

# Kadar sitokin pro-inflamatorik dan jumlah neutrofil pada stroke iskemik akut

Suroto

Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf

Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Surakarta/RS Dr Moewardi  
Surakarta

## ABSTRACT

Suroto - *Pro-inflammatory cytokine level and neutrophil count in acute ischemic stroke*

**Background:** Pro-inflammatory cytokines are cytokines which are often found to be increased in an inflammatory process. In acute ischemic stroke there is an inflammatory response which affects the progress of the stroke.

**Objectives:** The aim of this study was to understand the correlation between pro-inflammatory cytokines and neutrophil count in the peripheral blood of acute ischemic stroke patients.

**Methods:** Peripheral blood was taken from 30 acute ischemic stroke patients age 50-70 years old on the third day of stroke attack. Leukocytes and differential count were examined, also level of TNF alpha, IL-1 and IL-8. Confirmation of ischemic stroke was determined by the head CT scan without contrast media on the fourth day of stroke attack. Thirty subjects without stroke were taken as control, with matching in age, gender and ethnic group.

**Results:** The result showed a significant difference in neutrophil count between stroke group and control group (F 0.001). There was also significant difference among the 3 pro-inflammatory cytokines in 2 groups (F for TNF alpha: 0.007, IL-1: 0.055 and IL-8: 0.002). In bivariate correlation test, there was a significant correlation between IL-8 level and neutrophil count in the blood (p 0.0000).

**Conclusion:** It is concluded that pro-inflammatory cytokines especially IL-8 has a role in recruiting neutrophil as an important component in the inflammatory response in acute ischemic stroke.

**Key words:** ischemic stroke - pro-inflammatory cytokines - IL-8 - neutrophil - correlation

## ABSTRAK

Suroto - *Kadar sitokin pro-inflamatorik dan jumlah neutrofil pada stroke iskemik akut.*

**Latar Belakang:** Sitokin pro-inflamatorik merupakan sitokin yang sering didapati meningkat pada suatu proses inflamasi. Pada stroke iskemik akut timbul respons inflamasi yang mempengaruhi progresivitas stroke.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar sitokin pro-inflamatorik dengan jumlah neutrofil pada darah tepi penderita stroke iskemik akut.

**Metode:** Diambil darah tepi dari 30 orang penderita stroke iskemik akut umur antara 50-70 tahun pada hari ketiga serangan stroke. Diperiksa jumlah serta hitung jenis leukosit dan kadar TNF alfa, IL-1 dan IL-8. Konfirmasi adanya stroke iskemik dilakukan dengan CT scan kepala tanpa kontras pada hari keempat serangan stroke. Sebagai kontrol diambil 30 orang non stroke yang dilakukan *matching* dalam hal umur, jenis kelamin dan kelompok etnik.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara jumlah neutrofil dalam darah tepi penderita stroke iskemik akut dibanding dengan kontrol (F 0,001). Juga didapati perbedaan yang bermakna antara kadar ketiga sitokin pro-inflamatorik pada serum penderita stroke iskemik akut dibanding dengan kontrol (F untuk TNF alfa: 0,007, IL-1: 0,005 dan IL-8: 0,002). Pada uji korelasi bivariat didapati hubungan yang bermakna antara kadar interleukin-8 dengan jumlah neutrofil dalam darah (p: 0,0000).

**Simpulan:** Disimpulkan bahwa sitokin pro-inflamatorik, terutama IL-8 berperan dalam merekrut neutrofil sebagai komponen penting dalam respons inflamasi pada stroke iskemik akut.

(B.I.Ked. Vol. 34, No.2: 77-82, 2002)

## PENDAHULUAN

Menurut WHO yang kemudian dikutip dalam Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia, stroke didefinisikan sebagai berikut: tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular<sup>1</sup>. Stroke menyerang kira-kira 750.000 orang Amerika Serikat setiap tahun. Stroke menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian di Amerika dan nomor dua di dunia<sup>2</sup>.

Terdapat dua macam stroke, yaitu stroke hemoragik dan stroke iskemik. Pada stroke iskemik terjadi kekurangan aliran darah ke suatu area di jaringan otak. Iskemia adalah keadaan di mana vaskularisasi ke suatu organ atau jaringan menjadi berkurang atau tidak ada. Keadaan ini dapat disebabkan karena bekuan darah, plak aterosklerosis atau vasokonstriksi, sedangkan infark adalah kematian suatu daerah atau jaringan sebagai akibat iskemia<sup>3</sup>.

Bila aliran darah otak terganggu tetapi tidak terlalu berat (masih di antara 15 dan 10 ml/100 g jaringan permenit), keadaan iskemia dapat pulih kembali asalkan pengobatan dimulai cukup cepat. Daerah di sekitar daerah infark sering disebut sebagai penumbra iskemik atau daerah *misery perfusion*, yaitu daerah dengan kondisi otak iskemik antara dua batas tadi, di situ beberapa neuron secara fungsional tidak dapat aktif tetapi secara struktural masih intak dan potensiil dapat ditolong<sup>4</sup>.

Respons inflamatorik pada stroke iskemik merupakan suatu proses penting yang mempengaruhi perjalanan stroke pada fase akut, karena dapat memperberat perjalanan stroke iskemik, yaitu dengan mempercepat berkembangnya penumbra menjadi infark<sup>5,6</sup>. Unsur inflamasi berupa unsur selular seperti neutrofil dan unsur molekular seperti sitokin. Efek dari leukosit dalam patogenesis kerusakan iskemik serebral dipostulasikan sebagai berikut: pertama, penurunan aliran darah serebral dengan *plugging* atau pelepasan mediator vaso-konstriktif seperti endothelin; dan kedua, eksaserbasi kerusakan *blood brain barrier* (BBB)

atau parenkim, melalui pelepasan enzim hidrolitik, produksi oksigen radikal, dan lipid peroksidase<sup>7</sup>.

Del Zoppo *et al.*<sup>8</sup> menyebutkan bahwa neutrofil berperan dalam maturasi dari *reperfusion injury* yang timbul segera setelah iskemia serebral fokal, yaitu berperan dalam *local no reflow*, pembentukan edema, peningkatan *postcapillary venule endothelial permeability*, pembentukan radikal bebas superoksida, gangguan integritas jaringan dan akhirnya infark berkembang. Penelitian pada hewan coba menimbulkan dugaan bahwa keterlibatan leukosit didorong oleh beberapa melokul inflamatorik yang dihasilkan oleh iskemia serebri. Berbagai bukti menunjukkan bahwa mediator ini memainkan peran pada progresi dari iskemia menjadi kerusakan *irreversible* (kematian sel). Namun, peran yang tepat dari masing-masing molekul secara tersendiri masih perlu diteliti lebih lanjut seperti misalnya hubungan yang kompleks di antara mediator yang berbeda<sup>9</sup>.

Sitokin yang sering terlibat dalam suatu proses inflamasi adalah sitokin pro-inflamatorik. Termasuk sitokin pro-inflamatorik yang banyak disebut adalah TNF alfa (Tumor Nekrosis Faktor alfa) dan IL-1 (Interleukin 1) beta. Akhir-akhir ini diketahui bahwa IL-8 (Interleukin 8) merupakan sitokin yang juga sering dijumpai pada suatu proses inflamasi. IL-8 dihasilkan oleh sel endotel dan/atau leukosit, sebagai respons terhadap sitokin TNF dan IL-17.

Permasalahan yang timbul adalah apakah ada korelasi antara kadar sitokin pro-inflamatorik dengan jumlah neutrofil dalam darah sehingga memperkuat dugaan bahwa kenaikan jumlah neutrofil tersebut disebabkan oleh sitokin pro-inflamatorik yang meningkat.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat apakah pada penderita stroke iskemik ada hubungan antara kadar berbagai sitokin pro-inflamatorik dengan jumlah neutrofil dalam darah tepi.

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah agar dapat dipahami sitokin mana di antara berbagai sitokin pro-inflamatorik yang memberi harapan untuk dapat dikembangkan dalam usaha penanganan stroke iskemik di masa mendatang, misalnya dengan pengembangan agonist sitokin, antagonist sitokin, anti reseptor terhadap suatu sitokin, atau antibodi rekombinan terhadap suatu sitokin.

## METODE

Untuk mengetahui peran sitokin dan leukosit pada stroke iskemik, sebenarnya lebih baik apabila penelitian dilakukan dengan membandingkan kadar sitokin dan jumlah leukosit dalam darah subjek penelitian sebelum menderita stroke dan setelah menderita stroke. Karena tidak mungkin kita memastikan seseorang akan mengalami stroke atau tidak sebelum suatu serangan stroke, maka rancangan *pre-post test analysis (before-after design)* tidak dapat dilakukan.

Rancangan penelitian yang dipakai adalah *cross sectional study*. Kelompok yang akan dibandingkan adalah kelompok kasus stroke dengan kelompok non stroke.

Untuk mendapatkan validitas interna yang baik, pengambilan sampel kelompok kasus stroke dilakukan secara *systematic random sampling*, sedangkan untuk mendapatkan sampel yang homogen, pengambilan sampel kontrol dilakukan secara *matching* dalam hal umur, jenis kelamin, dan kelompok etnik terhadap kelompok kasus.

Pemeriksaan laboratorium dan radiologi dilakukan dengan memperhatikan pembutaan (*blinding*), pemeriksa tidak mengetahui subyek yang diperiksa termasuk kelompok kasus atau kontrol. Pemeriksaan darah tepi untuk pemeriksaan jumlah leukosit, hitung jenis leukosit dan kadar sitokin TNF alfa, IL-1 serta IL-8 dilakukan pada hari ketiga serangan stroke iskemik berdasarkan hasil penelitian terdahulu bahwa perubahan kadar berbagai sitokin mencapai puncaknya pada pertengahan minggu pertama.

Untuk diagnosis stroke iskemik, di samping pemeriksaan klinis dilakukan pula pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras pada hari keempat serangan stroke. Ini juga berdasarkan berbagai temuan terdahulu bahwa adanya infark serebri pada penderita stroke iskemik akut dapat dilihat dengan *CT scan* setelah hari ketiga.

Penelitian dilakukan dengan mengambil sampel di Lab/SMF I Penyakit Saraf FK UNS/RS dr. Moewardi Surakarta. Pemeriksaan laboratorium dilaksanakan di laboratorium klinik swasta. Pemeriksaan radiologi *CT scan* kepala dilakukan di Lab/SMF I Radiologi FK UNS/RS dr. Moewardi Surakarta.

Populasi penelitian adalah penderita stroke iskemik akut yang di rawat inap di RS dr. Moewardi

Surakarta. Diambil sampel 30 penderita stroke iskemik akut serangan pertama dengan umur antara 50-70 tahun. Untuk kontrol juga diambil 30 orang dengan memperhatikan *matching* terhadap setiap kasus.

Pemeriksaan sitokin TNF alfa dilakukan dengan metode *Elisa-sandwich* dengan alat merek Organon. Kit reagen yang digunakan ialah *Quantikine human TNF alfa* buatan *R&D System*. Demikian pula untuk IL-1 dan IL-8.

Kriteria sampel baik untuk kelompok kasus stroke maupun kelompok kontrol ialah: umur antara 50-70 tahun, bangsa Indonesia suku Jawa, tidak menderita penyakit jantung koroner, tidak menderita keganasan, tidak menderita SLE secara klinis, tidak menderita anemia, tidak menderita malnutrisi secara klinis, tidak mengalami luka di tubuh akibat trauma, dan tidak mendapat pengobatan immunosupresan.

Kriteria eksklusi untuk kelompok kasus adalah penderita stroke iskemik serangan pertama sedangkan sebagai kriteria eksklusi untuk kedua kelompok adalah apabila didapati infeksi.

Beda nilai-nilai antara kelompok kasus dan kontrol diuji dengan analisis varian, sedangkan hubungan antara nilai neutrofil dengan TNF alfa, IL-1, dan IL-8 diuji dengan korelasi regresi.

## HASIL

### 1. Ciri demografik subyek penelitian

Pada kelompok kasus stroke didapati 30 penderita dengan umur paling muda 33 tahun dan paling tua 70 tahun, rata-rata 65 tahun. Dari 30 penderita tersebut 18 adalah pria dan 12 wanita.

### 2. Normalitas data

Normalitas data dari variabel yang diteliti yaitu kadar TNF alfa, IL-1 beta, IL-8 serta jumlah leukosit dinilai dengan test Kolmogorov Smirnov. Didapatkan hasil bahwa data memenuhi kurva distribusi normal, sehingga dapat dilakukan analisis parametrik.

### 3. Perbedaan kadar sitokin antara kelompok kasus stroke dengan kelompok kontrol

Pada TABEL 1 dapat dilihat bahwa kadar sitokin TNF alfa, IL-1 maupun IL-8 lebih tinggi pada kelompok kasus stroke dibanding kelompok kontrol.

TABEL 1. -Perbedaan kadar sitokin pada kelompok kasus stroke dan kelompok kontrol

| Sitokin  | Kelompok stroke |        | Kelompok kontrol |        | t-value | Sig of F |
|----------|-----------------|--------|------------------|--------|---------|----------|
|          | Rerata (pg/ml)  | SD     | Rerata (pg/ml)   | SD     |         |          |
| TNF alfa | 21,6100         | 0,962  | 11,4933          | 3,319  | 2,80    | 0,007    |
| IL-1     | 2,8883          | 19,513 | 2,4753           | 0,654  | 1,96    | 0,055    |
| IL-8     | 42,9300         | 30,842 | 21,9133          | 18,444 | 3,20    | 0,002    |

#### 4. Perbedaan hitung dan hitung jenis leukosit

Pada TABEL 2 dapat dilihat bahwa rerata leukosit total lebih tinggi pada kelompok kasus stroke dibanding kelompok kontrol. Sedang untuk hitung jenis leukosit, rerata neutrofil lebih tinggi secara bermakna pada kelompok kasus stroke dibanding kelompok kontrol.

TABEL 2. -Perbedaan hitung jenis leukosit pada kelompok kasus stroke dan kelompok kontrol

| Leukosit  | Kelompok stroke |       | Kelompok kontrol |       | t-value | Sig of F |
|-----------|-----------------|-------|------------------|-------|---------|----------|
|           | Rerata          | SD    | Rerata           | SD    |         |          |
| Total     | 10,1743         | 3,739 | 7,8497           | 2,340 | 2,89    | 0,006    |
| Basofil   | 0,0411          | 0,024 | 0,0318           | 0,019 | 1,66    | 0,102    |
| Eosinofil | 0,1458          | 0,201 | 0,2478           | 0,210 | -1,92   | 0,060    |
| Limfosit  | 1,6160          | 0,619 | 2,6022           | 3,592 | -1,48   | 0,149    |
| Monosit   | 0,5569          | 0,233 | 0,4999           | 0,222 | 0,97    | 0,335    |
| Neutrofil | 7,6856          | 3,630 | 4,9788           | 2,089 | 3,54    | 0,001    |
| LUC       | 0,0958          | 0,063 | 0,1382           | 0,055 | -2,78   | 0,007    |

Catatan : rerata dalam 1.000/mm<sup>3</sup>

LUC : Large Unidentified Cell

#### 5. Hubungan antara sitokin dan neutrofil dengan korelasi bivariat.

Pada TABEL 3 dapat dilihat bahwa kadar sitokin yang mempunyai korelasi yang signifikan dengan hitung neutrofil adalah kadar IL-8.

TABEL 3. - Korelasi antara kadar sitokin dengan hitung neutrofil pada semua subyek.

| Sitokin  | Korelasi dengan neutrofil |       |
|----------|---------------------------|-------|
|          | r                         | p     |
| TNF alfa | -0,1127                   | 0,391 |
| IL-1     | -0,0540                   | 0,682 |
| IL-8     | 0,4567                    | 0,000 |

#### DISKUSI

Sitokin adalah mediator peptida yang memodulasi berbagai fungsi selular melalui rangkaian otokrin, parakrin, dan endokrin. Peptida ini mempunyai peran fisiologik dan patofisiologik yang penting dalam proses inflamasi dan regulasi imun. Dari beberapa penelitian terdahulu didapatkan adanya peningkatan sitokin pada kerusakan otak akut pada hewan percobaan. Di samping peningkatan komponen molekular ini, adanya inflamasi ditegaskan oleh adanya infasi leukosit serta aktivasi glia<sup>10</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata kadar sitokin pro-inflamatorik TNF alfa, IL-1, dan IL-8 lebih tinggi pada darah tepi kelompok penderita stroke iskemik dibanding kelompok kontrol. Pada penelitiannya pada jaringan otak tikus dengan stroke eksperimental, Legos *et al.* (2000) mendapatkan bahwa IL-1 beta meningkat secara bermakna sejak 4 jam, mencapai puncaknya pada hari ke 3 - 5 dan tetap lebih tinggi daripada normal sampai hari ke 15.<sup>11</sup> Sedangkan Ferrarese *et al.* (1999) mendapatkan bahwa TNF alfa meningkat secara signifikan (kira-kira 3 kali dibanding kontrol) dari hari 1 - 2 sampai hari ke 90 setelah stroke<sup>12</sup>.

Tentang IL-8, Matsumoto *et al.* (1997) mengemukakan bahwa kadar IL-8 dalam jaringan otak, yang merupakan sitokin kemotaktik neutrofil yang kuat, meningkat secara signifikan dalam waktu 6 jam setelah reperfusi tetapi tanpa kenaikan IL-8 dalam plasma<sup>13</sup>. Sementara itu Kostula *et al.* (1998) melakukan pemeriksaan kadar IL-8 pada penderita stroke iskemik dengan mengambil darah perifer pada pagi hari, pada hari ke 1 - 7 (rata-rata hari ke 3) setelah onset serangan stroke. Digunakan teknik ELISA untuk pengukuran kadar IL-8 plasma. Ternyata didapatkan peningkatan yang bermakna dari IL-8 pada penderita dengan stroke iskemik dibanding dengan orang normal<sup>14</sup>. Hal yang serupa juga didapatkan oleh Okada *et al.*<sup>15</sup>.

Pemeriksaan berbagai jenis leukosit pada darah tepi dilakukan untuk melihat apakah ada perbedaan dari sel pada kedua kelompok, dan dicoba dilihat hubungannya dengan jumlah neutrofil. Dari data yang didapat, terlihat bahwa jumlah leukosit total serta jumlah neutrofil lebih tinggi secara bermakna pada kelompok kasus stroke dibanding kelompok kontrol, baik dengan faktor risiko maupun tanpa faktor risiko. Penjelasan yang dapat diberikan ialah bahwa hal ini adalah akibat dari sitokin yang bekerja kemoatraktif terhadap neutrofil. Hal ini diperkuat dengan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah neutrofil dan kadar IL-8 pada uji korelasi bivariat. Kejadian ini memang lokal, tetapi seperti disebut oleh Kostula *et al.* (1998) sebagian dapat menembus *blood brain barrier* sehingga keadaan dalam darah dapat mencerminkan kejadian lokal tersebut<sup>14</sup>.

Beberapa penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa pada stroke iskemik akut terdapat peningkatan jumlah neutrofil. Sebagian penelitian melihatnya lokal di jaringan otak dengan biopsi pada binatang atau dengan SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) pada manusia, atau pada darah tepi.

Akopov *et al.* (1996) dari penelitiannya terhadap 88 penderita stroke iskemik mendapatkan bahwa pada umumnya akumulasi leukosit polimorfonuklear meningkat secara progresif selama 6-24 jam setelah stroke, dan tetap tinggi sampai hari ke 6-9, kemudian menurun. Akumulasi leukosit di serebral dilihat dengan SPECT. Penderita dibagi dalam 3 kelompok: penderita dengan akumulasi PMN berat di mana kenaikan secara dramatis dalam 12 jam setelah serangan stroke dan tetap tinggi sampai 28-30 hari (kelompok A); penderita dengan akumulasi PMN sedang, di mana jelas menurun pada 30 hari (kelompok B); serta penderita dengan akumulasi PMN ringan, di mana telah menurun pada hari 6-9 (kelompok C). Kelainan klinis serta radiologis pada waktu pemeriksaan pertama adalah serupa pada ketiga kelompok. Namun pada pemeriksaan akhir, kelompok dengan akumulasi PMN berat ternyata keadaan klinisnya adalah yang paling berat dan ukuran infarknya paling luas. Peneliti menyimpulkan bahwa akumulasi neutrofil berhubungan dengan luasnya kerusakan otak dan kelainan klinis<sup>16</sup>.

Bednar *et al.* (1997) menyebutkan bahwa aktivasi neutrofil akan memperberat kerusakan otak pada stroke akut, dan hal tersebut telah banyak diterima di kalangan peneliti. Namun, hubungan waktu antara aktivasi neutrofil dan kejadian iskemik pada keadaan klinik adalah belum jelas. Dari penelitiannya, Bednar mendapatkan bahwa aktivasi neutrofil terjadi pada hari pertama serangan stroke iskemik. Menurutnya, hal ini dapat dimanfaatkan dalam mempertimbangkan penanganan yang diarahkan terhadap penekanan fungsi neutrofil pada stroke iskemik<sup>17</sup>.

Analisis untuk mengetahui korelasi antara kadar sitokin TNF alfa, IL-1, dan IL-8 dengan jumlah neutrofil mendapatkan hasil bahwa kadar IL-8 dalam darah mempunyai korelasi yang bermakna dengan jumlah neutrofil (TABEL 3). Analisis korelasi antara kadar sitokin dengan jumlah neutrofil ini merupakan hal yang baru. Dari hasil yang didapat bahwa IL-8 yang mempunyai korelasi dengan neutrofil menunjukkan bahwa IL-8 merupakan kemoatraktan utama bagi neutrofil.

Dampak penelitian ini bagi klinis adalah bahwa IL-8 merupakan sitokin yang memberi harapan untuk dikembangkan dalam penanganan stroke iskemik akut, misalnya dengan pemberian antibodi anti IL-8, penekanan terhadap reseptor IL-8 (IL-8r), ataupun peningkatan kemampuan antagonis terhadap IL-8 (IL-8ra). Juga untuk pengembangan antibodi antineutrofil.

## SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal kadar sitokin IL-1, TNF alfa, dan IL-8 maupun jumlah neutrofil dalam darah tepi antara kasus stroke iskemik akut dan kontrol non stroke, di mana untuk keempat variabel tersebut pada kelompok kasus lebih tinggi daripada kontrol. Hal ini memperkuat adanya dugaan bahwa ada peran sitokin pro-inflamatorik dan neutrofil pada penderita stroke iskemik akut.

Analisis juga menunjukkan bahwa ada korelasi positif yang bermakna antara kadar sitokin IL-8 dengan jumlah neutrofil dalam darah tepi. Ini menunjukkan bahwa pada penderita stroke iskemik akut, ada kaitan antara peningkatan jumlah neutrofil dengan peningkatan kadar IL-8.

Sistem IL-8 memberi harapan untuk dikembangkan dalam penanganan stroke iskemik akut, misalnya dengan pemberian antibodi terhadap IL-8 atau penekanan terhadap reseptor IL-8 (IL-8ra).

Dari hasil penelitian ini bahwa di antara sitokin pro-inflamatorik yang kadarnya paling erat hubungannya dengan jumlah neutrofil adalah IL-8, maka penelitian ini perlu dilanjutkan dengan penelitian mengenai hubungan antara kadar sitokin IL-8 dengan progresivitas stroke, dengan beratnya stroke misalnya menurut skor NINDS (*National Institute for Neurological Disorder and Stroke*) atau SSS (*Scandinavian Stroke Scale*), dengan luas infark, juga hubungan antara kadar IL-8 dengan progresivitas stroke.

#### KEPUSTAKAAN

1. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Kelompok studi Serebrovaskuler & Neurogeriatri Perdosi. 1999.
2. Adam HP, del Zoppo GJ, von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation and treatment of acute stroke 2nd ed. New York: Professional Communications Inc. 2000.
3. Outlines in Clinical Medicine. Available from: <http://www.avicenna.com/scripts/thr> Accessed 06/07/1997.
4. Love BB. Ischemic stroke. In: Gilman S, Goldstein GW, Waxman SG., Eds. Neurobase, 2nd Ed. San Diego: Arbor Publishing. 1999.
5. Kohutnicka M, Czionkowski A, Czionkowska A. Involvement of the immunological and inflammatory response in the pathogenesis of neurodegenerative and ischemic disease. *Med Sci Monit*. 1998; 4 (6): 1096-1103.
6. Kasner SE, Raps EC. Current Management of Acute Ischemic Stroke. In (Miller DH, Raps EC, eds). *Critical Care Neurology, Bluebooks of Practical Neurology*. Boston: Butterworth Heizemann. 1999.
7. Yamasaki Y, Kogure K. Cytokines, Growth Factors, Adhesive Meolecules and Inflammation after Ischemia. In: (Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B, eds). *Primer on Cerebrovascular Disease*. San Diego: Academic Press. 1997.
8. Del Zoppo GJ, Becker K and Hallenbeck JM. The roles of inflammation in ischemic stroke. *World Stroke Congress, Melbourne*. 2000.
9. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokine and Cell Adhesion Molecules in Cerebral Ischemia, Experimental Bases and Therapeutic Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 503-513.
10. Yamasaki Y, Matsuo Y, Zagorski J, Matsuura N, Onodera H Itoyama Y, *et al*. New therapeutic possibility of blocking cytokine-induced neutrophil chemoattractant on transient ischemic brain damage in rats. *Brain Res*. 1997; 759 (1): 103-11.
11. Legos JJ, Whitmore RG, Erhardt JA, Parsons AA, Tuma RF, Barone FC. Quantitative changes in interleukin proteins following focal stroke in rat. *Neurosci Lett*. 2000; 282(3): 189-92.
12. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, *et al*. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J.Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19(9): 1004-9.
13. Matsumoto T, Ikeda K, Mukaida N, Harada A, Matsumoto Y, Yamashita J, *et al*. Prevention of cerebral edema and infarct in cerebral reperfusion injury by an antibody to interleukin-8. *Lab Invest*. 1997; 77(2): 119-25.
14. Kostulas N, Kivisak P, Huang Y, Matusевич D, Kostulas V, Link H. Ischemic Stroke Is Associated With a Systemic Increase of Blood Mononuclear Cells Expressing Interleukin-8 mRNA. *Stroke*. 1998; 29:462-6.
15. Okada M, Matsumori A, Ono K, Furukawa Y, Shioi T, Iwaaki A, *et al*. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 1998; 18(6): 894-901.
16. Akopov SE, Simonian NA, Grigorian GS. Dynamics of Polymorphonuclear Leukocyte Accumulation in Acute Cerebral Infarction and Their Correlation With Brain Tissue Damage. *Stroke*. 1996; 27: 1739-43.
17. Bednar MM, Gross CE, Howard DB, Lynn M. Neutrophil activation in acute human central nervous system injury. *Neurol Res*. 1997; 19(6): 588-92.