakan protein aktif yang akan berikatan dengan IL-6 mRNA lalu akan menghasilkan sitokin IL-6 stabil. Berlawanan dengan Arid5a, Regnase-1 bertugas untuk menyeimbangkan produksi IL-6 atau menghambat produksi dari IL-6 (Gambar 1.9).(Tanaka T, et al. 2024)



Gambar 1.7. Interleukin-6 dalam peradangan, kekebalan, dan penyakit.
(Li B, et al. 2019)

Interleukin-6 disekresi oleh makrofag sebagai respon terhadap molekul mikroba tertentu, yang disebut pola molekuler terkait patogen (PAMPs). Pola molekuler terkait patogen (PAMP) ini berikatan dengan kelompok penting molekul pendeteksi sistem imun bawaan, yang disebut reseptor pengenalan pola (PRR), termasuk reseptor mirip Toll (TLR). Interleukin-6 dalam regulasi berbagai fungsi seluler diantaranya proliferasi, apoptosis, angiogenesis, diferensiasi dan regulasi respon imun. IL-6 memberikan efeknya pada berbagai jenis sel dan dapat bertindak secara sistemik. IL-6 merangsang sekresi protein fase akut di hati. IL-6 merangsang limfosit B untuk memproduksi antibodi. IL-6 bersama IL-1 menyebabkan aktivasi sel T (Gambar 1.10). Pada jurnal apheresis klinis telah disimpulkan bahwa adanya dampak secara bersamaan pada ekspresi dari reseptor IL-6 dan hal ini mungkin merupakan mekanisme perbaikan gejala dari penyakit MS setelah TPE.(Jamshidian A, 2020)

1.6.3.3. Peran Interleukin-6 Pada Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun adalah kondisi ketika sistem kekebalan tubuh seseorang menyerang tubuh sendiri. Sistem kekebalan tubuh akan melepaskan protein berupa sitokin untuk menstimulasi terbentuknya autoantibodi dan akan menyerang sel-sel tubuh yang sehat. Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang merupakan mediator utama respon fase akut dan memfasilitasi respon inflamasi. Peningkatan kadar IL-6 telah ditemukan pada pasien dengan autoimun. (Li B, et al. 2019)

Interleukin-6 memiliki peranan penting dalam pathogenesis penyakit autoimun. Ketika terdapat pencetus penyakit ini, maka IL-6 merupakan protein fase akut yang menjadi awal terjadinya respon imun sehingga kemudian sel plasma akan memproduksi antibodi. Fungsi IL-6 dibandingkan dengan sitokin lain ialah penstimulasi dalam pematangan sel B dan produksi antibodi, IL-6 kemudian ditemukan sebagai prototipe sitokin yang memiliki efek biologis pleiotropik pada respon imunologi, respon fase akut, dan hematopoiesis. IL-6 segera diproduksi dan berkontribusi terhadap pertahanan tubuh ketika terjadi infeksi atau cedera jaringan, di sisi lain, produksi IL-6 yang berlebihan telah dikaitkan dengan perkembangan komplikasi akut dan mengancam jiwa seperti sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) dan sindrom pelepasan sitokin (CRS), dan IL-6 ialah sitokin dominan dalam badai sitokin yang terlihat pada beberapa pasien setelah terapi sel T reseptor antigen chimeric (CAR). Makrofag termasuk di antara beberapa sel yang mengeluarkan IL-6, yang diekspresikan saat diaktifkan oleh antigen, yang selanjutnya menyebabkan demam dan produksi protein fase akut dari hati. IL-6 juga menginduksi pematangan akhir sel B menjadi sel B memori dan sel plasma. Aktivasi reseptor IL-6 menghasilkan aktivasi intraseluler jalur JAK/STAT yang menghasilkan produksi sitokin inflamasi. (Li B, et al. 2019)

1.6.3.4. Peran *Therapeutic Plasma Echange* pada Interleukin 6

Penelitian sebelumnya oleh Wardhani dkk, 2021 telah mengungkapkan bahwa tingkat sitokin/kemokin proinflamasi termasuk interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), granulosit faktor perangsang koloni (GCSF), protein yang diinduksi IFN- γ 10, protein chemoattractant monosit 1 (MCP-1), protein inflamasi makrofag 1A, tumor necrosis factor- α (TNF- α) diamati lebih tinggi pada pasien kritis sakit COVID-19 dibandingkan dengan mereka yang menderita penyakit ringan-sedang. Prosedur TPE adalah terapeutik yang pada prinsipnya bertindak untuk menghilangkan (melalui

filtrasi ganda) molekul berukuran 60–140 nm. Ukuran molekul sitokin proinflamasi/kemokin adalah 80–220 nm. Oleh karena itu, eliminasi sitokin/kemokin pro-inflamasi, terbukti mempengaruhi mereka yang sakit kritis akibat COVID-19 dan memberikan manfaat untuk meningkatkan prognosis pasien COVID-19.(Wardhani, et al. 2021)

Beberapa manfaat TPE salah satunya ialah penghapusan sitokin (misalnya, TNF-alfa, IL-6) dan molekul adhesi yang terlibat dalam proses pathogenesis pada penyakit autoimun. Efek biologis IL-6 diperantarai oleh hepatosit dengan Hepatocyte-Stimulating Factor (HSF). Interleukin-6 juga memainkan peran penting dalam respon imun didapat dengan stimulasi produksi antibodi dan pengembangan sel T efektor. Selain itu, IL-6 dapat mendorong diferensiasi atau proliferasi beberapa sel nonimun. Oleh karena aktivitas pleiotropik, terjadi disregulasi terus menerus produksi IL-6 menyebabkan timbulnya atau berkembangnya berbagai penyakit. Interleukin-6 juga dapat mengaktifkan Sel Treg, sel T pengatur, menjadi aktivator reseptor ligan faktor nuklir κB (NF- κB), VEGF serta faktor pertumbuhan endotel vaskular.(Tanaka T, et al. 2024)

Sitokin yang diregulasi yang mungkin mewakili target terapeutik selektif, IL-6 telah dianggap sangat penting dalam patogenesis berbagai penyakit dan dapat menjadi antagonis dengan obat yang ada. IL-6 sangat penting pengaruhnya dan memiliki fungsi dalam regulasi system imun, maka IL-6 sangat penting dalam memprediksi progresivitas dari penyakit autoimun sehingga diperlukan TPE untuk mengurangi kadar yang berlebihan dalam tubuh pasien autoimun.(Soegiarto G, et al. 2021) Sebuah studi oleh Jamshidian, 2020 menunjukkan bahwa IL-6 kadarnya menurun pada pasien Miasternia Gravis setelah dilakukan TPE. Penelitian ini juga menyatakan bahwa TPE menurunkan keparahan manifestasi dari penyakit Miasternia Gravis.(Jamshidian, et al, 2021)

Kadar normal IL-6 pada orang dewasa sehat adalah kurang dari 5 pg/mL. Kadar normal tes IL-6 merupakan parameter penting untuk mengetahui tingkat peradangan pada tubuh seseorang. Kadar normal tes IL-6 bervariasi tergantung usia, jenis kelamin, dan status kesehatan. Penting untuk dicatat bahwa nilai-nilai ini dapat bervariasi berdasarkan berbagai faktor seperti tingkat obesitas dan stres.(Said E, et al. 2021)

1.6.4. *Therapeutic Plasma Exchange (TPE)*

1.6.4.1. Definisi

Therapeutic Plasma Exchange (TPE) merupakan terapeutik yang melibatkan pengangkatan, pengembalian, atau pertukaran plasma dan komponen darah secara ekstrakorporeal. Mekanisme yang mendasari prosedur ini dilakukan dengan sentrifugasi atau filtrasi menggunakan membran semipermeabel. (Sergent SR, et al, 2023) *Therapeutic Plasma Exchange* pertama kali digunakan pada tahun 1914 oleh Able, Rowntree, dan Turner. Mereka menjelaskan TPE sebagai prosedur, yaitu darah dikeluarkan dari tubuh lalu dipisahkan menjadi sel dan plasma, kemudian plasmanya dibuang sedangkan selnya dikembalikan bersama cairan pengganti. *Therapeutic plasma exchange* adalah suatu proses yang dijalankan oleh perangkat otomatis yaitu seluruh darah diambil dari seorang pasien dan dipisahkan menjadi komponennya (sel darah merah (RBC), sel darah putih (WBC), trombosit (PLT), dan plasma di luar tubuh; yang memungkinkan plasma (yang seharusnya mengandung zat atau zat-zat yang menyebabkan penyakit) untuk dihilangkan, sementara yang lainnya dikembalikan ke subjek dengan penggunaan cairan pengganti. (Pham HP, et al, 2020)

Therapeutic plasma exchange melibatkan penghilangan komponen plasma darah (dengan penghilangan zat patologis yang bersirkulasi secara bersamaan), seperti Immunoglobulin (Ig) yang terdapat pada penyakit dengan diperantai oleh imun. Plasma darah adalah bagian terbesar dari darah, yaitu 55% dari seluruh volume darah. Plasma darah sendiri terdiri dari 92% air dan 8% lainnya meliputi bahan-bahan penting, seperti protein, glukosa, Immunoglobulin (Ig), dan elektrolit. Diperkirakan plasma mengandung sebanyak 40.000 protein berbeda dari sekitar 500 gen. Sekitar 1.000 protein telah terdeteksi. Plasma mengandung tiga jenis protein utama: albumin, globulin, dan fibrinogen. (Stoian, et al, 2021) Immunoglobulin (Ig) yang terkandung pada plasma darah berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Adanya Ig mampu membantu tubuh melawan infeksi yang disebabkan bakteri dan virus. Antibodi memiliki peran utama dalam melawan infeksi dan menjaga kesehatan tubuh. Respon imun dibagi menjadi dua yaitu selular dan humoral. Respons imun humoral diawali ketika limfosit B yang spesifik di dalam limpa, kelenjar limfe, dan jaringan limfoid mukosa mengenali antigen. Beberapa antigen di jaringan atau di dalam darah diangkut menuju folikel yang kaya akan sel B, dan di daerah marginal organ limfoid perifer serta terkonsentrasi di tempat tersebut. Imunitas humoral dimediasi oleh

antibodi, yang merupakan efektor dari respons imun adaptif, dengan fungsi menetralkan dan mengeliminasi mikroba ekstraseluler dan toksin-toksin mikroba.(Abbas, Abul K, et al, 2023)

Gagasan tentang penghapusan terapeutik tidak banyak berubah sejak abad pertengahan, hal ini mendukung pemahaman berbasis bukti bahwa beberapa sel darah dan komponen plasma dapat berbahaya. Tiga subtype itu dapat dibedakan di antara makromolekul plasma yang hilang setelah TPE yaitu; 1) antibodi yang merupakan autoantibodi; 2) molekul yang menghasilkan sifat fisik abnormal, seperti hiperviskositas pada plasma dan darah, hal ini juga biasanya disebabkan oleh protein atau antibodi yang membentuk kompleks imun dan 3) molekul seperti lipoprotein densitas rendah (LDL) yang memiliki toksisitas nonimun. Berdasarkan teori ini, efek terapeutik terjadi secara bermakna ketika molekul tersebut dihilangkan dalam jumlah besar dan mempunyai waktu paruh yang relatif lama dalam sirkulasi, dengan tingkat sintesis yang rendah. Dalam praktik klinis, sebagian besar gangguan yang berhasil diobati disebabkan oleh penyakit yang didasari oleh aktivasi oleh imunoglobulin-G (IgG) patogen.(Bruce C. McLeod, 2020)

Metode TPE yang disukai di sebagian besar pusat di seluruh dunia adalah dengan teknologi berbasis sentrifugasi otomatis. Namun, di rumah sakit tertentu dan pasien yang menjalani hemodialisis, TPE dilakukan menggunakan pemisahan plasma membran. Dalam TPE menggunakan sentrifugasi, plasma yang disaring dibuang, dan sel darah merah serta cairan pengganti (plasma donor atau koloid) dikembalikan. Pemisahan plasma membran memungkinkan pembuangan makromolekul yang tidak diinginkan secara selektif.(Bruce C. McLeod, 2020)

1.6.4.2. Indikasi *Therapeutic Plasma Exchange*

Therapeutic Plasma Exchange untuk keperluan terapeutik digunakan pertama kali pada tahun 1952, sebagai usaha mengatasi hiperviskositas pada penderita Myeloma Multiple (MM). Meskipun pengobatan TPE untuk MM adalah pengobatan yang paling umum digunakan, terapi pertukaran plasma juga digunakan dalam kasus penolakan transplantasi organ padat dan untuk berbagai penyakit lain. Beberapa contoh penyakit yang tergolong dalam keempat kategori ASFA pada edisi kali ini tetap tidak berubah dari yang digunakan sejak edisi sebelumnya dan dapat dilihat pada Tabel 1.2.(Smith L.C, et al 2022)

Tabel 1.1. Definisi kategori untuk TPE.(Smith L.C, et al 2022)

Kategori	Deskripsi
I	<i>Therapeutic Plasma Exchange</i> adalah standar dan dapat diterima, baik sebagai terapi primer atau sebagai tambahan lini pertama untuk terapi awal lainnya.
II	<i>Therapeutic Plasma Exchange</i> umumnya diterima dalam peran suportif atau sebagai terapi lini kedua, daripada terapi lini pertama.
III	<i>Therapeutic Plasma Exchange</i> tidak secara jelas ditunjukkan berdasarkan bukti yang tidak cukup, hasil yang bertentangan, atau ketidakmampuan untuk mendokumentasikan rasio risiko-manfaat yang menguntungkan. Pengambilan keputusan harus bersifat individual.
IV	<i>Therapeutic Plasma Exchange</i> telah terbukti kurang efektif atau berbahaya. Aplikasi klinis harus dilakukan hanya di bawah protokol penelitian yang disetujui.

Daftar indikasi umum tersedia dari Pedoman Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC) dirangkum dalam Tabel 1.3 di bawah ini:

Tabel 1.2. Daftar indikasi umum dilakukan TPE.(CMcG, Anne H. 2020).

Kondisi	Volume pertukaran plasma (<i>PV = volume plasma</i>)
TTP atau aHUS	150% PV setiap hari pada awalnya, hingga kondisi stabil
Miastenia Gravis	100% PV setiap hari atau selang sehari, total 5 kali pertukaran
Sindrom Guillain-Barré	100% PV setiap hari pada awalnya, total 5 kali pertukaran
Sindrom Goodpasture	100% PV, 10 kali pertukaran selama 14 hari
Vaskulitis	100% PV, 7 kali pertukaran selama 10 hari
Krioglobulinemia	100% PV, 5 kali pertukaran selama 10 hari

Daftar berbagai penyakit sebagai indikasi TPE beserta kategori ASFA-nya adalah sebagai berikut: (Sergent SR, et al, 2023)

1. Kategori I

Terdapat beberapa penyakit yang memiliki indikasi TPE yang masuk ke dalam kategori I berdasarkan ASFA yaitu ; Poliradikuloneuropati demielinasi inflamasi akut atau sindrom Guillain-Barre, Glomerulonefritis progresif cepat terkait ANCA, penyakit membran basal anti-glomerulus atau sindrom Goodpasture, Poliradikuloneuropati demielinasi inflamasi kronis, Glomerulosklerosis segmental fokal, Hiperviskositas pada Monoklonal gammopathies, Myasthenia gravis, Ensefalitis antibodi reseptor N-metil D-aspartat, Neuropati demielinasi paraproteinemia atau polineuropati demielinasi kronis didapat (dimediasi IgA/IgG/IgM), transplantasi ginjal: Desensitisasi dan penolakan yang dimediasi antibodi, Mikroangiopati trombotik, Purpura trombositopenik trombotik (TTP) dan Penyakit Wilson (fulminan).

2. Kategori II

Ensefalomielitis diseminata akut, transplantasi jantung: Desensitisasi, Sindrom antifosfolipid, krioglobulinemia, kardiomiopati dilatasi, Ensefalopati Hashimoto: Ensefalopati responsif kortikosteroid yang berhubungan dengan tiroiditis autoimun, transplantasi sel induk hematopoietik, tidak kompatibel dengan ABO, Sindrom miastenia Lambert-Eaton, Sklerosis ganda, Gangguan neuropsikiatri autoimun pediatrik terkait dengan infeksi streptokokus, penyakit Refsum dan Lupus eritematosus sistemik (SLE).

3. Kategori III

Gagal hati akut, Penyakit membran basal anti-glomerulus, Anemia aplastik, Anemia hemolitik autoimun, Resusitasi syok luka bakar, Transplantasi jantung: Penolakan yang dimediasi antibodi, Ensefalitis fokal kronis (ensefalitis Rasmussen), Transplantasi sel induk hematopoietik, desensitisasi HLA, Limfohistiositosis hemofagositik; sindrom hemofagositik; sindrom pengaktifan makrofag, Purpura Henoch-Schonlein, Trombositopenia dan trombosis yang diinduksi heparin, Pankreatitis hipertrigliseridemik, nefropati IgA, Transplantasi paru-paru: Desensitisasi dan penolakan yang dimediasi antibodi, Sindrom neurologis paraneoplastik, Pemigus Vulgaris yang berat, Pruritus akibat penyakit hepatobilier, Skleroderma (sklerosis sistemik), Sepsis dengan kegagalan multiorgan, Mikroangiopati trombotik, Badai tiroid, Nekrolisis epidermal toksik (tahan api) dan Vaskulitis.

4. Kategori IV

Amiloidosis, Dermatomiositis atau polimiositis, Sindrom HELLP (antepartum), Nefritis lupus dan Mikroangiopati trombotik.

1.6.4.3. Kontraindikasi

Terapi TPE semakin banyak membantu klinisi dalam manajemen berbagai penyakit yang termasuk dalam kategori-kategori di atas. Terdapat beberapa kontraindikasi untuk terapi TPE adalah sebagai berikut:

1. Tidak tersedianya akses jalur sentral atau jalur perifer dengan lubang besar pada pasien
2. Terjadinya ketidakstabilan hemodinamik dan atau adanya septikemia
3. Terdapat alergi terhadap plasma beku segar, koloid atau albumin pengganti
4. Terdapat alergi terhadap heparin
5. Hipokalsemia (membatasi penggunaan sitrat sebagai antikoagulan selama prosedur) yang merupakan kontraindikasi relatif
6. Penggunaan inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE) dalam 24 jam terakhir yang merupakan kontraindikasi relatif

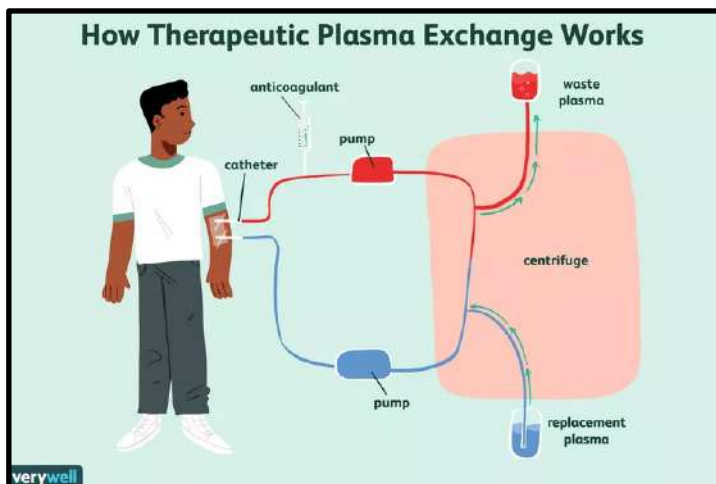
1.6.4.4. Prosedur

TPE menghilangkan zat dengan berat molekul besar seperti antibodi berbahaya dari plasma. Biasanya dilakukan dengan menggunakan pemisah sel darah otomatis untuk memastikan keseimbangan cairan dan menjaga volume plasma normal. Hal ini mungkin memerlukan akses pada vena femoralis atau jugularis untuk memungkinkan aliran darah yang cukup. Cairan diberikan untuk menggantikan plasma yang dikeluarkan dari pasien, yaitu pertukaran langsung & tidak akan menambah volume darah pasien. Volume cairan yang biasanya ditukar dalam setiap pertukaran plasma terapeutik adalah 100–150% volume plasma pasien, cairan ini diganti dengan larutan albumin 4,5 atau 5,0%, namun, pada beberapa fasilitas Kesehatan mengganti 25–50% volume penggantian dengan 0,9% larutan garam isotonic. Pertukaran volume plasma satu kali menghilangkan sekitar 55 – 65% faktor patologis, pertukaran kedua akan menghilangkan 20 – 25% faktor patologis berikutnya. (CMcG, Anne H. 2020)

Akses vena untuk prosedur ini dilakukan melalui kateter vena sentral atau perifer. Prosedur TPE yang banyak digunakan berbasis sentrifugasi. Teknik lain

dalam melakukan TPE ialah menggunakan filter membran semipermeabel dengan mesin hemodialisis standar. Namun, untuk teknik ini, akses vena sentral wajib digunakan karena kebutuhan laju aliran darah yang lebih tinggi dari 100 mL/menit hingga 150 mL/menit. (Mangunatmadja I, et al. 2020)

TPE berbasis sentrifugasi menggunakan pemisahan plasma menggunakan dengan sentrifugal sel. Metode alternatif untuk menghilangkan antibodi adalah immunoabsorpsi. Dalam hal ini plasma dilewatkan ke kolom penyerap untuk menghilangkan antibodi, kemudian dikembalikan ke pasien dapat dilihat pada gambar 1.3. (Stachowiak, J. 2024)



Gambar 1.8. Tahapan prosedur TPE. (Stachowiak, J. 2024)

Berikut merupakan langkah-langkah yang terjadi selama TPE: (Corporation H, user manual. 2015).

1. Persiapan pasien untuk dilakukan pungsi vena.
2. Memberi tekanan pada manset.
3. Bersihkan lokasi pungsi vena dengan teknik aseptik.
4. Pastikan jalur donor serta tabung kantong sampel donor terpasang dengan benar.
5. Lakukan pungsi vena
6. Buka klem tali kantong sampel donor dan biarkan sampel darah secukupnya mengalir ke dalam kantong, lalu klem kembali talinya. Tutup tabung kantong sampel antara konektor Y dan sampel kantong.

7. Isi wadah sampel darah donor yang diperlukan dengan isi kantong sampel
8. Tekan tombol Draw untuk memulai siklus pertama.
9. Manset tekanan otomatis akan mengembang, pompa dan sentrifus mulai berputar, dan semua komponen yang digunakan selama mode DRAW diaktifkan. Selama siklus putaran pertama, timbangan secara otomatis menunjukkan angka 0.
10. Katup berkode kuning terbuka untuk memungkinkan plasma yang keluar dari wadah dikumpulkan dalam kantong plasma pada timbangan.
11. Ketika jumlah plasma yang cukup tersedia dalam kantong plasma, pompa transfer berputar untuk menarik plasma dari kantong pengumpul plasma ke dalam wadah sentrifus.
12. Untuk mempertahankan Extracorporal volume (ECV) yang tepat, perangkat secara otomatis memperkirakan berapa banyak plasma yang akan dikumpulkan selama siklus itu. Ketika setengahnya perkiraan volume plasma dikumpulkan, perangkat menjeda DRAW dan memulai mengembalikan plasma ini ke donor.
13. Sentrifus terus berputar untuk mempertahankan aliran dan memisahkan menjadi plasma serta komponen darah lainnya.
14. Ketika jumlah plasma yang sesuai telah dikembalikan ke donor, perangkat akan berhenti RETURN dan melanjutkan DRAW.
15. Untuk memastikan bahwa komponen darah tercampur secara efektif sebelum diinfuskan ke donor, plasma yang dikumpulkan dari kantong plasma secara bersamaan dikembalikan ke donor dengan sel darah merah.
16. Komponen seluler digabungkan dengan larutan albumin. Cairan pengganti kemudian dimasukkan ke dalam tubuh pasien.
17. Komponen seluler bersama albumin ditambahkan antikoagulan biasanya sitrat, untuk mencegah penggumpalan.
18. Setelah sebagian besar isi wadah dalam mesin telah dikembalikan ke donor, pompa transfer mengirimkan sejumlah plasma ke dalam sentrifus untuk menghilangkan sel-sel yang tersisa. Ketika BLAD mendeteksi udara, hal ini menandakan akhir dari mode RETURN.
19. Plasma yang dikeluarkan dipisahkan lalu dimasukkan ke dalam kantong hasil luaran plasma.

Semua langkah di atas ini terjadi secara otomatis dan terus menerus melalui

jarum atau kateter intravena (IV). Dalam beberapa kasus, hal ini dilakukan melalui satu jarum dan pemisahan serta pencampuran ulang dilakukan dalam jumlah kecil. Seluruh prosedur memakan waktu antara dua dan tiga jam untuk diselesaikan. Meskipun tidak ada jumlah spesifik yang direkomendasikan untuk prosedur terapi pertukaran plasma, kebanyakan klinisi melakukan antara tiga sampai tujuh kali tindakan, tergantung pada kebutuhan dan kondisi fisik pasien.(Stachowiak J, 2024)

Faktor patologis terakumulasi kembali pada perawatan karena difusi dari ruang ekstrasvaskular ke kompartemen intravaskular dan sintesis endogen (tubuh memproduksi faktor patologis lebih lanjut) pada penyakit autoimun. Oleh karena itu pasien yang menjalani TPE untuk menghilangkan imunoglobulin patologis juga akan menjalani pengobatan imunosupresif serta untuk mencegah sintesis endogen lebih lanjut dengan memberikan steroid dosis tinggi dan/atau siklofosfamid atau kemoterapi.(CMcG, Anne H. 2020).

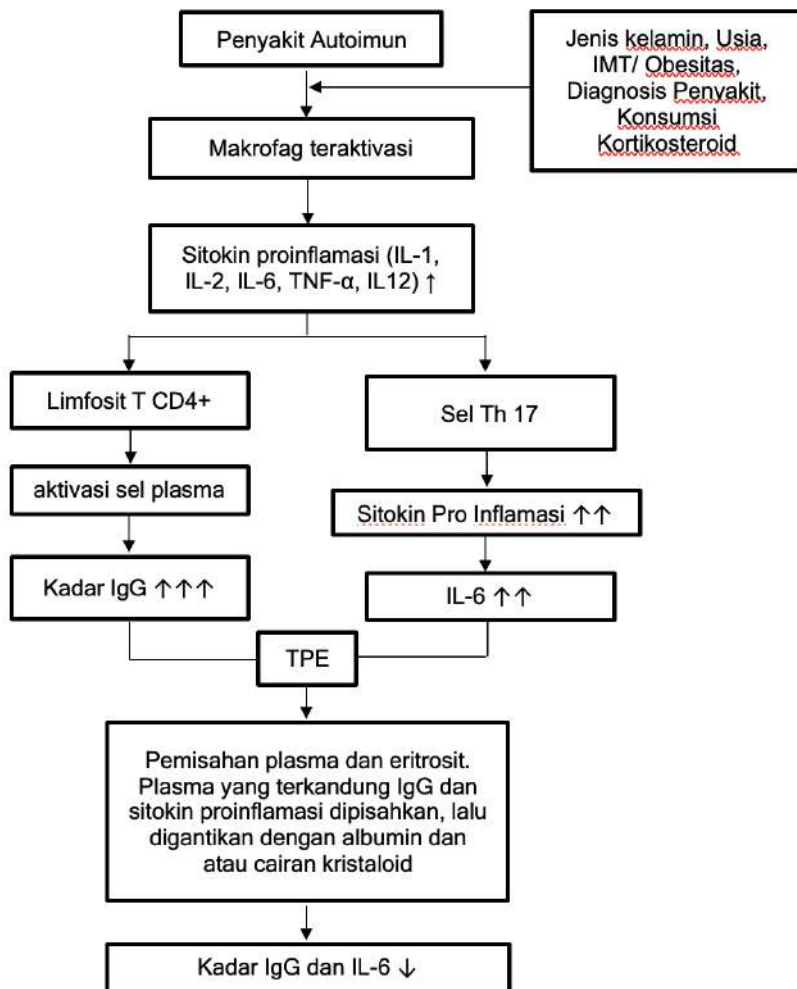
1.6.4.5. Komplikasi

Komplikasi serius dari TPE tidak terlalu sering terjadi. Hal paling sering terjadi adalah reaksi anafilaktik yang merupakan reaksi alergi parah di seluruh tubuh dan biasanya disebabkan oleh cairan pengganti plasma. Inilah salah satu alasan mengapa TPE harus dilakukan di rumah sakit dan terpantau oleh penanggungjawab tim medis.(Lu J, et al, 2020)

Infeksi merupakan risiko potensial, namun juga jarang terjadi setelah TPE dikarenakan prosedur menggunakan teknologi baru dan cairan pengganti yang steril. Risiko lainnya yaitu terjadinya gumpalan darah yang merupakan komplikasi serius setelah TPE namun termasuk jarang terjadi. Klinisi akan meresepkan pengencer darah disebut antikoagulan sebelum prosedur TPE berlangsung untuk mengurangi risiko ini. Contohnya termasuk Coumadin (warfarin), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban), Eliquis (apixaban), dan Savaysa (edoxaban).(Lipphardt M, et al. 2020)

Potensi risiko lain dari TPE meliputi: perdarahan, irama jantung tidak teratur, hipotensi, kram perut, kesemutan di anggota badan dan kadang kejang. *Therapeutic Plasma Exchange* sangat jarang dapat menyebabkan kematian, hal ini hanya terjadi pada 0,03% hingga 0,05% kasus. Mayoritas kematian disebabkan oleh komplikasi pernapasan atau jantung.(Lu J, et al, 2020)

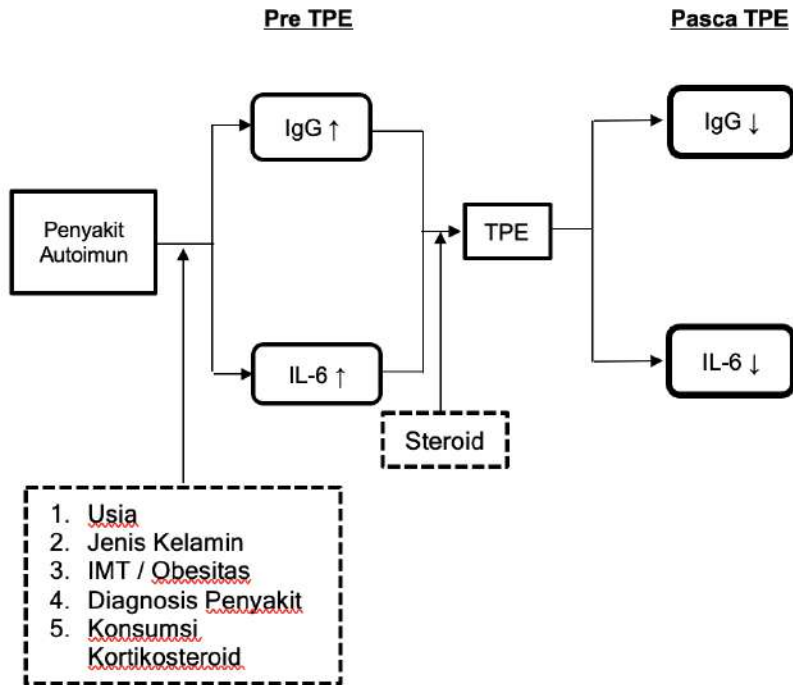
1.7. Kerangka Teori



Keterangan:

- IgG; Immunoglobulin G
- IL-6; Interleukin-6
- TPE; Therapeutic Plasma Exchange

1.8. Kerangka Konsep



: Variabel Bergantung

: Variabel Bebas

: Variabel Perancu

Keterangan :

- a. TPE; *Therapeutic Plasma Exchange*
- b. IL-6; *Interleukin-6*
- c. IgG; *Imunoglobulin-G*

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan metode studi analitik observasional *cohort prospective* yang bertujuan untuk menganalisis perubahan kadar IgG dan IL-6 pre dan pasca TPE. Penelitian dilakukan selama periode tertentu hingga jumlah sampel terpenuhi.

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1. Tempat Penelitian

- a. Unit Pengelola Darah RS Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pengambilan sampel dan data penelitian.
- b. Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC) untuk pemeriksaan kadar IgG dan IL-6 serum.

2.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Maret 2025 sampai Oktober 2025.

2.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien yang memiliki penyakit autoimun yang akan dilakukan TPE di RS Wahidin Sudirohusodo.

2.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Pengumpulan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam sampel penelitian sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi.

2.5. Perkiraan Besar Sampel

Penentuan besarnya sampel menggunakan rumus untuk uji perbedaan rerata 2 populasi yang independen. Uji perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan:

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{(z_\alpha + z_\beta)S}{(x_1 - x_0)} \right]^2$$

Keterangan:

S : Simpang baku nilai rerata dalam populasi

Z_α : Nilai standar deviasi Alfa (1,96)

Z_β : Nilai standar deviasi Beta (0.84)

($X_1 - X_2$) : Size Efek

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% sehingga nilai $Z\alpha = 1,96$ Dari rumus dan kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20% sehingga nilai $Z\beta = 0,84$ dari rumus dan tabel diatas didapatkan jumlah sampel minimum (n) adalah 30 sampel

2.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.6.1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien autoimun yang di indikasikan menjalani prosedur TPE dan memberikan persetujuan untuk menjalani TPE dengan menandatangani *informed consent*.
- b. Pasien yang bersedia berpartisipasi dan memberikan persetujuan untuk mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *informed consent*.
- c. Pasien dewasa usia ≥ 18 tahun, dan memenuhi syarat pelaksanaan prosedur TPE.

2.6.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang menjalani pengobatan dengan infus immunoglobulin.
- b. Pasien yang mengikuti prosedur TPE kurang dari 3 siklus.
- c. Sampel lipemik, ikterik dan hemolisis.

2.7. Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahap. Pertama, seluruh data yang diperoleh dari formulir pengumpulan data, dan hasil laboratorium akan dikoding dan dimasukkan ke dalam perangkat lunak pengolahan statistik, yaitu SPSS versi 25.0. Sebelum dilakukan analisis, distribusi data diuji dengan uji normalitas *Saphiro-wilk*. Data kadar IgG dan IL-6 serum dengan hasil tidak terdistribusi normal, maka analisis selanjutnya digunakan uji non-parametrik *Wilcoxon signed-rank test*. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik dalam penelitian ini.

2.8. Izin Subyek Penelitian

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed concent*. Data subjek penelitian dijaga kerahasiaannya dan hanya digunakan untuk keperluan akademik.

Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar (KEPK FKUH RSUH - RSWS) dengan nomor *Ethical Clearance* DP.04.03/D.XIX.2/5916/2025.

2.9. Cara Kerja

2.9.1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada orang dewasa yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menjalani prosedur penelitian.

2.9.2. Cara Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan beberapa tahap sebagai berikut:

- a. Identitas dicatat saat pasien pertama kali masuk yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diberikan penjelasan lengkap mengenai prosedur TPE dan tujuan penelitian kepada pasien dan keluarga, jika setuju selanjutnya *informed consent* diisi dan ditanda tangani.
- b. Darah pasien pre dan pasca TPE pasien diambil lalu diolah untuk memperoleh serum, kemudian disimpan didalam kulkas penelitian dengan suhu -20°C, sampai sampel telah terpenuhi.
- c. Sampel serum dicairkan kemudian dilakukan pemeriksaan kadar Antibodi IgG dan Interleukin-6 di Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC).

2.9.3. Prosedur *Therapeutic Plasma Exchange*

Berikut ini adalah langkah-langkah TPE berdasarkan *Standar Operasional Prosedur* (SOP) TPE pada RS Wahidin Sudirohusodo tahun 2022 sampai sekarang:

I. Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) Unit Pengelola Darah (UPD):

- a. Menjawab konsultasi permintaan pelayanan TPE
- b. Melampirkan jadwal tindakan dan kebutuhan
- c. Persiapan pasien :
 - i. Mengevaluasi hasil pemeriksaan darah lengkap, dan elektrolit (Na,K,Cl) sebelumnya
 - ii. Mengevaluasi kemampuan kerjasama dari pasien
 - iii. Membuat *informed consent* tindakan
 - iv. Menyampaikan kepada pasien atau keluarga pasien jelaskan prosedurnya, termasuk penyulitnya.
 - v. Mengukur tanda vital pagi hari sebelum tindakan TPE dilakukan
 - vi. Meminta dokter spesialis anestesi memasang *Central Double Lumen* (CDL) untuk akses masuknya *tube* alat

II. Pra analitik

Persiapan alat

- a. KIT 980E/981E untuk bowl 225ml dan 125 ml (TPE)
- b. ACD-A
- c. Satu disposable spuit 2,5 atau 3 ml, 5ml dan 10ml
- d. Satu Av Fistula
- e. Satu cairan NS 500 cc

- f. Satu cairan coloid 500 cc
- g. Satu ampul Ca gluconas
- h. Larutan antiseptik: alkohol 70% dan povidon iodine
- i. 3 pasang sarung tangan yang sesuai dengan petugas
- j. 1 duk penutup dengan satu lubang ditengah
- k. anticoagulan (heparin)
- l. lidokain 1%, 2 ampul
- m. Kassa steril
- n. Plester

III. Analitik

Cara kerja : TPE

- a. Pasien pada posisi tidur terlentang setengah duduk (untuk mengurangi sesak) dengan ventilator
- b. Melakukan identifikasi pasien, nama, tanggal lahir, no rekam medik, dengan melihat gelang pasien.
- c. Mencuci tangan 6 langkah
- d. Menjelaskan pada pasien tentang proses tindakan.
- e. Memasukkan *TPE Protocol*
- f. Menghidupkan mesin *apheresis*
- g. Menunggu sampai self test komplit (100%)
- h. Memutar lock dan unlock 3 kali, sampai muncul layar *SELECT OPTION* pilih *Therapeutic Platelet Reduction* lalu tekan *DRAW*
- i. Memakai sarung tangan yang kering dan bersih ketika memasang disposable.
- j. Memeriksa tanggal kadaluarsa kit, *disposable* type 980E/981E.
- k. Memeriksa apakah seal ada yang bocor, apakah ada tanda-tanda kontaminasi jamur, bakteri, dan lain-lain.
- l. Operator memakai sarung tangan yang kering dan bersih.
- m. Membuka set disposable dan letakkan di depan mesin (atas laci)
- n. Memeriksa seluruh elemen perangkat seperti selang yang terpelintir, gepeng/lengket
- o. Memanjangkan tiang Anticoagulant (AC) disebelah kiri dan tiang Saline di sebelah kanan
- p. Membuka penutup *centrifuge*
- q. Memasang disposable pada mesin.
- r. Memastikan bowl berputar bebas.
- s. Memasang bowl pada centrifuge sampai bunyi “klik” dan kunci.
- t. Memastikan *Outlet Port* (warna putih) menghadap kanan.
- u. Memutar Weigher 90° searah jarum jam
- v. Memasang Plasma Bag di pin bagian kanan mesin. Memasang Substitusi Bag di *Weigher* dengan port ke bawah dan memasukkan selang tak berwarna ke valve tak berwarna dan gantung di tiang sebelah kanan

- w. Memasang Substitusi Bag di Weigher dengan port ke bawah dan memasukkan selang tak berwarna ke valve tak berwarna dan menggantung di tiang sebelah kanan
- x. Memasang tubing line sensor dan memastikan multi connector keluar dari line sensor.
- y. Memasang selang kuning ke *valve* kuning dan selang hijau ke *valve* hijau.
- z. Menghubungkan selang hijau dengan plasma bag disebelah kanan
- aa. Memasang airbag di pin bagian depan mesin dengan port ke bawah
- bb. Memasang *Dual pump manifold* ke Blood Pump dan *Transfer Pump* dan *loop* selang di sekitar pompa.
- cc. Memasang *Single Pump manifold* ke *AC Pump* dan *loop* selang disekitar pompa.
- dd. Memasang selang AC kedalam *Anticoagulant Air Detector* (ACAD)
- ee. Memasang selang warna merah ke *Blood Line Air Detector* (BLAD) lalu ke *valve* merah.
- ff. Memasang *blood filter* (penyaring darah) pada sisi depan mesin dengan garis putih pada blood filter menghadap ke sisi blood filter holder
- gg. Menempatkan selang pada DLAD 1 dan DLAD 2
- hh. Mengaitkan selang tersebut pada pengait sudut atas mesin
- ii. Memasang SPM dan DPM dengan cara menekan dan diputar $\frac{1}{4}$ putaran searah jarum jam.
- jj. Layar akan menunjukkan perintah selanjutnya "*Pease confirm that: "*
- kk. Melakukan pengecekan *valve*, selang pompa, *plasma bag*, *temporary product bag* dan *product bag*.
- ll. Mengatur cairan pengganti secara otomatis oleh alat jika menggunakan single akses vena, atau atur secara manual oleh operator bila menggunakan 2 akses vena.
- mm. Menekan *DRAW* untuk auto loading pump di layar monitor.
- nn. *Spike anticoagulant (ACD-A)*
- oo. Spike cairan substitusi
- pp. Melakukan sesuai perintah.
- qq. Menekan *Prime*, untuk priming otomatis
- rr. Memasukkan data *HAEMO CALCULATOR*
- ss. Menekan *SAVE* kemudian *HELP* untuk keluar
- tt. Menekan *MODIFY* kemudian masukkan *MODIFY PARAMETERS*
- uu. Mengisi sesuai parameter yang sudah ada pada *chart*.
- vv. Tekan *SAVE* kemudian *HELP* untuk keluar

Jika menggunakan Vena Peripheral (lengan) :

- a. Menekan *MODIFY* kemudian masukkan data (*cuff pressure* 80-100 mmHg, kecepatan *DRAW* 50-80 ml/menit dan *RETURN* 50-90 ml/menit)
- b. Melepas sarung tangan
- c. Mencuci tangan 6 langkah
- d. Memasang manset pada lengan pasien
- e. Menghubungkan jarum Av Fistula dengan disposable
- f. Memakai sarung tangan steril
- g. Mengambil kapas alcohol 70% dan lakukan desinfeksi lokasi yang akan ditusuk dari satu titik tengah dengan gerakan melingkar dari arah dalam keluar satu kali, kapas dibuang. Lakukan sebanyak 2 kali
- h. Menusuk jarum pada vena perifer
- i. Mengalirkan 5-10 ml ke dalam *blood sample pouch* (kantong sampel darah) lalu klem
- j. Melakukan fiksasi needle sehingga kedudukan jarum tidak berubah.
- k. Menurunkan *cuff pressure* hingga 40-50 mmHg, tekan *SAVE* lalu *HELP*

Jika menggunakan vena sentral :

- a. Mengambil kapas alcohol 70% atau *alcohol swab* dan melakukan teknik aseptik pada *needle connector* dan *connector* pada akses pasien.
- b. Menyambungkan kedua connector tersebut.
- c. Melakukan fiksasi selang sehingga kedudukan selang dan *connector* tidak berubah
- d. Menekan *DRAW* untuk memulai prosedur
- e. Memperhatikan aliran darah dan kondisi donor selama proses
- f. Membuat pasien nyaman mungkin
- g. Melakukan pencatatan pada lembar kerja Catat reaksi yang timbul pada pasien
- h. Mencatat yang ditampilkan dilayar ke dalam lembar kerja paada akhir proses (tampilan layar *procedure complete*)
- i. Melakukan klem DPM dan SPM.
- j. Melepaskan *needle connector* dari *connector* akses pasien dengan menggunakan teknik aseptik.
- k. Menutup luka insersi dengan kasa steril.
- l. Melepaskan semua selang dari valve, DPM dan SPM serta keluarkan *bowl* dari *centrifuge*.
- m. Mematikan mesin setelah layar di monitor tertulis *self test 100%*
- n. Melepas sarung tangan
- o. Mencuci tangan 6 langkah

IV. Pasca Analitik

- a. Menjelaskan pada pasien bahwa tindakan sudah selesai.
- b. Menginformasikan pada pasien tentang reaksi sitrat berupa rasa kesemutan di daerah wajah setelah tindakan
- c. Menginformasikan pada pasien untuk segera lapor pada perawat atau dokter bila terjadi keluhan tersebut

2.10. Prosedur Pemeriksaan Kadar Antibodi IgG

2.10.1. Persiapan sampel

Sampel yang digunakan adalah sampel serum. Kumpulkan dan sentrifugasi serum pada 1000×g (atau 3000rpm) selama kurang lebih 20 menit. Kumpulkan supernatannya dengan hati-hati. Segera lakukan pengujian atau simpan sampel pada suhu -20°C atau -80°C. Hindari siklus pembekuan/pencairan berulang.. Sampel disentrifugasi selama 15 menit pada 1000 rpm pada suhu 2°C - 8°C selama 30 menit setelah pengumpulan. Kumpulkan supernatan untuk dilakukan pengujian tersebut. Sampel yang akan digunakan dalam waktu seminggu dapat disimpan pada suhu 2°C - 8°C, jika tidak sampel harus disimpan pada suhu -20°C dalam waktu 3 bulan atau suhu - 80°C dalam waktu 6 bulan.

2.10.2. Alat dan bahan

Alat

- a. Kertas saring
- b. Pipet dan ujung pipet sekali pakai
- c. Tabung sampel
- d. Pembaca ELISA mampu mengukur absorbansi pada 450 nm
- e. Inkubator
- f. 96 well microtiter plates
- g. Microtiter plate reader
- h. Alat setrifus

Bahan

- a. Spesimen serum
- b. Air suling
- c. Kit *Human Immunoglobulin-G (IgG) Assay*Genie (London, Inggris)

2.10.3. Prinsip Tes

Pemeriksaan ini menggunakan metode *sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Antibodi spesifik untuk *Human IgG* dilapiskan sebelumnya ke pelat 96-sumur. Antibodi terkonjugasi biotin digunakan sebagai antibodi pendeteksi. Standar, sampel uji dan antibodi pendeteksi terkonjugasi biotin ditambahkan ke sumur, dan dicuci dengan buffer pencuci. HRP-Streptavidin ditambahkan dan konjugat yang tidak terikat dicuci bersih dengan buffer pencuci. Substrat TMB digunakan untuk memvisualisasikan reaksi enzimatik HRP. TMB

dikatalisis oleh HRP untuk menghasilkan produk warna biru yang berubah menjadi kuning setelah penambahan larutan penghenti asam. Kepadatan kuning sebanding dengan jumlah target sampel yang ditangkap di piring. Baca *optical density* (OD) absorbansi pada 450nm dalam *microplate reader*, dan kemudian konsentrasi target dapat dihitung.

2.10.4. Cara Kerja

- a. Semua reagen, larutan standar dan sampel dipersiapkan. Periksa label dan warna sampul vial/botol dan pastikan cocok dan tidak ada kesalahan.
- b. Plate, semua reagen dan sampel dibiarkan mencapai suhu kamar (18°C - 25°C) secara alami sebelum memulai prosedur pengujian. Jangan gunakan pemanas air panas untuk memanaskan plate, reagen atau sampel.
- c. Piring dari kantong foil dihapus. Plate dilepas dan strip yang tidak terpakai dikembalikan ke kantong foil dengan paket pengering dan tutup kembali untuk mencegah kelembapan.
- d. Blank wells, standar wells, sample wells diatur
- e. Larutan standart (S1,S2,S3,S4,S5) sebanyak 50 µL ditambahkan ke well sesuai standar, lalu sampel sebanyak 50 µL ditambahkan ke dalam setiap sample wells
- f. HRP-Conjugate reagent sebanyak 100 µL ditambahkan ke setiap well kecuali blank wells
- g. Plate dengan closure plate membrane ditutup dan diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C
- h. Semua well (termasuk semua blank well) dicuci 4 kali
- i. Chromogen solution A sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap well
- j. Chromogen solution B sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap well. (Lindungi larutan chromogen B dari cahaya)
- k. Plate diaduk perlahan dan diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C (lindungi plat dari cahaya)
- l. *Stop solution* sebanyak 50 µL ditambahkan ke setiap sumur
- m. Optical density pada 450 nm dibaca menggunakan pembaca ELISA dalam waktu 15 menit setelah *stop solution* ditambahkan (sekitar 5 menit biasanya merupakan waktu terbaik)
- n. Nilai *detection range* 1.56 – 100 ng/mL

2.11. Prosedur Pemeriksaan Kadar Interleukin-6

2.11.1. Persiapan sampel

Sampel yang digunakan adalah sampel serum. Kumpulkan dan sentrifugasi serum pada 1000×g (atau 3000rpm) selama kurang lebih 20 menit. Kumpulkan supernatan untuk dilakukan pengujian tersebut. Sampel yang akan digunakan dalam waktu seminggu dapat disimpan pada suhu 2°C - 8°C, jika tidak sampel harus disimpan pada suhu -20°C dalam waktu 3 bulan atau suhu - 80°C dalam waktu 6 bulan.

2.11.2. Alat dan bahan

Alat

- a. Kertas saring
- b. Pipet dan ujung pipet sekali pakai
- c. Tabung sampel
- d. Pembaca ELISA mampu mengukur absorbansi pada 450 nm
- e. Inkubator
- f. 96 well microtiter plates
- g. Microtiter plate reader
- h. Alat setrifus

Bahan

- a. Spesimen serum
- b. Air suling
- c. Kit *Human Interleukin-6 (IL-6) Assay* Genie (London, Inggris)

2.11.3. Prinsip Tes

Pemeriksaan ini menggunakan metode *sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Antibodi spesifik untuk *Human CRP* dilapiskan sebelumnya ke pelat 96-sumur. Antibodi terkonjugasi biotin digunakan sebagai antibodi pendeteksi. Standar, sampel uji dan antibodi pendeteksi terkonjugasi biotin ditambahkan ke sumur, dan dicuci dengan buffer pencuci. HRP-Streptavidin ditambahkan dan konjugat yang tidak terikat dicuci bersih dengan buffer pencuci. Substrat TMB digunakan untuk memvisualisasikan reaksi enzimatik HRP. TMB dikatalisis oleh HRP untuk menghasilkan produk warna biru yang berubah menjadi kuning setelah penambahan larutan penghenti asam. Kepadatan kuning sebanding dengan jumlah target sampel yang ditangkap di piring. Baca *optical density (OD)* absorbansi pada 450nm dalam *microplate reader*, dan kemudian konsentrasi target dapat dihitung.

2.11.4. Cara Kerja

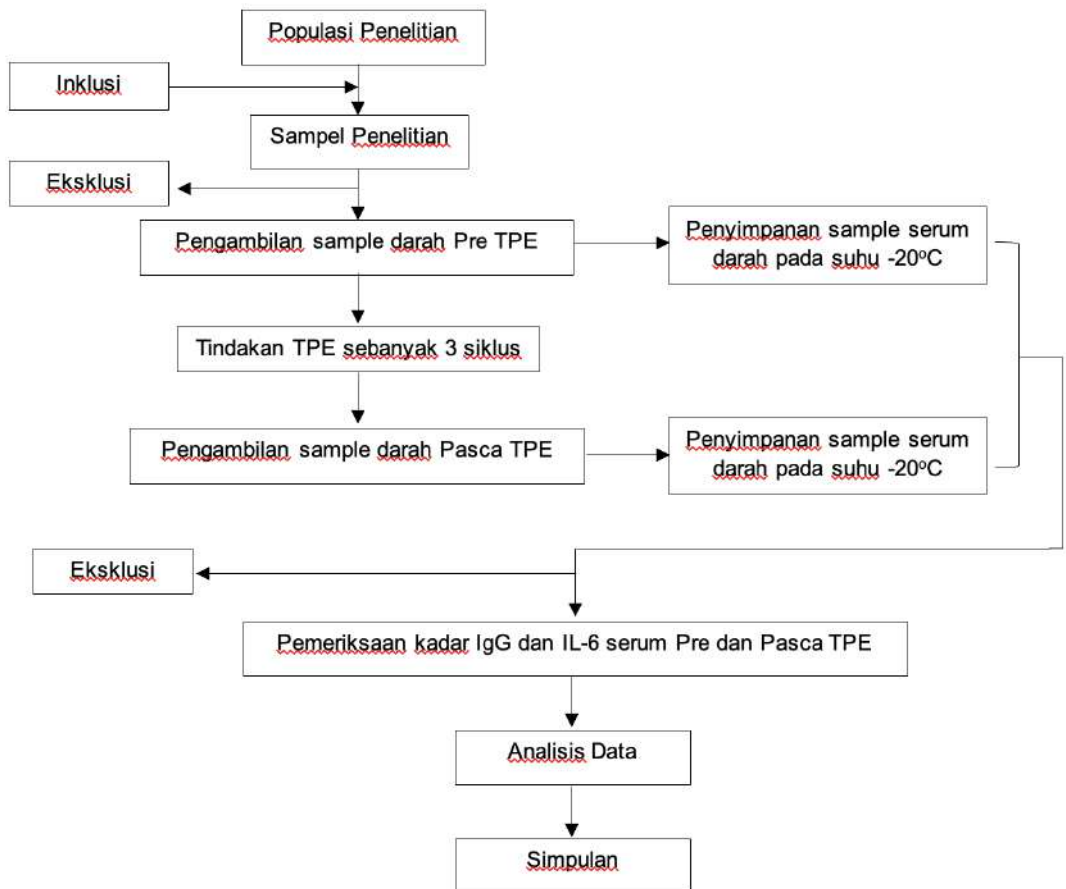
- a. Semua reagen, larutan standar dan sampel dipersiapkan. Periksa label dan warna sampul vial/botol dan pastikan cocok dan tidak ada kesalahan.
- b. Plate, semua reagen dan sampel dibiarkan mencapai suhu kamar (18°C - 25°C) secara alami sebelum memulai prosedur pengujian. Jangan gunakan pemanas air panas untuk memanaskan plate, reagen atau sampel.
- c. Piring dari kantong foil dihapus. Plate dilepas dan strip yang tidak terpakai dikembalikan ke kantong foil dengan paket pengering dan tutup kembali untuk mencegah kelembapan.
- d. Blank wells, standar wells, sample wells diatur
- e. Larutan standart (S1,S2,S3,S4,S5) sebanyak 50 µL ditambahkan ke well sesuai standar, lalu sampel sebanyak 50 µL ditambahkan ke dalam setiap sample wells

- f. HRP- Conjugate reagent sebanyak 100 μ L ditambahkan ke setiap well kecuali blank wells
- g. Plate dengan closure plate membrane ditutup dan diinkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C
- h. Semua well (termasuk semua blank well) dicuci 4 kali
- i. Chromogen solution A sebanyak 50 μ L ditambahkan ke setiap well
- j. Chromogen solution B sebanyak 50 μ L ditambahkan ke setiap well. (Lindungi larutan chromogen B dari cahaya)
- k. Plate diaduk perlahan dan diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C (lindungi plat dari cahaya)
- l. Stop solution sebanyak 50 μ L ditambahkan ke setiap sumur
- m. Optical density pada 450 nm dibaca menggunakan pembaca ELISA dalam waktu 15 menit setelah stop solution ditambahkan (sekitar 5 menit biasanya merupakan waktu terbaik)
- n. Nilai *detection range* 7.81 – 500 pg/mL.

2.12. Definisi Operasional

1. *Therapeutic Plasma Exchange* adalah tindakan terapi dengan tujuan untuk menghilangkan dan menggantikan plasma darah pasien sesuai dengan indikasi. Prosedur TPE dilakukan dengan cara memisahkan dan mengeluarkan plasma pasien melalui metode aferesis sentrifugasi menggunakan alat *Haemonetics® ACP 215 (USA)* kemudian mengganti plasma pasien dengan cairan pengganti (*replacement fluid*) seperti *human albumin 5%*, *Fresh Frozen Plasma (FFP)*, dan cairan kristaloid atau kombinasi. Pre TPE merupakan sampel yang diambil sebelum dilakukannya prosedur TPE pertama dan pasca TPE merupakan sampel yang diambil setelah dilakukan prosedur TPE ke 3.
2. *Imunoglobulin-G* adalah antibodi yang terdapat dalam serum sebelum dan sesudah dilakukannya TPE. Kadar IgG diukur menggunakan sampel serum dengan metode ELISA menggunakan kit *Human Immunoglobulin-G (IgG) AssayGenie* (London, Inggris) dan kadarnya dinyatakan dalam satuan ng/mL. Perubahan kadar IgG dikonversikan dalam bentuk persentase.
3. *Interleukin-6* merupakan sitokin pleiotropik mediator utama respon inflamasi fase akut yang terdapat dalam serum sebelum dan sesudah dilakukannya TPE. Kadar IL-6 diukur menggunakan sampel serum dengan metode ELISA menggunakan kit *Human Interleukin-6 (IL-6) AssayGenie* (London, Inggris) dan kadarnya dinyatakan dalam satuan pg/mL. Perubahan kadar IL-6 dikonversikan dalam bentuk persentase.
4. Pasien penyakit autoimun adalah pasien yang telah dilakukan penegakkan diagnosis klinis yang dilakukan oleh klinisi melalui kriteria diagnostik, bukti laboratorium dan penunjang lainnya.

2.13. Skema Alur Penelitian



Keterangan :

- a. TPE : *Therapeutic Plasma Exchange*
- b. IgG : *Imunoglobulin-G*
- c. IL-6 : *Interleukin-6*