

Efek Protrombotik Antibodi Anti Beta-2 Glikoprotein-1 pada Sel Endotel: Kajian Tissue Factor, Trombomodulin, dan Plasminogen Activator Inhibitor-1 = The Prothrombotic Effect of Anti-beta-2 Glycoprotein-1 Antibodies on the Expression of Tissue Factor, Trombomodulin, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Endothelial Cells

Rikarni, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920536424&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar Belakang: Sindrom antifosfolipid (antiphospholipid syndrome = APS) merupakan penyakit autoimun dengan gejala trombosis vena atau arteri, kematian janin berulang, dan peningkatan kadar antibodi antifosfolipid yang persisten. Sindrom antifosfolipid merupakan faktor risiko didapat yang paling sering dihubungkan dengan trombosis. Sampai saat ini efek antibodi anti- β 2GP1 pada sistem koagulasi, antikoagulan alamiah dan sistem fibrinolisis masih belum jelas.

Tujuan: Menganalisis efek imunoglobulin (Ig)G dan IgM anti-beta-2 glikoprotein-1 (β 2GP1) terhadap ekspresi messenger RNA (mRNA) tissue factor (TF), mRNA trombomodulin (TM), dan mRNA plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) pada endotel.

Metode: Studi eksperimental dengan memajankan antibodi anti- β 2GP1 pada human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo/ Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Sampel adalah IgG anti- β 2GP1 dan IgM anti- β 2GP1 dipurifikasi dari 6 pasien sindrom antifosfolipid. Kontrol adalah IgG dan IgM yang dipurifikasi dari orang sehat. HUVEC dipajan dengan IgG anti- β 2GP1, IgM anti- β 2GP1, IgG orang sehat, IgM orang sehat selama 4 jam. Pengukuran ekspresi relatif mRNA TF, mRNA TM, dan mRNA PAI-1 dilakukan sebelum dan sesudah pemajanan dengan metode real time reverse transcription polymerase chain reaction.

Hasil: Ekspresi relatif mRNA TF, mRNA TM, dan mRNA PAI-1 pada HUVEC yang dipajan dengan IgG anti- β 2GP1 adalah $(3,14 \pm 0,93)$ -, $(0,31 \pm 0,13)$ -, $(5,33 \pm 2,75)$ -kali dibandingkan pada HUVEC yang dipajan dengan IgG orang sehat. Ekspresi relatif mRNA TF, mRNA TM, dan mRNA PAI-1 pada HUVEC yang dipajan IgM anti- β 2GP1 adalah $(4,33 \pm 1,98)$ -, $(0,33 \pm 0,22)$ -, $(5,47 \pm 2,64)$ -kali dibandingkan pada HUVEC yang dipajan IgM orang sehat. Hasil analisis statistik, sebelum dan sesudah pemajanan HUVEC dengan IgG anti- β 2GP1, memperlihatkan perbedaan bermakna ekspresi relatif mRNA TF ($1,09 \pm 0,76$ berbanding $3,14 \pm 0,93$, $p = 0,003$), mRNA TM ($0,91 \pm 0,11$ berbanding $0,31 \pm 0,13$, $p = 0,001$), dan mRNA PAI-1 ($0,93 \pm 0,13$ berbanding $5,33 \pm 2,75$, $p = 0,013$). Hasil analisis statistik, sebelum dan sesudah pemajanan HUVEC dengan IgM anti- β 2GP1 memperlihatkan perbedaan bermakna ekspresi relatif mRNA TF ($1,03 \pm 0,11$ berbanding $4,33 \pm 1,98$, $p = 0,008$), mRNA TM ($0,93 \pm 0,08$ berbanding $0,33 \pm 0,22$, $p = 0,003$), dan mRNA PAI-1 ($1,02 \pm 0,10$ berbanding $5,47 \pm 2,64$, $p = 0,01$).

Kesimpulan: Pada penelitian ini terbukti bahwa IgG anti- β 2GP1 dan IgM anti- β 2GP1 mempunyai efek protrombotik pada sel endotel dengan meningkatkan mRNA TF dan mRNA PAI-1, serta menurunkan mRNA trombomodulin. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa mekanisme trombosis pada APS dapat terjadi melalui peningkatan aktivasi koagulasi, penurunan aktivitas fibrinolisis dan penurunan aktivitas antikoagulan.

.....Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disorder characterized by venous or arterial thrombosis, recurrent pregnancy morbidity and the presence of persistent antiphospholipid antibodies. The antiphospholipid syndrome is the most common acquired risk factor of thrombosis. Until now, the effect of anti- β 2GP1 antibodies on coagulation system, natural anticoagulant and fibrinolytic system has not been completely understood.

Objectives: To analyse the effects of IgG and IgM anti-beta-2 glycoprotein-1 (anti- β 2GP1) on the expression of tissue factor (TF), thrombomodulin (TM), and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) of endothelial cells in the messenger RNA level.

Methods: Experimental study in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) was done at Cipto Mangunkusumo Hospital/ Faculty of Medicine, Universitas Indonesia. Samples are purified immunoglobulin (Ig)G anti- β 2GP1 and IgM anti- β 2GP1 from six APS patients serum. For controls, purified IgG and IgM from normal human serum (IgG-NHS and IgM-NHS) were used. HUVEC were treated with purified IgG anti- β 2GP1, IgM anti- β 2GP1, IgG-NHS, IgM-NHS for four hours of incubation. We measured TF, TM, and PAI-1 of HUVEC in mRNA relative expression levels (before and after treatment) by real time reverse transcription polymerase chain reaction.

Results: The mean value of TF, TM, and PAI-1 mRNA levels in HUVEC after treated with IgG anti- β 2GP1 compared to Ig-NHS were (3.14 ± 0.93) -, (0.31 ± 0.13) -, (5.33 ± 2.75) -fold respectively. On the other hand, after treated with IgM anti- β 2GP1 compared to IgM-NHS, mRNA levels of TF, TM, and PAI-1 were (4.33 ± 1.98) -, (0.33 ± 0.22) -, (5.47 ± 2.64) -fold respectively. Before and after treatment with IgG anti- β 2GP1, this study showed significant differences of TF mRNA levels (1.09 ± 0.76 versus 3.14 ± 0.93 , $p = 0.003$), TM mRNA levels (0.91 ± 0.11 versus 0.31 ± 0.13 , $p = 0.001$), and PAI-1 mRNA levels (0.93 ± 0.13 versus 5.33 ± 2.75 , $p = 0.013$). Before and after treatment with IgM anti- β 2GP1, this study showed significant differences of TF mRNA levels (1.03 ± 0.11 versus 4.33 ± 1.98 , $p = 0.008$), TM mRNA levels (0.93 ± 0.08 versus 0.33 ± 0.22 , $p = 0.003$), and PAI-1 mRNA levels (1.02 ± 0.10 versus 5.47 ± 2.64 , $p = 0.01$).

Conclusion: This study has proven that IgG anti- β 2GP1 and IgM anti- β 2GP1 increase TF and PAI-1 mRNA levels in endothelial cells. However, IgG anti- β 2GP1 and IgM anti- β 2GP1 decrease TM mRNA levels in endothelial cells. It has shown that the mechanism of thrombosis in APS occurs through coagulation activation, reduction of fibrinolysis activity, and reduction of anticoagulant activity