

**TESIS**

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10)  
SERUM DENGAN LUARAN KLINIS  
PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

*ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP SERUM  
INTERLEUKIN-10 (IL-10) LEVELS WITH CLINICAL  
OUTCOMES OF ACUTE ISCHEMIC STROKE*



**DEVIYANTY SYAHMI**

**C155181007**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10)  
SERUM DENGAN LUARAN KLINIS  
PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**DEVIYANTY SYAHMI**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) SERUM  
DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

Disusun dan diajukan oleh

**DEVIYANTY SYAHMI**

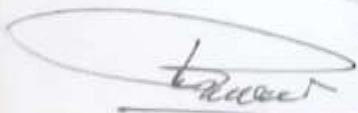
**C155181007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi  
Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal **10 Oktober 2022**  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui,**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
**dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA**

**NIP 19770719 2009121003**

  
**dr. Mimi Lotiana, Sp.S(K)**


**NIP 196203241988032005**

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
**dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM**

**NIP 196209211988111001**

  
**Prof. Dr. dr. Haerani Basyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**

**NIP 196805301996032001**

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Deviyanty Syahmi  
No. Mahasiswa : C155181007  
Program Studi : Neurologi  
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Analisis Hubungan Kadar Interleukin-10 (IL-10) Serum dengan Luaran Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saat ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 11 Oktober 2022

Yang menyatakan

  
Deviyanty Syahmi

## KATA PENGANTAR

*Assalamu alaikum wr wb,*

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah swt yang telah memberi berkah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) SERUM DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Syarifuddin Dewa dan Ibu Minarny Latief (alm), suami saya Abdul Gafur Azis dan kedua putri saya Ashadieyah Faezah Gafur dan Arsyila Fariza Gafur, saudara saya Yudi Kiswanto Syarif dan Hardiansyah Syafmi, atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai pembimbing akademik saya, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 serta Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(k), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang

tulus kepada dr. Ashari Bahar, M.Kes, FINS, FINA sebagai Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama, dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat/ Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Tim Penilai, serta Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan umbas, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompaa, Sp.S(K); dr, M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA; dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dan dr. Citra Risyidah, Sp.S(K), M.Kes yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup Circulus Willisi (dr. Imam Perdana Satria, dr Amaluddin Jaelani, dr. Yulinda Mustapa, dr. Akbar Mandala, dr Reynard Febrian, dr. Borneo Adi Parantaririh, dan dr. Desy Kartikasari) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini (dr. Andi Arsidin, dr. Nurwapina Langga Wulaa, dr. Arfai, dr, Ammal Pasha, dr. Ananda Asmara, dr. Ovariadi, dr. Surhaemi, dr. Descha, dr, Taufik, dr. Nabila, dr. Andri, dr Rani, dr Abay, dr, Wiyan, dr, Aulia, dr. Sally,

dr. Fitrah, dr. Fitho, dr. Syahrir, Hasmar Noe, SKM., MARS), staf bagian administrasi Penelitian RS Pendidikan Unhas, staf bagian Lab HUM RC atas bimbingannya. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya. Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Sinjai; Ketua dan Staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan Neurologi di masa depan. Semoga Allah swt selalu memberkahi setiap usaha dan langkah pengabdian kita.

Makassar, 11 Oktober 2022



Deviyanty Syahmi

## ABSTRAK

**Deviyanty Syahmi.** *Analisis Hubungan Kadar Interleukin-10 (IL-10) Serum Terhadap Luaran Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut* (Dibimbing oleh Ashari Bahar, Mimi Lotisna, Muhammad Akbar, Jumraini Tammasse, dan Gita Vita Soraya).

**Latar Belakang:** Proses inflamasi memainkan peran penting dalam iskemia otak. Telah disarankan bahwa peningkatan kadar IL-10 memiliki fungsi neuroprotektif. Kadar IL-10 yang tinggi dalam serum menunjukkan adanya jaringan iskemik setelah stroke iskemik.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar IL-10 serum dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar Interleukin-10 (IL-10) serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut.

**Metode:** Metode penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain potong lintang. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, dan RSUP Jejaring Pendidikan lainnya di Kota Makassar sejak Juni sampai Agustus 2022. Sampel penelitian sebanyak 34 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Luaran Klinis penderita stroke iskemik akut diukur pada saat masuk Rumah Sakit dengan onset  $\leq 3$  hari dan hari ke-14 dengan menggunakan skor NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) dan mRS (*modified Rankin Scale*), pada hari yang sama pengambilan kadar *Interleukin-10* (IL-10) serum diukur dengan pengambilan darah vena 2 kali masing-masing sebanyak 3 cc di ruang perawatan pasien. Data dianalisis dengan analisis statistik uji Wilcoxon untuk menilai perubahan kadar IL-10 serum, NIHSS dan mRS serta uji korelasi Spearman untuk menilai hubungan.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar IL-10 serum dengan nilai NIHSS dan mRS onset  $\leq 3$  hari dan hari ke-14 ( $p=0,867$ ) dengan arah koefisiensi positif untuk NIHSS ( $r=0,029$ ) dan ( $p=0,906$ ) untuk mRS dengan koefisiensi negatif ( $r=-0,02$ ).

**Kesimpulan:** Interleukin-10 dapat berperan sebagai neuroprotektor terhadap kerusakan jaringan otak pasca stroke iskemik.

**Kata Kunci:** Stroke Iskemik, *Interleukin-10*, Luaran Klinis, *National Institute of Health Stroke Score*, modified rankin scale.



## **ABSTRACT**

**Deviyanty Syahmi.** *Analysis of The Relationship Interleukin-10 (IL-10) Levels with Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke* (Supervised by Ashari Bahar, Mimi Lotisna, Muhammad Akbar, Jumraini Tammasse, and Gita Vita Soraya).

**Background:** The inflammatory process plays an important role in brain ischemia. It has been suggested that elevated levels of IL-10 have a neuroprotective function. High levels of IL-10 in serum indicate the presence of ischemic tissue after ischemic stroke. This study aims to determine the relationship between serum IL-10 levels and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke.

**Aim:** This Study aims to determine Analysis of Relationship between Interleukin-10 levels with clinical outcomes of Acute Ischemic Stroke.

**Methods:** The research method used is analytic observastional with a cross-sectional design. The research was carried out at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, hasanuddin University Hospital, and other Education Network Hospitals in Makassar City from June until August 2022. The research sample was 34 subject who met the inclusion criteria. The clinical outcomes of ischemic stroke was measured at the onset  $\leq$  3 day and day 14 using the NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) and mRS (*modified rankin scale*) on the same day Interleukin 10 levels was measured by taking venous blood 2 times each as much 3 cc in the ward. The data were analyzed by statistical analysis of the Wilcoxon test to assess the change in the Interleukin-10 levels, NIHSS and mRS and the spearman correlation test to assess the relationship.

**Results:** The results showed that there was no correlation significant between Interleukin 10 levels with NIHSS and mRS onset  $\leq$  3 day and day 14 ( $p=0,687$ ) for NIHSS with positive coefficient direction ( $r=0,029$ ) and ( $p=0,906$ ) for mRS with negative coefficient direction ( $r=-0,02$ ).

**Conclusion:** Interleukin-10 can act as a neuroprotector against brain tissue damage after ischemic stroke.

**Keywords:** Ischemic Stroke, Interleukin-10, Clinical Outcomes, *National Institute of Health Stroke Score*, modified rankin scale.

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 STROKE ISKEMIK.....	9
2.2 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK DAN KEMATIAN JARINGAN	9
2.3 REAKSI IMUNOLOGI PADA STROKE .....	11
2.3.1 Sinyal inflamasi pada periode awal pasca iskemik.....	12
2.3.2 Kematian sel iskemik mengatur tahapan imunitas bawaan dan adaptif.....	14
2.3.3 Resolusi pada Inflamasi dan perbaikan jaringan .....	18
2.4 INTERLEUKIN-10 (IL-10) .....	20
2.4.1 Protein, gen dan ekspresi IL-10.....	23
2.4.2 Jalur sinyal dan Mekanisme kerja IL-10 .....	24
2.5 INTERLEUKIN-10 (IL-10) PADA STROKE ISKEMIK .....	25
2.6 <i>NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCORE</i> (NIHSS) ..	33
2.7 MODIFIED RANKIN SCALE (mRS).....	34
2.8 KERANGKA TEORI.....	36
2.9 KERANGKA KONSEP .....	37
BAB III METODE PENELITIAN.....	38
3.1 DESAIN PENELITIAN .....	38

3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	38
3.3 POPULASI PENELITIAN.....	38
3.3.1 Sampel Penelitian.....	38
3.3.2 Cara Pengambilan Sampel.....	38
3.4 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	39
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	39
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	39
3.4.3 Kriteria Drop Out.....	39
3.5 PERKIRAAN BESAR SAMPEL.....	40
3.6 VARIABEL PENELITIAN.....	43
3.7 DEFINISI OPERASIONAL.....	43
3.8 ALUR PENELITIAN.....	46
3.9 ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK.....	46
3.10 IJIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	47
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	48
4.1 KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	48
4.2 KARAKTERISASI KADAR IL-10 SERUM BERDASARKAN KLASIFIKASI TOAST & FAKTOR RESIKO.....	50
4.3 ANALISA PERUBAHAN NILAI NIHSS & mRS PADA ONSET $\leq$ 3 HARI DAN HARI KE-14.....	52
4.4 ANALISA PERUBAHAN KADAR IL-10 SERUM ONSET $\leq$ 3 hari & HARI KE-14.....	53
4.5 KORELASI ANTARA PERUBAHAN ( $\Delta$ ) NIHSS & PERUBAHAN ( $\Delta$ ) mRS DENGAN PERUBAHAN ( $\Delta$ ) IL-10 SERUM.....	54
BAB V PEMBAHASAN.....	56
BAB VI PENUTUP.....	61
5.1 KESIMPULAN.....	61
5.2 SARAN.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peristiwa vaskular, perivaskular dan parenkim awal yang dipicu oleh iskemia dan reperfusi. ....	13
Gambar 2. Kematian sel dan aktivasi pola reseptor pengenalan mengatur tahap kekebalan adaptif .....	15
Gambar 3. Peran sel T yang merugikan dan menguntungkan pada stroke .....	17
Gambar 4. Resolusi inflamasi dan perbaikan jaringan.....	20
Gambar 5 Ekspresi Interleukin-10 dalam sistem imun .....	22
Gambar 6. Analisa perubahan NIHSS saat onset $\leq$ 3 hari dan hr-14. Error bar menunjukkan median $\pm$ IQR. p value diperoleh dengan uji Wilcoxon. NIHSS: <i>national institute of health stroke scale</i> .....	53
Gambar 7. Analisa perubahan mRS saat onset $\leq$ 3 hari dan hr-14. Error bar menunjukkan median $\pm$ IQR. p value diperoleh dengan uji Wilcoxon. mRS: <i>modified rankin scale</i> . ....	53
Gambar 8 Analisa Perubahan Kadar IL-10 saat onset $\leq$ 3 hari dan hr-14. Error bar menunjukkan median $\pm$ IQR. p value diperoleh dengan uji Wilcoxon. IL-10 : Interleukin 10 .....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mediator peradangan pasca-iskemik dan sel-sel yang memproduksinya. .....	16
Tabel 2. Perbandingan Studi IL-10 pada pasien Stroke Iskemik Akut.....	29
Tabel 3. Tabel penilaian skala kecacatan stroke berdasarkan <i>Modified Rankin Scale</i> (mRS).....	34
Tabel 4. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian .....	49
Tabel 5. Kadar IL-10 Serum Berdasarkan Klasifikasi TOAST & Faktor Risiko ...	51
Tabel 6. Analisa Perubahan Nilai NIHSS & mRS onset $\leq$ 3 hari & hari ke-14.....	52
Tabel 7. Analisa Perubahan Kadar IL-10 Serum onset $\leq$ 3 hari dan hr ke-14.....	53
Tabel 8. Korelasi antara $\Delta$ NIHSS & MRS dengan $\Delta$ Kadar IL-10 serum.....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	68
Lampiran 2. Naskah Penjelasan Subjek.....	69
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	71
Lampiran 4. Formulir Penelitian .....	72
Lampiran 5. Lembar Skor NIHSS .....	75
Lampiran 6. Lembar Skor mRS .....	78
Lampiran 7. Data Penelitian.....	80
Lampiran 8. Hasil Analisis Data Statistik .....	81

## DAFTAR SINGKATAN

AMPA	: <i><math>\alpha</math>-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
DAMP	: <i>Danger Associated Molecular Pattern</i>
DC	: <i>Dendritic Cells</i>
DMT2	: <i>Diabetes Mellitus Tipe 2</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra-Acetic Acid</i>
FcR	: <i>Fc-Reseptor</i>
GFAP	: <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
IF- $\gamma$	: <i>Interferon-gamma</i>
IL-	: <i>Interleukin</i>
MBP	: <i>Myelin Basic Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NIHSS	: <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PtdSer	: <i>Phosphatidylserin</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RTL	: <i>Recombinant T Cell Receptor Ligand</i>
SDO	: <i>Sawar Darah Otak</i>
SSP	: <i>Susunan Saraf Pusat</i>
TGF- $\beta$ 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta-1</i>
TH <sub>1</sub>	: <i>T Helper 1</i>
TH <sub>2</sub>	: <i>T Helper 2</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
T-Reg	: <i>T-Regulasi</i>
UTP	: <i>Uridine Triphosphate</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Stroke masih menjadi salah satu masalah utama kesehatan, bukan hanya di Indonesia namun di dunia. Berdasarkan hasil penelitian satu dari enam orang di dunia akan mengalami stroke di sepanjang hidupnya. Stroke sebesar 10% dari seluruh kematian di dunia merupakan kematian nomor 3 setelah penyakit jantung koroner (13%) dan kanker (12%) di negara-negara maju, sedangkan dari seluruh jumlah kematian di Indonesia disebabkan oleh stroke sekitar 7,9% (Mutiarasari, 2019).

Sekitar 87% kasus stroke berasal dari iskemik, 10% berasal dari perdarahan dan sekitar 3% berasal dari perdarahan subarakhnoid (Rossi, Ierardi and Cariati, 2019). Inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis stroke iskemik dalam mekanisme yang kompleks (Jin *et al.*, 2014).

Imunitas dan inflamasi adalah elemen kunci dari patobiologi stroke. Sistem imun berpartisipasi dalam kerusakan otak yang disebabkan oleh iskemia, dan kerusakan otak. Sinyal inflamasi terlibat dalam semua tahap kaskade iskemik, mulai dari kerusakan awal yang dipicu oleh oklusi arteri hingga proses regeneratif akhir yang mendasari perbaikan jaringan pasca-iskemik (Iadecola and Anrather, 2011).

Mekanisme yang mendasari belum diketahui secara pasti namun bukti menunjukkan adanya peran inflamasi pada progresi stroke akut. Mekanisme yang saat ini diketahui dari stroke iskemik (SI) dan *transient ischemic attack* (TIA) adalah trombosis, emboli atau penurunan perfusi (Protti, 2013). Stroke iskemik pada vaskular sebagian besar berasal menyebar ke arteri intrakranial atau ekstrakranial dengan stenosis >50% atau oklusi pada vaskular (Sacco *et al.*, 2013). Menyingkirkan perdarahan dan penilaian etiologis stroke sangat penting untuk keputusan terapi yang tepat dan untuk pencegahan sekunder. Sistem saraf pusat (SSP) mampu menimbulkan suatu kaskade inflamasi yang kompleks sebagai respon dari cedera melalui sitokin,



makrofag dan sel glia (khususnya astrosit dan mikroglia). Sejak diketahui bahwa sitokin mengaktifasi sel glia *in vivo* (Marousi *et al.*, 2011) dan sel glia menghasilkan sitokin sebagai respon terhadap rangsangan eksternal *in vitro* (Yin, Ma and Xie, 2014). Telah terbukti bahwa beberapa sitokin, seperti IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-12, TNF- $\alpha$  memiliki peran dalam reaksi neurotoksik dan menyebabkan kerusakan dari neuron korteks (Chamorro, 2012). Sedangkan kelompok sitokin lainnya, seperti IL-6 dan IL-10, memiliki efek neuroproteksi. Sudah sejak lama diketahui bahwa SSP kaya akan sumber mediator inflamasi. Populasi sel yang ada di otak meliputi neuron, astrosit, sel mikroglia dan makrofag dapat menghasilkan mediator inflamasi yang sama dengan yang ditemukan dalam sistem imun perifer, termasuk sitokin (Barzdina, Pilmane and Petersons, 2011) Sitokin merupakan mediator utama dalam reaksi neuroinflamasi yang akan dikeluarkan saat terjadi cedera otak (Xie *et al.*, 2013).

Proses inflamasi memainkan peran yang penting dalam iskemi otak. Inflamasi sistemik yang kronik dapat mendahului terjadinya stroke iskemik (SI) dan secara sistemik merefleksikan inflamasi lokal yang mengikuti cedera reperfusi iskemik (Marousi *et al.*, 2011) Dua faktor predisposisi utama pada kejadian iskemik serebrovaskular adalah aterosklerosis dan fibrilasi atrial, dimana keduanya terkait dengan inflamasi sistemik yang dimediasi oleh T-helper 1 (Th1) secara terus-menerus (Arponen *et al.*, 2015). Aktivasi imunologis pro-inflamasi Th1 yang sama juga ditemukan segera setelah onset stroke akut, dan hal ini dapat memperkirakan evolusi stroke dan luaran fungsional setelah stroke (Chamorro *et al.*, 2012). Aktivasi proinflamasi Th1 dapat secara efektif dihambat ketika sitokin antiinflamasi seperti IL-4 dan IL-10 muncul (Fouda *et al.*, 2013). Penelitian kohort di Leiden, Belanda, menunjukkan bahwa individu dengan kadar IL-10 yang rendah mengalami peningkatan risiko stroke (Xie *et al.*, 2013). Vila *et al.* menghubungkan kadar IL-10 dengan defisit neurologis awal pada SI akut (Jin *et al.*, 2014).

Telah diperkirakan bahwa peningkatan kadar IL-10 memiliki fungsi neuroprotektif (Barzdina, Pilmane and Petersons, 2011). Kadar IL-10 yang tinggi dalam serum menunjukkan adanya jaringan yang mengalami iskemik setelah stroke iskemik (Xie *et al.*, 2013). Pada tikus model stroke, pemberian IL-10 secara sistemik menurunkan volume infark serebral setelah stroke (Xie

*et al.*, 2013). Selain itu, jumlah *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) yang mensekresikan IL-10 meningkat pada pasien dengan SI dan perdarahan serebral (Arponen *et al.*, 2015).

Interleukin-10 pertama kali dijelaskan sebagai *cytokine synthesis inhibitory factor* (CSIF), dihasilkan oleh sel Th2 tikus yang menghambat aktivasi dan produksi sel Th1. Kemampuan IL-10 dalam menghambat produksi sitokin baik oleh sel-T dan sel natural killer (NK) secara tidak langsung ditemukan melalui hambatan pada fungsi sel makrofag/monosit. Studi yang lebih jauh kemudian menunjukkan bahwa IL-10 secara luas memiliki kemampuan menghambat aktivasi fungsi makrofag/monosit termasuk sintesis monokin, produksi nitrit oksida dan ekspresi MHC kelas II dan molekul kostimulator seperti IL-12 dan CD-80/CD86. Pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* dengan sitokin rekombinan dan antibodi netralisasi menunjukkan aktivitas pleiotropik dari IL-10 terhadap sel-B, sel-T dan sel mast (Saraiva and Garra, 2010).

IL-10 ditunjukkan dapat mengurangi aterogenesis melalui inhibisi interaksi monosit-endotel tergantung LDL/Ox-LDL (Halvorsen *et al.*, 2005). IL-10 dapat melindungi terhadap cedera iskemik selama fase akut stroke (Protti *et al.*, 2013). Dalam penelitian (Mutiarasari, 2019), IL-10 juga mengurangi aktivitas prokoagulasi dan proagregasi pada berbagai model *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian hewan menunjukkan peran neuroprotektif dari sitokin anti-inflamasi, IL-10 dalam SI. Pada model hewan, pemberian IL-10 eksogen secara sistemik atau intraventrikuler dapat menurunkan volume infark serebri dan IL-10 diketahui memiliki efek neuroprotektif sedangkan penurunan kadar IL-10 tikus menunjukkan volume infark yang lebih besar setelah oklusi arteri serebri media (Xie *et al.*, 2013). Lebih lanjut, transfer gen IL-10 post-iskemik mengurangi infark otak pada tikus model iskemik fokal dan global (Jin J, 2013). Pada model *in vitro*, IL-10 melindungi saraf kortikal dan serebelar dari kerusakan sitotoksik dan deprivasi glukosa oksigen. Secara klinis, rendahnya kadar IL-10 plasma terkait dengan peningkatan risiko strok (Worthmann, 2015). Namun, IL-10 meningkat dalam serum dan CSS pasien setelah SI dengan laporan yang saling bertentangan mengenai luaran klinis yang membaik dan memburuk (Mutiarasari, 2019).

Penelitian *Xie et al* menunjukkan bahwa kadar IL-10 serum yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan risiko SI pada penduduk Shijingshan, Beijing. Hal ini menunjukkan adanya efek protektif IL-10 terhadap aterosklerosis. Pada pasien dengan sindrom koroner akut telah ditunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar IL-10 serum yang berhubungan dengan perbaikan luaran klinis yang signifikan (*Marousi et al.*, 2011). Pada pasien  $\geq 85$  tahun, rendahnya produksi IL-10 pada sampel *whole-blood* yang distimulasi lipopolisakarida terkait dengan peningkatan insidensi stroke fatal. Kadar IL-10 serum lebih mudah diakses untuk menilai risiko kejadian iskemik (*Rodas et al.*, 2022).

Penelitian (*Arponen et al.*, 2015) menunjukkan bahwa kadar IL-10 meningkat pada pasien dengan stroke kardioemboli, dan semakin meningkat sesuai dengan jumlah faktor risiko yang dimilikinya. Hubungan kadar IL-10 hanya dapat dilihat pada fase akut stroke karena *follow up* 3 bulan setelah stroke menunjukkan tidak adanya perbedaan. Sekresi IL-10 terkait dengan trombus kardiogenik akut, baik pembentukan, resolusi atau konsekuensi akut dari emboli yang terjadi.

*Emsley et al.* melaporkan bahwa pasien stroke iskemik akut dan aterosklerosis arteri besar yang signifikan memiliki kadar IL-10 plasma yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien stroke tanpa aterosklerosis yang signifikan (*Arponen et al.*, 2015).

*Protti et al.*, menemukan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar ekspresi IL-10 dengan perbaikan neurologis (*Protti et al.*, 2013). IL-10 memberikan *feedback* negatif dengan menekan transkripsi gen monosit/makrofag untuk menghambat produksi sitokin proinflamasi, IL-6 dan TNF- $\alpha$ , *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *matrix metalloproteinase* (MMP). Keterlibatan IL-10 dalam patofisiologi perburukan neurologis iskemik dapat dipertimbangkan karena tidak adanya bukti penelitian yang menunjukkan efek IL-10 yang menyebabkan perburukan neurologis. Jika hubungan kadar IL-10 dan perbaikan neurologis awal dapat dikonfirmasi, maka pemberian IL-10 eksogen pada stroke iskemik akut dapat digunakan sebagai terapi.

Setelah stroke iskemik akut, infeksi saluran kemih atau pneumonia sering menjadi komplikasi dan memperburuk luaran klinis (*Marousi et al.*,

2011). Infeksi yang terjadi dalam minggu pertama setelah onset stroke merupakan infeksi terkait stroke. Infeksi ini terkait dengan keparahan stroke, dimana defisit neurologis berat dapat memfasilitasi infeksi dan infeksi berat dapat memicu perburukan neurologis. Infeksi terkait stroke telah dilaporkan pada sekitar 21-65% pasien stroke (Chamorro *et al.*, 2012). Tingginya tingkat infeksi, meskipun tindakan invasif telah diminimalkan atau dengan penggunaan antibiotik profilaksis, menunjukkan adanya kondisi imunodepresif terkait otak yang berkontribusi secara tidak langsung terhadap infeksi terkait stroke, seperti yang ditemukan pada tikus model iskemik otak fokal dan pada pasien cedera kepala atau bedah saraf. Beberapa sitokin dapat meningkat segera setelah onset stroke pada pasien dan mempengaruhi luaran klinis (Yin, Ma and Xie, 2014). Sitokin merupakan mediator yang penting dalam komunikasi antara otak dan sistem imun untuk menjaga homeostasis (Nomoto *et al.*, 2009) dan cedera otak akut dapat memfasilitasi sindrom respon inflamasi sistemik dimediasi sitokin, mengaktifkan jalur neuroimun, seperti aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA axis) atau sistem saraf otonom, dan menurunkan sistem imun (Chamorro *et al.*, 2012). Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh jaringan otak yang cedera juga memasuki sirkulasi dan mengatur sindrom respon antiinflamasi kompensasi yang akan menyebabkan kembali keadaan homeostasis hanya jika respon inflamasi dan antiinflamasi seimbang (Barzdina, Pilmane and Petersons, 2011).

(Chamorro *et al.*, 2012) menemukan bahwa infeksi terkait stroke berhubungan dengan tingginya kadar IL-10 dan monosit sirkulasi. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang terkait dengan mekanisme imunodepresi diinduksi otak (Saxton *et al.*, 2022). Namun aktivitas IL-10 menghambat produksi interferon (IFN)  $\gamma$  oleh sel Th1, menekan proliferasi limfosit T dan respon sitokin dan menekan sekresi TNF- $\alpha$  oleh monosit (Rodas *et al.*, 2022). Monosit adalah sel penyaji antigen yang membangkitkan respon imun bawaan. Peningkatan jumlah monosit dengan kadar TNF- $\alpha$  plasma yang rendah ditemukan pada pasien dengan infeksi terkait stroke, mungkin menunjukkan rendahnya kemampuan sel imun untuk memproduksi TNF- $\alpha$ , seperti yang ditunjukkan pada pasien dengan sepsis (Barzdina, Pilmane and Petersons, 2011).

Penelitian Chamorro menunjukkan bahwa infeksi terkait stroke terjadi akibat keadaan imunodepresi yang difasilitasi oleh interaksi erat antara sistem saraf pusat dan sistem imun (Vermeij *et al.*, 2018).

Selama bertahun-tahun, beberapa penelitian klinis telah meneliti terapi pencegahan anti-infektif tidak hanya untuk menurunkan tingkat infeksi, namun juga untuk memperbaiki luaran klinis. Mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan mengapa tingkat infeksi dapat langsung mempengaruhi luaran klinis adalah efek merusak dari hipertermi, hipotensi dan hipoksia neuron (Emsley *et al.*, 2007). Sejauh ini, hanya *Mannheim Infection in Stroke Study* (MISS) yang telah mencapai perbaikan tingkat infeksi dan luaran klinis menggunakan profilaksis mezlocillin dan sulbactam pada pasien stroke berat, yang ditunjukkan dengan tirah baring dalam 24 jam setelah onset stroke (Schwarz *et al.*, 2008). Berlawanan dengan hasil ini, penelitian klinis lainnya menunjukkan terapi dengan obat antimikroba gagal meningkatkan luaran klinis atau menurunkan tingkat infeksi (Llor and Bjerrum, 2014).

Peningkatan IL-10 bernilai prediktif terhadap infeksi post-stroke yang tidak terkait dengan terapi pencegahan menggunakan moxifloxacin (Worthmann *et al.*, 2015). Namun, peneliti menyimpulkan bahwa kadar IL-10 dapat mengindikasikan pasien yang tidak berespon terhadap terapi ini. Hal ini juga menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-10 dalam 24 jam dikaitkan dengan infeksi pada pasien dari penelitian *Early Systemic Prophylaxis of Infection after Stroke* (ESPIAS), sebuah percobaan klinis menggunakan terapi antibakterial preventif dengan levofloxacin (Xie *et al.*, 2013). Kadar IL-10 akan mencapai puncak tertinggi pada hari kedua, Dengan kata lain pada luka insisi yang diinfiltrasi dengan Levobupivakain 0,25%. IL-10 serumnya lebih cepat atau naik lebih cepat muncul dibandingkan tanpa infiltrasi Levobupivakain 0,25% (Rofii, Satoto and Harahap, 2010).

Respon inflamasi bawaan adalah komponen utama dari patofisiologi SI (Arponen *et al.*, 2015). Meskipun penelitian menunjukkan efek menguntungkan dengan memanfaatkan antiinflamasi pada terapi SI, hasil dari penelitian klinis masih mengecewakan dengan tidak adanya atau bahkan perburukan hasil pada pasien SI setelah intervensi antiinflamasi.

Berdasarkan uraian tersebut diatas dan sejauh penelusuran penulis, penelitian tentang analisis hubungan antara kadar IL-10 pada pasien stroke

iskemik akut masih perlu dikembangkan dan saat ini belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga peneliti merasa tertarik untuk mengusulkan penelitian ini untuk melihat hubungan kadar IL-10 serum terhadap luaran klinis penderita stroke iskemik akut.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat merumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-10 serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

- a. Terdapat hubungan antara kadar IL-10 serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut.
- b. Semakin tinggi kadar IL-10 serum, maka derajat klinis stroke iskemik akut semakin baik.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar IL-10 serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar IL-10 serum pada pasien stroke iskemik akut pada onset  $\leq$  3 hari.
- b. Mengukur kadar IL-10 serum pada pasien stroke iskemik akut hari ke 14.

- c. Mengukur derajat klinis stroke iskemik akut onset  $\leq 3$  hari dengan menggunakan skor NIHSS (*National Institute of Health Stroke Score*) dan *modified Rankin Score (mRS)*.
- d. Mengukur derajat klinis stroke iskemik akut onset hari ke-14 dengan menggunakan NIHSS dan *modified Rankin Score (mRS)*.
- e. Mengukur perubahan kadar IL-10 serum pasien stroke iskemik akut.
- f. Mengukur perubahan derajat klinis pasien stroke iskemik akut.
- g. Menganalisis perubahan kadar IL-10 serum dengan derajat klinis stroke iskemik akut.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.5.1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan**

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kadar IL-10 serum dengan derajat klinis pada stroke iskemik akut.

### **1.5.2 Manfaat dalam aplikasi klinis**

- a. Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi mengenai prognosis penyakit penderita stroke iskemik akut kepada keluarga.
- b. Sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan target terapi baru untuk pengobatan stroke iskemik akut.

### **1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 STROKE ISKEMIK**

Stroke menurut WHO adalah adanya tanda klinis fokal atau global yang terjadi mendadak, mengganggu fungsi serebral, dan berlangsung selama lebih dari 24 jam atau menimbulkan kematian, tanpa adanya penyebab selain vaskular (*WHO*, 2014). Stroke dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu stroke iskemik dan hemoragik (Caplan, 1989). Stroke iskemik didefinisikan sebagai episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark pada otak, medula spinalis, dan retina, berdasarkan pada bukti patologis, pencitraan, atau gejala klinis yang menetap lebih dari 24 jam atau diakhiri dengan kematian, tanpa penyebab selain vaskular (Sacco *et al.*, 2013).

Stroke iskemik didefinisikan sebagai penurunan aliran darah normal ke tingkat di bawah kebutuhan metabolisme seluler. Ditambah dengan hipoksia, yang bersama dengan iskemia selama stroke, potensial membran istirahat hilang, mengakibatkan depolarisasi presinaptik dan pelepasan berlebihan dari glutamat neurotransmitter eksitatorik, yang bersifat eksitotoksik ke neuron (Dhandapani and Brann, 2003).

#### **2.2 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK DAN KEMATIAN JARINGAN**

Seperti dijelaskan dalam beberapa penelitian, perkembangan infark jaringan dari inti wilayah (*core*) iskemik ke penumbra pada peri-infark berkorelasi langsung dengan nilai kritis metabolisme otak. Beberapa mekanisme patofisiologi dapat berkontribusi pada perkembangan cedera ini, termasuk gangguan elektrofisiologis, modifikasi hemodinamik, dan ekspresi gen. Akhirnya, semua perubahan ini akan menyebabkan kematian neuron melalui dua cara utama, yang disebut nekrosis dan apoptosis (Lee, Zipfel and Choi, 2000).

Proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang mengakibatkan sel otak



mengalami gangguan metabolisme, karena tidak mendapat suplai darah, oksigen dan energi (Aninditha and Wiratman, 2017) dan gangguan suplai darah otak menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki (Iadecola and Anrather, 2011). Bila proses ini berlanjut, akan terjadi iskemia jaringan otak yang menyebabkan kerusakan yang bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark (Aninditha and Wiratman, 2017). Empat faktor penting pada proses patobiologi stroke adalah eksitotoksis, depolarisasi peri-infark, inflamasi, dan apoptosis.

Kerusakan iskemik dihasilkan dari kaskade peristiwa seluler dan molekuler yang dipicu oleh kurangnya aliran darah secara tiba-tiba dan reperfusi berikutnya dari daerah iskemik (Iadecola and Anrather, 2011). Pada situasi tersebut akan terjadi metabolisme anaerob sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi laktat dan ion hidrogen, penurunan pH intrasel, penurunan fosfokreatin jaringan, dan peningkatan kadar fosfat organik. Metabolisme anaerob akan menyebabkan penurunan *adenosine triphosphate* (ATP) intrasel sehingga terjadi hambatan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan diikuti kerusakan progresif sistem pompa dan transpor yang membutuhkan energi ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, Ca ATPase). Hal ini mengakibatkan penumpukan ion kalsium intrasel, diikuti kerusakan mitokondria, membran sel, aktivasi beberapa sistem enzim, dan nekrosis. Kegagalan ionik dan overload kalsium intrasel akan menyebabkan depolarisasi anoksik. Proses selanjutnya akan terjadi penurunan pembentukan potensial sinaps oleh neuron korteks serebri dan timbul defisit neurologis (Caplan, 1989).

Gangguan energi akan mengganggu potensial membran sel neuron dan sel glia sehingga depolarisasi meningkat, kemudian melepaskan ion kalium dan glutamat. Glutamat akan bekerja pada reseptor *N-Methyl D-Aspartat* (NMDA) dan metabotropik kemudian meningkatkan kadar kalsium intrasel. Overaktivasi glutamat akan menyebabkan masuknya ion natrium dan klorida ke dalam neuron, yang diikuti oleh air sehingga terjadi edema sel. Peningkatan kadar kalsium intrasel akan mengaktifkan proses enzimatik sitoplasmik seperti enzim proteolitik yang akan mendegradasi struktur protein sitoskeletal (misal aktin dan spektrin) dan protein matriks ekstraseluler (misal laminin).

Pada daerah inti yang mengalami proses iskemia, sel mengalami depolarisasi anoksik tanpa pernah repolarisasi. Di perifer daerah iskemik, yang disebut penumbra iskemik, kerusakan saraf berkembang lebih lambat karena aliran darah yang timbul dari wilayah vaskular yang berdekatan (aliran kolateral) menjaga perfusi serebral di atas ambang batas kematian sel segera. Pada daerah penumbra, pengurangan aliran darah tidak cukup untuk menyebabkan kegagalan energi, dan neuron tetap hidup untuk jangka waktu yang lama setelah cedera, tetapi stres neuron sangat rentan terhadap kejadian patologik yang dapat mempengaruhi keseimbangan metabolisme yang rentan (Iadecola and Anrather, 2011). Sel di area penumbra dapat melakukan repolarisasi, namun dengan kebutuhan tenaga yang meningkat. Sel tersebut kemudian mengalami depolarisasi berulang, sebagai respon terhadap peningkatan ion kalium dan glutamat ekstrasel. Depolarisasi berulang ini yang disebut depolarisasi peri-infark. Proses ini terjadi berulang dengan frekuensi beberapa kali setiap jam selama 6-8 jam. Area infark akan semakin meluas seiring bertambahnya frekuensi depolarisasi. Aktivasi jalur sinyal intraseluler yang diaktifkan ion kalsium, peningkatan radikal bebas, dan proses hipoksia sendiri menjadi pencetus ekspresi gen pro-inflamasi sehingga terjadi kaskade inflamasi dan apoptosis (Iadecola and Anrather, 2011).

### **2.3 REAKSI IMUNOLOGI PADA STROKE**

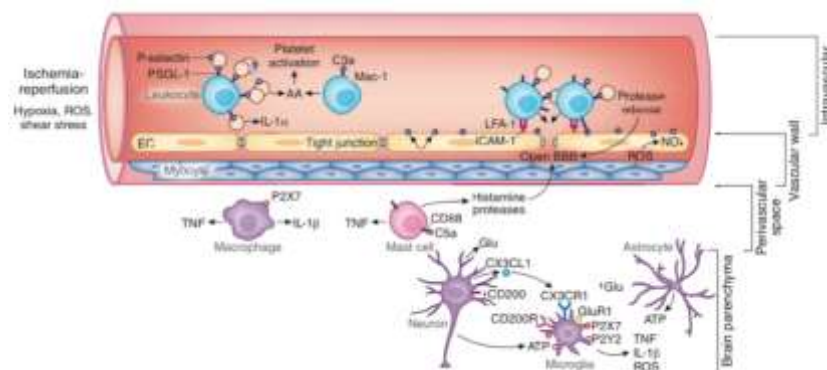
Inflamasi mempengaruhi otak setelah stroke, dan sel-sel sistem imun, seperti neutrofil dan makrofag, secara tradisional telah digunakan oleh ahli saraf dan ahli patologi forensik untuk menentukan perkiraan usia lesi serebrovaskular. Meskipun inflamasi umumnya dianggap hanya sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan, proses inflamasi telah semakin diakui sebagai kontributor utama patofisiologi penyakit serebrovaskular, terutama stroke yang disebabkan oleh oklusi arteri atau stroke iskemik. Bukti terbaru menunjukkan bahwa unsur-unsur sistem imun terlibat erat dalam semua tahap kaskade iskemik, dari peristiwa intravaskular akut yang dipicu oleh gangguan suplai darah ke proses parenkim yang menyebabkan kerusakan otak dan perbaikan jaringan berikutnya. Pada gilirannya, iskemik otak melalui sistem saraf otonom, memberikan efek supresif yang kuat pada organ limfoid yang

memicu infeksi penyerta, penentu utama morbiditas dan mortalitas stroke. Oleh karena itu, sistem imun sangat terlibat dalam menentukan kejadian iskemik otak dan kelangsungan hidup manusia setelah stroke. Dengan demikian, isyarat molekuler yang dihasilkan oleh iskemia serebral mengaktifkan komponen imunitas bawaan, meningkatkan sinyal inflamasi dan berkontribusi pada kerusakan jaringan. Pada saat yang sama, proses ini merangsang respon imunitas adaptif yang berpotensi merusak yang diarahkan pada antigen yang sebelumnya diasingkan di belakang sawar darah-otak (*Blood Brain Barrier/BBB*). Perkembangan terakhir ini memerlukan evaluasi ulang kontribusi inflamasi dan imunitas terhadap patofisiologi stroke (Iadecola and Anrather, 2011).

### **2.3.1 Sinyal inflamasi pada periode awal pasca iskemik**

Inflamasi pasca-iskemik ditandai dengan urutan kejadian yang teratur yang melibatkan otak, pembuluh darah, darah yang bersirkulasi, dan organ limfoid. Inflamasi merupakan bagian integral dari rangkaian peristiwa yang dipicu oleh iskemia dan reperfusi. Proses inflamasi dimulai di kompartemen intravaskular segera setelah oklusi arteri, ketika hipoksia berikutnya, perubahan dan koagulasi, dan menyebabkan aktivasi komplemen, trombosit dan sel endotelial (Gambar 1). Pembentukan intravaskular yang dihasilkan dari fibrin menjebak trombosit dan leukosit, menyebabkan oklusi mikrovaskular. Dalam beberapa menit setelah iskemia, molekul adhesi P-selectin ditranslokasikan ke membran permukaan trombosit dan sel endotel, dan sinyal proinflamasi dengan cepat dihasilkan (Tabel 1). Stres oksidatif dalam sel endotel mengurangi bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), yang merupakan vasodilator kuat dan penghambat agregasi trombosit dan adhesi leukosit. Hilangnya efek menguntungkan NO memperburuk penyumbatan intravaskular dan memperburuk gangguan iskemik dengan mengurangi aliran darah ke teritori iskemik. Selanjutnya, stres oksidatif menyebabkan penyempitan perisit, sel kontraktil yang menggantikan miosit di kapiler, menghasilkan lebih banyak oklusi mikrovaskular. Stres oksidatif dan mediator inflamasi

juga mengubah permeabilitas BBB, yang meningkatkan jumlah vesikel pinositotik dalam sitoplasma sel endotel, meningkatkan transpor transendotel. Protease diekspresikan dalam sel vaskular dan dilepaskan oleh leukosit, sedangkan protein *junctional* yang menutup sel endotel yang berdekatan diturunkan regulasinya, memfasilitasi ekstravasasi protein dan sel melalui jalur paraseluler (Gambar 1). Di ruang perivaskular, iskemia dan reperfusion mengaktifkan makrofag perivaskular dan sel mast. Degranulasi sel mast melepaskan mediator vasoaktif, seperti histamin, protease dan *tumor necrosis factor* (TNF), sedangkan makrofag teraktivasi melepaskan sitokin proinflamasi (Gambar 1). Mediator proinflamasi ini berkontribusi pada ekspresi endotel molekul adhesi dan kerusakan BBB yang mendorong infiltrasi leukosit (neutrofil, limfosit dan monosit).



**Gambar 1.** Peristiwa vaskular, perivaskular dan parenkim awal yang dipicu oleh iskemia dan reperfusion (Iadecola and Anrather, 2011).

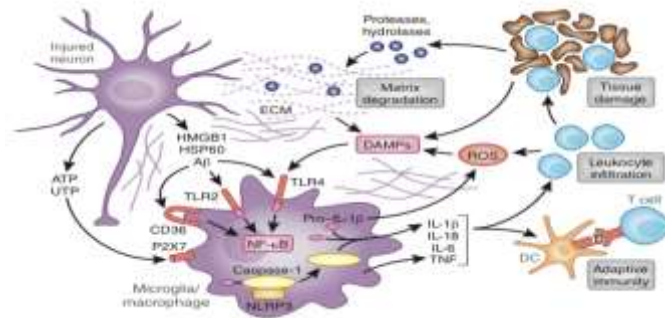
Setelah kematian neuron, hilangnya interaksi sel-ke-sel antara neuron dan mikroglia, juga meningkatkan sinyal inflamasi (Gambar 1). Misalnya, CD200, protein permukaan yang diekspresikan dalam neuron, berinteraksi dengan reseptornya CD200R pada mikroglia. Gangguan interaksi ini karena hilangnya CD200 pasca-iskemik dapat meningkatkan aktivasi mikroglial (Gambar 1). Demikian pula, CX3CL1 (fractalkine), kemokin terikat permukaan sel yang secara konstitutif diekspresikan oleh neuron, menekan aktivasi mikroglial melalui reseptor mikroglialnya CX3CR1. Jadi, setelah cedera saraf, hilangnya CX3CL1 menghasilkan peningkatan aktivasi mikroglial pada beberapa

model penyakit inflamasi. Selain itu, peningkatan konsentrasi glutamat ekstraseluler mengaktifkan reseptor glutamat metabotropik pada mikroglia, yang mengarah ke fenotipe proinflamasi (Gambar 1).

### **2.3.2 Kematian sel iskemik mengatur tahapan imunitas bawaan dan adaptif**

Kaskade iskemik yang berlangsung, kematian sel mengarah ke fase baru dari respon inflamasi (Gambar 2). Sel-sel yang hampir mati dan mati melepaskan 'sinyal bahaya' yang mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. Beberapa dari sinyal ini, seperti nukleotida ATP dan UTP. Pelepasan nukleotida (ATP, UTP) dari sel yang cedera, termasuk neuron, mengaktifkan reseptor purinergik pada mikroglia dan makrofag dan menyebabkan produksi sitokin proinflamasi. Meskipun sebagian besar sitokin ini diinduksi secara transkripsi, IL-1b dan IL-18 diproses dari propeptidanya oleh aktivitas *interleukin-1-converting enzyme* (ICE; caspase 1). ICE terdapat dalam kompleks multiprotein (NLRP3, atau *inflammasome*) dan diaktifkan oleh reseptor mikroglial P2X7 akibat jumlah ATP parenkim yang tinggi. Kematian sel iskemik menyebabkan pembentukan DAMP (*danger-associated molecular pattern molecules*), yang mengaktifkan TLR (*Toll-like receptors*), terutama TLR2 dan TLR4. DAMP dilepaskan oleh iskemia termasuk kelompok mobilitas tinggi protein B1, protein pengikat DNA intraseluler yang dilepaskan setelah cedera seluler, antara lain *heat shock protein 60* (HSP60) dan b-amiloid (Ab). TLR, dalam konser dengan reseptor pengangkut seperti CD36, upregulasi ekspresi gen proinflamasi melalui faktor transkripsi NF- $\kappa$ B (*nuclear Factor*). DAMP juga berasal dari pemecahan matriks oleh enzim lirik yang dilepaskan dari sel-sel mati dan oleh aksi ROS pada lipid. Produksi sitokin dan aktivasi komplemen yang dihasilkan dari peristiwa ini menyebabkan peningkatan infiltrasi leukosit dan meningkatkan kerusakan jaringan, yang, pada gilirannya, menghasilkan lebih banyak DAMP. Antigen

yang timbul oleh kerusakan jaringan ditangkap oleh ke sel T untuk mengatur tingkat imunitas adaptif.



**Gambar 2.** Kematian sel dan aktivasi pola reseptor pengenalan mengatur tahap kekebalan adaptif (Iadecola and Anrather, 2011).

Pada fase akut iskemia serebral, sel T yang tidak diprioritaskan berkontribusi pada kerusakan jaringan dengan cara yang tidak bergantung pada antigen (imunitas bawaan), mungkin melalui IFN-gamma dan ROS. sel  $\gamma\delta$ T, diaktifkan oleh IL-23 yang dilepaskan dari mikroglia dan makrofag, menghasilkan sitokin pro inflamasi yaitu IL-17 yang bersifat sitotoksik dan berkontribusi pada cedera otak iskemik akut. Namun, sel T juga bisa menjadi pelindung. TGF- $\beta$  yang diproduksi oleh neuron, glia, atau mikroglia dan makrofag mendorong perkembangan sel Treg yang mensekresi sitokin pelindung yaitu IL-10 dan TGF- $\beta$  serta menghambat respons  $T_H1$  pada tahap akhir iskemia serebral. Sel Treg bersifat protektif pada model iskemia serebral. Induksi toleransi mukosa dengan antigen SSP menghasilkan respon adaptif, yang mengarah pada pembentukan sel  $T_H2$  autoreaktif yang memproduksi IL-10 dan sel Treg yang memproduksi IL-10 dan TGF- $\beta$  sangat protektif pada stroke eksperimental. Meskipun tidak ada bukti bahwa imunitas adaptif berkontribusi terhadap cedera otak iskemik akut, berminggu-minggu dan berbulan-bulan setelah stroke, sel T CD4+ dan CD8+ yang autoreaktif menargetkan antigen SSP dapat berkembang. Kematian sel yang diakibatkannya dapat berperan dalam menunda kerusakan otak dan atrofi yang terjadi setelah stroke.

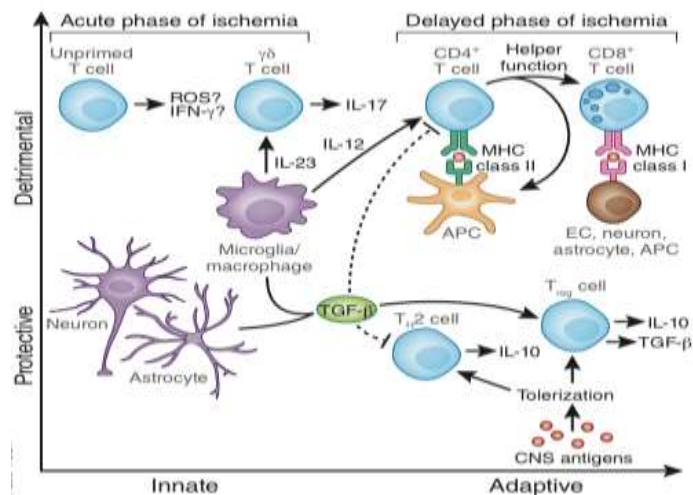
**Tabel 1.** Mediator peradangan pasca-iskemik dan sel-sel yang memproduksinya (Iadecola and Anrather, 2011).

<b>Inisiasi</b> <i>Nontranscriptional (cell type)</i>	<b>Amplifikasi</b> <i>Transcriptional (cell type)</i>	<b>Resolusi</b> <i>Transcriptional (cell type)</i>
<i>Adhesion molecules</i> P-selectin (EC, PLT)	<i>Adhesion molecules</i> ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, E-selectin, Mac-1, VLA-1, (EC, Leuk, PVM, MG, AG)	<i>Growth factors</i> BDNF, EPO, FGF, G-CSF, GDNF, HB-EGF, IGF-1, NGF, VEGF (MG, AG, PVM, Macr, EC, Neu)
<b>Sitokin</b> IL-1b (MG, PVM, MC) IL-1a (PLT) TNF (MC)	<b>Sitokin</b> IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-20, TNF (EC, PVM, MG, AG, Neu)	<b>Sitokin</b> TGF-b, IL-10, IL-17, IL-23, (T cells, MG, Macr, AG)
<b>Kemokin</b> CCL5 (RANTES), CXCL4, CXCL7 (PLT) CX3CL1 (Fractalkine) (Neu)	<b>Kemokin</b> CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CXCL2/3 (MIP2), CXCL8 (IL-8) (EC, PVM, MG, AG, Neu)	
<b>Proteases</b> Elastase, MMP-8, MMP-9, MT6-MMP (Leuk) Clotting factors (Circ) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<b>Proteases</b> MMP2, MMP9 (EC, Leuk) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<b>Proteases</b> MMP-9 (AG, Neu) Complement (Circ, EC, AG, Neu)
<b>Small molecules</b> Prostanoids, leukotrienes (EC, PLT, MG, Neu) ATP (Circ, Neu) Radicals (EC, PLT, Leuk, PVM, MG, Neu)	<b>Other</b> iNOS (MG, Leuk, EC) COX-2 (Neu, MG, Leuk, EC) LOX (Neu, Leuk) PTGES (Neu, MG, Leuk, EC) NADPH oxidase (MG, Leuk)	<b>Small molecules</b> Cyclopentenones prostaglandins Lipoxins Docosanoids (resolvins, protectins)

AG, *astroglia*; Circ, *plasma*; EC, *endothelial cells*; Leuk, *leukocytes*; Macr, *macrophages*; MC, *mast cells*; MG, *microglia*; Neu, *neurons*; PLT, *platelets*; PVM, *perivaskular macrophages*. BDNF, *brain-derived growth factor*; COX-2, *cyclooxygenase-2*; EPO, *erythropoietin*; FGF, *fibroblast growth factor*; G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*; GDNF, *glial cell-derived neurotrophic*

factor; HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor; LOX, lipoxygenase; Mac-1, macrophage-1 antigen; MIP, macrophage inflammatory protein; NGF, nerve growth factor; PTGES, prostaglandin E2 synthase-1; RANTES, regulated upon activation, normally T-expressed, and presumably secreted; VCAM-1, vascular adhesion molecule 1; VLA-1, very late activation antigen-1.

Terlepas dari bukti yang mendukung respons autoimun terhadap pasca-iskemik otak, ada inkonsistensi dengan hipotesis bahwa imunitas adaptif klasik berkontribusi pada cedera otak iskemik. Profil temporal keterlibatan sel T dalam kerusakan otak tidak konsisten dengan konsep imunitas adaptif yang mapan (Gambar 3). Dengan demikian, efek perlindungan yang diamati pada tikus yang kekurangan limfosit atau diberikan dengan memblokir jalur sel T pasca iskemik ke dalam iskemik otak terjadi 24-48 jam setelah iskemia, sedangkan respons adaptif memerlukan interval 7-10 hari dari presentasi antigen hingga ekspansi klonal sel T autoreaktif dan serangan imun pada organ target.



**Gambar 3.** Peran sel T yang merugikan dan menguntungkan pada stroke (Iadecola and Anrather, 2011)



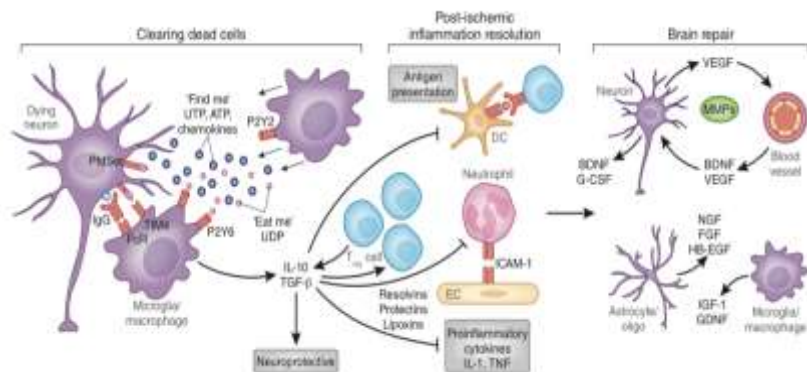
### 2.3.3 Resolusi pada Inflamasi dan perbaikan jaringan

Inflamasi pasca-iskemik adalah *self-limiting process* yang akhirnya mereda dan mempersiapkan daerah untuk reorganisasi struktural dan fungsional otak yang cedera. Faktor-faktor yang mengatur resolusi inflamasi dan pembentukan kembali homeostasis jaringan masih kurang dipahami, terutama di otak. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa resolusi inflamasi bukanlah proses pasif karena kelelahan signal; sebaliknya, ini diatur oleh interaksi sejumlah besar mediator yang secara aktif menekan respon inflamasi. Langkah-langkah utama dalam proses ini termasuk pengangkatan sel-sel mati, pengembangan lingkungan anti-inflamasi dan pembentukan faktor-faktor prosurvival yang mendorong rekonstruksi dan perbaikan jaringan.

Proses membersihkan sel-sel mati dilakukan oleh mikroglia dan infiltrasi makrofag. Mikroglia dan infiltrasi makrofag merupakan fagosit utama yang membuang sel-sel mati dan debris jaringan setelah stroke, sebuah proses yang diatur oleh sinyal '*find me*' and '*eat me*'. Sinyal *Find-me* termasuk purin (UTP, ATP) yang dilepaskan dari sel yang cedera dan kemokin, menarik mikroglia dan makrofag melalui reseptor P2Y2 ke tempat cedera. Sel-sel fagosit ini kemudian disajikan dengan sinyal-sinyal *eat-me* termasuk UDP, yang bekerja pada reseptor P2Y6 untuk merangsang fagositosis mikroglial, dan fosfatidilserin (PtdSer), yang ditranslokasikan ke selebaran luar membran plasma sel apoptosis yang terkait dengan sel-sel yang akan mati atau mati (Gambar 4). Protein pengikat PtdSer yang terlibat dalam pembersihan sel-sel mati termasuk *milk fat globule epidermal growth factor 8* pada mikroglia dan imunoglobulin sel T dan *mucin domain-containing molecule 4* (TIM4) pada makrofag. Imunoglobulin diarahkan terhadap antigen SSP, yang muncul setelah stroke, juga dapat mempromosikan fagositosis dengan melibatkan reseptor Fc (FcR) pada sel fagosit. Fagositosis mempromosikan sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  dan IL-10 adalah sitokin imunoregulator pleiotropik yang memiliki peran penting dalam pengembangan lingkungan anti-

inflamasi yang terkait dengan perbaikan jaringan, yang pada gilirannya menekan presentasi antigen, mendorong pembentukan Treg, menghambat ekspresi molekul adhesi dalam sel endotel dan produksi sitokin proinflamasi. TGF- $\beta$  dan IL-10 juga bersifat neuroprotektif dan dapat memfasilitasi proses perbaikan otak. Oleh karena itu, produksi TGF- $\beta$  dan IL-10 pasca-iskemik dapat memfasilitasi perbaikan jaringan dengan mempromosikan resolusi inflamasi dan memberikan efek sitoprotektif langsung pada sel-sel yang masih hidup di daerah iskemik. Selain itu, lipoksin, resolvin dan protectins, metabolit asam arakidonat dan asam lemak omega-3 yang berperan aktif dalam resolusi peradangan pada organ lain, juga dapat berkontribusi untuk menekan peradangan pasca-iskemik. *Growth factor* dan MMP yang diproduksi oleh sel endotel, neuron, astrosit, oligodendrosit, dan mikroglia adalah molekul kunci yang mendorong reorganisasi dan perbaikan jaringan.

Produksi *growth factors* pasca-iskemik membantu membentuk lingkungan yang menguntungkan bagi *sprouting* neuron, neurogenesis, angiogenesis, gliogenesis, dan reorganisasi matriks. Sel-sel inflamasi, serta neuron dan astrosit, mampu menghasilkan berbagai macam *growth factors* (Tabel 1). Misalnya, mikroglia diperlukan untuk ekspresi penuh *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), faktor kunci dalam *sprouting* neuron pasca-iskemik, sedangkan astrosit reaktif diperlukan untuk pemulihan fungsional setelah stroke. *Vaskular endothelial growth factor* (VEGF), yang sangat penting untuk angiogenesis pasca-iskemik, diproduksi oleh astrosit reaktif, dan aksinya mungkin memerlukan neutrofil *matrix metalloproteinases* (MMPs), menunjukkan hubungan antara sel inflamasi dan angiogenesis. Tetapi pemberian VEGF lebih awal setelah iskemia atau dalam dosis berlebihan dapat meningkatkan kerusakan. Peran sinyal pemulihan inflamasi di otak juga telah disorot oleh penelitian di mana transkriptom dari neuron yang *sprouting* menunjukkan keterlibatan molekul MHC kelas I dan subunit komplemen.



**Gambar 4.** Resolusi inflamasi dan perbaikan jaringan (Iadecola and Anrather, 2011)

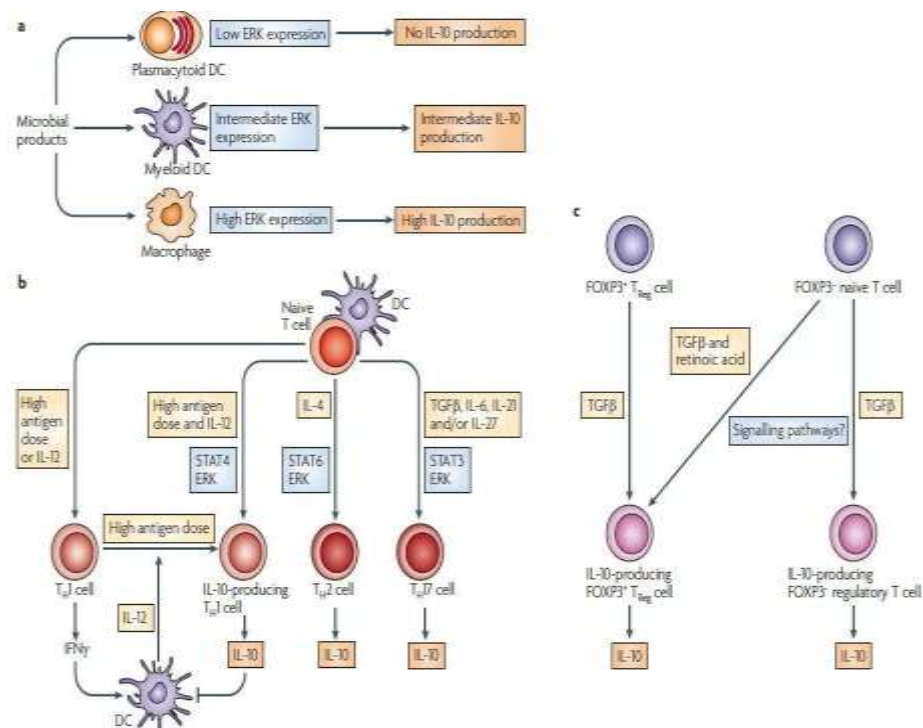
Bukti ini menunjukkan bahwa sel-sel sistem kekebalan memiliki peran mendasar dalam semua fase pemulihan otak pasca-iskemik. Tetapi data terbatas yang tersedia hanya memberikan gambaran sekilas tentang rangkaian peristiwa yang kompleks yang membangun kembali homeostasis struktural dan fungsional otak setelah stroke (Iadecola and Anrather, 2011)

## 2.4 INTERLEUKIN-10 (IL-10)

Interleukin-10 (IL-10) telah dikenal baik sebagai sitokin antiinflamasi yang memiliki efek penekanan poten untuk mencegah penyakit autoimun (penyakit inflamasi usus, rematoid arthritis, psoriasis, lupus eritematosa sistemik, sklerosis multipel), reaksi penolakan transplantasi maupun kanker (Iyer and Cheng, 2012) IL-10 pertama kali dijelaskan sebagai *cytokine synthesis inhibitory factor* (CSIF) karena dapat menekan aktivasi dan produksi sitokin yang dihasilkan sel Th1. Kemampuan IL-10 dalam menghambat produksi sitokin baik oleh sel-T dan *Natural killers* (NK) secara tidak langsung melalui hambatan pada fungsi sel makrofag/monosit. Studi lebih mendalam menunjukkan bahwa IL-10 juga menghambat fungsi spektrum luas makrofag/monosit termasuk dalam sintesis monokin, produksi nitrit oksida serta ekspresi MHC klas II dan molekul kostimulator seperti IL-12 dan CD80/CD86 (Moore *et al.*, 2001)

Awalnya IL-10 dianggap sebagai sitokin yang dihasilkan oleh sel Th2

namun telah diterima luas bahwa IL-10 tidak dihasilkan secara terbatas pada subset sel-T tertentu melainkan dihasilkan oleh hampir semua sel leukosit. Secara *in vivo*, sumber utama IL-10 adalah sel Th, monosit, makrofag dan sel dendrit, namun demikian sel imun efektor seperti sel-B, sel-T sitotoksik, sel NK, sel mast, sel granulosit seperti neutrofil dan eosinofil juga mampu menghasilkan IL-10 (Moore *et al.*, 2001) Sebagai tambahan bahwa sel bukan imun seperti sel epitel dan keratinosit juga dapat menghasilkan IL-10 sebagai respon terhadap infeksi atau kerusakan jaringan (Iyer and Cheng, 2012) Oleh karena produksi IL-10 berkaitan dengan banyak sel imun, hal ini membuktikan peran pentingnya sebagai pengatur umpan balik berbagai respon imun, tidak hanya respon imun yang dimediasi oleh sel Th1 namun juga respon sel imun dimediasi oleh sel Th2 (Pivarcsi, Koreck and Ma, 2005)



**Gambar 5** Ekspresi Interleukin-10 dalam sistem imun (Iyer and Cheng, 2012)

Interleukin-10 secara poten menghambat produksi IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 itu sendiri, IL-12, IL-18, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, TNF, LIF dan PAF dari monosit/makrofag yang teraktivasi. Efek inhibisi IL-10 terhadap IL-1 dan produksi TNF sangat penting terhadap aktivitas anti-inflamasi karena sitokin tersebut memiliki aktivitas yang sinergis dalam jalur dan proses inflamasi serta dalam memperkuat respon inflamasi dengan merangsang mediator sekunder seperti kemokin, prostaglandin dan PAF. Interleukin-10 juga menghambat produksi kemokin CC (MCP1, MCP5, Mip-1 $\alpha$ , Mip-1 $\beta$ , Mip-3 $\alpha$ , Mip-3 $\beta$ , Rantes, MDC) dan CXC (IL-8, IP-10, MIP-2, KC(Gro- $\alpha$ )) oleh monosit yang teraktivasi (Moore *et al.*, 2001). Kemokin ini bertanggungjawab dalam perekrutan sel monosit, sel dendritik, neutrofil dan sel-T. Selain itu, IL-10 juga memiliki kemampuan untuk mempengaruhi respon Th1 dan Th2 secara tidak langsung (Saraiva and Garra, 2010).

### 2.4.1 Protein, gen dan ekspresi IL-10

Studi awal menunjukkan bahwa IL-10 berbentuk dimer, namun melalui analisis biokimia dan kristal grafis sinar-X menunjukkan IL-10 berbentuk homodimer nonkovalen yang sensitif terhadap asam dengan rantai polipeptida yang mirip dengan IFN $\gamma$ . Peptida sintesis yang berasal dari urutan asam amino IL-10 digambarkan menyerupai aktivitas IL-10 secara *in vitro* dan *in vivo*. Peptida IL-10 yang terdiri dari asam amino dengan 9 gugus C-terminal IL-10 dilaporkan menghambat produksi IL-8 dan ekspresi HLA-DR pada monosit manusia dan produksi TNF oleh sel T CD8+, meningkatkan produksi IL-1RA oleh monosit, menarik sel T CD8+ dan meningkatkan proliferasi sel mast pada tikus sebagai respon terhadap IL-4 (Saraiva and Garra, 2010).

Pada manusia, IL-10 dikode oleh gen IL-10 berukuran 4,7 kb terletak pada kromosom 1 yaitu 1q31-32 dan terdiri dari lima ekson dan empat intron (Saraiva and Garra, 2010). Aktivasi ekspresi gen IL-10 menghasilkan mRNA berukuran ~2 kb (hIL-10) dan ~1,4 kb (mIL-10). Interleukin-10 diekspresikan oleh berbagai sel, biasanya sebagai respon terhadap aktivasi stimulus yang diatur oleh mekanisme berbeda pada tipe sel yang berbeda seperti sel T dan monosit/makrofag (Pivarcsi, Koreck and Ma, 2005).

Aktivasi patogen terhadap sel dendrit dan makrofag meliputi pengenalan *pathogen-derived products* oleh *pattern recognition receptors* (PRRs) yang mencetuskan ekspresi sitokin dan faktor lain. Baik makrofag dan sel dendrit dapat mengekspresikan IL-10 secara *in vitro* setelah aktivasi PRRs yang spesifik. Telah diketahui bahwa agonis *toll-like receptor-2* (TLR-2) secara khusus berperan dalam perangsangan ekspresi IL-10 oleh sel presentasi antigen. Aktivasi makrofag melalui TLRs memberikan dampak pada produksi kadar IL-10 yang tinggi, sementara sel dendrit mieloid hanya menghasilkan kadar IL-10 dalam jumlah intermediet serta sel dendrit plasmositoid (pDCs) tidak menghasilkan kadar IL-10 yang terdeteksi (Moore *et al.*, 2001) Sebagai tambahan, IL-10 juga dapat dirangsang melalui stimulus yang bebas TLR seperti melalui *C-type lectins DC-specific ICAM3*

*grabbing non-integrin* (DC-SIGN; juga dikenal sebagai CLEC4M) dan *dectin1* atau juga dikenal sebagai CLEC7A (Saraiva and Garra, 2010). Setelah ligasi TLR, kaskade pensinyalan berikutnya yang teraktivasi adalah melalui *Toll/IL-1 receptor (TIR)-domain* yang mengandung molekul adaptor seperti *myeloid differentiation primary-response protein 88 (MYD88)* dan *TIR-domain* mengandung molekul adaptor pencetus IFN $\beta$  (TRIF; juga dikenal sebagai TICAM1). Hal ini menyebabkan produksi IL-10 dan sitokin proinflamasi (Moore, K.W., 2001). Pensinyalan TLR melalui MYD88 menyebabkan aktivasi *mitogen-activated protein kinases (MAPKs)* dan *nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)* (Saraiva and Garra, 2010).

#### **2.4.2 Jalur sinyal dan Mekanisme kerja IL-10**

Jalur pensinyalan IL-10 yang telah ditandai dengan baik adalah sistem jalur JAK/STAT dimana pensinyalan ini akan membawa pada perubahan yang besar dalam ekspresi profil gen imunomodulator dengan efek inhibisi mediator proinflamasi, penurunan presentasi antigen dan agositosis serta peningkatan fungsi inhibisi, toleransi dan *scavenger* pada sejumlah besar khususnya monosit dan makrofag sebagai target utama IL-10. Interaksi antara IL-10/IL-10R terkait dengan keluarga Jak1 dan Tyk2 berhubungan dengan IL-10R1 dan IL-10R2. Interleukin-10 merangsang fosforilasi tyrosin dan aktivasi faktor transkripsi laten STAT3, STAT1 dan pada sel bukan makrofag melalui STAT5. Makrofag pada tikus dengan Jak1 $^{-/-}$  tidak berespon terhadap IL-10, hal ini mengindikasikan bahwa Jak1 memiliki peranan wajib dalam pensinyalan IL-10 (Jeremy *et al.*, 2003).

Bagaimana jalur pensinyalan IL-10 melalui JAK/STAT memberi dampak dalam inhibisi aktivasi makrofag? Studi yang ada menunjukkan bahwa inhibisi IL-10 terhadap transkripsi gen yang diinduksi IFN pada monosit manusia berhubungan dengan inhibisi IL-

10 terhadap aktivasi dan fosforilasi tyrosin STAT1 yang diinduksi IFN. Inhibisi ini menurunkan konsentrasi IFN yang lebih tinggi dibandingkan IL-10, hal ini menunjukkan adanya kompetisi atau interaksi antara IL-10 dan IFN yang terinduksi melalui mekanisme intraseluler (Jeremy *et al.*, 2003).

Konsisten dengan kemampuannya dalam menghambat aktivasi makrofag dan produksi monokin, IL-10 juga menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B sebagai respon terhadap stimulus *in vitro*. Inhibisi aktivasi NF- $\kappa$ B pada sel T CD3+ juga dilaporkan meskipun terjadi secara tidak langsung melalui sel presentasi antigen. Berdasarkan data *in vitro* yang berkorelasi dengan observasi *in vivo*, studi yang ada mengungkapkan bahwa inhibisi IL-10 terhadap aktivasi NF- $\kappa$ B sedikitnya melalui 2 jalur yang berbeda yaitu melalui inhibisi aktivasi I $\kappa$ B kinase dan melalui inhibisi aktivitas NF- $\kappa$ B yang terikat DNA. Juga telah dilaporkan bahwa IL-10 mengaktivasi AP-1 dan NF- $\kappa$ B pada sel T CD8+. Penemuan ini berbanding terbalik dengan efek IL-10 terhadap makrofag dan sel T CD4+ dimana IL-10 memiliki kemampuan untuk merangsang diferensiasi dan aktivitas sitotoksik pada sel T CD8+ dan sel NK, hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dalam respon sel CD4+ dan CD8+ terhadap IL-10 (Jeremy *et al.*, 2003).

## **2.5 INTERLEUKIN-10 (IL-10) PADA STROKE ISKEMIK**

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi penting yang diekspresikan sebagai respons terhadap cedera otak, dimana ia memfasilitasi resolusi kaskade inflamasi, yang jika berkepanjangan menyebabkan kerusakan otak sekunder. Endotelium vaskular terkait erat dengan patofisiologi gangguan neurologis ini dan penelitian telah menunjukkan sifat protektif endotelium vaskular yang jelas untuk IL-10. Model *in vitro* dan *in vivo* dari stroke secara meyakinkan langsung dan tidak langsung menunjukkan *IL-10-mediated neuroprotection*. Studi konklusif yang menyelidiki kontribusi IL-10 pada perdarahan subarachnoid masih kurang. Bukti juga mendukung peran protektif IL-10 dalam model praklinis dari perdarahan intracerebral yang ada; namun, dalam sejumlah uji klinis yang terbatas, tingkat IL-10 yang lebih



tinggi yang terlihat pasca-iktus telah dikaitkan dengan hasil yang buruk. Demikian pula, model TBI praklinis telah menyarankan peran neuroprotektif untuk IL-10; meskipun kontroversi ada diantara beberapa studi klinis. Singkatnya, sementara IL-10 secara konsisten meningkat setelah cedera otak akut, efek IL-10 tampaknya bergantung pada patologi, dan studi praklinis dan klinis sering secara paradoks menghasilkan yang berlawanan. Efek IL-10 yang jelas dan kuat dalam resolusi inflamasi dan inkonsistensi dalam literatur mengenai kontribusi IL-10 dalam pengaturan cedera otak akut memerlukan penelitian yang lebih banyak dan ditargetkan secara ketat (Garcia *et al.*, 2017).

IL-10 bertindak menghambat IL-1 dan TNF- $\alpha$  dan juga dengan menekan ekspresi reseptor sitokin dan aktivasi reseptor. Ini disintesis dalam sistem saraf pusat (SSP) dan diregulasi dalam stroke eksperimental. Kedua administrasi eksogen dan transfer gen IL-10 dalam model iskemia serebral tampaknya memiliki efek menguntungkan. Pasien dengan stroke iskemik akut memiliki peningkatan konsentrasi dalam cairan serebrospinal. Selanjutnya, subjek dengan kadar IL-10 yang rendah memiliki peningkatan risiko stroke (Wang, Nan and Yenari, 2011).

Kadar serum IL-10 yang rendah juga dikaitkan dengan perkembangan klinis yang tidak stabil pada pasien angina. Sitokin seperti IL-1, IL-2, dan IL-10 adalah regulator utama aktivitas kekebalan di tempat-tempat infeksi atau kerusakan jaringan. Untuk menghasilkan sitokin, sel sumber seperti makrofag, monosit, limfosit, sel endotel, trombosit, astrosit, mikroglia, dan neuron harus diaktifkan. Iskemia akut dapat memainkan peran dalam aktivasi sel untuk produksi sitokin di dalam otak. Terdapat korelasi yang signifikan dengan tingkat ekspresi IL-10 dan perbaikan neurologis. IL-10 menyediakan mekanisme umpan balik negatif dengan memblokir transkripsi gen monosit. Makrofag untuk produksi sitokin proinflamasi, IL-6 dan TNF- $\alpha$ , molekul adhesi interselular-1 (ICAM-1), dan matriks metalloproteinase (MMP). Keterlibatan IL-10 dalam patofisiologi defisit neurologis iskemik harus dipertimbangkan dengan hati-hati, karena menurut pengetahuan kami, tidak ada penelitian yang menentukan tingkat dan / atau efek yang mungkin dari IL-10 selama perburukan neurologis. Jika hubungan antara tingkat IL-10 dan kerusakan neurologis awal dikonfirmasi, kemungkinan pemberian IL-10 eksogen selama

stroke iskemik akut dapat berfungsi sebagai strategi terapeutik (Protti *et al.*, 2013).

(Chang *et al.*, 2010) menganalisis dampak dari tingkat sirkulasi sitokin anti-inflamasi IL-10 pada pasien setelah stroke iskemik akut menghasilkan beberapa implikasi klinis yang mencolok. Pertama, sirkulasi IL-10 sangat tinggi pada pasien stroke iskemik akut daripada pada kedua kelompok kontrol dan secara signifikan lebih tinggi pada kontrol risiko dibandingkan pada kontrol yang sehat. Dengan demikian, temuan ini mendukung penelitian terbaru kami serta penelitian lain yang menunjukkan bahwa aktivitas sitokin anti-inflamasi IL-10 berbeda dalam berbagai pengaturan klinis. Kedua, peningkatan level IL-10 setelah stroke iskemik adalah prediktor kuat dan independen dari gangguan neurologis yang berat. Ketiga, peningkatan tingkat IL-10 yang bersirkulasi pada fase akut stroke iskemik adalah prediksi independen dari 90 hari. Dengan demikian, penelitian ini lebih lanjut menegaskan keandalan IL-10 sebagai biomarker untuk stratifikasi risiko pada sindrom obstruktif atherothrombotic akut. Temuan penting lainnya dalam penelitian ini adalah bahwa tingkat sirkulasi IL-10 sangat kuat dan independen berkorelasi dengan kerusakan saraf yang berat 48 jam setelah onset (Chang *et al.*, 2010).

Interleukin-10 umumnya dikenal sebagai anti-inflamasi yang memberikan sejumlah fungsi imunomodulator selama respon inflamasi dan sangat penting selama fase resolusi. Ekspresi IL-10 di otak meningkat dengan patologi CNS, mempromosikan sel hidup neuronal dan glial, dan peredam respon inflamasi melalui sejumlah jalur sinyal. Selain itu, IL-10 memiliki banyak efek dan beragam pada semua sel hematopoetik yang menginfiltrasi otak setelah cedera. Misalnya, IL-10 mengurangi fungsi aktivasi dan efektor sel T, monosit, dan makrofag yang pada akhirnya mengakhiri respon inflamasi. Struktur, fungsi dan pengaturan IL-10 di otak, meskipun tidak dalam konteks berbagai bentuk cedera otak akut. Pemahaman yang lebih baik tentang banyak fungsi IL-10 di otak setelah cedera, terutama dalam fase resolusi dalam proses inflamasi, akan meningkatkan pengetahuan kita tentang patofisiologi gangguan yang melemahkan ini dan memandu perkembangan masa depan pendekatan terapeutik baru. Mengingat hubungan antara endotelium vaskular dan patofisiologi semua bentuk cedera otak akut, penting untuk

mempertimbangkan efek IL-10 pada pembuluh darah. Studi telah menunjukkan bahwa setelah cedera, sistem peradangan bekerja pada banyak tingkat yang berbeda untuk menyebabkan kerusakan sel endotel dan disfungsi vaskular. IL-10 tampaknya memainkan peran sentral dan multifase dalam mengurangi efek-efek ini dan memfasilitasi fase resolusi sistem peradangan. Sebaliknya, IL-10 yang rendah atau tidak ada menyebabkan beberapa perubahan dalam ekspresi gen yang pada akhirnya menghasilkan remodeling vaskular yang merusak dan gangguan relaksasi vaskular sebagai respon terhadap mediator fisiologis, hasil yang akan memperburuk kerusakan otak sekunder setelah cedera akut. Singkatnya, IL-10 memainkan peran penting dalam memulihkan fungsi vaskular setelah cedera pada pembuluh darah, mirip dengan yang terjadi setelah stroke iskemik, perdarahan subarachnoid, perdarahan intraserebral dan cedera otak akibat trauma (Garcia *et al.*, 2017).

**Tabel 2.** Perbandingan Studi IL-10 pada pasien Stroke Iskemik Akut.

Studi	Luaran Klinis	Pemeriksaan Luaran Klinis	Mean IL-10 ± SD / Median	Pengambilan darah	Jumlah Sampel	Kesimpulan
Nicolas Vila & Jose Castillo (2002)	Canadian Stroke Scale (CSS)  Lakunar Aterosklerotik Kardioemboli	Saat masuk & 48 Jam	Perburukan (5.2 ± 2.4) Membaik (5.8 ± 2.0)  33 (6.2 ± 2.5) 84 (5.7 ± 2.2) 76 (5.9 ± 1.9)	24 jam	249 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sitokin anti inflamasi IL-10 dikaitkan dengan perjalanan klinis awal pasien dengan stroke iskemik akut terutama pada pasien dengan penyakit infark lacunar atau infark subkortikal.</li> <li>● Kadar IL-10 tidak berbeda antar subtype stroke</li> <li>● Pasien dengan infark lacunar yang memburuk memiliki kadar IL-10 yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien infark yang stabil atau membaik</li> </ul>
Vardhan et al (2013)	NIHSS	Saat masuk	11,79 ± 2,77 r=0,08	72 jam	100 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tidak ada hubungan bermakna antara kadar IL-10 serum dengan nilai NIHSS saat masuk</li> </ul>
Gustavo G. Protti (2013)	NIHSS mRS	72 jam	Kelompok 1 & 2 (p=0,479, 0,370 & 0,805)	Saat masuk	26 subjek kelompok 1, 30 subjek kontrol	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tidak ada korelasi antara peningkatan kadar IL-10 setelah iskemik dan perburukan keparahan.</li> </ul>
Sarah E. Conway (2015)	mRS Indeks Barthel	3 & 12 bln	Saat masuk Median (IQR) 6.12 (3.41-9.72)	Saat masuk 12 bulan	176 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kadar IL-10 yang lebih tinggi pada fase akut dikaitkan dengan hasil jangka panjang yang</li> </ul>

			<p>p=0.049</p> <p>12 bulan Median (IQR) 6795 (3.6-9.99) P=0,022</p>			<p>buruk setelah stroke iskemik pada pasien wanita tetapi tidak pada pria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kadar IL-10 serum yang lebih tinggi dapat mencerminkan faktor-faktor yang berinteraksi dengan jenis kelamin seperti usia dan tingkat keparahan stroke</li> </ul>
Sana Sabir (2016)	Glasgow Coma Scale (GCS)	Saat masuk	<p>Hipertensi n=60 (3.8 ± 9.3) Non-hipertensi n=60 (5.4 ± 13.7)</p> <p>Korelasi IL-10 &amp; GCS r - 0.305 p value &lt; 0.001</p>	Saat masuk	120 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tanda-tanda peradangan ada diseluruh tahap stroke yang berbeda</li> <li>● IL-10 merupakan mediator antiinflamasi kuat yang memiliki peran protektif pada stroke dengan menghambat berbagai mediator proinflamasi</li> <li>● IL-10 berperan protektif pada pasien stroke</li> </ul>
Xianmei Li (2019)	NIHSS mRS	24 jam 3 bulan	<p>Median IQR Stroke ringan (NIHSS &lt;5) N=53 1.12 (0.69-2.14)</p> <p>Stroke berat N=94 0.70 (0.49-1.27)</p> <p>P&lt;0.001</p>	24 jam 3 bulan	167 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● IL-10, IL-7, IL_9, IL-15 serum relative konstan sampai 3 bulan</li> <li>● IL-4 lebih rendah pada pasien dengan prognosis buruk</li> <li>● IL-6 lebih tinggi pada pasien prognosis buruk</li> <li>● IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 sangat meningkat pada hemisfer yang rusak</li> </ul>

			Control N=14 0.41 (0.23- 1.16)			<p>setelah rusak setelah stroke iskemik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● IL-10 lebih rendah pada stroke berat</li> <li>● IL-10 telah disarankan sebagai neuroprotektor</li> </ul>
Tianyi Rong (2020)	mRS	Saat keluar RS 6 bulan	4.81 (2.78- 7.72) Korelasi mRS saat keluar $r=0.1927$ $p<0.001$ mRS ssetelah 6 bulan $r=0.1789$ $p<0.001$	72 jam	349 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● IL-10 secara signifikan lebih tinggi saat masuk</li> <li>● Tidak ada perbedaan signifikan pada lokasi stroke iskemik dan subtype stroke iskemik</li> </ul>
Wen Sun, Wang, Nan (2021)	NIHSS mRS	24 jam 90 hari	Median (IQR) 3.51(2.61- 5.24) $r 0.221$ $p=0.001$	Saat masuk	236 pasien	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Korelasi negative antara NIHSS dan kadar IL-10</li> <li>● Penurunan kadar serum IL-10 secara independent terkait dengan keparahan klinis saat masuk dan prognosis fungsional yang buruk pada pasien stroke iskemik</li> <li>● IL-10 merupakan penentu prognostic yang penting</li> <li>● Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi apakah</li> </ul>

						<p>hubungan protektif IL-10 dengan prognosis mewakili jalur kausal yang terlibat dalam pathogenesis atau efek prediksi prognosis buruk pada pasien stroke iskemik</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Studi ini dapat membuka strategi baru untuk pengobatan dan pencegahan sekunder stroke di masa depan</li></ul>
--	--	--	--	--	--	---

## **2.6 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCORE (NIHSS)**

*National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada penderita stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut. Penilaian ini dilakukan dua kali, yaitu saat masuk (hari pertama perawatan) dan saat keluar dari perawatan. Perbedaan nilai saat masuk dan keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan. NIHSS dikembangkan oleh Brott dan Goldstein tahun 1989 dari University of Cincinnati Stroke Center dan telah dilakukan revisi tahun 1994 oleh Lyden. Validasi telah dilakukan dan NIHSS dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi dari beberapa kalangan antara lain dari para neurolog, dokter emergensi dan perawat mahir stroke. NIHSS sendiri telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam *Guidelines* Stroke yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Nilai NIHSS adalah antara 0-42 dan terdiri dari 13 komponen. Derajat klinis stroke iskemik diklasifikasikan menjadi: Ringan: NIHSS < 5, Sedang: NIHSS 5-14, Berat: NIHSS 15-25, Sangat berat: NIHSS > 25. Perbedaan nilai skor NIHSS yang dianggap bermakna bila didapatkan perbedaan dua poin atau lebih, dan dikatakan prognosis buruk bila skor semakin tinggi pada penghitungan kedua (Ghandehari, 2013).

NIHSS memiliki keunggulan dan kelemahan. Keunggulannya adalah memiliki contoh pembelajaran audiovisual, dapat dilakukan dengan cepat sekitar 15 menit, telah banyak dipergunakan dan telah divalidasi, berguna untuk kondisi stroke akut, mudah dipelajari karena skor yang dipakai sederhana, dan tingkat reliabilitas tinggi di antara para pengguna. Kelemahannya adalah kurang baik untuk stroke sirkulasi posterior, oleh karena di dalam skoring terdapat penilaian kemampuan berbahasa, sehingga nilai yang diperoleh tidak sesuai antara luas kerusakan patologis dengan beratnya gejala dan tanda defisit neurologis yang ditimbulkan (Ghandehari, 2013).

Evaluasi prognosis stroke iskemik pada fase akut dapat dilihat dari perbedaan skor NIHSS pada hari ketujuh dengan skor NIHSS saat awal



masuk rumah sakit. Batasan hari ketujuh didapat dari berbagai penelitian bahwa perbaikan awal dapat dimulai pada minggu pertama setelah awitan. Variasi prevalensi perburukan neurologi dapat diakibatkan pemakaian kriteria prognosis yang berbeda pada masing-masing penelitian, misal perburukan terjadi jika peningkatan lebih dari satu poin pada *Canadian Neurological Scale* (CNS), atau lebih dari atau sama dengan dua poin pada *Scandinavian Stroke Scale* (SSS) dan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (Chillon *et al.*, 2012).

## 2.7 MODIFIED RANKIN SCALE (mRS)

Untuk menilai tingkat kecacatan stroke pada penderita atau pasien dengan menggunakan system *the modified rankin scale* dari tanpa gejala sampai kematian dapat dinilai sebagai berikut (Broderick, Adeoye and Elm, 2017).

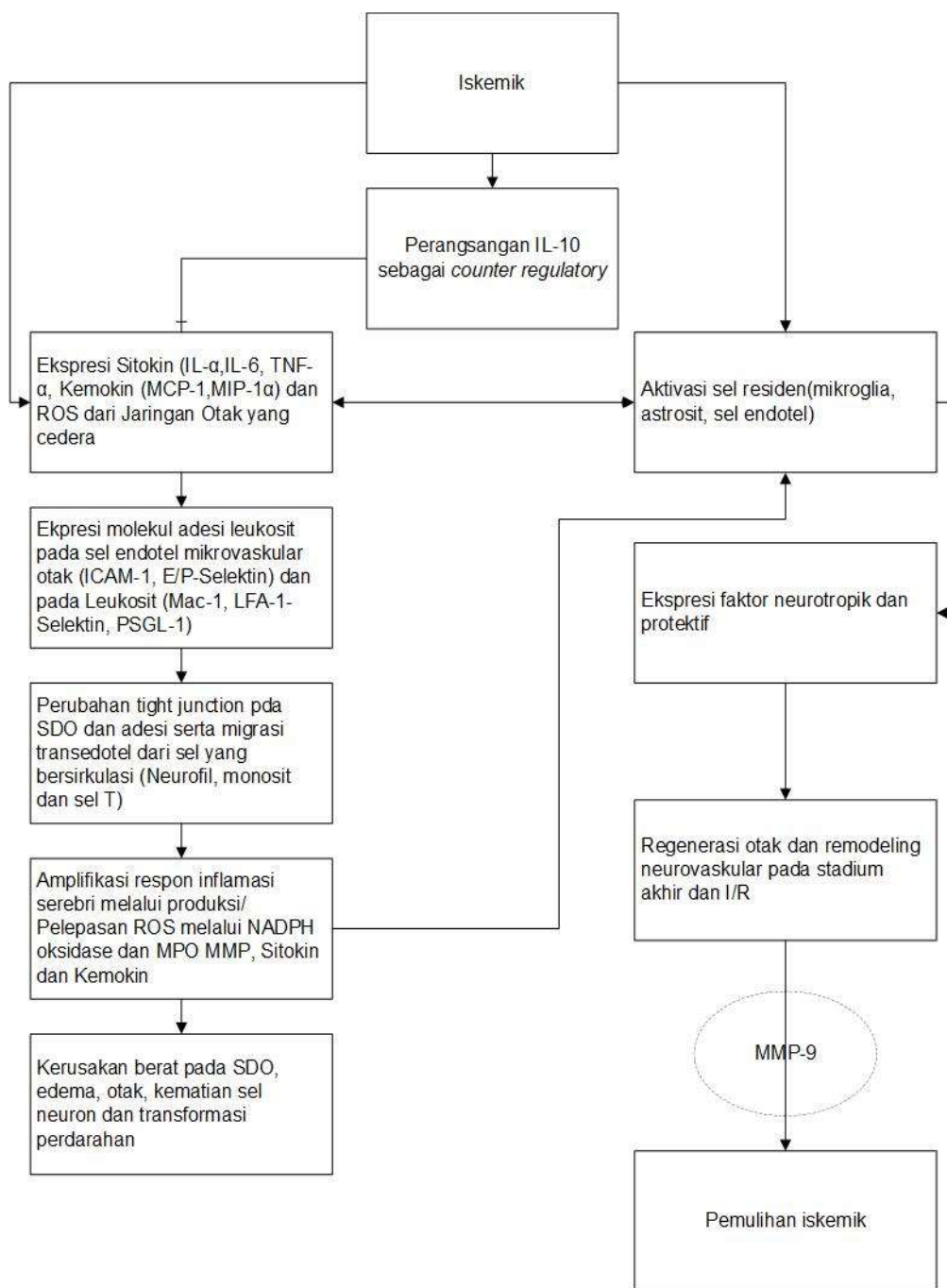
**Tabel 3.** Tabel penilaian skala kecacatan stroke berdasarkan *Modified Rankin Scale* (mRS).

Skala	Penilaian
0	Tanpa Gejala
1	Tidak ada tanda kecacatan yang berarti, mampu melakukan aktivitas seperti biasa
2	Pasien tidak mampu melakukan beberapa aktivitas seperti sebelumnya, tetapi tetap dapat melakukan tanpa bantuan orang lain
3	Pasien memerlukan bantuan orang lain, tetapi masih mampu berjalan sendiri tanpa bantuan orang lain, walaupun mungkin menggunakan obat
4	Pasien tidak dapat berjalan tanpa bantuan orang lain. Perlu bantuan orang lain untuk menyelesaikan sebagian aktivitas sendiri seperti mandi, pergi ke toilet, merias diri dan lain-lain
5	Pasien terpaksa berbaring ditempat tidur dan kegiatan buang air besar dan kecil; tidak terasa (inkontinensia), selalu memerlukan perawatan dan perhatian
6	Kematian

Uji mRS merupakan skala yang sering digunakan untuk menilai outcome dan merupakan skala yang sering digunakan dalam menilai outcome dan merupakan pengukuran yang dapat dipercaya yang memberi penilaian yang

lebih efektif terhadap pemulihan fungsional setelah stroke. Skala mRS lebih baik untuk mengukur ketergantungan dari pada performansi aktivitas spesifik, dalam hal ini terdiri dari 6 derajat yaitu 0-5 di mana 0 tidak ada gejala dan 5 berarti cacat/ketidakmampuan yang berat dan 6 adalah kematian. Skala mRS lebih sensitive untuk penilaian pada penderita dengan disabilitas ringan dan sedang (Broderick, Adeoye and Elm, 2017).

## 2.8 KERANGKA TEORI



## 2.9 KERANGKA KONSEP

