

SITOKIN

Admadi Soeroso

Bag./Lab. Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRACT

Many critical interactions among cells of the immune system are controlled by soluble mediators called cytokines. These cytokines are a diverse group of intercellular signaling peptides and glycoproteins with low molecular weights and most of them are genetically and structurally unrelated to one another. Several hundred have been identified to date. Each is secreted by particular cell types in response to a variety stimuli and produces characteristic effects on the growth, mobility, differentiation, or function of target cells. Collectively, they regulate not only immune and inflammatory responses but also wound healing, hematopoiesis, angiogenesis, and many other biologic processes. They are extremely potent compound that act at slight concentrations by binding to specific surface receptors on target cells. Unlike endocrine hormones, they are not produced by specialized glands and secreted into the circulation, but rather are produced locally by a variety of tissues and cells. Only a few cytokines, such as transforming growth factor beta, erythropoietin, stem cell factor (SCF), monocyte colony-stimulating factor (M-CSF), are normally present in detectable amounts in the blood and are able to influence distant target cells. Most other cytokines, unless produced in excess, act only locally over short distances, in either a paracrine manner (ie, on adjacent cells) or an autocrine manner (ie, on producing cell itself).

Keywords: cytokines

Correspondence : Admadi Soeroso, c/o: Bag./Lab. Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi, Jl. Kolonel Sutanto No. 132 Surakarta

PENDAHULUAN

Dalam sistem imun, tubuh manusia telah dilengkapi dengan kemampuan untuk memberi respons non spesifik (misalnya fagositosis) maupun kemampuan untuk memberikan respons imun spesifik yang dilakukan oleh sel-sel dan jaringan limfoid yang terdapat dalam sistem limfo retikuler (misalnya, limpa, tonsil dan *Peyer patches* yang terdapat di sepanjang dinding usus), serta jaringan limfoid lain yang tersebar di seluruh tubuh. Kesemuanya itu merupakan suatu sistem kendali dari seluruh mekanisme respons imun.

Sistem imun harus mampu memberikan respons terhadap sejumlah besar antigen asing yang masuk ke dalam tubuh, walaupun hanya sedikit jumlah limfosit yang mengenali dan memberikan respons terhadap setiap antigen secara spesifik. Limfosit ini tidak saja harus mampu mengetahui lokasi masuknya antigen, tetapi juga harus mengaktifkan mekanisme efektor yang sangat diperlukan untuk menyingkirkan antigen bersangkutan.

Masuknya kuman ke dalam tubuh seseorang akan membangkitkan sel neutrofil sebagai usaha

pertama sistem pertahanan tubuh dalam menghadapi kuman tersebut melalui kegiatan fagositosis. Namun usaha pertahanan tubuh tersebut tidak selalu berhasil, terutama pada keadaan kuman yang sangat patogen. Dalam mekanisme pertahanan tubuh yang alamiah, komponen yang memegang peranan penting adalah komplemen, yang merupakan salah satu kelas dari protein darah.

Kemampuan sistem imun untuk melaksanakan fungsi protektif secara optimal, sangat tergantung pada sifat-sifat berbagai unsur seluler dan jaringan yang merupakan komponen-komponen sistem imun. Unsur-unsur yang berperan dalam reaksi imunologik yang terpenting adalah a). antigen dan imunogen, b). sistem limfo-retikuler, c). imunoglobulin, komplemen, sitokin dan interferon, d). kompleks mayor histo kompatibilitas, e). molekul permukaan sel leukosit.¹

Dalam menghadapi invasi kuman, komplemen akan melaksanakan tugasnya. Namun bilamana pertahanan tubuh alamiah tidak dapat mengatasi infeksi kuman yang patogen, maka tubuh akan mengerahkan pertahanan tubuh yang adaptif. Respons imun akan terbentuk melalui tahapan pemberian sinyal atau isyarat bahwa tubuh telah terinfeksi kuman patogen yang dilanjutkan dengan pemrosesan dan pemaparan antigen/kuman ke permukaan sel APC (*antigen processing / presenting cell*). Tahapan berikutnya yaitu pengenalan antigen pada permukaan APC oleh beberapa sel yang dibuat khusus untuk keperluan tersebut. Aktivasi dari beberapa sel khusus tersebut, akan memproduksi suatu bahan yang berguna untuk menghancurkan kuman patogen secara langsung melalui fagositosis dan komplemen. Bahan produksi yang dikeluarkan akibat aktivasi dari beberapa sel tersebut dinamakan **sitokin**.

DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Definisi

Sitokin adalah golongan protein/glikoprotein/polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya

aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas, serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Kesemuanya terjadi akibat rangsangan dari luar. Sitokin mempunyai berat molekul rendah, sekitar 8-40 KD, di samping kadarnya juga sangat rendah.

Sifat Sitokin

Biasanya diproduksi oleh sel sebagai respons terhadap rangsangan. Sitokin yang dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan di dalam sel. Sitokin yang sama dapat diproduksi oleh berbagai sel. Satu sitokin dapat bekerja terhadap beberapa jenis sel dan dapat menimbulkan efek melalui berbagai mekanisme. Berbagai sitokin dapat memiliki banyak fungsi yang sama, Sitokin dapat/sering mempengaruhi sintesis atau efek sitokin lain, efeknya akan tampak saat berikatan dengan reseptor yang spesifik pada permukaan sel sasaran atau sel target.

Pada dasarnya sitokin berfungsi sebagai autokrin, namun pada kenyataannya juga dapat berfungsi sebagai parakrin ataupun endokrin. Dalam melaksanakan tugasnya, sitokin dapat juga bekerja sebagai inhibitor atau antagonis sitokin lain, bahkan dapat pula menghambat kerja sitokin yang bersangkutan. Diketahui pula bahwa sitokin ikut berperan dalam sistem imunitas alamiah maupun imunitas daptan/spesifik.

Banyak sarjana yang mengelompokkan klasifikasi sitokin sesuai dengan kebutuhan masing-masing, antara lain berdasar pada sumber sel yang memproduksinya, efeknya pada sel, atau berdasar pada jenis ikatan dengan reseptornya. Abbas dkk pada tahun 1994 mengelompokkan sitokin berdasar pada fungsinya yaitu sitokin yang berperan dalam imunitas bawaan (*cytokines that mediated nature immunity*). Yang termasuk dalam kelompok ini adalah: interferon tipe I, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), IL-1 (*interleukin-1*), IL-6 (*interleukin-6*), kemokin. Keduanya yaitu sitokin pengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit, antara lain: IL-2 (*interleukin-2*), IL-4 (*interleukin-4*), TGF- β (*transforming growth factor - β*). Yang ketiga adalah sitokin pengatur mediator imun dalam proses inflamasi, antara lain: interferon- γ , limfotoksin, IL-10 (*interleukin-10*), IL-2 (*interleukin-2*), *migration*

inhibition factors, TNF- α (tumor necrosis factor- α) sitokin merangsang haematopoetik, contoh : C - kit ligand, IL-3 (interleukin-3), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-7 (IL-7), other colony stimulating factors cytokines.

FUNGSI SITOKIN

Sebagaimana telah disampaikan pada awal tulisan ini, bahwa sitokin adalah poli peptida / gliko protein dengan berat molekul rendah, yaitu antara 8-40 KD, yang diproduksi dan disekresi oleh berbagai sel yang berperan dalam respons imun bawaan atau *natural*, dan respons imun yang didapat atau adaptif sebagai respons terhadap masuknya antigen ke dalam tubuh.

Sitokin tidak tersedia sebagai molekul yang siap digunakan, melainkan sintesa sitokin diawali oleh transkripsi gen baru yang sesaat, sebagai hasil aktivasi seluler. Sitokin seringkali bekerja secara *pleiotropic*: yaitu sitokin mempunyai pengaruh/bekerja pada berbagai sel target dan *redundants*: yang berarti beberapa/berbagai sitokin melaksanakan fungsi yang sama terhadap satu jenis sel³. Suatu jenis sitokin sering mempengaruhi kerja dan sintesa sitokin lain. Kemampuan ini menuju pada kaskade dimana sitokin kedua dan ketiga dapat memfasilitasi pengaruh biologik dari sitokin pertama. Sitokin dapat bekerja secara lokal (*autocrine action*) atau pada sel lain di dekatnya (*paracrine action*), dan bahkan dapat bekerja secara sistemik (*endocrine action*). Sitokin mengawali kerjanya dengan mengikatkan diri secara kuat pada reseptor, pada membrane yang spesifik dari sel target. Ekspresi reseptor sitokin diatur oleh sinyal eksternal spesifik, misalnya: stimulasi limfosit T ataupun B oleh antigen, menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor sitokin. Respons seluler terhadap sitokin terdiri atas perubahan dalam ekspresi gen dalam sel target, bermuara pada ekspresi fungsi baru dan proliferasi sel target. Sitokin seringkali mempunyai berbagai efek pada sel target yang sama. Untuk berbagai sel target, sitokin berfungsi sebagai regulator dalam pembelahan sel.

Abbas pada tahun 1994 menyatakan bahwa fungsi sitokin dapat disebutkan dalam beberapa kategori, yaitu:³ sebagai mediator imunitas bawaan, mengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel

limfosit, mengatur *immune mediated inflammation*, merangsang leukosit yang belum matang/*immature* dalam pertumbuhan dan diferensiasi.

Theze pada tahun 1999 menyatakan bahwa fungsi dasar sitokin yang diproduksi akibat adanya respons terhadap rangsangan yang bersifat imunologik, berperan utama dalam kelanjutan hidup sel, proliferasi sel, diferensiasi sel dan kematian sel.⁴

Sitokin dan Kelanjutan hidup sel

Sebagaimana diketahui bahwa kelangsungan hidup sel darah/hematopoetik sangat tergantung pada lingkungan atau sitokin seperti halnya *hematopoietic growth factors* (misalnya IL3, GM-CSF atau G-CSF). Bilamana ada beberapa faktor sitokin pertumbuhan tersebut yang tidak ada, maka sel perintis hematopoetik akan segera mati melalui mekanisme apoptosis. Keadaan ini menunjukkan bahwa sitokin dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel dengan cara menekan atau menghambat proses apoptosis. Kondisi protektif seperti ini dapat ditemukan pada keadaan sebagai berikut, yaitu IL-3 menghambat apoptosis yang disebabkan pengaruh radiasi ion atau bahan perusak DNA. Contoh lain, IL-2 memproteksi sel limfosit T agar tidak menimbulkan apoptosis karena pengaruh glukokortikoid, dan IL-6 mencegah timbulnya apoptosis karena pengaruh p53 pada sel *myeloid leukemia*.

Kondisi protektif tersebut tergambar juga pada peran sitokin IL-1 β , TNF α , IFN γ , GM-CSF dan G-CSF yang dapat memperpanjang umur PMN (polimorfonuklear) yang sudah matang dalam sirkulasi. Oleh karena itu penghambatan proses apoptosis merupakan fungsi utama yang sangat penting bagi sebagian sitokin, walaupun sampai saat ini mekanisme peran sitokin dalam proses apoptosis belum semuanya jelas. Beberapa data menyatakan adanya sitokin dalam proses apoptosis yaitu sebagai "*anti apoptotic onco protein*" ditemukan dalam Bcl₂.

Sitokin dan Sel Proliferasi

Pengaruh beberapa sitokin atau reseptor sitokin dalam regulasi proliferasi sel banyak diketahui, namun sampai saat ini mekanisme yang meningkatkan peran sitokin dalam siklus sel belum diketahui secara jelas. Beberapa penelitian sedang

Suatu studi menunjukkan bahwa rangsangan sitokin agar terus terjadi proliferasi sel yang dilakukan dengan cara sintesa DNA saja tidak cukup untuk menjadikan sel selalu berproliferasi. Oleh karena itu diperlukan adanya tambahan aktivasi jalur anti apoptosis. Kondisi ini dapat dilakukan dengan cara meningkatkan ekspresi Bcl₂ atau beberapa golongan protein lain.

Hockenbergs⁵ pada tahun 1990 telah menemukan, bahwa proto-onkogen Bcl₂ dapat menghambat kematian sel yang terprogram/apoptosis. Bcl₂ akan berikatan dengan protein yang disebut Bax. Rasio Bcl₂/Bax merupakan faktor yang sangat menentukan terjadi atau tidaknya kematian sel/apoptosis. Bilamana Bcl₂ berlebihan, maka semua protein Bax yang tersedia akan diikat oleh Bcl₂, sehingga proses apoptosis tidak akan terjadi. Tetapi bilamana kadar protein Bax berlebihan, maka semua Bcl₂ akan terikat dengan Bax dan sel akan mengalami kematian/apoptosis.

Wyllie⁶ pada tahun 1995 menyatakan bahwa rasio Bax/Bcl₂ yang meningkat akibat ekspresi p53, akan menimbulkan apoptosis sebagai akibat dari rangsangan terhadap ekspresi Bax dan hambatan ekspresi Bcl₂. Pernyataan ini didukung oleh Bossy-Wetzel⁷ pada tahun 1999, yang menyatakan bahwa golongan anti apoptosis berfungsi menghambat keluarnya *cytochrome-C* dari mitokondria atau menghambat keluarnya Apaf-1 (*apoptosis activating factor-1*), sebaliknya Bax akan merangsang keluarnya *cytochrome-C*.

Sitokin dan Sel Diferensiasi Diferensiasi th₁ dan th₂

Sel naïf T atau sel T perintis (sel Th₀) hanya memproduksi IL-2 setelah dirangsang, kemudian akan terdiferensiasi menjadi Th₁ dan Th₂. Karena sel Th₁ memproduksi IL-2 dan IFN, maka sel tersebut lebih berperan dalam imunitas seluler. Sebaliknya, sel Th₂ yang memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13, lebih berperan dalam merespons rangsangan yang membantu sel B dalam pembentukan antibodi. Aktivasi yang spesifik dari faktor transkripsi oleh IL-12 dan IL-4 akan sangat menentukan efek pada Th₁ dan Th₂.

Diferensiasi sel B

Aktivasi, proliferasi dan diferensiasi sel B dalam rangka pembentukan immunoglobulin, sangat tergantung pada beberapa sitokin. Sitokin IL-2 dapat meningkatkan immunoglobulin/respons imun pada sel T yang bergantung maupun sel T yang mandiri. Dalam studi in-vitro dengan menggunakan sel B poliklonal yang diaktivasi sel T diduga bahwa IL-2 sangat penting untuk merangsang pembentukan immunoglobulin. Meskipun demikian aktivasi sel B dengan menggunakan CD40 serta adanya IL-4 dan IL-10 dapat memproduksi immunoglobulin tanpa disertai adanya IL-2. Dengan demikian keadaan ini diduga akibat adanya jalur *redundant* terhadap pematangan sel B. Selain itu penelitian lain menduga, bahwa sitokin IL-2 lebih berperan dalam meningkatkan proliferasi sel B, tetapi IL-10 lebih berperan sebagai faktor diferensiasi.

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap diferensiasi sel Th adalah tempat pemaparan antigen, molekul yang bertindak sebagai ko-stimulator, sifat dari imunogen, berat molekul dan kemampuan berikatan dari peptida dimana bila tinggi menuju ke arah Th₁, dan jika berat molekul dan kemampuan berikatan rendah menuju ke arah Th₂, dosis antigen, APC dan sitokin yang diproduksinya, aktivitas molekul ko-stimulator dan hormon yang ada pada daerah atau lingkungan setempat, latar belakang tubuh yang terkena infeksi serta profil dan keseimbangan sitokin yang mungkin terjadi akibat masuknya antigen.⁸

IL-12 sangat potensial sebagai stimulus permulaan bagi produksi IFN oleh sel T dan sel NK. Oleh karena itu akan berperan sebagai regulator diferensiasi sel Th₁. Sedangkan IFN-gama yang merupakan sitokin yang diproduksi disaat infeksi virus mulai terjadi, tidak saja potensial dalam merangsang IL-12, tetapi juga merubah sel dari Th₂ menjadi Th₁. Sedang sebaliknya produksi IL-4 yang permulaan akan berperan dalam sel Th₂.

Sitokin dan Kematian Sel

Beberapa sitokin khusus seperti halnya Fas-L, TNF α , TRAIL atau Ligand yang tidak teridentifikasi dari TRAMP (atau DR₃), merangsang terjadinya apoptosis dalam beberapa sel. Reseptornya termasuk FAS atau APO-1(CD₉₅), reseptor TNF tipe-1

(TNFR₁ atau p 55), DR₃, DR₄, dan DR₅. Semua reseptor tersebut membantu *intra cytoplasmic death domain* yang memungkinkan terjadinya interaksi dengan *death domain* yang lain, seperti TRADD dan FADD/MORT-1 yang akan bersamaan dengan TNFR-1 dan FAS secara berurutan.

TRADD adalah suatu molekul adaptor sebagai penghubung terjadinya interaksi antara TNFR-1 dan FADD (*fas associating death domain*), kemudian FADD berinteraksi melalui DED (*death effector domain*) yang homolog dengan efektor protease FLICE atau caspase-8 yang merupakan elemen utama dari kaskade protease untuk terjadinya apoptosis.

Inti kelengkapan apoptosis terletak dalam ruang sitoplasma sel. Semua aktivasi tergantung pada mekanisme yang rumit terutama rangsangan translokasi protein. Dasar terjadinya apoptosis adalah keluarga *cystein protease* yang dinamakan *caspases*, dimana kesemuanya bertanggung jawab pada pemecahan protein. Disini mitokondria sangat berperan dalam aktivasi caspase dengan mengeluarkan *cytochrome-c*, akibat adanya rangsang ke arah sitosol yang merupakan ko-faktor dari adaptor molekul APAF-1 (*apoptotic protease activating factor-1*). Selanjutnya keadaan ini dapat menimbulkan aktivasi dari kaskade *caspase*, dengan akibat terjadinya kematian sel.⁷

Pada golongan mamalia telah ditemukan sebanyak 14 *caspase* yang dapat dibagi dalam 2 kelompok fungsi, yaitu: kelompok *caspase* sebagai inisiator, mis. APAF-1, *caspase-8*, *caspase-9*, *10*, kelompok *caspase* sebagai eksekutor / efektor, mis *caspase-3,6* dan *7*.

p53 adalah suatu protein yang berfungsi menghambat pertumbuhan sel tumor. Hilangnya pelindung terhadap suatu gen, merupakan hal yang dianggap sangat penting dalam timbulnya proses karsinogenesis. Protein p53 merupakan salah satu protein yang dapat menghentikan untuk sementara proses pembelahan sel. Oleh karena itu diharapkan sel masih dapat memperbaikinya dengan cara merubah DNA yaitu ke-arah kelangsungan hidup terus atau diarahkan ke-kematian sel secara apoptosis.

Pemilihan peran p53 dalam menentukan kearah perbaikan atau kematian sel, mungkin dapat

dilaksanakan dengan menentukan nilai ambang kerusakan sel, yang merupakan nilai ambang untuk menentukan arah yang lebih efisien, antara kematian atau perbaikan. Nilai ambang kerusakan, memang berbeda pada setiap sel atau tergantung dimana stadium siklus sel tersebut terjadi kerusakan. p53 sangat penting pada kerusakan DNA yang terjadi pada saat siklus G1 berhenti yang dimediasi oleh p21. p53 juga cukup berperan dalam penghentian siklus G2, namun tidak merupakan komponen penting.

Jika ditemukan p53 yang berkurang, maka sel tumor tidak akan mengalami apoptosis, sehingga keluar dari kendali, dan berkembang terus. Mutasi terbesar pada p53 yang terjadi pada tumor manusia terjadi pada *DNA binding domain*. Sehingga diduga bahwa p53 dapat sebagai mediator yang kuat dalam menekan efek pertumbuhan melalui mekanisme transkripsi.

BEBERAPA MACAM SITOKIN

Tumor Necrosis Factor (TNF)

TNF merupakan mediator utama pada respons terhadap bakteri gram negatif dan berperan dalam respons imun bawaan terhadap berbagai mikro-organisme penyebab infeksi yang lain, serta bertanggung jawab atas banyaknya komplikasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi berat. Semula TNF diidentifikasi sebagai mediator untuk nekrosis tumor yang terdapat dalam serum hewan percobaan yang diberi lipo-polisakarida.

Ada dua bentuk TNF, yaitu TNF- α dan TNF- β . TNF- α diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk makrofag, sel T, sel B dan sel NK. Pembentukannya terjadi akibat respons terhadap rangsangan bakteri, virus dan sitokin lain, misalnya GM-CSF, IL-1, IL-2, dan IFN- γ , kompleks imun, dan komponen komplemen. Sebaliknya, TNF- β disekresi oleh sel T, sel B yang teraktivasi. TNF- β berada pada permukaan sel bila terikat pada protein transmembran LT- β .

TNF- α dahulu dikenal dengan berbagai nama, yaitu *cachectin*, *necrosin*, *macrofag sitotoksin* atau faktor sitotoksik. Bersama-sama dengan IFN- γ , TNF- α bersifat sitotoksik bagi berbagai sel tumor. TNF- α juga terbukti merupakan modulator respons imun

yang kuat dalam menginduksi molekul adhesi, sitokin lain dan aktivasi neutrofil. TNF yang diproduksi dalam jangka panjang/kronik, dengan konsentrasi rendah, dapat menimbulkan *tissue remodeling*.

Selain itu TNF dapat berfungsi sebagai faktor angiogenesis dengan membentuk pembuluh darah baru, serta dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan fibroblast (*fibroblast growth factor, FGF*), yang mengakibatkan pembentukan jaringan ikat. Jika produksi TNF tetap berlanjut, jaringan-jaringan tersebut dapat merupakan jaringan limfoid baru tempat berkumpulnya sel limfosit B dan limfosit T. Beberapa efek yang dapat terjadi pada TNF ligand dan reseptornya adalah⁹:

Efek aktivasi serta membantu proses mitogenik sel terutama dalam sistem hematopoetik yaitu menginduksi terjadinya kematian sel, menginduksi respons imun bawaan terutama dalam proses inflamasi, berperan dalam respons imun dan proses organogenesis.

TNF α mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi sebagai berikut:^{8,10} meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivasi makrofag dan respons imun dalam jaringan, yaitu merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivasi sel neutrofil dan makrofag.

Oppenheim pada tahun 2001, menyatakan bahwa sintesa TNF- α berasal dari propeptida dan kemudian diproses intraseluler, dan karena pengaruh TNF- α *converting enzyme (TACE)* menjadi matang dan kemudian disekresikan.¹⁰

Seperti halnya sitokin lain, dalam waktu yang sama terbentuk 2-3 ikatan TNF- yang aktif dengan reseptornya, sebagai akibat adanya *cross link* dari reseptornya, yang kemudian mengirim isyarat/sinyal ke dalam sel.

Terdapat dua reseptor TNF α yang telah teridentifikasi, yaitu TNFR₁ dan TNFR₂.

Pada TNFR₁, setiap reseptornya mempunyai *cytoplasmic domain* yang besar dan luas, serta dapat mengirim isyarat melalui jalur NF κ B yang sangat berperan dalam bidang imunologi. Karena

adalah TNFR₁ merupakan mediator utama dari aktivitas TNF, sedangkan TNFR₂ hanya sebagai pelengkap.

Selain itu pada TNFR₁ bagian sitoplasmiknya mempunyai rangkaian yang terdiri dari 80 asam amino yang disebut dengan *death domain*, yang juga terdapat dalam FAS protein (merupakan reseptor dari FASL). *Death domain* dan TNFR₁ serta FAS akan berikatan dengan ligand masing-masing. Kejadian apoptosis yang akan terjadi akibat ikatan antara TNF dan TNFR₁ serta FAS dengan FASL juga dapat terjadi akibat aktivasi *caspase-8* dengan semua kaskade *caspase* nya.

TNF- α akan mengalami endositosis setelah berikatan dengan ligand. TNFR₂ akan berikatan dengan TNF- α dengan kemampuan 10 kali lipat dibanding dengan reseptor TNFR₁.

Reseptor TNFR₁ dan TNFR₂ ekspresinya dapat ditingkatkan melalui rangsangan terhadap IL-2, sedangkan IFN γ akan merangsang TNFR₂ secara selektif. Adanya aktivasi terhadap sel akan menyebabkan sel segera melepaskan reseptor TNF- α nya untuk berikatan dengan TNF- α selama merespons inflamasi.

Interleukin 10

Interleukin 10 atau *cytokines synthesis inhibitory factor*, merupakan protein yang larut dan terdiri dari 160 asam amino dengan berat molekul sekitar 18 kD. IL-10 terdiri dari dua ikatan disulfide intra molekul dan bersifat labil. Struktur IL-10 lebih didominasi oleh α helix, serta diduga berasal dari bagian IL-2, IL-4, IFN- dan IFN-. Sekresi sitokin ini berasal dari sel T, sel B, monosit, makrofag, sel mast, sel eosinofil, keratinosit, hepatosit, sel epitel, sel astrosit dll.^{3,11,12} IL-10 tidaklah merupakan sitokin yang khusus/senyawa berasal dari Th₂ dan gambaran ekspresinya lebih menyerupai IL-6 daripada IL-4 atau IL-5. Hampir pada sebagian besar proses inflamasi, golongan sel monosit merupakan sumber terbesar dari IL-10.

IL-10 dapat diinduksi seperti oleh kuman-kuman patogen yang akan mengaktivasi monosit ataupun makrofag, seperti halnya komponen dinding bakteri, parasit intra seluler, jamur, imunodefisiensi pada manusia dan EBV, kondisi stress seluler (hipoksia).

Dikatakan pula oleh Petrolani¹¹ pada tahun 1999,

bahwa sebenarnya TNF α , IL-6, IL-12, IFN, glukokortikoid, adrenalin, prostaglandin E dapat meningkatkan regulasi sintesa IL-10 dari sel makrofag dan sel T.

Contohnya pada hipoksia, yang merupakan suatu stress seluler bersama dengan sintesa IL-10, karena pada saat ini akan terjadi penambahan produksi adenosine-purine nukleotida dan oksigen reaktif, yaitu H₂O₂, dimana akan terjadi peningkatan ekspresi IL-10. Selain itu hal-hal lain yang dapat merangsang ekspresi IL-10 adalah cahaya ultra violet, dimana akan terjadi akumulasi IL-10 di dalam keratinosit dan sel makrofag. Di samping itu ada beberapa obat yang meningkatkan produksi IL-10, seperti glukokortikoid, siklosporin, anti psikosis serta anti depresan.

Di lain pihak, obat anti tumor/tellurium akan menghambat regulasi IL-10. IL-10 juga berpengaruh secara langsung terhadap de-aktivasi sel T, dengan cara mencegah keluarnya IL-2, IL-5 dan IL-6 dari sel limfosit T. Selain itu adanya aktivasi yang kronis dari klon sel T, maka IL-10 akan meningkatkan klon dari antigen yang spesifik dengan kapasitas proliferasi yang rendah serta akan memproduksi IL-10 dan TGF γ yang tinggi.

IL-10 juga menunjukkan aktivitas imuno stimulator, dimulai sejak IL-10 meningkatkan proliferasi dan aktivitas sitosolik sel limfosit T, serta merangsang kemoatraktan. Secara bersamaan dikatakan, bahwa IL-10 dapat merangsang aktivasi sel NK, dan meningkatkan rangsangan IL-2 terhadap proliferasi sel NK, serta sitotoksitas dan pengeluaran sitokin lain. Akhirnya IL-10 merupakan sitokin yang potensial terhadap proliferasi dan faktor diferensiasi terhadap sel limfosit B dalam mempromosikan sintesa dari IgM, IgG dan IgA. Semua peran tersebut merupakan tugas IL-10 dalam meningkatkan regulasi reseptor ekspresi dalam monosit, di samping mempertinggi *antibody-mediated cellular cytotoxicity*.¹¹

IL-10 juga diduga berfungsi sebagai pengontrol proses inflamasi, proses alergi. Dugaan ini berdasarkan observasi yang menunjukkan bahwa IL-10 dapat menurunkan regulasi produksi IL-5 oleh sel T. Sementara itu, IL-5 merupakan sitokin yang berperan dalam diferensiasi dan aktivasi fungsi eosinofil, yaitu dengan mengontrol akumulasi

eosinofil dalam jaringan yang meradang. Saat ini dinyatakan bahwa eosinofil mengekspresi fungsional CD₄₀ pada permukaannya dan mengikatnya dengan antibodi yang spesifik (*natural ligand*), untuk memperpanjang kehidupannya.

Dalam konsentrasi yang rendah aktivitas IL-10 hampir sama dengan glukokortikoid, dengan menurunkan ekspresi CD₄₀ dan mempercepat kematian sel eosinofil, keadaan ini menambahkan peran IL-10 pada resolusi dari inflamasi eosinofilik.

Seperti halnya eosinofil, maka sel mast juga sangat berperan sebagai sel efektor pada respons alergi. Keadaan ini terjadi akibat kemampuannya meningkatkan beberapa sitokin dalam pengerahan sel eosinofil dan aktivasi jaringan target, terutama IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF dan TNF- α , secara langsung maupun tidak langsung.

Walaupun sampai sekarang efek IL-10 terhadap terjadinya apoptosis masih kontroversial, namun menurut Petrolani¹¹, IL-10 dapat memperbesar harapan hidup sel dengan cara meningkatkan protein anti apoptosis Bcl₂.

Transforming Growth Factor (TGF-)

Pada awalnya, TGF β ditemukan sama halnya dengan faktor pertumbuhan lain, seperti fibroblast yang berperan dalam aktivitas penyembuhan luka. Akan tetapi TGF β selain berperan pada penyembuhan luka, dapat juga berperan sebagai anti poliferasi. Keadaan ini dapat dilihat saat TGF- β berperan dalam penurunan regulasi imunitas, yang dikatakan sebagai negative feed-back regulator.¹⁰

TGF β diproduksi dan berperan pada sel makrofag, sel limfosit T dan B serta endotel. Pada manusia, TGF- β disekresi dalam tiga bentuk isoform, yaitu TGF β_1 , TGF β_2 , dan TGF- β_3 , dimana kesemuanya diproduksi karena peran gen yang berbeda. Akan tetapi ketiga isomer tersebut akan berikatan dengan salah satu dari lima tipe sel reseptor yang mempunyai aktivitas tinggi. Reseptor tipe I dan tipe II akan mentransduksikan sinyal/isyarat, namun sampai saat ini fungsi reseptor tipe III, tipe IV dan tipe V belum jelas.¹⁰

TGF β merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang terdiri dari \pm 30 macam protein yang sangat labil dalam melaksanakan fungsinya.

Suatu saat TGF- β dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan, namun di lain waktu dapat berfungsi sebagai penghambat ataupun perangsang, serta di saat yang berbeda lagi dapat sebagai protein morfogenetik pada tulang.

TGF- β diekspresikan sebagai protein perintis/pemula oleh \pm 390 asam amino, yang kemudian diproses oleh enzim protease, sehingga akhirnya menjadi protein yang matang/mature. Di samping TGF- β berfungsi sebagai anti proliferasi pada beberapa sel TGF- juga dapat berfungsi menghambat produksi limfokin dan monokin, serta menghambat pula ekspresi seluler dari MHC kelas II dan reseptor IL-1. Sedangkan pada kadar yang rendah, TGF- β akan menghambat efek proliferasi dari IL-2 pada sel limfosit T dan sel limfosit B.

Seperti halnya IL-1 terhadap timosit, TGF- β juga akan menghambat antibodi yang tergantung dari sel T (*T-cell dependent antibody*) yang disekresi sel limfosit B, menghambat reaksi komplemen dari leukosit, membangkitkan CTL serta menghambat aktivitas sel NK oleh pengaruh IL-2.

Dewasa ini dikenal sub-set baru dari sel T-helper yang diberi nama sebagai sel Th₃, yang merupakan sel yang sangat penting dan merupakan tempat utama dalam memproduksi TGF β .¹⁰ Di samping itu sel Th₃ ini sangat penting dalam menjaga toleransi antigen yang masuk lewat oral/mulut. Sel Th₃ memegang peran dan mempunyai fungsi yang sangat unik, karena peran regulator yang dapat menyerupai sel Th₁ maupun Th₂.^{14,15} Lebih lanjut dinyatakan bahwa TGF β merupakan sitokin yang imuno-supresif kuat. TGF- β cukup berperan dalam aktivitas pro-inflamasi sebagai *kemo-atraktan* untuk sel neutrofil dan monosit, serta dapat meningkatkan ekspresi protein adhesi pada monosit. Kedua efek tersebut akan tampak jika dilakukan penyuntikan secara langsung TGF- β ke dalam sendi yang sedang meradang akibat adanya *exacerbasi*. Sebaliknya, bilamana dilakukan penyuntikan secara sistemik, TGF- β akan menimbulkan efek anti inflamasi.¹⁰

TGF- β dalam proses peradangan dapat berfungsi ganda yaitu sebagai sitokin *pro-inflamatory* maupun *anti-inflamatory*. Efek pro-inflamasi dapat ditemukan pada peningkatan proses

kemotaksis dari monosit dan memperbanyak reseptor Fc, sedangkan efek anti-inflamasinya mencakup deaktivasi dalam produksi makrofag dari oksigen reaktif dan *nitrogen intermediates* serta menghambat proliferasi sel-T, menghambat fungsi sel NK dan limfosit T sitotoksik disamping menghambat regulasi IFN- γ , TNF- γ , dan pengeluaran IL-1.¹⁶

Dikatakan pula bahwa sel penghasil TGF- β yang terutama adalah sel limfosit T, sel limfosit B, platelet, plasenta, tulang dan ginjal. Sedang efek TGF- β terhadap sel target dapat berupa:^{10,12,13} menghambat proliferasi sel dan produksi limfokin serta sel NK, menghambat proliferasi sel B dan produksi antibody, menghambat replikasi sel kematopoetik, menghambat aktivasi sel NK, menghambat proliferasi sel epitel, sel fetal hepatosit dan sel endotel, merangsang proliferasi osteoblast dan kondrosit, merangsang dan memobilisasi fibroblast dalam penyembuhan luka, fibronectin, matrik ekstra-seluler dan jaringan kolagen serta kolagenase, merangsang pembentukan dan sekresi *protease inhibitor*, produksi TGF- β kemungkinan mempunyai korelasi dengan aktivitas mitosis dari sel normal ataupun sel tumor. sedang produksi utamanya di sel megakariosit, berperan pada proses embriogenesis dan *tissue repair*, berperan dalam induksi terjadinya apoptosis, berperan menarik makrofag.

Kadar TGF β dalam plasma berkisar \pm 5 ng / ml. Sedangkan kadar TGF- β , paling banyak ditemukan pada platelet, tulang dan limpa. Kadar TGF- β_2 paling banyak ditemukan dalam cairan tubuh seperti halnya cairan akuos, cairan vitreus dan cairan amnion. Jumlah yang signifikan dapat ditemukan dalam matrik ekstra-seluler.

Regulasi TGF- β_2 dan TGF- β_3 dipengaruhi oleh "*hormone responsive element*". Sebaliknya, TGF₁ diinduksi secara kuat oleh beberapa sinyal yang berhubungan dengan proses karsinogenesis¹⁷, seperti halnya fibro-proliferasi, penyakit karena parasit dan penyakit auto-imunitas serta inflamasi yang menahun. Selain itu TGF- β_1 merupakan satu-satunya isoform dari TGF- β yang kemungkinan dapat disekresi oleh sel hematopoetik maupun sel imun.

Kemampuan TGF- β dalam rangka meregulasi pertumbuhan tergantung pada sel serta ada atau

tidaknya faktor pertumbuhan yang lain. Selain itu juga dapat meregulasi deposisi dari matrik ekstraseluler dan perlekatan sel. TGF β merangsang fibronektin, kondroitin/dermatin sulfat dari proteoglikan, kolagen dan glukosaminoglikan.

TGF- β juga menghambat proliferasi sel sumsum tulang serta menghambat interferon-gama yang dirangsang/diaktivasi oleh sel NK. Selain itu bekerja pula sebagai bahan yang menurunkan aktivasi IL-2.

TGF- β menurunkan peran sitokin yang merangsang proliferasi dan aktivasi sel limfosit T. TGF- β juga menghambat diferensiasi sel T perintis ke arah limfosit T sitotoksik. Sebaliknya, kemungkinan TGF- β mengaktivasi makrofag dengan mencegah perkembangan aktivitas sitotoksik dan pembentukan anion superoksida yang diperlukan dalam efek anti mikrobial.

TGF- β akan mengurangi ekspresi molekul MHC kelas II, di samping juga menurunkan ekspresi reseptor dalam reaksi alergi.¹² Selain itu TGF- β juga memegang peran yang cukup potensial sebagai imunosupresan dalam transplantasi jaringan dan transplantasi organ tubuh. TGF- β juga dapat berperan sebagai anti-inflamasi, karena mempunyai kemampuan menghambat pertumbuhan baik sel T maupun sel B. TGF- β yang juga disebut aktivin merupakan sitokin yang unik, karena terdiri dari adanya sepasang *cystein* yang tidak terdapat dalam anggota sitokin yang lain.

Peran TGF- β dalam proses apoptosis sangat berhubungan erat dengan adanya enzim endonuklease yang sangat tergantung pada ion Ca⁺⁺ dan Mg⁺⁺ pada inti sel yang kemudian diikuti oleh fragmentasi DNA.¹³

KESIMPULAN

Sampai saat ini, telah banyak dilakukan pembahasan dan penelitian tentang sitokin beserta jenisnya, perannya dalam proses biologik tubuh, terutama dalam proses patogenesis penyakit, serta penggunaan sitokin dan sitokin antagonis dalam pengobatan. Sejalan dengan hal tersebut telah tersedia pula asai pemeriksaan sitokin dalam bentuk kit yang spesifik dan praktis, yang sangat diperlukan untuk interpretasi dalam observasi klinis dan adanya

korelasi sitokin sistemik dengan kelainan lokal/jaringan.

Dengan memahami dan menguasai pengetahuan tentang sitokin dan asai sitokin, diharapkan interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium pada masa kini dan masa mendatang menjadi lebih cepat, lebih mudah dan praktis, serta lebih akurat.

Sementara itu berbagai upaya tetap dilakukan oleh para pakar/peneliti di bidangnya untuk mendapatkan hasil yang selalu lebih baik melalui penelitian dan pengembangan teknik imunoasai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kresno SB (2001), **Imunologi : Diagnosis dan Prosedur Laboratorium**, edisi IV, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
2. Handoyo I (2003), **Pengantar imunoasai dasar**, cetakan pertama, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (1994), **Cytokines in Cellular and Molecular Immunology**, International edition, WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, p.240-260.
4. Theze J (1999), **The Cytokine Network and Immune Functions**, Oxford University Press, New York.
5. Hockenberger et al. (1990), **Nature** **348** : 334-336
6. Wyllie et al. (1999), Apoptosis and Carcinogenesis, **Br J Cancer**, July : 80 Suppl 1, p.34-7.
7. Bossy-Wetzel E, Green D (1999), **Mutation Research** **434** : 243-251.
8. Roitt I, Brostoff J, Male D (2001), Cytokines and cytokine receptors in **Immunology** sixth edition Billiere Tindall, Churchill. Livingstone. Mosby WB Saunders, p.119-129.
9. Wallach D, Bigda J, Engelman H (1999), Tumor Necrosis Factor (TNF) Family and Related Molecules in **The Cytokine network And Immune Functions** by Theze. J. Oxford University Press, New York. P. 51-84.

10. Oppenheim JJ, Ruscetti FW (2001), Cytokines in **Medical Immunology**, tenth edition by Parslow GT; Stites PD, Terr IA, Imboden BJ, Lange Medical Book / Mc Graw-Hill, Medical Publishing Division, p.148-164.
11. Petrolani M, Stordeur P, Goldman M (1999) Interleukin-10 in **The Cytokine network And Immune Functions** by Theze. J. Oxford University Press, New York, p. 45-50
12. Cruse MJ, Lewis RE (1999), Cytokines in **Atlas of Immunology**, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington DC, p.185-206.
13. Pimentel E (1994), Transforming Growth Factors in **Handbook of Growth Factors, vol. II : Peptide Growth Factor**, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo.

14. Weiner HL (2001), Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta secreting Th3 regulatory cells. **Immunology Rev** **182**:207-14.
15. Cottrez F, Groux H (2004), Specialization in Tolerance: innate CD(4+) CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells in **Transplantation**, January 15;77 (1 Suppl): S12-5.
16. Condos R, Rom WN (2004), Cytokine Response in Tuberculosis in **Tuberculosis** second edition by Rom WN, Garay SM. Lippincott William & Wilkin Co. p.285-299.
17. Lechleider RJ, Robert AB (1999) Transforming Growth Factor in **The Cytokine Network and Immune Functions** by Theze J. Oxford University Press New- York p.104-110.