

INTERLEUKIN 10 MASA AKUT DAN ASAM URAT PADA CEDERA OTAK TRAUMATIK SEDANG DAN BERAT: PENELITIAN PENDAHULUAN

Toar F. Mamuaaja*, Jimmy Mahama**, Denny J. Ngantung **,
Sekplin A.S. Sekeon***, Arthur H.P Mawuntu**

sinapsunsrat@gmail.com

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado;

**Staf Pengajar, Divisi Neurotraumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado;

***Staf Pengajar; Divisi Neurokomunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

ABSTRAK

Pendahuluan: Inflamasi pada cedera otak traumatik (COT) berhubungan dengan peningkatan interleukin 10 (Il-10) dan asam urat (AU) namun interaksinya belum banyak diteliti. **Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar AU dan Il-10 masa akut (<24 jam) dengan luaran COT sedang dan berat. **Metode :** Penelitian kohort prospektif di RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado (RS RDK). Subjek adalah pasien COT sedang dan berat, berusia >16 tahun, dan mengalami COT dengan awitan yang jelas <24 jam. Subjek dieksklusi jika memiliki penyakit infeksi aktif dan kondisi lain yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan Il-10 dan AU. Pemeriksaan skala koma Glasgow (SKG), kadar AU awal, dan Il-10 dilakukan dalam waktu <24 jam setelah pasien masuk. Pemeriksaan kadar AU kontrol dilakukan pada hari rawat ke-4/ke-5. Selanjutnya dihitung selisih kadar AU kontrol dan awal. Subjek dirawat sesuai alur klinis COT sedang dan berat RS RDK. Saat keluar rumah sakit dilakukan evaluasi luaran pasien menggunakan skala luaran Glasgow (SLG). **Hasil:** Didapatkan 50 subjek yang didominasi laki-laki (n = 43; 86%) bermedian usia 26 tahun. SKG berkorelasi positif dengan SLG sedangkan leukosit dan Il-10 masa akut berkorelasi negatif. Perubahan AU tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan SLG namun kadar AU awal berkorelasi dengan meningkatnya kadar Il-10 fase akut.

Kata kunci : Cedera otak traumatik, interleukin 10, asam urat, skala luaran Glasgow

ABSTRACT

Background: Inflammation in traumatic brain injury (TBI) is associated to the increase of interleukin 10 (Il-10) and uric acid (UA) but the interaction is rarely studied. **Aim:** To find the correlation between UA level and acute phase (<24 hours) Il-10 and the outcome of moderate to severe TBI. **Method:** A prospective cohort study in R.D. Kandou Hospital Manado (RS RDK). Subjects were moderate and severe TBI patients, age >16 years old, and had a clear TBI onset of <24 hours. Subject was excluded if having an active infectious disease or other conditions that could influence the result of Il-10 and UA examinations. Glasgow coma scale (GCS), initial UA level, and Il-10 were examined <24 hours before admission. Control UA was examined on the 4-th/5-th admission day. The initial and control UA level was then calculated. Subjects were treated according to the hospital's moderate and severe TBI clinical pathway. Subjects' outcomes were evaluated on discharge using Glasgow outcome scale (GOS). **Result:** We found 50 subjects who were mostly male (n = 43, 86%) with median age of 26 years old. GCS was positively correlate to GOS while leukocyte and acute phase Il-10 have negative correlations. UA difference has no significant correlation with GOS but initial UA level has a correlation with the increase of acute phase Il-10.

Keywords: Traumatic brain injury, interleukin 10, uric acid, Glasgow outcome scale

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik (COT), yang dikenal juga dengan trauma kapitis, *head injury*, cedera kepala, trauma kranioserebral, atau *traumatic brain injury*, merupakan trauma mekanik

terhadap kepala baik secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis berupa gangguan fisik, kognitif, dan atau fungsi psikososial, baik yang bersifat sementara atau menetap (Perdossi,

2006).¹ Metode yang sering digunakan untuk menilai derajat keparahan COT berdasarkan tingkat kesadaran pasien adalah *Glasgow Coma Scale* atau Skala Koma Glasgow (SKG) yang membagi COT menjadi ringan (SKG 13-15), sedang (SKG 9-12), dan berat (SKG 3-8).²

Cedera otak traumatik masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang besar karena insidensnya yang tinggi, sebagian besar terjadi pada usia produktif, dan mengakibatkan angka kecacatan dan kematian yang tinggi. Setiap tahun, sekitar 1,5 juta pasien meninggal dan sebagian besar kasus terjadi di negara dengan pendapatan rendah dan sedang.³ Di lain pihak, biaya perawatan pasien cukup tinggi. Di Indonesia, walaupun belum tersedia data secara nasional, COT merupakan kasus yang sering dijumpai di rumah sakit-rumah sakit. Penyebab terbanyak adalah kecelakaan lalu lintas. Dalam tahun 2012 – 2013, terdapat 206 pasien COT yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Sulawesi Utara (RS RDK). Di antara pasien-pasien tersebut, 48,5% tergolong COT ringan, 31% sedang, dan 20,5% berat.⁴

Dikenal dua jenis cedera dalam patomekanisme COT, yaitu cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer merupakan cedera yang diakibatkan gaya mekanik dan terjadi segera setelah trauma. Sementara cedera sekunder tidak diinduksi secara mekanik, dan terjadi dalam waktu beberapa jam atau hari setelah terjadinya cedera primer. Cedera sekunder dapat memperburuk lesi pada otak yang sebelumnya sudah cedera akibat cedera

primer dan berperan penting menyebabkan kerusakan otak dan kematian.⁴ Terjadinya tekanan tinggi intrakranial atau peradangan otak yang merupakan bagian dari patologi cedera sekunder mempunyai hubungan erat dengan peningkatan metabolisme, sitokin, dan asam urat.

Salah satu sitokin yang bersifat antiinflamasi adalah interleukin 10 (IL-10), yang disebut juga *cytokine synthesis inhibitory factor* (CSIF). IL-10 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mekanisme inflamasi yang terjadi pada COT dan telah banyak diteliti nilai prognostiknya. Pada penelitian di Brasil yang meneliti tentang IL-10 dan TNF- α dengan mortalitas pada COT berat ditemukan bahwa semakin tinggi kadar IL-10 semakin tinggi juga angka mortalitas (Schneider-Soares dkk)⁵. Profil dinamika perubahan IL-10 pada COT masih belum konklusif. Suatu penelitian menemukan bahwa level puncak IL-10 plasma dicapai dalam tiga jam pertama (Hensler dkk)⁶ sementara penelitian lain menunjukkan puncaknya adalah antara hari kelima dan keenam setelah awitan cedera (Helmy dkk)⁷. Penelitian lain mendapatkan kadar IL-10 bertahan hingga 22 hari sesudah COT dan bahkan hingga enam bulan (Maier dkk)⁸. Penelitian itu juga menemukan bahwa dalam beberapa kasus, terdapat dua puncak kadar IL-10.

Interleukin 10 diproduksi oleh sel T *helper* 0 (T_H0) dan Sel T *helper* 2 (T_H2), subset dari sel T *helper cluster of differentiation* 4 (CD4) dan *cluster of differentiation* 8 (CD8). Sitokin tersebut juga diproduksi oleh sel B

yang teraktivasi oleh sel T *helper* 1 (T_H1).⁽⁵⁾ Il-10 dianggap memiliki efek penghambatan potensial pada beberapa mediator proinflamasi seperti interleukin 1 β (Il-1 β) dan *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin 1 α (Il-1 α), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), interleukin 6 (Il-6), dan interleukin 8 (Il-8). Penghambatan Il-10 pada Il-1 β dan TNF merupakan fungsi yang paling penting karena kedua sitokin ini diketahui memainkan peran sentral dalam inisiasi dan propagasi inflamasi⁹.

Asam urat adalah produk endogen dari perombakan purin dari reaksi yang dikatalisis oleh suatu enzim bernama xantin oksidase. Peningkatan aktivitas xantin oksidase terjadi pada kondisi iskemik dan sebagai respons terhadap peningkatan sitokin proinflamasi. Hasil dari proses reaksi yang dikatalisis oleh xantin oksidase adalah superoksida radikal yang kemudian mencetuskan stres oksidatif. Asam urat adalah salah satu antioksidan yang kuat di dalam plasma dan mempunyai kontribusi untuk dua per tiga dari aktivitas *scavenging* radikal bebas dalam plasma. Salah satu reaksi pertahanan lokal adalah terjadi peningkatan asam urat fokal dalam jaringan otak selama proses stres oksidatif dan iskemik fase akut¹⁰.

Masih belum banyak penelitian yang membahas pengaruh perubahan kadar asam urat pada COT. Menarik untuk mengetahui pengaruh asam urat pada luaran COT. Di lain pihak, peningkatan kadar Il-10 pada COT telah banyak diteliti. Namun demikian interaksi

antara asam urat dan Il-10 pada COT perlu dipelajari lebih lanjut.

TUJUAN

Kami ingin mengetahui hubungan antara kadar asam urat dan Il-10 pada masa akut (<24 jam) dengan luaran COT sedang dan berat berdasarkan SLG. Kami juga ingin mengetahui hubungan antar asam urat dan Il-10 masa akut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang merupakan bagian awal dari penelitian kohort prospektif lebih besar yang dilakukan di RS RDK dari bulan Februari sampai April tahun 2019. Subjek penelitian adalah semua pasien COT sedang dan berat yang dirawat di RS RDK pada periode ini. Kriteria inklusi adalah usia >16 tahun, mengalami COT dengan awitan yang jelas dalam kurun waktu <24 jam, dan mendapat persetujuan penelitian dari keluarga atau pendamping pasien. Adapun kriteria eksklusi adalah memiliki penyakit infeksi aktif atau riwayat baru sembuh dari penyakit infeksi dalam waktu <1 minggu sebelum masuk rumah sakit, riwayat hiperurisemia, kanker, atau diabetes, riwayat mengkonsumsi obat-obatan/zat yang dapat mempengaruhi inflamasi dan kadar asam urat darah (misalnya steroid, obat antiinflamasi nonsteroid, *disease modifying drugs*, agen kemoterapi, diuretik, dan alopurinol), riwayat penyakit intrakranial sebelumnya, demam, trauma multipel mayor, kadar asam urat darah awal >10mg/dl, dan subjek yang tidak stabil secara hemodinamis.

Penilaian kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini dilakukan di Instalasi Gawat Darurat (IGD) segera setelah pasien dirawat. Namun demikian sampel darah pasien tidak akan diperiksa untuk tujuan penelitian sampai didapatkan persetujuan menjadi subjek penelitian dari keluarga atau pendamping pasien.

Evaluasi status subjek penelitian dievaluasi sejak pasien diterima di Instalasi Gawat Darurat (IGD) sampai subjek keluar rumah sakit atau meninggal. Penentuan nilai SKG awal dilakukan saat subjek diterima pertama kali di IGD, lalu dilanjutkan setiap hari selama dirawat, dan sebelum dipulangkan. Pemeriksaan hematologi (hemoglobin, leukosit, dan platelet), kadar glukosa darah sewaktu, foto rontgen toraks, dan *computerized tomography scan* (CT scan) kepala dilakukan pada semua subjek. Hasil CT scan kepala diklasifikasikan menjadi lesi ekstraaksial, lesi intraparenkimal, lesi kombinasi, dan tidak ada kelainan. Pemeriksaan kadar asam urat darah awal dan II-10 dilakukan dalam waktu <24 jam setelah pasien masuk ke UGD. Tes Orientasi Amnesia Galveston (TOAG) dilakukan setiap hari setelah subjek sadar dan mampu berkomunikasi. Semua subjek penelitian dirawat sesuai dengan alur klinis trauma kepala sedang dan berat RS RDK. Variabel demografik yang dicatat adalah usia dan jenis kelamin. Data subjek dicatat dalam formulir penelitian. Subjek diidentifikasi dalam formulir penelitian menggunakan inisial nama, nomor subjek, dan nomor rekam medis.

Saat keluar rumah sakit dilakukan evaluasi luaran pasien menggunakan *Glasgow Outcome Scale* atau Skala Luaran Glasgow (SLG). Tujuan dilakukan SLG dalam penelitian ini adalah untuk menstratifikasi derajat keparahan luaran pasien. SLG adalah skala luaran yang dibuat untuk pasien COT yang membagi pasien ke dalam beberapa kelas sesuai derajat keparahan hingga memungkinkan untuk dilakukan deskripsi terstandar mengenai derajat pemulihan mereka. Skala ini telah lazim digunakan di seluruh dunia dalam penelitian maupun perawatan pasien COT. SLG dibagi menjadi lima kelas, yaitu: 1. Mati; 2. Status vegetatif persisten: Kerusakan berat dengan keadaan tidak responsif berkepanjangan dan menurunnya fungsi kortikal luhur; 3. Disabilitas berat: Cedera berat hingga membutuhkan bantuan terus-menerus untuk menjalani kehidupan sehari-hari; 4. Disabilitas moderat: Tidak membutuhkan bantuan dalam kehidupan sehari-hari, masih bisa bekerja tetapi mungkin membutuhkan peralatan tertentu; 5. Disabilitas ringan : Kerusakan ringan dengan defisit neurologis dan psikologis minor. SLG 1-3 dianggap memiliki luaran buruk dan SLG 4-5 baik.

Pemeriksaan II-10 dilakukan menggunakan kit ELISA untuk human-II-10 (R&D Systems, Minneapolis, Amerika Serikat) sesuai petunjuk dari pembuat. Pemeriksaan kadar asam urat kontrol dilakukan antara hari rawat keempat sampai hari kelima. Selanjutnya dihitung selisih kadar asam urat kontrol dengan

pemeriksaan asam urat awal setiap subjek penelitian.

Analisis statistik dilakukan dalam aplikasi statistik R versi 3.5.1 (*R Core Team, www.r-project.org*). Deskripsi variabel-variabel penelitian dilakukan secara bivariat dan multivariat. Korelasi antara kadar Il-10 masa akut, kadar asam urat awal, perubahan asam urat, leukosit, usia, jenis kelamin dengan SLG diuji menggunakan uji korelasi spearman. Asosiasi multivariat variabel-variabel di atas dengan SLG dinilai menggunakan model regresi logistik. Hasil analisis regresi disajikan sebagai nilai *odds ratio* (OR) beserta indeks kepercayaannya.

Penelitian ini telah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado (No. 031/EC-KEPK/II/2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian awal ini didapatkan 50 subjek penelitian. Karakteristik subjek penelitian diperlihatkan dalam Tabel 1. Subjek didominasi laki-laki ($n = 43$; 86%) dengan median usia 26 tahun. Kadar leukosit subjek meningkat dengan median 14.500 sel/mm³. Pemeriksaan CT *scan* kepala menunjukkan bahwa lesi terutama berlokasi di daerah ekstraaksial (46%) dan tidak ada subjek yang memiliki hasil CT *scan* kepala normal.

Analisis Bivariat

Pada Tabel 2 terlihat ada korelasi yang bermakna antara SKG, leukosit, dan Il-10 masa akut dengan SLG. SKG berkorelasi positif

dengan SLG sedangkan leukosit dan Il-10 masa akut berkorelasi negatif. Perubahan asam urat tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan SLG. Pada analisis untuk melihat hubungan antar variabel (Tabel 3), terlihat ada korelasi yang bermakna antara SKG (korelasi negatif) dan leukosit (korelasi positif) dengan Il-10 masa akut. Il-10 masa akut juga secara bermakna berkorelasi positif dengan kadar asam urat awal. Perubahan asam urat tetap tidak memiliki korelasi antar variabel yang bermakna.

Analisis Multivariat

Pada analisis multivariat dengan memasukkan variabel perubahan asam urat dan interleukin 10 masa akut (Tabel 4), ditemukan setiap kenaikan Il-10 sebesar 10pg/ml menaikkan *odds* (peluang) SLG buruk sebesar 1,04 kali. Perubahan asam urat tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan *odds* SLG.

Kohort dalam penelitian kami didominasi oleh subjek berusia muda dan berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sesuai dengan data epidemiologis COT di Indonesia. Namun demikian, usia dan jenis kelamin tidak menunjukkan korelasi yang bermakna dengan SLG pada penelitian ini. Hal ini berbeda dengan penelitian di Australia yang meneliti tentang pengaruh usia dan jenis kelamin pada luaran COT (Biswas dkk)¹¹ serta studi multisenter the *Medical Research Council (MRC) Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury (CRASH)* yang menemukan bahwa pasien usia tua mempunyai nilai SLG yang lebih buruk dibanding usia

lebih muda (Perel dkk)¹². Selain itu, penelitian di Rochester, Amerika Serikat, memperlihatkan bahwa bahwa pasien COT perempuan secara bermakna mempunyai luaran yang lebih buruk dibandingkan laki-laki (Bazarian dkk)¹³. Dalam penelitian tersebut, jumlah sampel perempuan dan laki-laki adalah masing-masing 643 dan 782. Perbedaan kemaknaan antara penelitian kami dan beberapa penelitian lain mungkin disebabkan oleh perbedaan besar dan distribusi sampel. Korelasi antara SKG dan leukosit dengan SLG yang ditemukan dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya.

Median kadar Il-10 pada penelitian ini adalah 73,12pg/ml. Kadar ini berbeda dengan yang ditemukan pada penelitian di Swiss tentang kadar Il-10 pada CSS dan serum pada COT berat (Csuka dkk)¹⁴. Dalam penelitian tersebut, rerata kadar Il-10 serum lebih bervariasi yaitu sebesar 5,4-23pg/ml dengan *cut off* 5,14pg/ml. Namun demikian pengambilan sampel darah dalam penelitian tersebut dilakukan sampai hari ke-22 sedangkan dalam penelitian ini semua sampel darah diambil <24 jam. Beberapa penelitian lain memang menemukan bahwa kadar Il-10 serum pada COT mencapai puncak waktu-waktu awal, yaitu dalam tiga jam pertama setelah awitan dan pada hari kelima dan keenam. Namun demikian, peningkatan Il-10 dapat bertahan hingga enam bulan setelah cedera.

Korelasi negatif antara kadar Il-10 fase akut dengan luaran (skor SLG) didapatkan pada analisis bivariat dan multivariat.

Penelitian di Linköping, Swedia mendapatkan peningkatan Il-10 setelah terjadinya COT. Respon ini juga lebih konsisten dibandingkan dengan sitokin lain (Mellegard dkk).¹⁵

Beberapa penelitian lain juga menemukan bahwa peningkatan kadar Il-10 berhubungan dengan luaran yang buruk. Kirchoff dkk mengamati peningkatan kadar Il-10 serum dan CSS pada pasien dewasa berkorelasi secara bermakna dengan mortalitas yang lebih tinggi¹⁶. Kelompok yang meninggal menunjukkan kadar Il-10 serum yang lebih tinggi saat masuk dan terus meningkat selama 24 jam berikutnya. Yang hidup memiliki tingkat serum Il-10 yang lebih rendah saat masuk yang kemudian menurun. Selain itu, subjek yang meninggal memiliki kadar Il-10 CSS yang lebih tinggi saat masuk. Dalam penelitian lain di Brazil oleh Soares dkk didapatkan bahwa peningkatan kadar Il-10 serum pada 10 atau 30 jam setelah COT sebesar 6 dan 5 kali lebih beresiko meninggal di rumah sakit. Hal ini tidak tergantung pada SKG, usia, dan trauma sistemik. Selain itu, dalam analisis multivariat, satu penelitian menemukan bahwa rasio Il-6/Il-10 yang lebih tinggi dari dua minggu hingga tiga bulan secara signifikan terkait dengan skor SLG <4 pada bulan keenam.⁵

Mikroglia menghasilkan dua spektrum sel akibat adanya proses inflamasi/ cedera jaringan yaitu sel polarisasi M1 dan M2. Ekspresi Il-10 ditandai oleh pembentukan mikroglia yang berdiferensiasi menjadi fenotip alternatif (M2) sebagai sitokin antiinflamasi. M1 adalah fenotip klasik yang memproduksi

sitokin proinflamasi. Sehingga dapat dilihat bahwa dalam menentukan hasil luaran COT perlu dipertimbangkan faktor proinflamasi dan antiinflamasi.¹⁷

Perubahan asam urat tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan SLG. Penelitian di Iran yang meneliti tentang kadar asam urat pada COT berat mendapatkan hasil yang berbeda. Terdapat kadar asam urat yang lebih rendah pada pasien yang meninggal (Hatefi dkk).¹⁸ Penelitian pada populasi COT di Bali, Indonesia mendapatkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum pada saat masuk rumah sakit sejalan dengan derajat keparahan suatu COT. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan serum asam urat awal dapat menjadi pertanda kerusakan sel otak akibat trauma (Sindughosa dkk)¹⁹.

Adanya korelasi negatif antara SKG dengan kadar Il-10 serum masa akut dan korelasi positif antara leukosit dengan Il-10 masa akut mengkonfirmasi temuan pada beberapa penelitian sebelumnya. Dalam hal ini adanya peningkatan leukosit dan penurunan nilai SKG diakibatkan adanya kerusakan sel otak akibat trauma.

Pada analisis antar variabel juga ditemukan bahwa perubahan asam urat tetap tidak memiliki korelasi antar variabel bermakna. Namun demikian, ditemukan korelasi positif yang bermakna antara kadar Il-10 masa akut dengan kadar asam urat awal. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh adanya proses inflamasi dan iskemik pada otak akibat

trauma sehingga meningkatkan ekspresi Il-10 dan asam urat dalam serum. Mungkin perlu diperiksa *biomarker* tambahan berupa *biomarker* proinflamasi sebagai pembanding dalam menilai luaran suatu COT.

Sampai tulisan ini dibuat, belum ditemukan adanya penelitian yang meneliti hubungan asam urat dan Il-10 pada COT. Ada suatu penelitian yang mendapatkan korelasi negatif yang bermakna antara asam urat dan Il-10. Namun demikian, penelitian tersebut dilakukan pada pasien *anemia sickle cell* (Barbosa dkk)²⁰. Pada penelitian itu ditemukan adanya peningkatan kadar zat besi akibat *anemia sickle cell*, sehingga mempunyai patomekanisme yang berbeda dengan COT.

Adanya inflamasi/iskemi pada otak akibat trauma dapat memicu terjadinya berbagai pelepasan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Sehingga dalam memprediksi luaran suatu COT perlu juga untuk melihat ekspresi sitokin proinflamasi. Dari penelitian ini didapatkan hubungan antar peningkatan Il-10 fase akut dengan peningkatan risiko memperoleh luaran buruk. Menurut penelitian Garcia dkk, kadar Il-10 serum yang tinggi cenderung mengarah pada luaran yang lebih buruk setelah COT sehingga kadar Il-10 serum dapat dijadikan sebagai nilai prognostik.²¹

Penelitian pendahuluan ini dilakukan pada sampel yang kecil. Namun demikian, dari penelitian ini terlihat hubungan antara Il-10 fase akut dengan luaran jangka pendek pasien COT. Selain itu, terlihat bahwa kadar asam urat saat MRS berhubungan dengan kadar Il-10 fase akut. Oleh karena itu, perlu dibuat

penelitian lanjutan yang meneliti hubungan kadar asam urat awal pada pasien COT dengan kadar Il-10 fase akut serta penelitian lanjutan yang melihat luaran jangka panjang subjek dalam kohort ini.

KESIMPULAN

Kadar serum Il-10 fase akut berhubungan secara bermakna dengan SLG pada COT sedang berat. Tingginya kadar serum asam urat awal berkorelasi dengan derajat keparahan dan meningkatnya kadar Il-10 fase akut. Penelitian lanjutan masih diperlukan untuk melihat hubungan asam urat dan Il-10 fase akut pada luaran pasien jangka panjang.

PERNYATAAN

Penelitian ini menerima dana dari Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia tahun 2018 melalui skema hibah penelitian kompetitif nasional dari Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pokdi Neurotrauma, 2006. Konsensus Nasional Penanganan Trauma Kapitis dan Trauma Spinal. Perdossi.
2. The ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, the International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. The journal of trauma and acute care surgery. 2013;74(5):1363.
3. Maas R, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):728–41.
4. Manarisip ME, Oley MC, Limpeleh H. Gambaran CT *scan* kepala pada penderita cedera kepala ringan di BLU RSUP Prof. dr. RD Kandou Manado periode 2012-2013. *e-CliniC*. 2014;2(2).
5. Schneider-Soares FM, Menezes De Souza N, Libório Schwarzbald M, Paim Diaz A, Costa Nunes J, Hohl A, dkk. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):377–85.
6. Hensler T, Sauerland S, Riess P, Hess S, Helling HJ, Andermahr J, Bouillon B, Neugebauer EA. The effect of additional brain injury on systemic interleukin (Il)-10 and Il-13 levels in trauma patients. *Inflammation Research*. 2000 Oct 1;49(10):524-8.
7. Helmy A, Antoniadis CA, Guilfoyle MR, Carpenter KL, Hutchinson PJ. Principal component analysis of the cytokine and chemokine response to human traumatic brain injury. *PloS one*. 2012 Jun 22;7(6):e39677.
8. Maier B, Schwerdtfeger K, Mautes A, Holanda M, Müller M, Steudel WI, Marzi I. Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. *Shock (Augusta, Ga.)*. 2001 Jun;15(6):421-6.
9. Werhane ML, Evangelista ND, Clark AL, Sorg SF, Bangen KJ, Tran M, Schiehser DM, Delano-Wood L. Pathological vascular and inflammatory biomarkers of acute-and chronic-phase traumatic brain injury. *Concussion*. 2017 Mar 17;2(1):CNC30.
10. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, Chang HM, Chan YH, Halliwell B, Chen CP. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *J Atherosclerosis*. 2010 Mar 1;209(1):215-9.
11. Biswas RK, Kabir E, King R. Effect of sex and age on traumatic brain injury: a geographical comparative study. *Archives of public health*. 2017 Dec;75(1):43.
12. Perel P, Steyerberg EW, Mushkudiani N, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008;5(8):e165

13. Bazarian JJ, Blyth B, Mookerjee S, He H, McDermott MP. Sex differences in outcome after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(3):527–539
14. Csuka E, Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Joller H, Trentz O, Kossmann T. IL-10 Levels In Cerebrospinal Fluid And Serum Of Patients With Severe Traumatic Brain Injury: Relationship To IL-6, TNF-Alpha, TGF-Beta1 And Blood-Brain Barrier Function. *J Neuroimmunol*. 1999 Nov 15;101(2):211–21
15. Mellergård P, Åneman O, Sjögren F, Säberg C, Hillman J. Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in Humans. *Neurosurgery*. 2011 Jan;68(1):12–9; Discussion 19.
16. Kirchhoff C, Buhmann S, Bogner V, Stegmaier J, Leidel BA, Braunstein V, dkk. Cerebrospinal IL-10 concentration is elevated in non-survivors as compared to survivors after severe traumatic brain injury. *Eur J Med Res*. 2008 Oct 27;13(10):464–8.
17. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J Neuroinflammation*. 2016 24;13(1):297.
18. Hatefi M, Dastjerdi MM, Ghiasi B, Rahmani A. Association of serum uric acid level with the severity of brain injury and patient's outcome in severe traumatic brain injury. *J Clin Diagn Res*. 2016 Dec;10(12):OC20–4.
19. Sindhughosa DA, Purwata TE, Widyadharna IP, Nirvana IW. Kadar asam urat (AU) serum pada penderita traumatic brain injury (TBI): sebuah studi potong-lintang analitik. *E-Jurnal Medika Udayana, [S.l.]*, Mar. 2016. Tersedia dari: <<https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/19616>>. Diakses: 27 Juli 2019.
20. Barbosa MC, Dos Santos TE, de Souza GF, de Assis LC, Freitas MV, Gonçalves RP. Impact of iron overload on interleukin-10 levels, biochemical parameters and oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(1):29–34.
21. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, Hoh BL, Blackburn S, Doré S. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in neurology*. 2017 Jun 12;8:244