

RINGKASAN

Stroke semakin penting sebagai salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Menurut data di Amerika Serikat, insidens stroke adalah sekitar 500.000 orang setiap tahun, dan prevalensinya adalah sekitar 800 per 10.000 penduduk. Meskipun banyak penderita stroke iskemik tertolong, namun banyak yang mengalami kecacatan sehingga mengganggu kualitas hidup. Secara umum hal ini akan mempengaruhi produktivitas tenaga kerja, dan memerlukan biaya perawatan yang sangat tinggi.

Berbagai usaha untuk pencegahan maupun penyembuhan stroke iskemik sudah diusahakan. Tetapi sampai saat ini hasilnya masih belum memuaskan. Karena itu masih banyak penelitian diperlukan bagi usaha pencegahan maupun penanganan stroke iskemik.

Penanganan stroke pada beberapa hari pertama serangan stroke iskemik adalah sangat penting, karena masih ada kemungkinan bagi jaringan otak yang iskemik didaerah penumbra untuk kembali berfungsi normal, sehingga perluasan infark dapat dicegah. Beberapa peneliti melaporkan berbagai penemuan yang berhubungan dengan terjadinya mekanisme kerusakan serebral setelah terjadi iskemia jaringan. Adanya penemuan tentang peranan dan mekanisme inflamasi pada kerusakan saraf iskemik, memberikan peluang adanya target baru bagi intervensi terapi terhadap stroke iskemik.

Respons inflamatorik pada stroke iskemik merupakan suatu proses penting yang mempengaruhi perjalanan stroke pada fase akut. Unsur inflamasi berupa unsur seluler seperti netrofil dan unsur molekuler seperti sitokin. Masalah yang belum jelas adalah peran sitokin pada stroke iskemik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengungkap peran sitokin IL-1 beta, TNF alfa, IL-8, IL-4 dan TGF beta 1 pada stroke iskemik.

Peran sitokin diteliti dengan menganalisis perbedaan kadar sitokin tersebut pada kelompok kasus stroke iskemik dan kelompok kontrol non stroke dengan faktor resiko, serta perbedaan kadar sitokin tersebut pada kelompok kasus stroke iskemik dan kelompok kontrol non stroke tanpa faktor resiko.

Kelompok kasus stroke yang terdiri dari 23 orang penderita 50-70 tahun dibandingkan dengan 23 orang kelompok kontrol dengan faktor risiko dan 23 orang kelompok kontrol tanpa faktor risiko. Dilakukan *matching* dari ketiga kelompok dalam hal umur, jenis kelamin dan ras. Disamping dengan *matching*, homogenitas faktor risiko antara

kelompok kasus stroke dan kelompok kontrol dengan faktor risiko diuji dengan *Fisher's exact test*, yang ternyata homogen. Sedang pada kelompok kontrol tanpa faktor risiko memang dipilih subyek yang tidak mempunyai faktor risiko.

Kadar sitokin diukur dengan tehnik ELISA pada darah vena perifer dari masing-masing subyek. Pada kelompok kasus stroke, pengambilan darah dilakukan pada hari ketiga serangan. CT scan kepala tanpa kontras dilakukan pada hari keempat untuk konfirmasi adanya infark serebri.

Pada uji perbedaan kadar lima sitokin IL-1 beta, TNF alfa, IL-8, IL-4 dan TGF beta 1 pada stroke iskemik dan kontrol non stroke dengan faktor risiko maupun kontrol non stroke tanpa faktor risiko, dilakukan analisis multivariat untuk melihat peran sitokin secara bersama antar kelompok. Analisis diskriminan dilakukan untuk melihat sitokin yang merupakan diskriminator. Kontribusi fungsi sitokin diskriminator tersebut didapat dari perkalian kadar sitokin dengan koefisien diskriminan Fisher.

Hasil menunjukkan bahwa terdapat peran perbedaan yang bermakna dari kadar lima sitokin secara bersama antara kelompok stroke dan kelompok kontrol dengan faktor risiko. Tiga diskriminator yang muncul pada analisis diskriminan adalah IL-1 beta, TNF alfa serta IL-8. Diskriminator yang paling kuat adalah IL-8, karena yang muncul pertama kali pada analisis (*step 1 included in the analysis*).

Hasil juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dari kadar lima sitokin secara bersama antara kelompok stroke dan kelompok kontrol tanpa faktor risiko. Ada empat diskriminator yang muncul pada analisis diskriminan yaitu IL-1 beta, TNF alfa, IL-8 serta TGF beta 1. Diskriminator yang paling kuat juga IL-8.

Pada grafik pola kontribusi fungsi kelompok kasus stroke dan kelompok kontrol tanpa faktor risiko, didapati peran protektif dari TGF beta 1.

Penemuan ini menyokong adanya peran dari inflamasi pada patogenesis stroke iskemik, dan menunjukkan adanya peningkatan sitokin pro-inflamatorik (IL-1 beta dan TNF alfa) serta penekanan sitokin anti-inflamatorik (IL-4 dan TGF beta 1). Ini kemungkinan juga berarti aktivasi Th1 dan supresi Th2 serta Th3.

Sitokin IL-8 didapati sebagai diskriminator paling kuat. Disamping itu, pada kelompok kasus stroke didapati hubungan yang bermakna antara kadar IL-8 dengan luas

infark. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa IL-8 dapat dipakai sebagai indikator bagi beratnya stroke iskemik pada awal serangan.

Masih perlu dikembangkan lagi penelitian tentang pemanfaatan dari sistem sitokin pada stroke iskemik akut seperti *agonist IL-8*, *IL-8 receptor antagonist (IL-8ra)*, atau antibodi monoklonal terhadap IL-8; Penelitian lain yang perlu adalah tentang peran protektif dari TGF beta 1. Juga penelitian mengenai penanganan proses inflamasi cara lain, termasuk pemanfaatan antibodi antinetrofil pada stroke iskemik.

Kata kunci: stroke iskemik – peran sitokin – faktor risiko



ABSTRACT

Stroke is increasingly important as one of the health problems in Indonesia. Data from the United States showed that incidence of stroke is about 500.000 per year, where as the prevalence is about 800 per 10.000 people. Although many patients can be saved from fatality, many of them have inability and consequently a low quality of life. Generally this event may affect the work opportunity and need the high cost care.

Some efforts both to prevent and cure the ischemic stroke patients have been done. But until nowadays the result was not satisfied. More studies and investigations are needed to prevent and manage the ischemic stroke patients better.

Intervention on ischemic stroke patients in the first few days of stroke attack is very important, because there is an opportunity for ischemic brain tissue in the penumbra area to get the normal function recovery, so that the development of infarct could be prevented. Some researchers reported various finding in the field of cerebral damage mechanism following ischemia of the tissue. The finding on the inflammatory role and mechanism in the ischemic nerve injury, give the opportunity of a new target for the therapeutic intervention on ischemic stroke.

Inflammatory respon in ischemic stroke is thought to be the important process that affects the progression of stroke during the acute phase. Components of inflammation are cellular components such as neutrophil and molecular components such as cytokines. The problem is that the role of cytokines in ischemic stroke is still unclear. The aim of this study is to explain the role of cytokines, especially IL-1, TNF alpha, IL-8, IL-4, and TGF beta 1 in ischemic stroke.

In this study the role of cytokines was investigated by analyzing the difference of the cytokines level between the ischemic stroke group and non stroke control group with risk factor, and also the difference of the cytokines level between the ischemic stroke group and non stroke control group without risk factor.

A group of 23 patients suffering from ischemic stroke age 50 – 70 is compared to the control groups of 23 non stroke subjects with risk factor and 23 non stroke subjects without risk factor. Matching were done in the 3 groups for age, sex and ras. Homogeneity of the risk factor in the stroke group and control group with risk factor were analyzed with

Fisher's exact test, and the result were homogen. Where as in the non stroke control group without risk factor, the subject collected were those without risk factor.

Level of cytokines were measured with Elisa technique on peripheral venous blood of the subjects. In stroke patients group, specimen were obtained on the third day of the stroke attack. Head CT scan without contrast media were done on the 4th day to confirm the cerebral infarction.

Multivariate analysis was used to see the difference of cytokine level between ischemic stroke group and control groups. Discriminant analysis was used to find the discriminator cytokines. Functional contribution of the discriminator cytokines were calculated by multiply the cytokine level with Fisher discriminant coefficient.

The result showed that there was a significant difference among the level of cytokines between stroke group and non stroke group with risk factor. In discriminant analysis, IL-8, IL-1 beta and TNF alpha are the 3 discriminators, where as IL-8 is the most prominent discriminator, because IL-8 is the cytokine which step 1 included in the analysis.

The result also showed a significant difference among the level of cytokines between stroke group and non stroke group without risk factor. In discriminant analysis, the discriminators are: IL-8, IL-1 beta, TNF alfa, and TGF beta. IL-8 is also the most prominent discriminator.

In functional contribution pattern graphic of ischemic stroke group and non stroke control group without risk factor, the protective role of TGF beta 1 was found.

This finding support the role of inflammation in the pathogenesis of ischemic stroke, and conclude that there is an activation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF alpha) and suppression of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and TGF beta 1). This might also means an activation of Th1 and suppression of Th2 and Th3.

IL-8 was found as a strongest discriminator cytokine. In ischemic stroke group, there was a significant correlation between IL-8 level in infarct sice. This concludes that IL-8 is useful as a prognostic indicator for ischemic stroke in the early phase of attack.

It is important to develop more research on the effect of cytokine system on acute ischemic stroke, such as agonist IL-8, IL-8 receptor antagonist (IL-8ra) or monoclonal antibody against IL-8. Other important research must be done is protective role of TGF

beta 1. Other study on inflammatory process management during acute phase of ischemic stroke include antineutrophil antibody, is also important.

Keywords: ischemic stroke – role of cytokines – risk factor

