

Hubungan Kadar Interleukin 6 dan Interleukin 10 Serum pada Pasien Cedera Otak Berat Akibat Trauma

Rustandy Natsir,¹ Eko Prasetyo,² Maximillian Ch. Oley,² Fima L. F. G. Langi³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Divisi Bedah Saraf Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

³Divisi Kesehatan Masyarakat Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

Email: natsir.rustandy@gmail.com

Abstract: The elevated of serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels in patients with traumatic brain injury (TBI) have been documented. The correlation between levels of serum IL-6 and IL-10 in the early phase could provide an assessment of prognosis and outcome in patients with severe TBI. This study was aimed to obtain the correlation of levels of IL-6 and IL-10 serum in severe TBI patients. This was an observational and analytical study with a cross sectional design. Venous blood samples for serum IL-6 and IL-10 were taken less than 24 hours post injury. Age and sex were recorded and variable selection was carried out gradually. A proportional regression model was used to assess the correlation between IL-6 and IL-10 serum levels. The results showed that there were 20 patients with severe TBI admitted to the Emergency Room. The mean IL-6 serum level was 22.0 pg/mL (SD±4.6 pg/mL) and the mean IL-10 serum level was 105.7 pg/mL (SD±16.7 pg/mL). The levels of the two biomarkers were not significantly different among men and women in the population study. The Pearson correlation test resulted in an r value of 0.46 and a p value of 0.041. The results of the regression modelling presented that increased IL-6 serum level was followed by increased IL-10 serum level of nearly 2 pg/mL (p=0.041). After controlling variations in other variables, the regression coefficient value for this correlation increased up to nearly 3 pg/mL (p=0.001). In conclusion, there is a correlation between the serum level of IL-6 and IL-10 in patients with severe TBI.

Keywords: interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), severe traumatic brain injury (TBI)

Abstrak: Peningkatan kadar interleukin 6 (IL-6) dan interleukin (IL-10) serum pada pasien dengan cedera otak akibat trauma (COT) telah didokumentasikan. Namun, hubungan tingkat keparahan dan mortalitas antara IL-6 dan IL-10 pada fase awal trauma masih perlu diteliti untuk mendapatkan korelasi dan pemahaman lebih baik tentang peran IL-6 dan IL-10 agar dapat dijadikan sebagai penilaian prognosis dan luaran pada pasien dengan COT berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan kadar IL-6 dan IL-10 serum pada pasien dengan COT berat. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel darah vena untuk IL-6 dan IL-10 serum diambil kurang dari 24 jam pasca trauma. Usia dan jenis kelamin dicatat dan seleksi variabel dilakukan secara bertahap. Digunakan model regresi proporsional untuk menilai hubungan kadar IL-6 dan IL-10 serum pada pasien COT berat. Hasil penelitian mendapatkan 20 pasien dengan COT berat yang masuk ke Instalasi Rawat Darurat Bedah (IRDB). Rerata kadar IL-6 serum 22,0 pg/mL (SD±4,6 pg/mL) dan rerata IL-10 serum 105,7 pg/mL (SD±16,7 pg/mL). Kadar serum kedua biomarker ini relatif tidak jauh berbeda pada laki-laki maupun perempuan. Hasil uji korelasi Pearson mendapatkan nilai $r = 0,46$ dengan $p = 0,041$. Hasil pemodelan regresi mengindikasikan setiap pg/mL peningkatan IL-6 serum pasien COT berat dalam penelitian rata-rata diikuti oleh kenaikan kadar IL-10 serum hampir 2 pg/mL ($p = 0,041$). Setelah pengontrolan variasi variabel lain, nilai koefisien regresi untuk hubungan tersebut naik menjadi hampir 3 pg/mL ($p = 0,001$). Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan peningkatan kadar IL-6 dan IL-10 serum pada pasien dengan COT berat.

Kata kunci: interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), cedera otak akibat trauma (COT) berat

PENDAHULUAN

Cedera otak akibat trauma (COT) menjadi masalah utama di bidang kesehatan karena merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas, baik di negara maju maupun negara berkembang dan memberi dampak luas bagi kehidupan sosioekonomi di seluruh dunia. Di Manado, hasil penelitian Pardamean et al¹ menunjukkan bahwa dari 972 penderita COT yang dirawat di RSUP R.D Kandou Manado pada tahun 2014, terdapat 30,2% COT berat dan 21,4% tidak dilakukan tindakan bedah.

Penderita COT, terutama COT berat, ditentukan oleh beratnya cedera primer dan tingkat kerusakan otak sekunder. Cedera otak primer adalah gaya mekanik yang terjadi pada saat terjadinya trauma pada tulang kepala dan jaringan otak yang bersifat ireversibel sedangkan cedera otak sekunder terjadi akibat perubahan biokimiawi dan seluler ditandai oleh alur biokimiawi yang bersifat kompleks yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intra kranial, kerusakan sawar darah otak (SDO), neuroinflamasi, edema otak, hipoksia otak, iskemia dan neurodegenerasi.²⁻⁴ Proses imun-inflamasi di otak (neuroinflamasi) merupakan kunci utama pada cedera otak sekunder.^{5,6}

Peran neuroinflamasi melibatkan berbagai mediator antara lain: sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan (*growth factor*). Kelompok sitokin yang berasal dari protein endogen dan glikoprotein, serta berperan dalam proses neuroinflamasi ialah TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10, TGF- β , IL-12, IL-18, dan IFN- γ . Sitokin *tumor necrosis factor α* (TNF- α) dan interleukin 6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang utama, sedangkan sitokin IL-10 berperan sebagai sitokin anti-inflamasi. Mediator inflamasi tersebut menjadi faktor utama terjadinya kerusakan (neurotoksik), maupun perbaikan jaringan otak (neuroprotektif), dikenal sebagai peran ganda (*dual role*), yang ekspresinya diatur melalui pengaturan yang berlangsung secara dinamika interaktif sesudah trauma.⁵⁻⁷

Meskipun trauma sebelumnya telah terbukti memengaruhi tingkat IL-6 dan IL-10, namun hubungan tingkat keparahan dan

mortalitas antara IL-6 dan IL-10 pada fase awal trauma kecelakaan belum jelas. Oleh karena itu penulis menganggap perlu mengevaluasi hubungan antara kadar IL-6 dengan IL-10 serum pada pasien COT berat. Diharapkan hal ini dapat membantu para klinisi untuk mendapatkan korelasi dan pemahaman lebih baik tentang kadar IL-6 dan IL-10 serum pada pasien dengan COT berat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu studi analitik observasional dengan desain potong lintang. Subyek penelitian ini ialah 20 penderita COT berat yang memenuhi kriteria inklusi yaitu onset trauma saat masuk IRDB <24 jam, usia 16-45 tahun, COT dengan GCS 3-8 tanpa memandang apakah pasien membutuhkan operasi ataupun tidak, dan penderita dengan intubasi dan dirawat di ICU. Sebagai kriteria eksklusi ialah bila ternyata menderita cedera otak berat bukan karena trauma, kemudian menolak atau tidak dapat menjalani pemeriksaan kadar IL-6 dan IL-10, mendapat infus dengan sedatif, analgetik narkotik, atau obat blok neuromuskuler, serta memiliki cedera penyerta seperti fraktur tulang panjang ataupun trauma tumpul atau trauma tajam pada toraks atau abdomen.

Instrumen utama pengumpulan data mencakup perlengkapan diagnostik fisik dan pemeriksaan klinis, fasilitas radiologi untuk evaluasi anatomi kepala yang terlibat dalam trauma, serta peralatan untuk mengambil sampel darah bagi pemeriksaan IL-6 dan IL-10 seperti tabung tutup merah dan *syringe* 5 cc. Perlengkapan klinik digunakan untuk menegakkan diagnosis cedera otak berat akibat trauma. Hasil pemeriksaan direkam ke dalam catatan medis penderita. Sampel darah untuk pemeriksaan kadar IL-6 dan IL-10 serum disimpan pada suhu 2-5°C sebelum disentrifugasi (1000 putaran/menit) selama 60 menit sampai terjadi koagulasi. Hasil tersebut kemudian disimpan pada suhu -20°C sampai saat untuk analisis darah. Keseluruhan proses pengolahan lanjut dan pemeriksaan sampel darah ini sendiri dilakukan di laboratorium terakreditasi.

Analisis deskriptif untuk melihat distribusi variabel penelitian dilakukan secara univariat maupun bivariat. Analisis univariat mencakup penilaian distribusi setiap variabel, termasuk normalitas variabel numerik. Evaluasi ini dilakukan menggunakan grafik seperti histogram, *boxplot*, dan kurva densitas, di samping uji normalitas Shapiro-Wilk. Pada variabel kategori, penilaian distribusi dilakukan melalui tabel frekuensi. Nilai pemusatan dan penyebaran dihitung menurut jenis variabel dan normalitas distribusi untuk yang numerik. Untuk variabel numerik dengan distribusi normal, nilai diberikan dalam bentuk rerata dan standar deviasi (SD). Bila ketidaknormalan distribusi dapat dibuktikan, nilai median dan rentang antar kuartil (*inter-quartile range*, IQR) yang justru diberikan. Untuk variabel kategori, nilai proporsi ditampilkan pada masing-masingnya. Perbedaan karakteristik pasien menurut jenis kelamin selanjutnya diberikan dan diuji menggunakan uji t ataupun Mann-Whitney U untuk variabel numerik, dan uji *chi-square* atau *Fisher's Exact* untuk variabel kategori.

Hubungan IL-6 dan IL-10 dievaluasi secara univariat dan multivariat menggunakan analisis model regresi linier. Seleksi variabel independen dalam persamaan dilakukan secara *stepwise forward* berdasarkan beberapa parameter model seperti nilai R^2 , *Akaike Information Criteria*, dan tingkat kemaknaan masing-masing variabel tersebut. Hasil analisis regresi disajikan sebagai nilai estimasi parameter regresi dan interval kepercayaan 95%, serta nilai *p*-nya.

Software statistik R versi 4.0.1 merupakan perangkat utama pengolahan data dan analisis statistik. Sebelumnya, data mentah dimasukkan ke komputer sebagai file *Microsoft Excel* berhubung kemudahan relatif penggunaan *software* ini serta ketersediaan fasilitasnya yang cukup komprehensif untuk *data entry*. Setelah menjalani pengecekan dan proses editing terbatas, data dipindahkan ke *R-environment*. Pengolahan data selanjutnya serta seluruh analisis statistik dilakukan melalui *software* statistik ini. Versi R yang digunakan dalam penelitian memiliki sejumlah prosedur rutin untuk

tabulasi deskriptif dan pemodelan regresi.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dengan nomor keterangan layak etik yaitu No. 142/EC/KEPK-KANDOU/XII/2020.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Maret sampai Juni 2018. Subyek penelitian sebanyak 20 orang penderita COT berat yang masuk dan dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien laki-laki mendominasi ke-20 subyek penelitian sebagaimana diperlihatkan pada Tabel 1. Median usia pada penderita COT berat tersebut ialah 34 tahun dengan IQR antara 22 dan 43 tahun (dibulatkan).

Tabel 1 tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kedua jenis kelamin dalam kebanyakan karakteristik yang telah disebutkan ini sekalipun persentase laki-laki dan perempuan cukup terpaut jauh. Rerata kadar IL-6 serum sekitar 22,0 pg/mL ($SD \pm 4,6$ pg/mL) untuk seluruh pasien, sedangkan rerata kadar IL-10 serum mencapai 105,7 pg/mL ($SD \pm 16,7$ pg/mL). Kadar serum kedua biomarker ini relatif tidak jauh berbeda pada laki-laki maupun perempuan dalam penelitian. Gambar 1 memperlihatkan distribusi univariat dari kadar IL-6 dan IL-10 serum. Pada distribusi univariat kadar IL-6 jelas tampak bahwa distribusinya cukup normal ($p > 0,05$ menurut uji Shapiro-Wilk), dengan rerata 22,0 pg/mL ($SD \pm 4,6$ pg/mL).

Berdasarkan hasil ini, penilaian IL-6 dalam analisis dilakukan tanpa transformasi skala pengukuran. Demikian pula distribusi univariat IL-10 juga terlihat normal ($p > 0,05$ menurut uji Shapiro-Wilk) dengan rerata 105,7 pg/mL ($SD \pm 16,75$ pg/mL).

Hasil pemodelan regresi (Tabel 2) mengindikasikan bahwa setiap pg/mL peningkatan kadar IL-6 serum dari para penderita COT berat dalam penelitian, rata-rata diikuti oleh kenaikan kadar IL-10 serum hampir 2 pg/mL ($p = 0,041$). Setelah pengontrolan variasi variabel lain, nilai koefisien

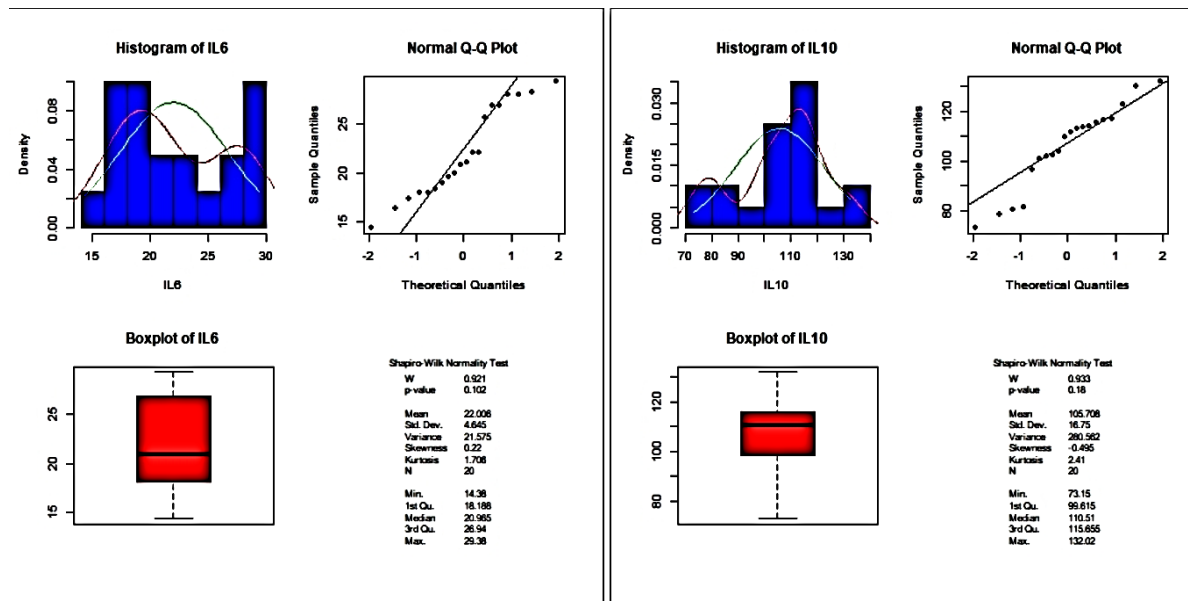
regresi untuk hubungan tersebut naik menjadi hampir 3 pg/mL ($p=0,001$). Pada tingkat univariat, hanya kadar IL-6 serum yang jelas berhubungan dengan perubahan kadar IL-10 serum.

Gambar 2 memperlihatkan hubungan

kadar IL-6 dan serum IL-10 pada COT berat dengan grafik yang cukup mendukung adanya hubungan antara kadar serum IL-6 dan IL-10. Korelasi terlihat positif dengan nilai r Pearson 0,46 ($p=0,041$) atau hubungan linear kategori sedang.

Tabel 1. Karakteristik pasien COT berat

Karakteristik	Total (N=20)		Laki-laki (n=17)		Perempuan (n=3)		p ^a
	n (%), atau Mean (SD)	Median (Q1:Q3)	n (%), atau Mean (SD)	Median (Q1:Q3)	n (%), atau Mean (SD)	Median (Q1:Q3)	
Usia	*	34,0 (21,8:43,2)	*	33,0 (21,0:41,0)	*	45,0 (33,5:45,0)	0,221
GCS	*	7,0 (5,0:8,0)	*	7,0 (5,0:8,0)	*	8,0 (5,5:8,0)	0,738
IL-6 (ng/mL)	22,0 (4,6)	*	22,2 (5,0)	*	21,0 (1,0)	*	0,418
IL-10 (ng/mL)	105,7 (16,7)	*	105,2 (17,7)	*	108,6 (12,3)	*	0,753



Gambar 1. Distribusi univariat kadar IL-6 dan IL-10 serum pada COT berat

Tabel 2. Model regresi linier univariat dan multivariat kadar IL-6 dan IL-10 serum

Variabel	IL-10			
	Model univariat		Model multivariat	
	β (95% CI)	p	β (95% CI)	p
IL-6	1,66 (0,08:3,25)	0,041	2,62 (1,38:3,87)	0,001
Usia	0,44 (-0,30:1,18)	0,232		
Perempuan vs laki-laki	3,43 (-19,15:26,01)	0,753		
GCS	-0,64 (-4,82:3,55)	0,753		

Catatan: CI confidence interval; GCS *Glasgow comma scale*



Gambar 2. Matriks korelasi hubungan antara IL-6 dan IL-10, yang juga menyertakan skor GCS, usia, dan hitung leukosit

Gambar 2 tersebut memperlihatkan juga variabel-variabel yang secara grafik terkesan memiliki korelasi dengan IL-6, seperti usia ($r=0,43$) dan hitung leukosit ($r=-0,29$) sekalipun pada keduanya $p>0,05$. Kesan korelasi positif namun tidak bermakna secara statistik tampak pula pada IL-10 dan usia ($r = 0,28$; $p = 0,232$). Angka pada matriks ialah nilai koefisien korelasi Pearson. Variasi bentuk elips menyatakan besar relatif hubungan antar variabel, sedangkan kualitas dan intensitas warnanya memperlihatkan arah dan kekuatan hubungan tersebut. Warna biru berarti korelasi positif dan merah korelasi negatif. Intensitas warna yang lebih tinggi menandakan korelasi yang lebih kuat.

BAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan, berusia antara 16 hingga 45 tahun, dan waktu datang (*onset*) ke Rumah Sakit kurang dari 24 jam setelah kejadian. Tidak ditemukan perbedaan karakteristik yang bermakna ($p>0,05$) antara kedua kelompok. Kedua kelompok dapat dianggap homogen berdasarkan karakteristik jenis kelamin, usia, dan *onset* saat masuk RS. Sesuai Riskesdas 2013 COT terbanyak pada jenis kelamin laki-laki dan kelompok usia muda.⁸

Proses neuroinflamasi di otak merupakan kunci utama pada cedera otak sekunder

yang melibatkan mediator-mediator antara lain: sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan. Sitokin $TNF-\alpha$ dan IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang utama, sedangkan sitokin IL-10 berperan sebagai sitokin anti inflamasi, disamping itu dengan mekanisme *transignaling*, IL-6 dapat juga berperan sebagai anti inflamasi. Mediator inflamasi tersebut menjadi faktor utama terjadinya kerusakan (neurotoksik), maupun perbaikan jaringan otak (neuroprotektif) atau yang dikenal sebagai peran ganda (*dual role*) yang ekspresinya diatur melalui pengaturan yang berlangsung secara dinamik interaktif sesudah trauma.^{9,10}

Hasil luaran dari COT berat ditentukan oleh proses cedera otak sekunder dan yang berperan dalam proses tersebut ialah neuroinflamasi yang dipengaruhi oleh sitokin pro dan anti-inflamasi yang menjadi efektor pada cedera otak sekunder. Salah satu di antaranya ialah sitokin IL-6 dan IL-10 yang dapat menjadi penanda atau biomarker bagi penentuan hasil luaran pada COT berat. IL-6 dan IL-10 dilepaskan sebagai respon terhadap cedera jaringan yang memiliki efek lokal maupun sistemik untuk menciptakan respon fisiologik sebagaimana yang dibutuhkan.^{5,6,11}

Ekspresi kadar IL-6 dan IL-10 serum yang tinggi tidak terlepas dari mekanisme infiltrasi komponen selular yang merupakan sistem imun bawaan yang kompleks dengan

mediator sinyal yang berperan sebagai pertahanan lini pertama setelah COT. Pada COT terjadi kerusakan langsung yang ireversibel dari sel-sel neuron, sel-sel glia, ataupun endotel vaskular sehingga terjadi pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktifasi mikroglia melalui reseptor TLR yang selanjutnya akan menginduksi pelepasan sitokin pro dan anti-inflamasi. Mediator IL-6 dan IL-10 diproduksi oleh mikroglia, neuron, oligodendrosit, astrosit, dan endotel vaskular, tetapi paling banyak diproduksi oleh mikroglia. Sel-sel mikroglia merupakan pertahanan pertama pada cedera otak, dan aktivitasnya ialah petanda utama proses neuroinflamasi melalui reaktif mikroglia (polarisasi) yang berdiferensiasi menjadi mikroglia M1 atau M2.^{12,13}

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa terdapat kadar IL-6 dan IL-10 serum yang tinggi pada COT berat. Kadar IL-6 serum yang terendah ialah 14,38 pg/ml, dan tertinggi yaitu 29,38 pg/ml dengan rerata 22,0 pg/mL (SD±4,645 pg/mL). Demikian pula dengan kadar IL-10 serum terendah ialah 73,15 pg/ml, dan tertinggi yaitu 132,02 pg/ml dengan rerata 105,7 pg/mL (SD±16,75 pg/mL). Kadar IL-6 dan IL-10 serum yang tinggi dapat terlihat pada hari pertama setelah trauma (*onset* <24 jam) pada COT berat dan hal ini ditunjukkan pada Gambar 1 distribusi univariat IL-6 dan IL-10. Berdasarkan studi dari Ferreira et al¹⁴ dengan referensi nilai acuan kadar normal IL-6 serum <4,3 pg/mL dan kadar normal IL-10 serum <2,0 pg/mL, mengindikasikan peningkatan profil IL-6 dan IL-10 serum yang bermakna serta dapat menjadi biomarker untuk prediktor awal hasil klinis yang memburuk pada COT berat.

Hal ini pula ditunjukkan pada penelitian dari Woodcock et al,¹⁵ yaitu dalam hitungan menit setelah terjadinya trauma, timbul respon inflamasi yang diperoleh dari cedera otak dengan melibatkan komponen selular dan komponen mediator inflamasi yang dibagi menjadi sitokin pro inflamasi (IL-1, TNF, IL-6), sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-10, dan TGF-β), dan kemokin yang secara spesifik memberikan sinyal untuk akumu-

lasi sel-sel imun perifer dan parenkim pada daerah otak yang mengalami cedera. Dalam penelitian tersebut juga dilampirkan studi-studi yang relevan dari perkembangan sitokin sebagai biomarker pada COT yaitu ekspresi sitokin IL-6 meningkat lebih tinggi pada cairan serebrospinal (CSS) dibandingkan kadarnya dalam serum pada manusia. Studi lain juga membuktikan bahwa kadar IL-6 serum yang meningkat berkaitan dengan COT berat dengan prognosis yang buruk. Hal ini juga terjadi pada sitokin IL-10 yang ekspresinya meningkat dengan cepat pada serum dan CSS dari penderita COT berat dan juga berhubungan dengan mortalitas dan hasil luaran yang buruk.¹⁵

Sitokin merupakan protein kecil yang dihasilkan oleh berbagai sel, khususnya limfosit dan makrofag teraktivasi, yang pada daerah otak terdapat sel-sel residen glia yang memegang peran penting dalam mekanisme pertahanan awal. Sitokin dalam hal ini termasuk kemokin, interferon, limfokin, dan TNF. Sitokin mengatur keseimbangan antara imunitas selular dan imunitas humoral maupun dalam proses inflamasi. Berdasarkan perannya dalam reaksi inflamasi, sitokin dibagi menjadi pro dan anti-inflamasi. Sitokin pro inflamasi tidak hanya berpartisipasi secara langsung pada inflamasi, tetapi juga memperbesar respon inflamasi yang ada dengan meningkatkan produksi sitokin-sitokin inflamasi lainnya. Interaksi antara sitokin-sitokin pro-inflamasi dapat melemahkan integritas SDO, eksaserbasi edema otak, dan polarisasi mikroglia menjadi fenotipe M1, sedangkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, meningkatkan diferensiasi mikroglia menjadi tipe M2 yang berperan dalam pembersihan hematoma dan debris jaringan, mengurangi kadar sitokin pro inflamasi, dan berkontribusi pada perbaikan jaringan.¹²

Pada penelitian ini, terdapat korelasi positif kadar IL-6 dan kadar IL-10 serum yang ditunjukkan pada gambar matriks dengan nilai *r* Pearson 0,46 (*p*=0,041) (Gambar 2). Hasil pemodelan regresi (Tabel 2) mengindikasikan bahwa setiap pg/mL peningkatan IL-6 serum dari para penderita COT berat dalam penelitian rata-rata diikuti

oleh kenaikan kadar serum IL-10 hampir 2 pg/mL ($p=0,041$). Setelah pengontrolan variasi variabel lain, nilai koefisien regresi untuk hubungan tersebut naik menjadi hampir 3 pg/mL ($p=0,001$). Peran IL-10 sebagai anti inflamasi pada sel target melalui jalur transduksi sinyal sel reseptor TLR yang akan mengaktivasi jalur protein kinase melalui JAK/STAT dan PI3K dan memberikan efek protektif pada sel. Jalur alternatif sinyal IL-10 in vivo mengaktifkan mikroglia/makrofag dengan meningkatkan fungsi fagositik, meningkatkan resolusi hematom, dan memperbaiki jaringan otak yang rusak. IL-10 yang diatur oleh p38 dan jalur NF- κ B pada makrofag menghambat sintesis sitokin pro inflamasi dan menginduksi produksi SOCS3 untuk menekan produksi sitokin pro inflamasi.^{12,16}

Namun, berbeda halnya pada IL-6 yang merupakan sitokin glikoprotein yang memiliki peran ganda sebagai pro dan anti-inflamasi. Efek anti-inflamasi yang dihasilkan melalui reseptor yang terikat pada membran sel (mIL-6R) dan menggunakan gp130 sebagai transduksi sinyal dikenal sebagai mekanisme klasik IL-6 (*classical signaling*) sedangkan efek pro inflamasi yang dihasilkan melalui ikatan molekul terlarut yang terlepas dari membran (sIL-6R) dikenal sebagai mekanisme *transignaling*. Kedua mekanisme tersebut *classical signaling* dan *transignaling* akan membentuk kompleks ikatan IL-6/IL-6R/gp130 yang mengaktivasi sinyal intrasel melalui proses transkripsi jalur JAK/STAT dan jalur MAPK. Proses transkripsi gen tersebut memberikan efek biologis apakah efek pro inflamasi atau anti-inflamasi yang lebih dominan pada sel target sehingga menghasilkan luaran neurotoksik atau neuroprotektif yang ditentukan oleh kadar sitokin, lokasi cedera, sel target, dan tingkat keparahan cedera. Dalam kondisi fisiologik normal, kadar IL-6 sangat rendah, namun saat terjadi trauma, IL-6 dihasilkan dalam jumlah besar oleh sel-sel neuron, mikroglia, dan khususnya astrosit, dan dilepaskan ke dalam sirkulasi perifer sehingga dapat terdeteksi kadarnya dalam darah tepi dan juga pada CSS. Tampaknya jalur *transig-*

naling IL-6 merupakan mekanisme dominan yang berdampak pada terjadinya kerusakan sel melalui efek pro inflamasi dan sel-sel target utama dari jalur ini ialah astrosit dan sel glia.¹⁷

Hubungan kadar IL-6 dan IL-10 serum yang merupakan bagian dari respon imun tubuh bekerja secara sinergik dengan hasil akhir menjaga homeostasis. Terjadinya ketidakseimbangan antara mediator inflamasi yang disebabkan oleh COT dapat mengarah pada morbiditas dan mortalitas.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara peningkatan kadar IL-6 dan IL-10 serum pada penderita COT berat. Pengembangan pengetahuan dan penelitian lebih lanjut yang berfokus pada tingkat gen dalam sintesis IL-6 dan IL-10 serum sangat dibutuhkan agar dapat dijadikan sebagai penilaian prognosis dan luaran pada COT berat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pardamean DT, Prasetyo E, Oley M. Pengaruh perlakuan hipotermi ringan terhadap kadar laktat darah pada pasien cedera otak berat karena trauma [Tesis]. Manado: Universitas Sam Ratulangi; 2015.
2. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clinical Neurophysio.* 2004;115(1):4-18.
3. Kabadi SV, Fades Al. Neuroprotective strategies for traumatic brain injury: improving clinical translation. *Int J Mol Sci.* 2014;15:1216-36.
4. Baethmann A, Eriskat J, Lehmborg J, Plesnila N, editors. Mechanisms of secondary brain damage from trauma and ischemia. Recent advances of our understanding. *Acta Neurochirurgica Supplement.* Springer, 2004; p. 89
5. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC: The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Frontiers in Neuro.* 2013;4(18):1-12
6. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N: Modulation of immune response

- by head injury. *Injury*. 2007;38(12):1392-1400.
7. Werhane ML, Evangelista ND, Clark AL, org SF, Bangen KJ, Tran M, et al. Pathological vascular and inflammatory biomarker of acute and chronic phase traumatic brain injury. *Concussion*. 2017;2(1):CNC30.
 8. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 2013
 9. Erta M, Quintana A. Interleukin 6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66
 10. Prasetyo E. The primary, secondary, and tertiary brain injury. *Crit Care Shock*. 2020; 23:4-13.
 11. Prasetyo E. The effect of mild hypothermia therapy in the level of MMP-9 protein and the Marshall CT score in high risk traumatic brain injury. *Crit Care Shock*. 2018;21:40-47
 12. Zhu H, Wang Z, Yu J, Yang X, He F, Liu Z, et al.. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2019;178:101610.
 13. Alam A, Thelin EP, Tajsic T, Khan DZ, Khellaf A, Helmy A. Cellular infiltration in traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. BMC. 2020;17:328.
 14. Ferreira LC, Regner A, Miotto KD. Increased levels of interleukin-6, -8, and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury. *Brain Inj J*. 2014;28(10):11-6.
 15. Thomas W, Morganti K. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4:1-18.
 16. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, et al: Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):29.
 17. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol stress*. 2016; 4:15-22.