

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN PROFIL INTERLEUKIN-10 (IL-10)
PADA PASIEN INTUSUSEPSI YANG AKAN DILAKUKAN RESEKSI
USUS DAN YANG TIDAK DILAKUKAN RESEKSI USUS**

**COMPARISON OF INTERLEUKIN-10 (IL-10) PROFILE
IN INTUSSUSCEPTION PATIENTS WITH AND WITHOUT BOWEL
RESECTION**

FERDIAN ERIS PRIANTO

C045192001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



KARYA AKHIR

PERBANDINGAN PROFIL INTERLEUKIN-10 (IL-10) PADA PASIEN INTUSUSEPSI YANG AKAN DILAKUKAN RESEKSI USUS DAN YANG TIDAK DILAKUKAN RESEKSI USUS

COMPARISON OF INTERLEUKIN-10 (IL-10) PROFILE IN INTUSSUSCEPTION PATIENTS WITH AND WITHOUT BOWEL RESECTION

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh:

FERDIAN ERIS PRIANTO

C045192001

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

PERBANDINGAN PROFIL INTERLEUKIN – 10 (IL-10) PADA PASIEN INTUSUSEPSI YANG AKAN DILAKUKAN RESEKSI USUS DAN YANG TIDAK DILAKUKAN RESEKSI USUS

Disusun dan diajukan oleh

FERDIAN ERIS PRIANTO

C045192001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 15 Februari 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Nita Mariana M.Kes, Sp.BA, Subsp.D.A(K)
NIP. 19731028 200701 2 016

Pembimbing Pendamping

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (K)
NIP. 19771231 200212 1 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(KKF)
NIP. 19760112 200604 2 001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ferdian Eris Prianto

Nomor Induk mahasiswa : C045192001

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran dari orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Juni 2024



Yang Menyatakan,

Ferdian Eris Prianto

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 (Sp.1) Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Salam dan sholawat tidak lupa saya ucapkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes, Sp.BA, Subsp D.A (K), dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (K) sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar – besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr.dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas, serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas, juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, M.Kes, Sp.B, Subsp. Onk (K) dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp. KF (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Unhas yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih juga kepada Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami. Terima kasih kepada para Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara



Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode Januari 2020, FAST Januari 2020, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Ungkapan Istimewa saya haturkan kepada orang tua saya Drs. H. Herri Suprianto dan Hj. Ernawati, SE, istri tercinta Fitri Apriani, SE, anak tersayang Fiqri Atharizz Ferdian serta kerabat lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang selalu sabar mendukung dan menghibur saya dalam keadaan susah maupun senang.

Sebagai penutup, saya selalu mendoakan semoga Allah SWT melimpahkan karunia-NYA kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama Pendidikan, dan penulisan karya akhir ini.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

COMPARISON OF INTERLEUKIN-10 (IL-10) PROFILE IN INTUSSUSCEPTION PATIENTS WITH AND WITHOUT BOWEL RESECTION

Abstract

Background and aim: Delay in management of intussusception can lead to gastrointestinal obstruction which can result in intestinal ischemia, intestinal perforation, and death. Interleukin 10 (IL-10) is an anti-inflammatory cytokine linked to the pathomechanism of intussusception. The inflammatory process was more severe when IL-10 levels were lower. Because there is currently little research on IL-10 in cases of intussusception, the aim of this study was to compare the levels of IL-10 in patients with intussusception between those who underwent resection and those who did not.

Method: this is an observational cross-sectional study with 10 sample of intussusception patients who were treated at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Hasanuddin University Hospital and network hospitals starting from September 2021 untill October 2023. IL-10 levels were quantified using the Human Interleukin-10 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. Statistical test results are considered significant if the test p value is <0.05

Result: A total of 10 participants were included in this study, 7 participants performed anastomosis resection and 3 of them carried out milking procedures. When compared to milking methods, this study demonstrates a significant difference in IL-10 levels among intussusception patients who underwent anastomosis resection ($p=0,017$). The highest IL-10 level was 208 pg/ml achieved in the sample with anastomotic resection procedure. An additional analysis of the onset of intussusception revealed that it significantly affected the levels of IL-10 ($p=0,032$).

Conclusion: Subjects undergoing anastomosis/stoma resection had significantly higher levels of interleukin-10 than those who undergoing a milking procedure. The interleukin-10 levels elevated according to the onset of intussusception

Keyword : interleukin 10, intussusception, Bowel resection, Milking procedure



**PERBANDINGAN PROFIL INTERLEUKIN-10 (IL-10)
PADA PASIEN INTUSUSEPSI YANG AKAN DILAKUKAN RESEKSI USUS DAN
YANG TIDAK DILAKUKAN RESEKSI USUS**

Abstrak

Latar belakang dan tujuan: Keterlambatan dalam penatalaksanaan intususepsi dapat menyebabkan obstruksi saluran cerna yang dapat mengakibatkan iskemia usus, perforasi usus, dan kematian. Interleukin 10 (IL-10) adalah sitokin antiinflamasi yang terkait dengan patomekanisme intususepsi. Proses inflamasi lebih parah ketika kadar IL-10 lebih rendah. Karena saat ini hanya ada sedikit penelitian tentang IL-10 pada kasus intususepsi, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan kadar IL-10 pada pasien dengan intususepsi antara yang menjalani reseksi dan yang tidak.

Metode: penelitian ini merupakan penelitian observasional *cross sectional* dengan 10 sampel pasien intususepsi yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan rumah sakit jejaring mulai September 2021 hingga Oktober 2023. Kadar IL-10 dianalisis dengan menggunakan kit Human Interleukin-10 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hasil uji statistik dianggap signifikan jika nilai p uji $<0,05$

Hasil: Sebanyak 10 partisipan diikutsertakan dalam penelitian ini, 7 partisipan dilakukan reseksi anastomosis dan 3 di antaranya dilakukan prosedur milking. Jika dibandingkan dengan metode milking, penelitian ini menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar IL-10 di antara pasien intususepsi yang menjalani reseksi anastomosis ($p=0,017$). Kadar IL-10 tertinggi adalah 208 pg/ml yang dicapai pada sampel dengan prosedur reseksi anastomosis. Analisis tambahan terhadap timbulnya intususepsi menunjukkan bahwa hal tersebut secara signifikan memengaruhi kadar IL-10 ($p=0,032$).

Kesimpulan: Subjek yang menjalani anastomosis/reseksi stoma memiliki kadar interleukin-10 yang secara signifikan lebih tinggi daripada mereka yang menjalani prosedur milking. Kadar interleukin-10 meningkat sesuai dengan onset intususepsi

ci: interleukin 10, intususepsi, reseksi usus, prosedur milking



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGAJUAN.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 6
2.1 Interleukin 10.....	6
2.2 Intususepsi	11
2.2.1 Epidemiologi.....	11
2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko	12
2.2.3 Patofisiologi	13
2.2.4 Diagnosis dan Tatalaksana.....	14
Prognosis dan Komplikasi.....	17



2.3	Hubungan antara Interleukin 10 dan Sistem Digestif.....	17
2.4	Kerangka Teori.....	21
2.5	Kerangka Konsep	22
BAB III METODE PENELITIAN		23
3.1	Rancangan Penelitian	23
3.2	Lokasi dan Waktu.....	23
3.3	Populasi dan Teknik Sampel	23
3.3.1	Populasi Penelitian	23
3.3.2	Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	23
3.4	Perkiraan Besar Sampel.....	23
3.5	Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi.....	24
3.5.1	Kriteria Inklusi	24
3.5.2	Kriteria Ekslusi.....	24
3.6	Definisi Operasional.....	24
3.7	Cara Kerja.....	25
3.8	Instrumen Pengumpul Data	25
3.8.1	Alat Penelitian.....	25
3.8.2	Bahan Penelitian.....	26
3.9	Metode Pemeriksaan	26
	Persiapan Reagen	26



3.9.2	Prinsip Tes.....	27
3.9.3	Cara Kerja	28
3.9.4	Perhitungan Hasil	29
3.9.5	Nilai Rujukan	29
3.10	Analisis Data	30
3.11	Etika Penelitian.....	30
3.12	Alur Penelitian.....	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		32
4.1	Hasil Penelitian.....	32
4.1.1	Karakteristik Penderita Intussusepsi.....	32
4.1.2	Uji Komparatif kadar IL-10 pada penderita intususepsi yang dilakukan Milking prosedur dan reseksi anastomosis.....	33
4.1.3	Uji komparatif kadar IL-10 pada penderita intususepsi berdasarkan onset intususepsi	35
4.2	Pembahasan	36
4.3	Kelemahan dan Kekuatan Penelitian.....	40
BAB V PENUTUP.....		42
5.1	Kesimpulan	42
5.2	Saran	42
DAFTAR PUSTAKA		43



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Invaginasi atau yang disebut juga intususepsi adalah keadaan masuknya segmen usus bagian proksimal (intususeptum) ke segmen usus lain di bagian distal.⁽¹⁾⁽²⁾ Intususepsi paling sering dijumpai pada anak-anak dengan puncak insidens tertinggi pada usia 4-9 bulan dengan penyebab tersering pada anak-anak adalah idiopatik. Insidens Intususepsi sekitar 1-4 :1000 kelahiran hidup dengan perbandingan laki-laki dan Perempuan adalah 4:1.⁽³⁾ Intususepsi ini merupakan suatu kegawatdaruratan pada bayi dan anak, yang bila tidak ditangani segera akan menimbulkan komplikasi lebih lanjut yang bersifat fatal. Keterlambatan dalam tatalaksana intususepsi dapat menyebabkan terjadinya obstruksi saluran cerna yang dapat mengakibatkan iskemik pada usus, perforasi usus, hingga menimbulkan kematian ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ pengenalan diagnosis serta tatalaksana dini dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas akibat intususepsi.

Interleukin adalah salah satu jenis sitokin, yaitu protein kecil yang diproduksi oleh berbagai tipe sel untuk memfasilitasi komunikasi antar sel dan berperan dalam sistem imun dan proses inflamasi. Sistem imun bekerja melalui respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin pro inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6(IL-6), Interleukin-9

Interleukin-23 (IL-23) untuk menghilangkan pathogen yang masuk ke



dalam tubuh. Namun proses ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berakibat fatal jika bekerja tidak terkontrol. Oleh karena itu sistem imun mengembangkan mekanisme untuk meregulasi aktivitasnya sendiri, dan salah satu dari mediator utama dari fungsi regulasi tersebut adalah Interleukin-10 (IL-10). IL-10 merupakan sitokin yang bersifat imunosupresif yang mencegah kerusakan jaringan akibat respon imun dengan cara mengurangi respon inflamasi, seperti pada kasus alergi, autoimun dan proses inflamasi lain seperti kolitis.⁽⁷⁾

Peran sitokin inflamasi pada penyakit sistem digestif saat ini telah banyak diteliti. Mariana Nita et al melaporkan semakin tinggi ekspresi mRNA IL-23, semakin tinggi derajat *hirschsprung-associated enterocolitis* (HAEC).⁽⁸⁾ Matusiewicz M et al juga mengevaluasi IL-9 yang bersirkulasi pada *inflammatory bowel disease* (IBD) dan menyimpulkan bahwa kadar IL-9 tinggi pada pasien IBD.⁽⁹⁾ Interleukin-33 (IL-33) juga dilaporkan berperan pada IBD dan proses karsinogenik pada usus.⁽¹⁰⁾ Untuk kasus Intususepsi sendiri dilaporkan oleh penelitian WU Liping et al, yang menyebutkan bahwa TNF- α dan IL-6 memainkan peran penting dalam kejadian dan perkembangan intususepsi akut pada anak-anak, dan peningkatan kadar TNF- α dan IL-6 serum yang terus menerus merupakan alasan penting untuk terjadinya kekambuhan intususepsi.⁽¹¹⁾

IL-10 dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi utama yang terkait dengan penyakit pada sistem gastrointestinal. Beberapa penelitian yang telah dilakukan umumnya terkait fungsinya sebagai regulasi imunitas usus antara lain seperti



penelitian yang dilakukan oleh Lackeyman et al yang meneliti IL-10 pada kolon babi yang menderita inflamasi kronik dan kolitis ulseratif dengan pemberian dextran sodium sulfat dengan hasil penurunan kadar IL-10 yang cukup signifikan pada kasus kronik ulseratif ⁽¹²⁾ Penelitian lain yang dilakukan oleh Fedorak et al menyebutkan kemungkinan pemberian IL-10 rekombinan untuk menurunkan derajat IBD. ⁽¹³⁾ Selain itu, Pada manusia, polimorfisme IL-10 dan reseptor IL-10 telah ditemukan sebagai penyebab monogenik *very early onset* IBD. ⁽¹⁴⁾ IL-10 juga telah dikembangkan pada berbagai kasus di bidang lain seperti efek neuroprotektif, serta kardioprotektif. Di Indonesia sendiri penelitian tentang peran IL-10 masing jarang dilakukan. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Glendy et al menyebutkan bahwa semakin tinggi grade histopatologi pada Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC) maka semakin rendah kadar IL-10. ⁽¹⁵⁾ Penelitian mengenai IL-10 terhadap kasus intususepsi sendiri berdasarkan data dari jurnal internasional maupun nasional hingga saat ini belum dapat penulis temukan pernah diteliti.

Berdasarkan kontribusi IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi yang terlibat dalam regulasi imunitas usus serta patomekanisme intususepsi yang juga melibatkan respon inflamasi akibat kondisi obstruksi dan iskemik usus maka peneliti tertarik melakukan studi lanjut untuk menilai kadar IL-10 pada penderita intususepsi serta membandingkan antara kadar IL-10 pada penderita intususepsi yang dilakukan reseksi usus dan yang tidak dilakukan reseksi usus. Penelitian ini diharapkan sebagai awal penelitian yang nantinya diharapkan



dapat memprediksi derajat dari keparahan Intususepsi serta perannya dalam penentuan tatalaksana intususepsi secara dini.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan kadar IL-10 antara yang dilakukan reseksi dengan yang tidak dilakukan reseksi pada penderita intususepsi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- a. Mengetahui perbandingan kadar IL-10 antara yang dilakukan reseksi dengan yang tidak pada penderita intususepsi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar IL-10 pada penderita intususepsi yang dilakukan reseksi usus.
- b. Mengetahui kadar IL-10 pada penderita intususepsi yang tidak dilakukan reseksi usus.
- c. Mengetahui perbandingan kadar IL-10 pada penderita intususepsi yang dilakukan reseksi dan yang tidak dilakukan reseksi



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Menambah wawasan pengetahuan mengenai IL-10 dan peranannya dalam Intususepsi.

1.4.2 Manfaat Aplikasi

Sebagai dasar pemanfaatan penggunaan IL-10 pada pasien Intususepsi untuk menilai progresifitas penyakit antara yang dilakukan reseksi usus dan yang tidak dilakukan reseksi usus.

1.4.3 Manfaat Teori

Menambah wawasan pengetahuan dalam pengembangan teori yang terkait IL-10 pada penyakit saluran cerna terutama intususepsi.

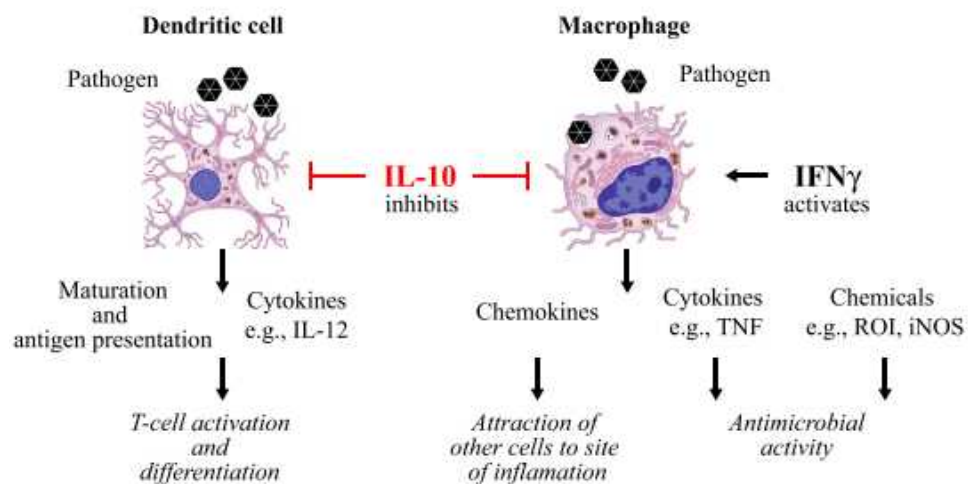


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin 10

Interleukin 10 (IL-10) berperan penting dalam resolusi inflamasi atau kerusakan jaringan.⁽¹⁶⁾ IL-10 dapat diproduksi oleh berbagai sel, antara lain limfosit, monosit, makrofag, sel mast, keratinosit, sel endotelial, neuron pada persarafan usus dan sel epitel usus.^(17,18)



Gambar 1. Efek immunosupresif IL-10 terhadap sel dendritik dan makrofag⁽⁷⁾

Meskipun demikian, kadar IL-10 yang berlebihan dapat mengganggu kemampuan sistem kekebalan untuk mengatasi infeksi, yang mengarah ke infeksi kronis, seperti tuberkulosis atau *glandular fever* yang disebabkan oleh *Epstein-Barr virus*. Di sisi lain, IL-10 juga terbukti merangsang sel B dan sel *T killer* CD8⁺. Aktivitas stimulator IL-10 ini dapat memiliki peran penting dalam kondisi seperti kanker, imunitas mukosa, dan respon imun terhadap



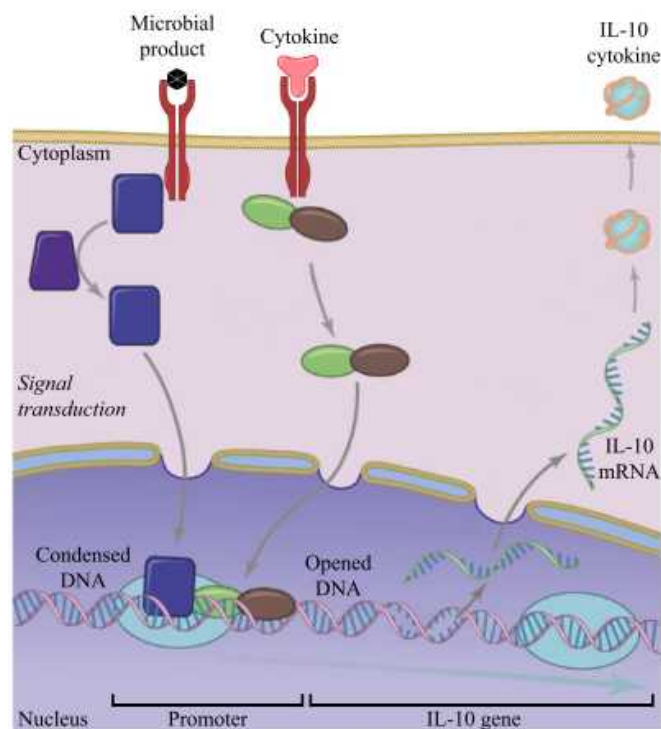
IL-10 bekerja melalui kompleks reseptor trans-membran, yang terdiri dari IL-10R1 dan IL-10R2, dan mengatur fungsi limfosit, makrofag, dan berbagai sel lainnya. Beberapa penelitian mendukung gagasan bahwa sel-sel penghasil IL-10, termasuk sel T regulator (Treg), makrofag, dan sel-sel dendritik (DC), adalah subset utama dari sel-sel imun, yang bersifat menekan sel T efektor. Sel lain yang memproduksi IL-10 adalah sel polimorfonuklear, *natural killer cells* (NK), dan sel B regulator cells (Breg), terlibat dalam penyakit-penyakit infeksi, autoimun, dan neoplastik, serta induksi toleransi⁽¹⁶⁾

Breg yang menginduksi IL-10 juga telah terbukti berkontribusi terhadap toleransi alergen melalui penekanan sel T efektor dan induksi selektif terhadap antibodi isotype IgG4. Kondisi toleransi terhadap alergen setelah terpapar dengan patogen konsentrasi tinggi dikaitkan dengan induksi lokal dan sistemik dari limfosit T regulator spesifik alergen, termasuk IL-10+ Treg, TGF- β + Treg, dan FoxP3+ memory Treg. Efek protektif dan menyokong proses pemulihan dari IL-10 selama penyakit autoimun (terutama diproduksi oleh Breg atau DC) termasuk pengurangan respons proliferasi sel T perifer melalui modulasi fungsi sel yang menghadirkan antigen, penurunan dalam sekresi sitokin pro-inflamasi, dan penghambatan *T-helper (Th) 17-mediated neuro-inflammation*, ekspresi Breg yang tidak sempurna dikombinasikan dengan gangguan Treg dan peningkatan sel Th17 memainkan peran penting dalam

embangan autoimun⁽¹⁶⁾



Deteksi adanya patogen mikroba menginduksi kaskade pensinyalan yang akhirnya mengarah pada pengikatan faktor transkripsi pada gen IL-10. Ikatan yang terjadi pada gen promotor atau pada lokasi tambahan lain menginduksi transkripsi gen IL-10 untuk menghasilkan IL-10 mRNA. IL-10 mRNA ditranskripsi untuk membuat protein IL-10, yang dilepaskan dari sel. Adanya sitokin lain pada lingkungan tersebut juga dapat menginduksi sinyal yang memodulasi tingkat produksi IL-10⁽⁷⁾



Gambar 2. Regulasi produksi IL-10 pada sel makrofag dan sel dendritik⁽⁷⁾

IL-10 dikenali oleh reseptor spesifik yang diekspresikan oleh sebagian besar sel hematopoietik dan merupakan bagian dari famili reseptor sitokin tipe II. Reseptor tersebut terdiri dari 2 rantai yang disebut IL-10R1 dan IL-10R2 menempel pada membran sel. ⁽⁷⁾ Reseptor ini pada referensi lain dikenal sebagai IL-10RA dan IL-10RB. Pola ekspresi reseptor yang berbeda pada

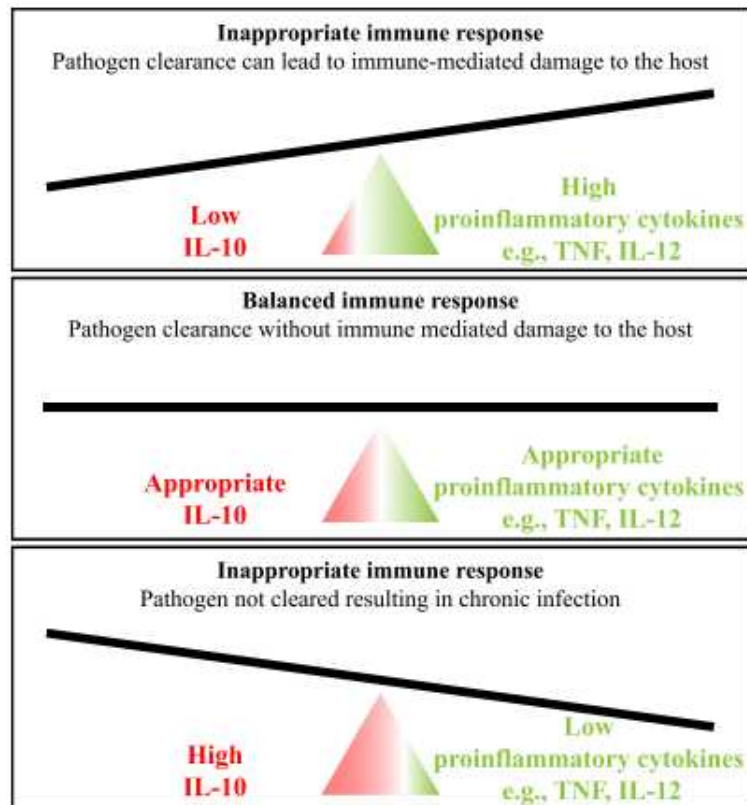


masing-masing sel menyebabkan beragam fungsi biologis dari IL-10. Reseptor IL-10RB subunit- β diekspresikan di seluruh tubuh, sedangkan jumlah lokasi reseptor IL-20RB subunit- β lebih terbatas. IL-10RA terutama terdapat pada permukaan leukosit⁽¹⁹⁾

Walaupun fungsi dominan IL-10 adalah sebagai sitokin immunosupresif, namun IL-10 juga dapat memiliki efek immunostimulan terhadap beberapa tipe sel, yaitu sel B dan CD8⁺ sel T.⁽⁷⁾ Beberapa penelitian tentang penyakit infeksi menunjukkan IL-10 sebagai faktor penting dalam menghambat efek berbahaya dari respon imun pro-inflamasi bawaan pada lingkungan yang didominasi Th1 saja, tetapi tidak jika keseimbangan dialihkan ke respon Th2. Manipulasi yang diinduksi sel T dan sel B terhadap profil Th2 dan aktivasi makrofag / monosit dapat menyebabkan gangguan resistensi yang mengakibatkan kronisitas dan adanya peningkatan potensi kelangsungan hidup berbagai agen infeksi, seperti virus, klamidia, protozoa, dan parasit. Produksi IL-10 juga menginduksi perubahan luas dalam ekspresi gen dan pelepasan sitokin, yang juga mengarah pada toleransi dan penyimpangan endotoksin dalam fungsi seluler, pemeliharaan, pertumbuhan, dan proliferasi, serta koagulasi dan fibrinolisis, pensinyalan atau interaksi antar sel, serta pergerakan sel.⁽¹⁶⁾

Karena fungsi IL-10 yang unik ini, IL-10 dijadikan target untuk pengembangan terapi imunitas di mana peningkatan atau blokade IL-10 akan memperbaiki prognosis penyakit.⁽⁷⁾





Gambar 3. Keseimbangan kadar IL-10 dan efeknya⁽⁷⁾

Publikasi terbaru yang melaporkan keterlibatan IL-10 dalam situasi stres traumatis atau fisik, menunjukkan beberapa kesamaan dengan kondisi murni akibat infeksi. Dalam hal ini, implikasi awal sementara dari IL-10 dalam proses perbaikan setelah trauma juga ditunjukkan dalam mikroglia subjek epilepsi, selama perekrutan makrofag yang menyertai pemendekan fase awal regenerasi otot rangka pada tikus, dalam respon sel T setelah stroke, atau sebagai respons terhadap latihan intensif di lingkungan yang panas. Selain itu, Lentivirus yang berhubungan dengan produksi IL10 dan penurunan respon *pro-inflammatory* yang terjadi pada mencit dengan trauma tulang belakang mengakibatkan penurunan infiltrasi neutrofil pada hari ke-7 dan hari ke-28 trauma eksperimental tersebut. Ekspresi lokal dari faktor anti-inflamasi,



seperti IL-10, dapat memodulasi respon inflamasi setelah berbagai cedera traumatis, dan mungkin menjadi komponen kunci dari kombinasi pendekatan yang berkaitan dengan proses regenerasi dan pemulihan fungsional. Namun, manipulasi respon IL-10 untuk tujuan perawatan harus dipertimbangkan dengan sangat hati-hati karena potensi bahayanya terhadap sistem kekebalan tubuh.⁽¹⁶⁾

2.2 Intususepsi

2.2.1 Epidemiologi

Intususepsi paling sering dijumpai pada anak-anak dengan puncak insidens tertinggi pada usia 4-9 bulan, namun intususepsi dapat juga terjadi pada segala usia.⁽⁴⁾

2/3 kasus intususepsi terjadi pada usus kecil dan lebih sering terjadi pada usus proksimal akibat peningkatan peristaltik.⁽²⁰⁾ Dalam sebuah penelitian terhadap 745 pasien dewasa dengan intususepsi yang terkonfirmasi diagnosis dengan pembedahan, pada 52% diantaranya intususepsi ditemukan terjadi di usus kecil (39% enteroenterika, 13% ileokolik) dan 38% di usus besar (17% ileosaeckal, 17% kolokolik, 4% appendikal).⁽²¹⁾

Data epidemiologi intususepsi di Indonesia saat ini belum ditemukan. Namun terdapat penelitian berskala nasional yang dilakukan oleh beberapa negara di Asia terutama karena adanya kontroversi mengenai peningkatan risiko intususepsi jangka pendek akibat vaksin rotavirus. 78,9% kasus intususepsi di Taiwan terjadi pada usia di bawah 5



tahun, 83,1% kasus intususepsi pada usia di bawah 10 tahun, 15,8% kasus pada usia 20 tahun ke atas. Penelitian lain di Malaysia menunjukkan bahwa 74,2% kasus intususepsi terjadi pada anak dibawah usia 1 tahun dan 58,1% kasus terjadi pada anak laki-laki.⁽⁴⁾

2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Meskipun penyebab intususepsi pada anak umumnya idiopatik (sekitar 90%), ⁽⁴⁾ salah satu teori menyatakan bahwa penyebab dari intususepsi pada neonatus dan bayi adalah hiperplasia kelenjar limfe pada ileum terminal akibat infeksi virus, dengan tipe tersering adalah ileokolika. Anak umumnya sehat hingga usia 3 bulan sampai 3 tahun, kemudian mulai timbul nyeri abdomen dan BAB darah.^(1,6) Sedangkan intususepsi pada orang dewasa lebih sering bersifat sekunder, yaitu disebabkan oleh penyakit lain yaitu neoplasma (65%) dan penyakit lain (15-20%) misalnya polip, striktur, atau divertikulum.^(4,20) Adanya patologi lain pada usus dapat diasumsikan jika gejala obstruksi lebih menonjol, segmen usus yang mengalami Intususepsi lebih panjang dan adanya cairan bebas intraperitoneal.⁽⁴⁾ Keganasan yang paling sering ditemukan pada Intususepsi kolon adalah adenokarsinoma, sedangkan di usus halus paling sering terjadi akibat metastasis dari tempat lain.^(4,21)

Kasus intususepsi idiopatik diduga terjadi akibat peristaltik usus yang tidak terkoordinasi dengan baik, yang juga dapat terjadi pada infeksi gastrointestinal. Faktor risiko lain dari intususepsi adalah asupan makanan pada bayi, ASI, dan antibodi maternal.⁽⁴⁾

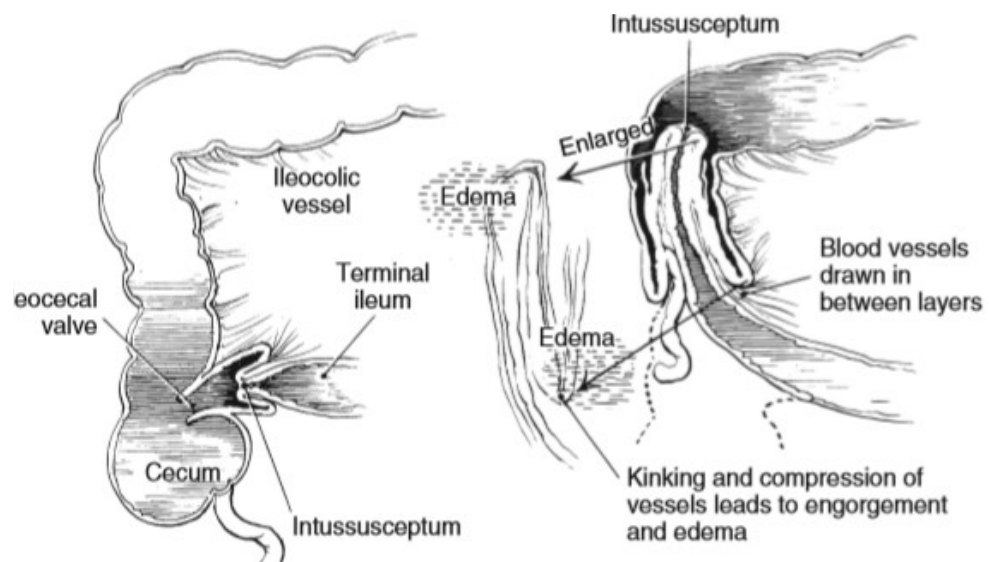


2.2.3 Patofisiologi

Intususepsi pada dewasa selalu berkaitan dengan lesi struktural pada usus atau yang sering disebut sebagai *lead point*^(4,5,20) Lesi tersebut ataupun bahan iritan dan infeksi menyebabkan perubahan peristaltik usus. Berdasarkan penelitian, tipe intususepsi yang paling terjadi adalah ileokolika (88,46%). Ketika segmen ileum masuk ke lumen kolon, terjadi kompresi pembuluh darah mesenterik yang menyebabkan inflamasi dan edema intestinal sehingga terjadi obstruksi usus. Edema yang terjadi juga dapat menyebabkan kompresi vena, kongesti, dan stasis aliran darah yang menyebabkan banyaknya darah bercampur lender yang diproduksi sehingga memberi gejala klinis klasik *red currant jelly stool*. Kondisi ini dapat memburuk dan mengakibatkan gangguan vaskuler yang berakhir dengan nekrosis usus yang kebanyakan berkembang setelah 72 jam^(4,6)

Lead point dari intususepsi juga dapat berupa keganasan. Hiperplasia masif pada keganasan dapat menyebabkan obstruksi saluran cerna, intususepsi dan malabsorpsi akibat lipatan mukosa yang terbentuk⁽²²⁾





Gambar 4. Ilustrasi nvaginasi⁽⁶⁾

Patologi lain yang sering dikaitkan dengan penyakit ini adalah purpura Henoch-Schönlein, sindrom malabsorpsi (*coeliac disease*), *Crohn's disease* dan fibrosis kistik.^(5,21)

2.2.4 Diagnosis dan Tatalaksana

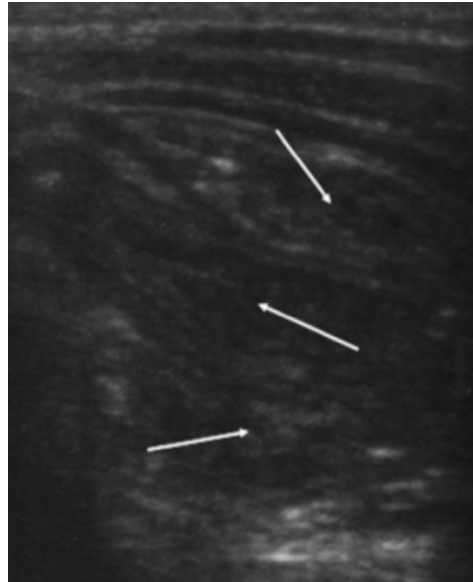
Keterlambatan diagnosis dan terapi pada intususepsi dapat menyebabkan iskemi usus, perforasi, dan peritonitis yang dapat berakibat fatal. Diagnosis intususepsi ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan penunjang radiologis.⁽⁴⁾

Trias intususepsi pada anak adalah nyeri perut, muntah dan BAB darah yang disebut juga *red currant jelly stool*.^(4,6) Jika semua trias tersebut terpenuhi, maka nilai prediktif diagnosis intususepsi mencapai 93%. Namun gejala klasik tersebut hanya muncul pada <25% kasus. Pasien dewasa umumnya datang dengan gejala yang tidak spesifik, seperti nuntah, nyeri perut, letargi, atau keluhan lain akibat obstruksi usus.⁽⁴⁾



Pemeriksaan ultrasonografi (USG) disukai karena bersifat tidak invasif, bebas radiasi, tidak menimbulkan nyeri, prosesnya cepat, dan relatif murah. Namun demikian sensitifitas dan spesifitasnya bersifat subjektif. Pada pemeriksaan USG dengan pengambilan gambar secara longitudinal dapat ditemukan gambaran patognomonik berupa *hayfork sign* atau *sandwich sign* yang merupakan 3 area hipoeoik yang dipisahkan oleh area hiperekoik. Ketiga area tersebut menandakan segmen usus yang berdilatasi dan terisi segmen usus lain. Dapat pula ditemukan adanya gambaran *pseudokidney* akibat lengkungan intususepsi sehingga mesenterium hanya terlihat pada satu sisi saja. Pada potongan aksial tampak gambaran hipoeoik melingkar yang merupakan area dinding usus yang mengalami edema dengan lapisan tengah yang menggambarkan lapisan mukosa dan serosa usus yang masuk ke dalam segmen usus lain. Gambaran tersebut disebut juga *bulls eye sign*, *target sign*, atau *donut sign*⁽⁴⁾





Gambar 5. Hayfork sign pada USG pasien dengan intususepsi ⁽⁴⁾

Alat diagnostik lain adalah CT scan yang lebih sensitif terhadap pasien dewasa karena dapat membantu mengidentifikasi lesi patologi pada usus, gangguan vaskuler, dan kemungkinan resolusi spontan ⁽⁴⁾



Gambar 6. Gambaran Intususepsi pada CT scan abdomen tanpa kontras ⁽⁴⁾

Pasien dengan kondisi stabil dapat menjalani prosedur barium enema yang merupakan gold standar diagnosis intususepsi, sekaligus merupakan tindakan dengan metode hidrostatik dan dapat juga dilakukan reduksi pneumatik, yaitu dengan menggunakan udara, dengan tuntunan



fluoroskopi ataupun USG.^(1,4) Reduksi dikatakan berhasil jika terjadi perbaikan klinis dan tampak refluks dari ileum ke katup ileosekal. Tetapi tanda tersebut dapat tidak muncul juga katup ileosekal mengalami edema.⁽⁴⁾ Jika terdapat kecurigaan terhadap adanya iskemik usus, perforasi, atau tindakan enema tidak berhasil mengatasi intususepsi, maka perlu dilakukan laparoskopi atau invasif surgery.⁽¹⁾

2.2.5 Prognosis dan Komplikasi

Intususepsi sering berulang.⁽⁴⁾ Risiko rekurensi intususepsi adalah 10% dengan reduksi radiografi dan <7% dengan reduksi bedah.⁽¹⁾

2.3 Hubungan antara Interleukin 10 dan Sistem Digestif

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa IL-10 adalah inhibitor utama terhadap aktivasi sel T efektor dan merupakan mediator homeostasis saluran cerna.^(18,23)

Inflammatory bowel diseases (IBDs) atau penyakit radang kronik yang terjadi akibat konsekuensi dari gangguan homeostasis saluran cerna yang melibatkan disregulasi sistem imun bawaan.^(12,17,18) IBD ditandai dengan nyeri abdomen dan rasa tidak nyaman pada perut disertai dengan perubahan *bowel habit* seperti diare. Dua bentuk utama IBD adalah kolitis ulseratif dan *Crohn's disease*.^(12,24) Kolitis ulseratif hanya terjadi pada kolon dan dapat melibatkan rektum, sementara *Crohn's disease* dapat terjadi di setiap lokasi di sepanjang

us gasgtraintestinal dengan insiden tertinggi dilaporkan terjadi di ileum, um dan kolon.⁽¹²⁾ Peradangan granulomatous pada *Crohn's disease* dapat fat nekrotis atau non-nekrotis. Seiring berjalannya waktu, granuloma



nekrotis dapat berkembang menjadi ulser kecil yang menyebabkan *scarring* dan penebalan pada segmen usus tersebut kemudian disertai dengan terjadinya edema submukosa, abses dinding usus, dan pseudopolyp. Hal ini menjadi dasar hipotesis para ahli mengenai mengapa intususepsi paling sering ditemukan pada ileum pasien dengan *Crohn's disease*⁽²⁵⁾

López-Tomassetti melaporkan sebuah kasus dimana terjadi nekrosis usus akibat intususepsi ileoileal yang terjadi karena *Crohn's disease*. *Transient intussusception* pada usus kecil telah beberapa kali dijumpai (meskipun tidak sering) pada pasien dengan penyakit *Crohn's disease* dan *coeliac disease* pada usia dewasa. *Lead point* intususepsi pada *Crohn's Disease* dicurigai adalah kontraksi disritmik sekunder akibat proses inflamasi yang sedang berlangsung dari segmen dinding usus yang menebal dan meradang⁽²⁰⁾

TNF- α dan IL-23 merupakan sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam patogenesis IBD dan IL-10 telah terbukti dapat menurunkan kadar kedua sitokin tersebut, sehingga saat ini telah dikembangkan penggunaan IL-10 sebagai pengobatan pada IBD. Salah satu contoh rekombinan IL-10 yang digunakan untuk IBD adalah Tenovil untuk *Crohn's disease* dan AG011 untuk kolitis ulseratif. Selain IL-10, sitokin lain yang diketahui dapat digunakan dalam pengobatan IBD adalah IL-22 yang memiliki efek protektif terhadap mukosa saluran cerna⁽¹⁹⁾

Shkoda et al. mendapati bahwa IL-10 menghambat stress retikulum plasma pada sel epitel usus dengan cara menekan TNF. Gangguan pada ini dapat mengakibatkan inflamasi kronik pada saluran cerna⁽²⁶⁾



Berdasarkan *literature review* yang dilakukan oleh Shouval dkk., diketahui beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kebanyakan pasien yang mengalami mutasi yang merusak fungsi IL-10 dan atau IL-10R menunjukkan peradangan usus yang parah dan luas yang resisten terhadap obat immunosupresif termasuk steroid, antibodi anti-TNF, metotreksat, dan thalidomide.^(18,27-29) Defisiensi IL-10 atau IL-10R2 dapat menyebabkan enterokolitis yang parah.⁽²²⁾

Toll-like receptor (TLR) 2 dan TLR4 adalah reseptor pengenal pada sistem imun yang terdapat pada epitel usus, merupakan penghalang fisik-fisiologis pertama untuk mikroorganisme, untuk memberi tahu tubuh tentang keberadaan organisme Gram-positif dan Gram-negatif, sehingga dilepaskanlah sitokin.⁽¹⁷⁾

Makrofag merupakan produsen IL-10 utama pada saluran cerna, dimana aktivitasnya di usus halus tergantung dari antigen yang terdapat pada antigen diet yang dikonsumsi, sedangkan aktivitasnya di kolon tergantung pada keberadaan bakteri komensal.^(17,30) Sebaliknya, sel-sel dendritik tidak diyakini sebagai produsen utama IL-10 dalam lamina propria. Menariknya, sel-sel epitel usus telah diidentifikasi sebagai tipe sel utama yang mengekspresikan IL-10 dalam usus normal, yang tampaknya secara fisiologis sangat diperlukan untuk homeostasis epitel. Ini menunjukkan bahwa pada kondisi normal, tanpa adanya inflamasi, sel-sel epitel usus akan menjadi sumber utama produksi IL-

arena menjadi tipe sel utama yang mengekspresikan IL-10, tetapi juga ada peningkatan jumlah sel-sel ini di usus. IL-10 telah dideskripsikan



sebagai sitokin esensial dalam mempertahankan homeostasis usus dan telah terbukti dimodulasi oleh berbagai mikroorganisme yang berada di lumen usus.⁽¹⁷⁾

Sel-sel epitel usus mampu mensintesis dan melepaskan IL-10 dan hasilnya meningkat setelah terjadinya aktivasi TLR2 atau TLR4. Regulasi IL-10 tampaknya bersifat spesifik terhadap jaringan tertentu, dengan ekspresi IL-10 di ileum yang diatur oleh kompensasi antara ekspresi TLR2 dan TLR4, sedangkan di usus besar, TLR2 dan TLR4 memengaruhi ekspresi IL-10 secara independen.⁽¹⁷⁾

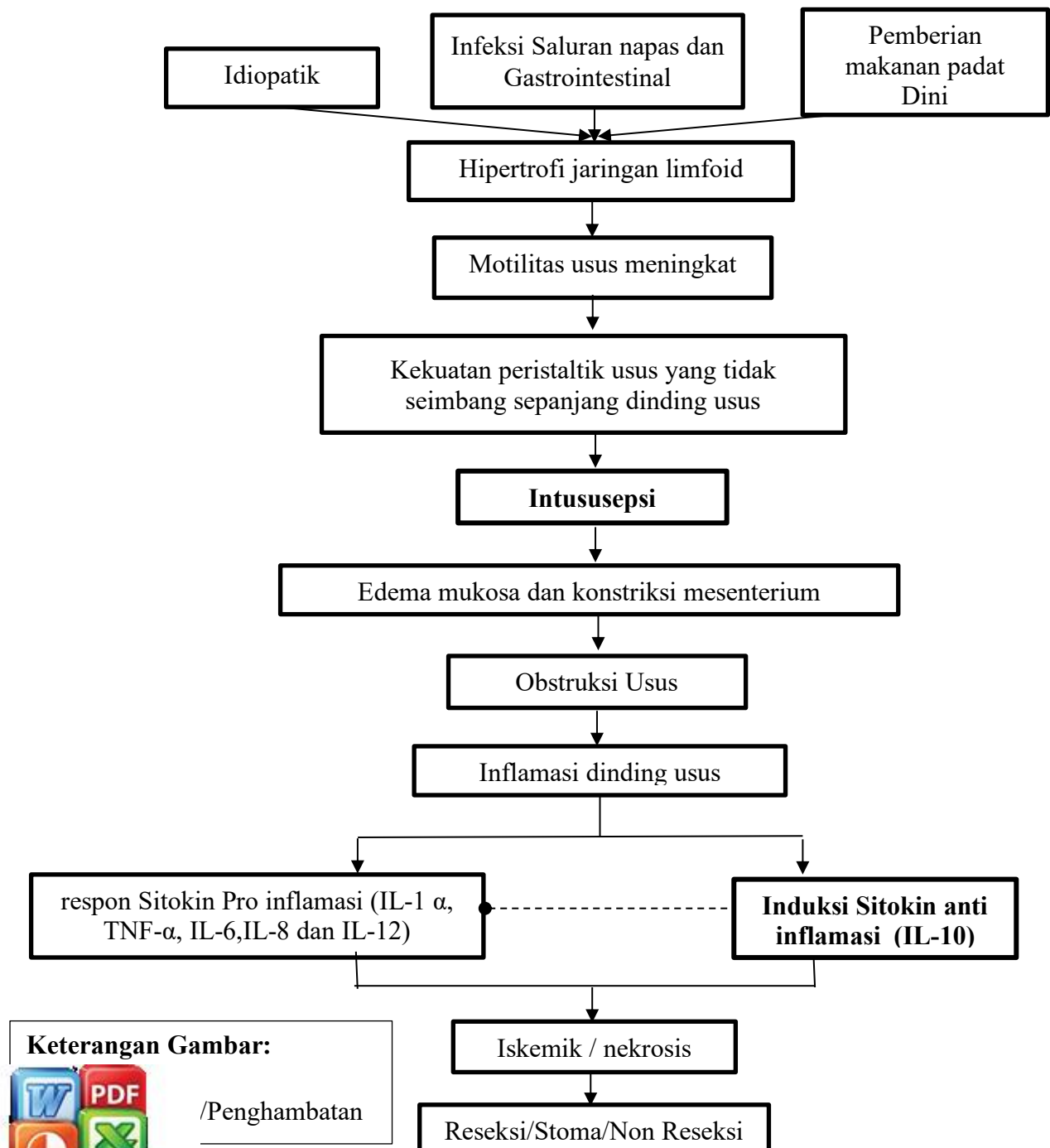
Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Seiffart dkk. pada tahun 2015, IL-10 yang berasal dari CD4⁺ sel T terlibat dalam kontrol terhadap kolitis yang diinduksi *C. rodentium* pada tikus percobaan. Ekspresi IL10 diregulasi dalam CD4⁺ sel T dari jaringan kolon tikus yang terinfeksi *C. rodentium*. Tikus yang terinfeksi yang kekurangan IL10 menunjukkan pembersihan lebih cepat terhadap bakteri tetapi mengalami kolitis yang lebih parah disertai hiperplasia kriptes secara patologis dibanding tikus kontrol. Deplesi IL-10 diikuti dengan meningkatnya respon IFN γ dan IL17 pada kolon hewan yang terinfeksi. Namun sebaliknya, peningkatan IL-10 menyebabkan terhambatnya kerja respon imun untuk mengeliminasi patogen sehingga dapat berkontribusi pada terjadinya infeksi kronik.^(23,24)

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Burchard dkk. melaporkan suatu kasus yang jarang terjadi, dimana terdapat intususepsi appendiks ke dalam lumen yang diduga terjadi akibat kolitis ulseratif yang menyebabkan



perubahan pada appendix dan kelenjar limfe periappendiks yang kemudian menjadi titik pemicu terjadinya Intususepsi⁽³¹⁾

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep

