

TINJAUAN PUSTAKA

Peranan Sitokin dan Kemokin dalam Proses Neuroinflamasi pada Stroke Iskemik Akut

Anandito Prabuningrat^{1*}, Ilsa Hunaifi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran Universitas
Mataram

²Departemen Neurologi, Fakultas
Kedokteran Universitas
Mataram/RSUD Provinsi NTB

***Korespondensi:**

ananditoprabuningrat@gmail.com

Abstrak

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama di dunia dan Indonesia dengan prevalensi 87% stroke merupakan stroke iskemik. Iskemia serebri akan memicu terjadinya reaksi inflamasi pada otak yang melibatkan sel glia, endotel dan mediator inflamasi yaitu sitokin dan kemokin. Sitokin berperan dalam mempromosikan dan meregulasi respon imun tubuh. Sitokin dapat diklasifikasikan menjadi sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi utama dalam proses neuroinflamasi di antara lain adalah IL-1 β , TNF- α , dan IL-6. Sedangkan sitokin anti-inflamasi yang diketahui memiliki peranan dalam proses neuroinflamasi adalah IL-4, IL-10, dan TGF- β . Kemokin memiliki peran utama untuk menstimulasi terjadinya migrasi dari sel-sel menuju tempat terjadinya inflamasi. Kemokin yang berperan sebagai kunci dari keseluruhan proses neuroinflamasi adalah CCL2, CCL5, dan CXCL1. Sitokin dan kemokin memiliki efek detrimental dengan memicu distrupsi sawar darah otak dan memicu migrasi sel yang dapat memperbaiki sel saraf yang rusak pada proses neuroinflamasi.

Kata Kunci: Stroke Iskemik, Neuroinflamasi, Sitokin, Kemokin**PENDAHULUAN**

Stroke iskemik merupakan suatu kondisi terjadinya oklusi pada pembuluh darah otak sehingga menyebabkan suplai darah menuju otak terbatas.¹ Pada tahun 2010, insiden stroke iskemik secara global diperkirakan mencapai 11.6 juta kasus dimana 63% dari kasus tersebut terjadi pada negara dengan tingkat pendapatan rendah dan menengah. Pada tahun 2016, kejadian stroke iskemik meningkat menjadi 13.7 juta kasus.² Pada tahun 2018, berdasarkan survey dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), di Indonesia sendiri prevalensi stroke mencapai angka 10,9 untuk setiap 1000 penduduk. Prevalensi ini diketahui mengalami peningkatan

yang cukup signifikan dibandingkan dengan data dari tahun 2013 dimana prevalensi stroke pada saat itu hanya mencapai angka 7 untuk setiap 1000 penduduk.³

Stroke iskemik disebabkan oleh kejadian trombosis atau emboli yang menyebabkan terjadinya pengurangan aliran darah menuju ke otak. Pada kejadian thrombosis, aliran darah akan terhambat karena adanya disfungsi pada pembuluh darah itu sendiri seperti atherosclerosis, dysplasia fibromuscular ataupun kondisi inflamasi seperti vasculitis. Sedangkan pada kejadian emboli, bekuan darah dari tempat yang di dalam tubuh akan menghambat aliran darah menuju ke otak.⁴ Adapun faktor yang diketahui dapat meningkatkan peluang terjadinya stroke iskemik di antaranya adalah usia tua,

riwayat hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, aneurisma otak atau malformasi arteriovenosa, obesitas, Sindrom metabolik, faktor genetic, merokok dan konsumsi alkohol.⁵

PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

Stroke iskemik disebabkan oleh kekurangan darah dan asupan oksigen menuju otak. Dalam proses thrombosis, aliran darah menjadi terhambat dikarenakan terjadi penyempitan pembuluh darah dikarenakan proses aterosklerosis. Pada kejadian ini, penumpukan dari bahan-bahan seperti lemak pada arteri bagian subintima akan membentuk timbunan platelet. Timbunan ini kemudian akan menarik thrombin, fibrin, serta pecahan eritrosit yang selanjutnya akan mengalami proses penggumpalan atau koagulasi dan pada akhirnya akan menyebabkan stenosis pada pembuluh darah.⁶ Pertumbuhan plak serta stenosis tidak selalu terletak pada tempat yang sama dimana terjadi penyumbatan, namun plak bisa terbentuk pada tempat lain pada tubuh dan masuk ke dalam sirkulasi serebri. Hal ini dinamakan emboli. Biasanya emboli ini terbentuk pada penyakit gangguan irama jantung seperti atrial fibrilasi.⁶

NEUROINFLAMASI PADA STROKE ISKEMIK

Neuroinflamasi diartikan sebagai proses peradangan (inflamasi) pada otak dan medula spinalis. Proses neuroinflamasi ini dimediasi oleh produksi dari sitokin, kemokin, *reactive oxygen species* (ROS), dan *secondary messenger*.⁷ Mediator-mediator ini diproduksi oleh sel-sel yang ada di dalam CNS. Sel tersebut antara lain sel glia (mikrogliia dan astrosit), sel endotel, dan sel imun yang berasal dari sirkulasi perifer. Dalam stroke iskemik, bagian otak yang mengalami iskemik akan mengalami proses

nekrosis dan apoptosis sehingga akan menyebabkan reaksi inflamasi yang dikontrol oleh mediator inflamasi dan sel imunitas alami dan adaptif hingga pada akhirnya akan menyebabkan kematian dari neuron. Selain itu, mediator inflamasi ini juga berperan dalam progresi dari infark pada otak dan mempengaruhi keparahan dan prognosis dari stroke iskemik.⁸

PERANAN SITOKIN DALAM NEUROINFLAMASI

Sitokin merupakan kelompok protein polipeptida atau glikoprotein berukuran kecil (<40 kDa) yang diproduksi oleh berbagai macam sel imun seperti sel T, neutrofil, dan makrofag yang fungsinya adalah untuk mempromosikan dan meregulasikan respon kekebalan tubuh. Protein ini bekerja pada molekul sinyal dan sel-sel untuk menstimulasi mereka menuju tempat terjadinya inflamasi, infeksi, dan trauma. Sitokin memiliki berbagai macam tipe aksi yang berbeda, seperti misalnya pada tempat dimana sitokin tersebut diproduksi (autokrin), sel yang dekat dengan tempat produksinya (parakrin), atau pada sel yang tempatnya jauh (endokrin). Berbagai macam sitokin telah diidentifikasi hingga saat ini. Beberapa dari sitokin tersebut antara lain kemokin, interferon, interleukin, limfokin, dan *tumor necrosis factor* (TNF).⁹

Sitokin dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi 2 jenis yaitu sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi. Pelepasan dari sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan aktivasi dari sel-sel imun dan akan menyebabkan pelepasan lebih lanjut dari berbagai macam sitokin yang lainnya.¹⁰ Selain hal tersebut, sitokin pro inflamasi juga berperan dalam meningkatkan ekspresi dari *cell adhesion molecules* (CAM), terutama *intracellular adhesion molecule 1*

(ICAM-1). Terjadinya upregulasi dalam bagian otak yang mengalami iskemik akan menyebabkan gangguan dari *blood brain barrier* (BBB) dengan cara membantu rekrutmen dari leukosit ke dalam sistem saraf pusat. Disrupsi dari BBB ini nantinya akan menyebabkan migrasi dari sel imun lainnya seperti makrofag, sel *natural killer* (NK), limfosit T, dan leukosit polimorfonuklear menuju bagian yang mengalami iskemik.¹¹ Sitokin anti inflamasi berperan dalam hal yang berlawanan dari proinflamasi. Sitokin yang memiliki efek anti inflamasi berguna untuk mengurangi reaksi dari inflamasi yang terjadi setelah proses iskemik yang disebabkan oleh stroke. Sitokin pro dan anti inflamasi ini berguna sebagai prediktor dan membantu dalam penentuan prognosis dalam injury yang disebabkan oleh proses iskemik.¹¹

Ada 3 sitokin proinflamasi utama yang peranannya sangat besar dalam proses neuroinflamasi. Ketiga sitokin tersebut antara lain interleukin 1 β (IL-1 β), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan interleukin 6 (IL-6). Sitokin ini berperan dalam provokasi dan agravasi respon imun yang terjadi setelah stroke¹¹. Sedangkan sitokin anti-inflamasi yang fungsinya telah diketahui memegang peranan pada proses neuroinflamasi adalah IL-4, IL-10, dan TGF- β .⁸

SITOKIN PRO-INFLAMASI

Interleukin 1 β merupakan anggota dari grup IL-1. IL-1 β merupakan sitokin pertama dan sitokin yang diinduksi pada parenkim otak dengan waktu kurang dari satu jam terjadinya kerusakan otak yang disebabkan oleh iskemia. IL-1 β diproduksi oleh makrofag/mikroglia, dan monosit setelah terjadinya pembentukan dari inflammasome.⁸ Setelah terjadi iskemia pada otak, IL-1 β akan memicu agravasi dari disfungsi BBB melalui aktivasi dari fosfolipase A2 yang akan mendegradasi asam arakidonat dan merusak fosfolipid bilayer. Selain itu, metabolit lainnya seperti prostaglandin dan leukotrien

dapat mempromosikan peningkatan dari permeabilitas vaskular yang menghasilkan disfungsi dan disrupsi dari BBB. IL-1 β juga memperberat injury dari iskemik dengan cara mempromosikan ekspresi dari molekul adhesi antara sel sel endotel pembuluh darah yang dapat menginduksi migrasi dari leukosit menuju are iskemik untuk memicu kaskade respon inflamatori.¹²

IL-1 β juga disebutkan dapat menyalakan *nuclear factor* (NF)- κ B melalui stimulasi dari *toll like receptor* (TLRs). Hal ini kemudian akan mengaktivasi bagian genome yang berhubungan dengan kemokin, sitokin, dan faktor-faktor lainnya yang berperan dalam proses inflamasi yang persisten dan berulang-ulang (*cycle*) sehingga sel sel otak yang rusak menjadi gagal untuk diperbaiki.⁸ Selain hal yang telah disebutkan di atas, seusai terjadinya stroke iskemik, terjadi peningkatan neuron yang dapat diselamatkan (*salvageable*) pada daerah penumbra. Tetapi karena terjadinya elongasi (pemanjangan) dari waktu iskemik, IL-1 β akan mempromosikan apoptosis dari sel yang rusak tersebut dengan mengaktivasi mekanisme molekuler apoptotik. Hal ini akan menyebabkan area penumbra secara perlahan akan menjadi area infark yang akan meluas.¹²

TNF- α merupakan protein yang berperan dalam semua proses imunitas dan inflamasi. Protein ini dapat diproduksi oleh sel mast, monosit, sel T, neutrofil, keratinosit, makrofag, dan fibroblas. TNF- α dapat diamati dalam berbagai tipe, yaitu transmembran dimana jenis ini mampu memodulasi inflamasi secara lokal dengan cara komunikasi antara sel. Tipe lainnya adalah TNF- α yang bisa larut dan aktif secara biologis yaitu sTNF- α . sTNF- α diproduksi oleh *enzim tumor necrosis factor-alpha converting enzyme* (TACE). TNF- α jenis ini beroperasi secara sistemik dengan memicu fagositosis dan proses sitotoksik oleh makrofag. Selain itu, TNF- α juga memicu produksi sitokin lainnya seperti IL-1 dan IL-6. Berbagai macam studi telah membuktikan bahwa TNF- α memiliki

fungsi yang penting dalam perkembangan neuroimunologi dari stroke dan memiliki dua properti yaitu neurotoksik dan juga neuroprotektif.⁸

Dalam beberapa literatur, terdapat laporan bahwa TNF- α dapat digunakan sebagai indikator akurat yang dapat digunakan untuk mendefinisikan awal dari reaksi inflamasi dan berguna untuk mengevaluasi prognosis/*outcome* dari pasien. Peningkatan dari TNF- α terjadi dalam 72-144 jam setelah terjadinya stroke. Penurunan dari jumlah TNF- α dikorelasikan dengan perbaikan dari kondisi klinis pasien dalam stadium akut dari iskemia otak. Sejauh ini, dipahami bahwa TNF- α memiliki aksi yang bivalen, yaitu berperan dalam proses inflamasi dalam fase akut iskemik, dan peranan imunosupresif dalam fase kronik.⁸

Interleukin-6 diproduksi oleh astrosit, leukosit, sel endotel, dan sel mikroglia. Sitokin ini akan memicu sel pada hati untuk memproduksi fibrinogen, *C-Reactive protein* (CRP) dan protein fase akut lainnya. IL-6 akan menyalakan protein-protein ini dan akan memicu transkripsi dari berbagai macam gen. IL-6 juga diketahui dapat menyebabkan pelepasan dari prostaglandin E2 pada otak, dimana prostaglandin E2 akan mengaktifasi hipotalamus yang akan menyebabkan kenaikan pada suhu tubuh. Berbagai studi telah melaporkan bahwa demam dikorelasikan dengan peningkatan besar dari area infark dan prognosis stroke yang lebih buruk.¹³ Agar IL-6 dapat diproduksi, dibutuhkan IL-1 dan TNF yang harus mengaktifasi fibroblas, sel endotel, dan keratinosit agar meningkatkan ekspresi dari IL-6.⁸ IL-6 merupakan salah satu sitokin proinflamatori yang berperan dalam banyak proses dalam parenkim otak dimana hasilnya dapat merusak dan membantu pada saat yang bersamaan. IL-6 merupakan indikator yang sudah terverifikasi pada proses neuroinflamasi saat stroke. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi dari IL-6 pada serum dalam beberapa jam dan akan bertahan

hingga 90 hari setelah terjadinya iskemia pada otak.⁸

SITOKIN ANTI-INFLAMASI

Interleukin-10 merupakan salah satu sitokin yang memiliki sifat anti-inflamatori. Sitokin ini diproduksi oleh berbagai macam sel seperti monosit, CD4, CD25, dan mastosit. IL-10 diketahui memiliki peran untuk menekan produksi dari mediator proinflamatori dengan berbagai mekanisme, seperti destabilisasi mRNA dari sitokin proinflamatori, meregulasi transduksi sinyal *toll like receptor* (TLR) secara negatif, dan menghambat aktivasi dari inflammasome. IL-10 juga diketahui dapat melindungi jaringan saat terjadi inflamasi dengan cara memfasilitasi persinyalan dari proses perbaikan luka.¹⁴

Dalam keadaan stroke iskemik, dikatakan bahwa IL-10 mengalami upregulasi dan kadarnya akan memuncak dalam waktu kurang lebih 3 hari setelah terjadinya onset stroke iskemik. Beberapa penelitian telah membuktikan sifat neuroprotektif dari interleukin ini. Pada penelitian yang dilakukan pada hewan dengan pemberian IL-10, dapat mengonfirmasi bahwa IL-10 memiliki sifat neuroprotektif. Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan pada pasien manusia. Didapatkan bahwa kadar IL-10 yang rendah pada plasma diasosiasikan dengan defisit neurologi yang lebih berat pada 48 jam setelah terjadinya onset.¹⁵ Selain hal diatas, Pemberian dari IL-10 pada setting dan kondisi tertentu telah dibuktikan bermanfaat untuk regenerasi akson.¹⁶

Interleukin-4 juga merupakan salah satu dari sitokin yang memiliki peran antiinflamasi pada proses neuroinflamasi. Sitokin ini bekerja dengan cara meregulasi sistem kekebalan tubuh. Sitokin ini disebutkan juga memegang peranan penting dalam diferensiasi dari sel Th2 dan proses polarisasi makrofag/mikroglia menuju tipe M2. Makrofag tipe M2 merupakan makrofag yang memiliki sifat

anti-inflamasi. Makrofag tipe ini bekerja dengan cara memproduksi berbagai mediator yang akan berperan lebih lanjut dalam proses anti-inflamasi. Selain itu, makrofag M2 juga memproduksi berbagai macam faktor yang dapat memicu perbaikan dari jaringan otak.⁸

TGF- β merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang dapat ditemukan pada seluruh bagian tubuh manusia. Mediator ini memiliki peranan anti-inflamasi dikarenakan TGF- β dapat menghambat neutrofil dan astrosit, sehingga secara tidak langsung akan mengurangi pelepasan dan produksi dari mediator pro-inflamasi yang memiliki efek detrimental pada parenkim otak setelah terjadinya stroke iskemik. Setelah terjadinya neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke iskemik, proses inflamasi dapat dimodulasi oleh TGF- β yang diproduksi oleh makrofag tipe M2. TGF- β juga disebutkan dapat menghambat kerja dari sel mikroglia yang berarti dapat mengurangi potensi kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh tipe sel tersebut.⁸

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh DiSabato, Quan dan Godbout (2017), diketahui bahwa TGF- β dapat menstimulasi migrasi dari perisit. Perisit merupakan sel yang berkontribusi dalam membantu aliran darah dengan cara menyokong pembuluh darah serta merawat dan meregulasi BBB. Perisit juga memiliki karakteristik multipotent yaitu sebagai sel punca mesenkimal yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam tipe sel. Sel endotel dan perisit akan bekerja sama dalam proses regulasi BBB dan memperbaiki perfusi dari jaringan setelah terjadinya stroke iskemik.¹⁷

PERAN KEMOKIN DALAM NEUROINFLAMASI

Kemokin (sitostatik sitokin) merupakan keluarga besar dari protein berukuran kecil yang memiliki kemampuan untuk menstimulasi migrasi dari sel. Utamanya adalah sel darah putih (leukosit).¹⁸ Kemokin memegang peran sentral

dalam perkembangan dan homeostasis sistem imun. Selain itu, kemokin juga berperan dalam respons inflamasi. Kemokin dapat diklasifikasikan menjadi 4 famili berdasarkan jumlah asam amino antara 2 cysteine yang pertama, yaitu CXC (α), CC (β), CX3C (δ), and C (γ). Beberapa ilmuwan juga mengklasifikasikan kemokin menjadi beberapa kelas berdasarkan fungsi dan peranan yang dipegang oleh sitokin tersebut. Beberapa diantaranya antara lain sitokin inflamatori, kemokin homeostatik, dan kemokin fungsi ganda. Tetapi hal ini dinilai kurang tepat dikarenakan fungsi dari tiap-tiap kemokin masih banyak yang belum diketahui hingga saat ini.¹⁹

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa iskemik pada otak dapat diasosiasikan dengan adanya induksi dari kemokin CXC dan CC yang akan mengakibatkan infiltrasi leukosit yang akan memicu terjadinya edema otak dan berakibat pada *injury* pada area yang mengalami iskemik. Selain hal tersebut, kemokin juga menunjukkan fungsi lainnya seperti memicu produksi dari migrasi neuroblas yang berguna dalam proses perbaikan dari otak. Dari hal ini, dapat diambil kesimpulan bahwa kemokin baik ligand maupun reseptornya dapat memediasi dua aktivitas yang sifatnya berbeda, yaitu sifat yang berguna dan sifat detrimental.¹⁹ Pada proses neuroinflamasi, kemokin yang berperan sebagai kunci dari keseluruhan proses adalah CCL2, CCL5, dan CXCL1.⁷

CCL-2 merupakan kemokin yang memiliki implikasi buruk pada kejadian stroke iskemik. Kemokin ini diasosiasikan dengan perburukan dari patogenesis stroke. Kemokin CCL2 dan ligannya memodulasi respon inflamasi post iskemik dengan cara menginduksi rekrutmen dari leukosit dan mengganggu (disrupsi) integritas dari blood brain barrier (BBB).¹¹ Kadar dari CCL2 berbanding lurus dengan besarnya infark pada stroke iskemik, yang berarti kadarnya akan meningkat seiring dengan besarnya daerah yang mengalami infark. Selain itu ekspresi dari CCL2 mengalami

peningkatan pada CSF dan serum. Hal ini dapat dipertimbangkan sebagai target terapeutik yaitu delesi atau manipulasi dari ekspresi CCL2.¹¹ CCL2 juga memiliki efek positif yaitu berperan dalam proses regenerasi dari jaringan yang rusak pada onset lama setelah terjadinya iskemia. CCL2 berperan dalam proses neurogenesis dengan cara rekrutmen dari neuroblast menuju tempat terjadinya lesi serta menjaga integritas dari unit neurovaskuler.²⁰

CCL5, atau dikenal sebagai **RANTES**, merupakan kemokin yang telah diindikasikan berperan dalam migrasi dari leukosit menuju jaringan yang rusak dan mengalami inflamasi. Kemokin ini diproduksi oleh berbagai cam sel seperti limfosit T, trombosit, sel endotel, sel otot polos, dan sel glia¹⁹. Sitokin ini telah diamati mengalami peningkatan drastis pada model stroke yang diinduksi dengan endothelin, dan penelitian lain menyebutkan bahwa CCL5 berperan dalam proses inisiasi dan perkembangan dari stroke iskemik. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa CCL5 memediasi disrupsi BBB yang disebabkan oleh iskemia.¹⁹ Walaupun beberapa penelitian menunjukkan sisi buruk dari CCL5, penelitian lain menunjukkan bahwa CCL5 memiliki efek neuroprotektif terhadap kejadian stroke iskemik, dengan cara memproteksi neuron melalui komunikasi autokrin/parakrin setelah proses terjadinya stroke iskemik. Pada sebuah studi klinis, tingkatan dari CCL5 serum tidak mengalami perbedaan pada pasien stroke dan pasien kontrol, penelitian lainnya menunjukkan bahwa peningkatan level CCL5 pada pria yang asimtomatik dapat menjadi prediktor independen stroke iskemik.¹⁹

CXCL1 merupakan kemokin yang dilepaskan pada saat fase akut dari stroke iskemik. Kemokin ini disekresikan oleh makrofag dan sel endotel. Peningkatan yang signifikan dari kemokin ini ditemukan pada CSF dalam 24 jam setelah terjadinya iskemia. Adapun fungsi utama dari kemokin ini adalah

menstimulasi neutrofil dan infiltrasi sel menuju tempat dimana terjadinya cedera karena iskemia. Hal ini akan mengakibatkan peningkatan reaksi inflamasi dan kematian dari sel saraf pada area otak yang mengalami iskemik.²⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan yang telah dibuat di atas, mediator inflamasi dapat memiliki peran yang negatif maupun positif dalam proses neuroinflamasi yang disebabkan oleh stroke iskemik. Sitokin berperan dalam kaskade neuroinflamasi dengan cara mengaktivasi sel-sel inflamasi yang akan selanjutnya berperan lebih lanjut dalam proses neuroinflamasi. Meskipun demikian, sitokin seperti TNF- α telah diketahui berperan dalam proses neuroregenerasi dalam fase kronik dari stroke iskemik. Kemokin memiliki properti/sifat yang sama, efek detrimental dari kemokin muncul secara primer karena dikorelasikan dengan kemampuan proinflamatori mereka yaitu merekrut dan mengaktivasi leukosit yang akan menyebabkan efek berbahaya bagi sel saraf. Sedangkan efek menguntungkan adalah kemokin kemokin ini juga mampu menarik sel-sel imatur yang akan berperan dalam penyembuhan pasca stroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chugh C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2019; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707502/>
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. 2021;
3. Fadhilah H, Permanasari VY. Economic Burden Bore by Patients and Families because of stroke: Policy Assessment. *J Indones Heal POLICY Adm*. 2020;5(3):91–5.
4. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke [Internet]. Statpearls publishing; 2021.

- Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
5. Habibi-Koolae M, Shahmoradi L, Niakan Kalhori SR, Ghannadan H, Younesi E. Prevalence of Stroke Risk Factors and Their Distribution Based on Stroke Subtypes in Gorgan: A Retrospective Hospital-Based Study - 2015-2016. *Neurol Res Int.* 2018;2018.
 6. Chandra A, Stone CR, Li WA, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease II: Pathogenesis of cerebrovascular disease. *Brain.* 2017;3(2):57–65.
 7. Disabato D, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J Neurochem* [Internet]. 2017;139(Suppl 2):136–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025335/pdf/nihms-768522.pdf>
 8. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. 2020;
 9. Borba HHL. Cytokines and Interferons: Types and Functions [Internet]. 2018. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330930661_Cytokines_and_Interferons_Types_and_Functions/link/5c5c3158299bf1d14cb32f23/download
 10. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. 2019;1–31.
 11. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. 2019;2:1–24.
 12. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X. Interleukins and Ischemic Stroke. 2022;13(January):1–18.
 13. Mohamed H, Aref A, Fahmy NA, Khalil SH, Ahmed MF, Elsadek A. Role of interleukin-6 in ischemic stroke outcome. 2020;
 14. Wang Y, Yu P, L Y, Zhao Z, Wu X. Early-Released Interleukin-10 Significantly Inhibits Lipopolysaccharide-Elicited Neuroinflammation In Vitro. 2021;1–13.
 15. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia / Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>
 16. Saraiva M, Vieira P, Garra AO. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. 2019;1–19.
 17. Zucha MA. TGF- β Signaling in Brain Scarring after Ischemic Stroke. 2017;(July 2020).
 18. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. 2018;285:2944–71.
 19. Chen C, Chu S feng, Liu D dan, Zhang Z, Kong L lei, Zhou X, et al. Chemokines play complex roles in cerebral ischemia. *Neurochem Int* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2017.06.008>
 20. Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. 2019;8:1–17.