



**MODUL IMUNOLOGI
(IBL 341)**

**MODUL SESI 4
SITOKIN**

DISUSUN OLEH

Dr. HENNY SARASWATI, S.Si, M.Biomed

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

SITOKIN

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

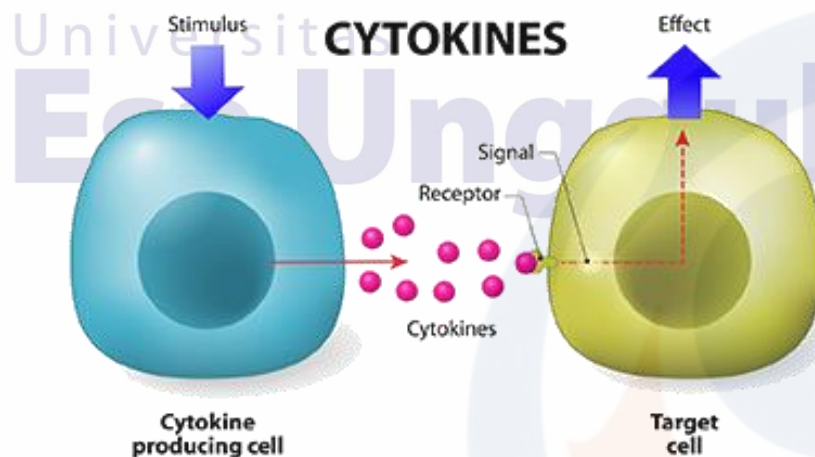
1. Menjelaskan apa itu sitokin.
2. Menyebutkan macam-macam sitokin.
3. Menjelaskan peran sitokin dalam peradangan.
4. Menjelaskan peran sitokin dalam respon imun spesifik.

B. Uraian dan Contoh

1. Mengenal Sitokin.

Pada sistem imun kita telah kita pelajari beberapa komponen yang membentuknya. Ada respon imun non spesifik dan spesifik dengan masing-masing sel penyusunnya. Selain sel, terdapat juga komponen respon imun lain yang berupa protein. Salah satunya adalah **sitokin**.

Sitokin adalah protein yang dihasilkan sel dan berfungsi pada sel tersebut atau sel-sel lain di sekitarnya.



Gambar 1. Sitokin merupakan protein yang dihasilkan oleh sel (warna biru) dan bisa berdampak ke sel-sel di sekitarnya

Pada respon imun, sitokin ini memiliki banyak peran, antara lain :

- a. Mengaktivasi sel-sel imun untuk mengeliminasi atau menghilangkan mikroba (bakteri, virus dan fungi).
- b. Mengatur hematopoiesis.
- c. Membantu terjadinya peradangan/inflamasi.

Jika kita amati, maka fungsi sitokin ini seperti pengatur komponen-komponen respon imun, kapan teraktivasi, kapan diproduksi dalam jumlah banyak dan lain-lain.

Sitokin adalah nama yang umum, berasal dari dua kata dari bahasa Yunani, yaitu “cyto” yang berarti sel dan “kinos” yang berarti pergerakan. Dalam hal ini sitokin memang berperan dalam pergerakan sel-sel imun menuju ke tempat infeksi. Terdapat bermacam-macam sitokin dalam tubuh kita dengan fungsi yang bermacam-macam juga. Penamaan sitokin-sitokin ini kemudian dilakukan berdasarkan **sel penghasilnya, sel targetnya maupun cara kerjanya**. Contohnya adalah sebagai berikut :

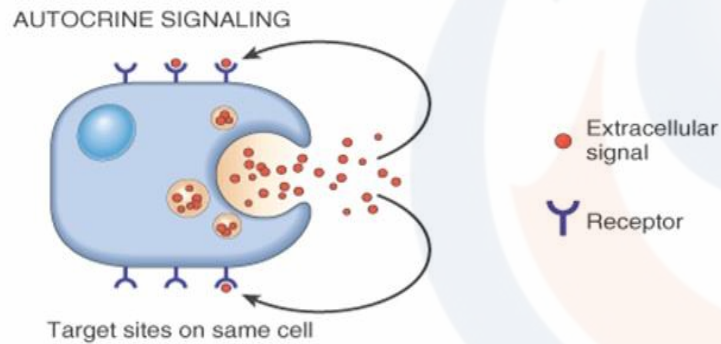
- ✓ **Monokin** >> adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel makrofag.
- ✓ **Limfokin** >> adalah sitokin yang dihasilkan oleh limfosit.
- ✓ **Interleukin** >> adalah sitokin yang dihasilkan dan berperan pada sel-sel leukosit.
- ✓ **Kemokin** >> adalah sitokin yang berfungsi untuk menstimulasi pergerakan sel-sel respon imun ke tempat infeksi.

2. Cara Kerja Sitokin.

Sitokin dihasilkan oleh sel dan dapat berdampak ke sel-sel di sekitarnya. Namun bagaimanakan cara kerja sitokin? Terdapat 3 cara kerja sitokin, yaitu “

a. Autokrin.

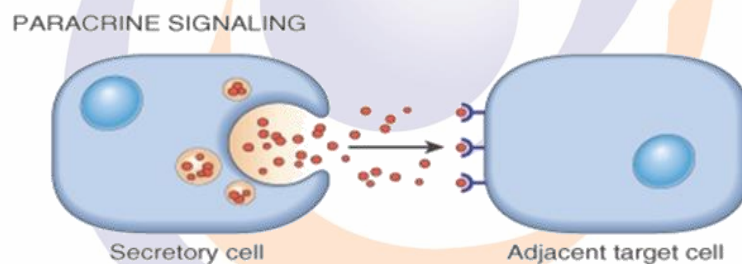
Pada autokrin, sitokin akan dihasilkan oleh suatu sel dan kemudian akan berdampak pada sel itu sendiri (Gambar 2).



Gambar 2. Mekanisme kerja autokrin pada sitokin yaitu sitokin tersebut dihasilkan oleh suatu sel dan akan berdampak pada sel itu sendiri.

b. Parakrin.

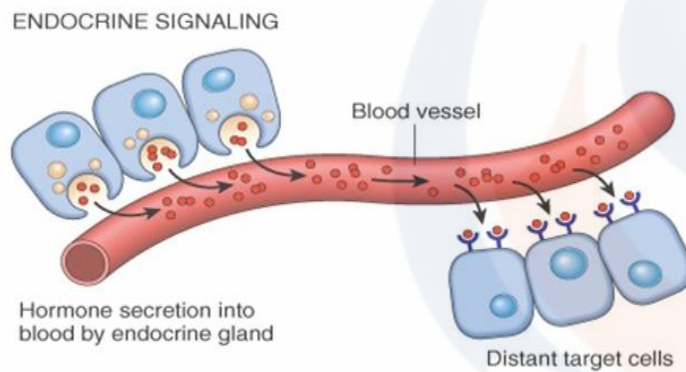
Pada cara kerja ini, sitokin akan dihasilkan oleh suatu sel namun berdampak pada sel-sel di sekitarnya.



Gambar 3. Parakrin adalah cara kerja sitokin ketika sitokin dihasilkan oleh suatu sel kemudian berfungsi pada sel-sel lain di sekitarnya.

c. Endokrin.

Cara sitokin dimana sitokin diproduksi oleh sel penghasil kemudian masuk ke dalam darah, mengikuti aliran darah dan kemudian mencapai sel target. Letak sel target ini cukup jauh dari sel penghasil sitokin. Contoh sitokin dengan cara kerja ini adalah hormon. Beberapa referensi membedakan hormon dengan sitokin-sitokin yang berfungsi dalam respon imunitas. Hormon memiliki fungsi lain yang berbeda dengan respon imun, seperti hormon yang berperan dalam proses pertumbuhan (growth hormones). Hormon ini memiliki fungsi penting dalam proses memperbanyak sel dan regenerasi sel.



Gambar 4. Cara kerja parakrin adalah cara kerja sitokin yang diproduksi oleh sel kemudian masuk ke dalam aliran darah mencapai sel-sel target yang letaknya jauh dari sel penghasil.

3. Kemampuan Kerja Sitokin.

Sitokin memiliki kemampuan kerja yang bermacam-macam. Hal ini antara lain :

a. Pleiotropisme.

Yaitu kemampuan satu sitokin untuk bekerja pada beberapa sel target. Contohnya adalah sitokin yang bernama Interleukin 4 (IL-4) yang dihasilkan oleh Sel T helper. Sitokin ini memiliki beberapa sel target seperti makrofag, limfosit B dan sel T helper sendiri. Fungsinya antara lain menghambat perbanyakan makrofag, diferensiasi sel limfosit T helper menjadi T helper 2 (TH2) serta dalam produksi IgE.

b. Redundansi.

Adalah kemampuan beberapa sitokin untuk menstimulasi respon yang sama. Contohnya adalah IL-2, IL-4 dan IL-5 yang sama-sama memiliki target sel limfosit B. Mereka memiliki fungsi yang sama yaitu berperan dalam perbanyakan sel limfosit B.

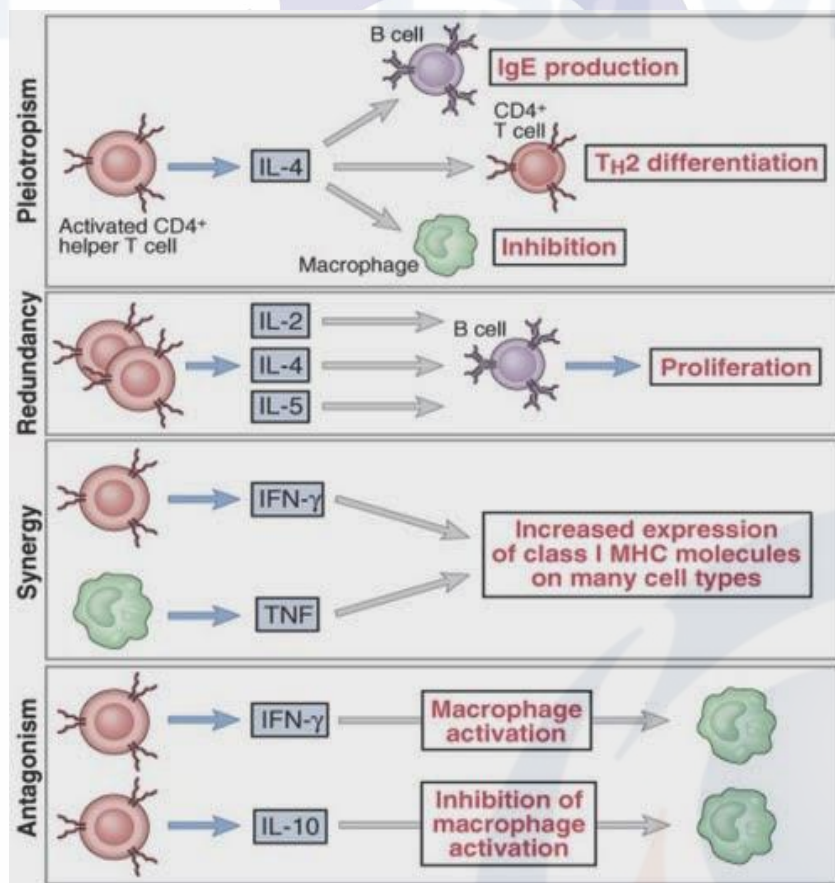
c. Sinergi.

Adalah kemampuan beberapa sitokin untuk bekerjasama menstimulasi respon. Contohnya pada Interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$) yang dihasilkan oleh sel limfosit T yang bekerjasama dengan sitokin *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang dihasilkan oleh makrofag, bersama-sama

untuk menstimulasi ekspresi molekul *Major Histocompatibility Complex* Kelas I (MHC I) pada beberapa sel.

d. Antagonisme.

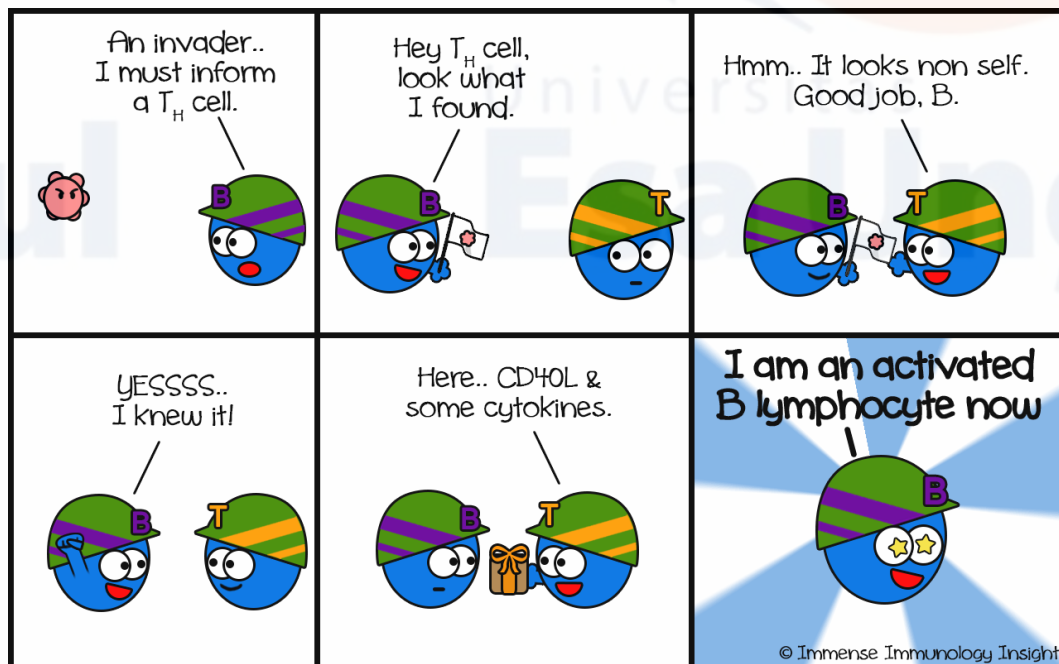
Ini adalah kemampuan kerja sitokin yang berkebalikan dengan sinergisme. Pada antagonisme, suatu sitokin dapat berperan untuk menghambat kerja sitokin yang lain. Seperti contohnya sitokin $\text{IFN}\gamma$ dan IL-10 yang dihasilkan oleh sel-sel limfosit. Keduanya dapat saling menghambat. Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin yang dapat menghambat aktivasi sel-sel makrofag. Sebaliknya, $\text{IFN}\gamma$ justru berperan dalam aktivasi makrofag.



Gambar 5. Beberapa kemampuan kerja sitokin dalam sistem imun (sumber: Abbas et al, 2015).

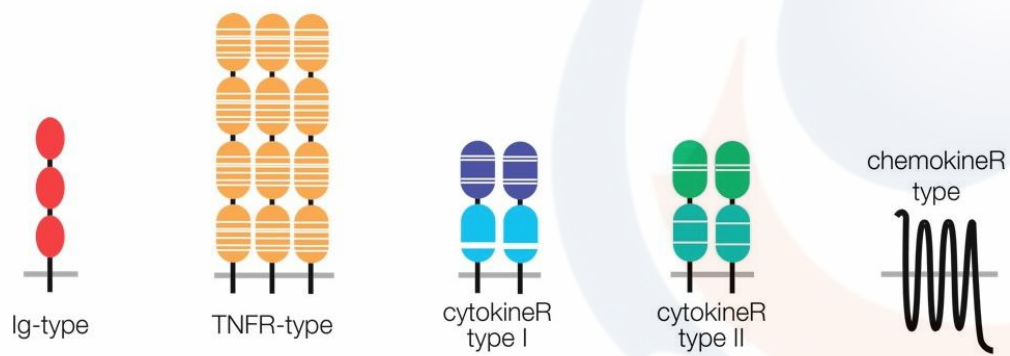
4. Karakteristik Sitokin.

Seperti molekul-molekul lainnya, sitokin memiliki karakteristik yang khas untuk sitokin. **Pertama** adalah bahwa sitokin ini baru diproduksi setelah adanya aktivasi sel penghasil. Aktivasi ini biasanya karena adanya infeksi atau sinyal lain. Kemudian setelah diproduksi, sitokin ini tidak berada pada konsentrasi yang tinggi pada waktu lama. Jadi jangka waktu tersedianya tidak terlalu panjang.



Gambar 6. Karikatur menggambarkan karakteristik sitokin yang akan diproduksi setelah adanya aktivasi sel penghasil karena infeksi (sumber: Immense Immunology Insight).

Sitokin merupakan protein yang tidak dapat menembus membran sel (*phospholipid bilayer*), sehingga tidak dapat masuk ke dalam sel. Sehingga, sitokin ini akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel target. Ini adalah karakteristik sitokin yang **kedua**. Reseptor pada sel target ini ada bermacam-macam bentuknya dan spesifik pada sel target tersebut.



Gambar 7. Berbagai macam reseptor sitokin yang terdapat pada sel target
(sumber: www.nfs.unipv.it).

Selain bermacam-macam bentuknya, reseptor sitokin ini juga dapat diatur ekspresinya sesuai dengan ada tidaknya antigen. Hal ini dinamakan juga “sinyal eksternal”. Jika terjadi infeksi, kemudian antigen akan ada dalam jumlah banyak, maka antigen ini dapat menstimulasi peningkatan ekspresi sitokin. Sehingga, akan banyak sitokin yang dapat berikatan dengan reseptor ini dan akan menstimulasi respon imun melawan antigen atau patogen tersebut. Ini adalah karakteristik sitokin yang **ketiga**.

Karakteristik sitokin yang **keempat** adalah kemampuannya untuk dapat mengubah ekspresi gen dari sel target. Ketika sitokin berikatan dengan reseptor, maka hal ini dapat memicu suatu tahapan tertentu pada sel target yang akhirnya dapat mengubah ekspresi suatu gen pada sel. Kalian sudah mengetahui jika ekspresi gen diubah, maka terjadi perubahan protein yang dihasilkan sel. Hal ini dapat memicu perubahan fungsi dari sel target dan juga terjadinya perbanyakan sel target sehingga dapat membantu eliminasi patogen dari tubuh.

Ketika sitokin diproduksi dalam jumlah yang banyak, dan cukup untuk proses aktivasi respon imun, maka tubuh akan melakukan mekanisme pengaturan produksi sitokin (*feedback mechanism*). Sehingga, produksi sitokin akan mulai dihambat. Jika hal ini tidak dilakukan, maka sitokin akan terus menerus diproduksi dan justru berbahaya bagi tubuh kita. Karena sitokin dapat mengaktifkan sel-sel imun untuk terus teraktivasi dan dampaknya terjadi penyakit dalam tubuh kita. Ini adalah karakteristik sitokin yang kelima. Cara penghambatan kerja sitokin adalah

dengan menghambat ekspresi reseptor sel, sehingga tidak akan banyak sitokin yang berikatan dengan reseptor.

5. Penggolongan Sitokin.

Karena terdapat banyak fungsi dan jumlah sitokin yang dihasilkan oleh tubuh, maka sitokin ini dapat digolongkan menjadi beberapa golongan berdasarkan fungsinya. Sitokin digolongkan menjadi :

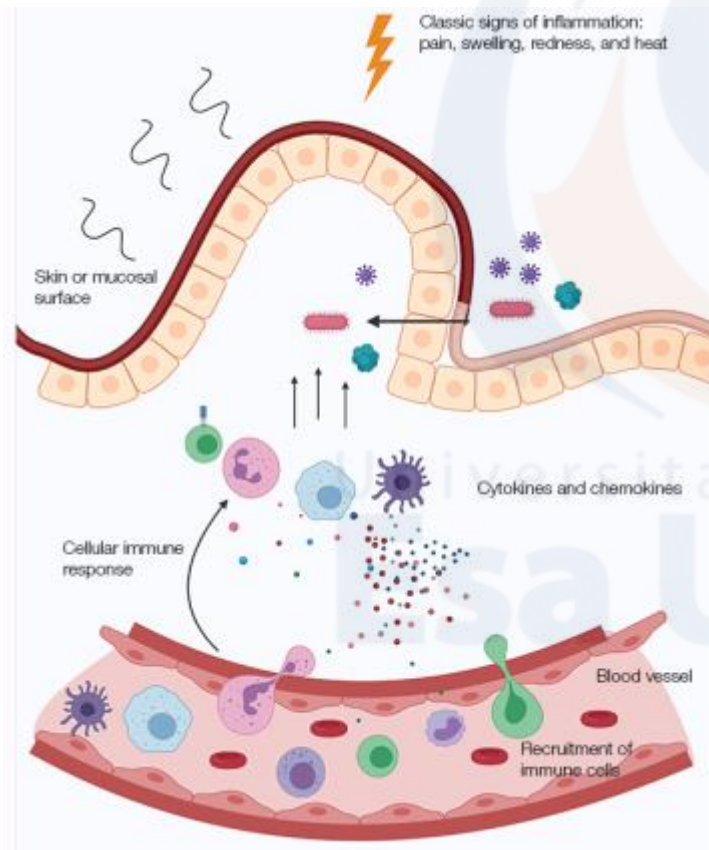
- a. Sitokin yang berperan dalam pengaturan respon imun non spesifik;
- b. Sitokin yang berperan dalam pengaturan respon imun spesifik; dan
- c. Sitokin yang berperan dalam hematopoiesis.

a. Sitokin pada respon imun non spesifik

Pada respon **imun non spesifik**, sitokin dapat berperan dalam stimulasi respon ini terhadap antigen atau patogen. Sitokin-sitokin yang berperan disini umumnya dihasilkan oleh sel-sel makrofag tetapi juga bisa dihasilkan oleh sel-sel yang lain, contohnya adalah **TNF dan IL-12**.

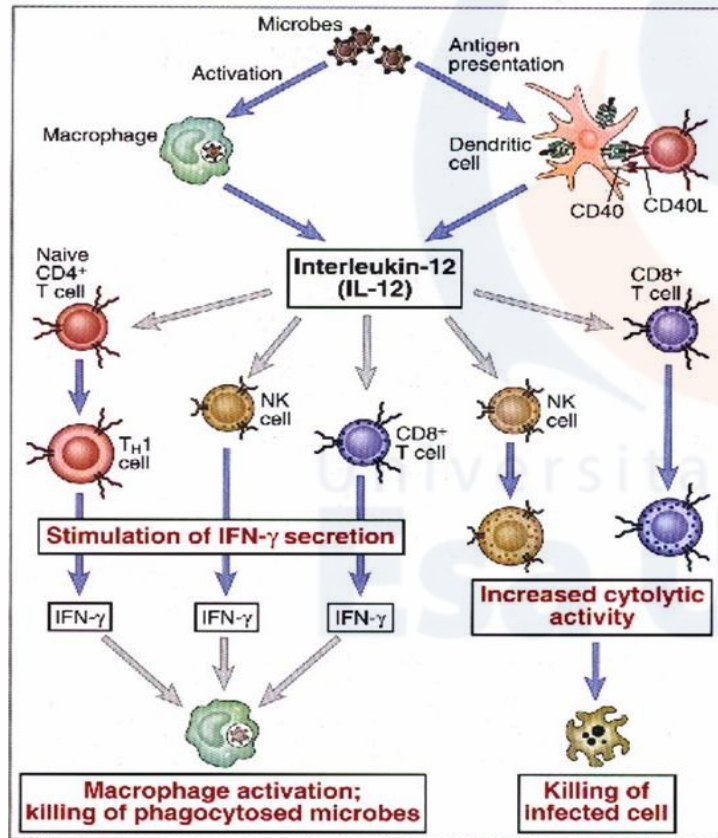
Tumor Necrosis Factor (TNF) adalah sitokin yang dihasilkan sebagian besar oleh sel-sel makrofag. Beberapa sel lain seperti limfosit T, sel NK dan sel mast juga menghasilkan TNF dengan jumlah yang lebih kecil. Sitokin TNF sering juga disebut dengan $TNF\alpha$ yang memiliki fungsi **menstimulasi sel-sel leukosit ke tempat infeksi** (Gambar 8). Sehingga hal ini akan memicu terjadinya peradangan/inflamasi. Hal yang menarik adalah bahwa produksi $TNF\alpha$ banyak distimulasi oleh infeksi bakteri gram negatif.

Produksi $TNF\alpha$ yang berlebihan justru berakibat buruk pada tubuh. Produksi yang berlebihan akan mengakibatkan sepsis (septic shock) pada individu. Pada keadaan ini, akan terjadi penurunan tekanan darah secara drastis sehingga dapat memicu kegagalan multi organ dalam tubuh. Artinya, bahwa organ-organ yang terdapat pada tubuh akan terganggu fungsinya atau tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Akibatnya adalah bisa mengakibatkan kematian bagi individu yang mengalaminya. Sepsis biasanya muncul setelah adanya infeksi bakteri gram negatif.



Gambar 8. Ilustrasi yang menggambarkan proses pergerakan sel-sel imun menuju ke tempat infeksi. Beberapa sel bahkan bisa menembus dinding pembuluh darah menuju ke tempat infeksi. Hal ini akan mengakibatkan peradangan pada daerah infeksi (sumber: www.bio-rad-antibodies.com).

Interleukin 12 (IL-12) merupakan sitokin yang banyak diproduksi oleh sel-sel makrofag dan dendritik. Fungsi dari IL-12 cukup banyak, diantaranya adalah akan **menstimulasi produksi IFN γ oleh sel NK dan limfosit T**. Sitokin IFN γ ini kemudian akan mengaktifasi makrofag untuk melakukan fagositosis. Selain itu, bersama-sam dengan IFN γ ini, IL-12 membantu diferensiasi sel limfosit T menjadi sel limfosit T Helper 2 (T_H2), suatu jenis sel limfosit T yang berperan dalam eliminasi patogen yang terdapat di luar sel, seperti cacing. Sitokin IL-12 ini juga dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik dari sel NK. Sehingga dapat membunuh sel-sel terinfeksi.



Gambar 9. Cara kerja IL-12 pada beberapa sel target (sumber: Abbas et al, 2015).

b. Sitokin pada respon imun spesifik.

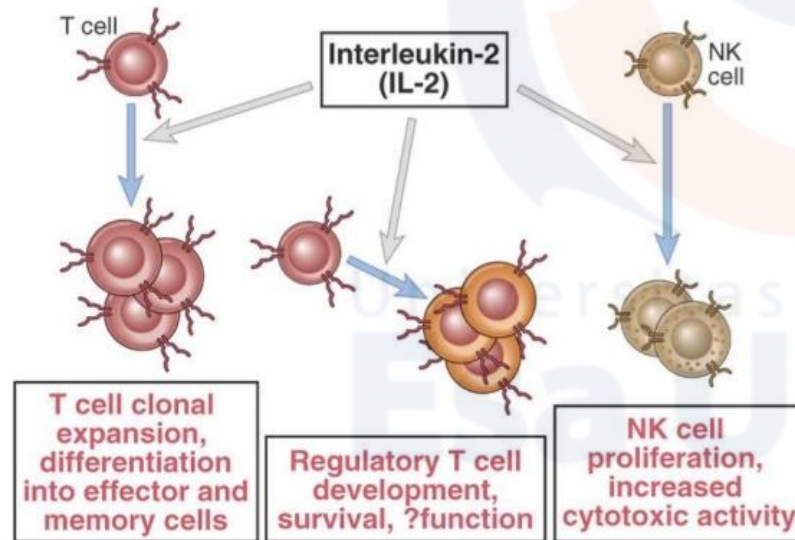
Pada respon imun spesifik, sitokin dapat berperan dalam **stimulasi dari komponen-komponen respon ini**. Sitokin-sitokin ini banyak diproduksi oleh sel-sel limfosit T. Beberapa contoh sitokin yang berperan dalam respon imun spesifik antara lain **IL-2 dan IFN γ** .

Interleukin 2 (IL-2) merupakan sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel limfosit T CD4⁺ yang mengenal antigen. Beberapa fungsi sitokin ini antara lain adalah membantu pertumbuhan, daya tahan, perbanyakan dan diferensiasi sel T limfosit T menjadi sel-sel limfosit T memori (Gambar 10).

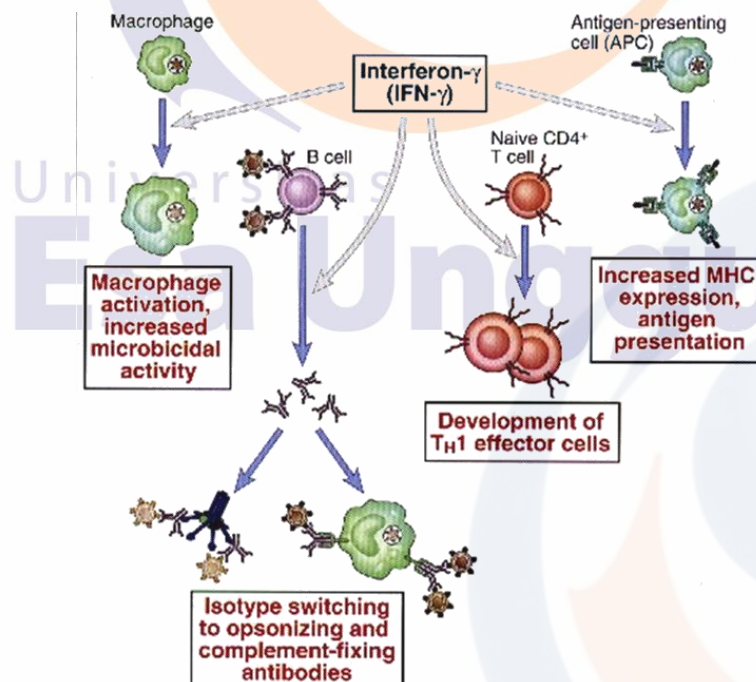
Sedangkan **IFN γ** merupakan sitokin yang banyak dihasilkan oleh sel-sel NK, limfosit T CD4⁺ dan CD8⁺. Sitokin ini memiliki beberapa fungsi antara lain :

- ✓ Mengaktifkan makrofag untuk melakukan fagositosis pada patogen.
- ✓ Membantu diferensiasi sel T helper menjadi sel T helper 1 (TH1).
- ✓ Menstimulasi produksi IgG oleh sel plasma.

- ✓ Meningkatkan ekspresi molekul MHC yang berperan dalam pengenalan antigen.



Gambar 10. Beberapa fungsi dari IL-2 pada respon imun spesifik. Sitokin ini juga dapat berperan dalam perbanyakan (proliferasi) sel NK dan meningkatkan aktivitas sitotoksiknya (sumber: Abbas et al, 2015).



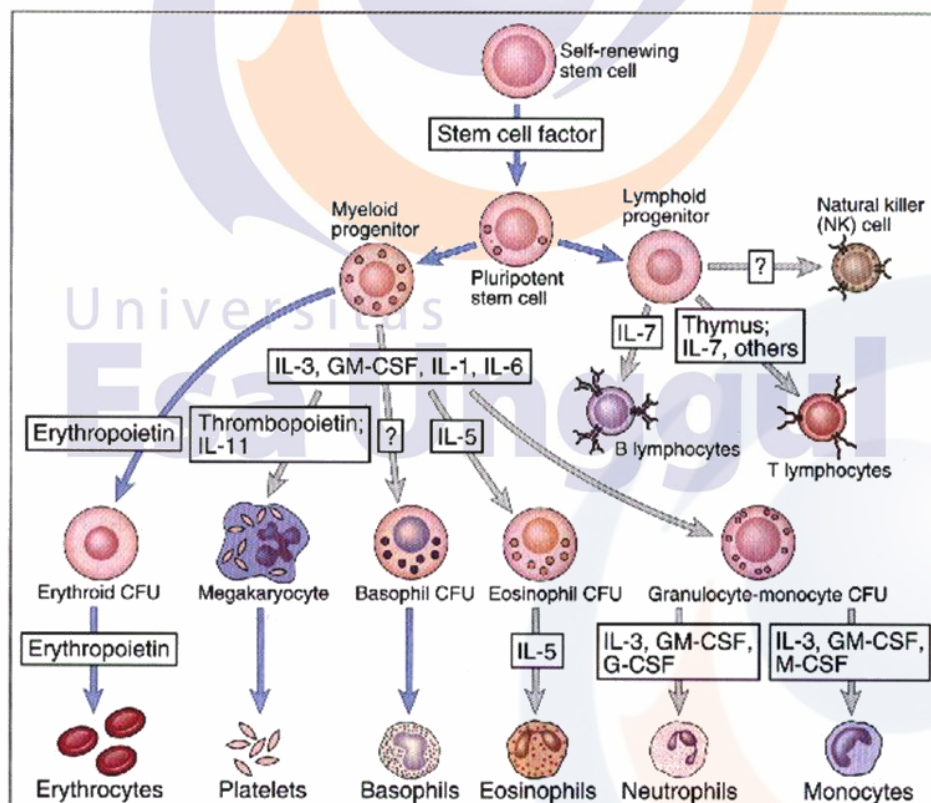
Gambar 11. Beberapa fungsi IFN γ pada respon imun spesifik dan non spesifik (sumber: Abbas et al, 2015).

c. Sitokin yang menstimulasi hematopoiesis.

Seperti yang telah kita ketahui bahwa sel-sel penyusun sistem imun berasal dari sel punca yang ada di sumsum tulang. Sel-sel punca ini akan berdiferensiasi menjadi sel-sel imun yang memiliki fungsi yang spesifik. Proses diferensiasi ini merupakan suatu proses berjenjang dan dibantu oleh sitokin. Beberapa sitokin yang berperan dalam proses hematopoiesis antara lain IL-7 dan GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*).

Interleukin 7 (IL-7) merupakan sitokin yang unik karena dihasilkan oleh sel-sel epitel kelenjar getah bening. Sitokin ini banyak berperan dalam membantu pembentukan sel-sel limfosit T dan B dari sel-sel progenitor (sel-sel turunan sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi sel lain).

Sedangkan **GM-CSF** adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel makrofag, limfosit T, sel NK dan sel mast yang berfungsi dalam diferensiasi sel-sel granulosit seperti eosinofil, basofil dan netrofil, dendritik serta monosit.



Gambar 12. Fungsi dari beberapa sitokin yang berperan dalam hematopoiesis (sumber: Abbas et al, 2015).

6. Kesimpulan.

Sitokin merupakan protein yang dihasilkan oleh sel yang dapat berfungsi pada sel tersebut atau sel-sel lain disekitarnya. Sitokin ini sangat berperan dalam aktivasi respon imun terhadap patogen. Cara kerja sitokin ada beberapa seperti autokrin dan parakrin. Endokrin merupakan cara sitokin yang dibedakan dari cara kerja lain karena lebih berperan dalam fungsi tubuh lain seperti pertumbuhan. Karakteristik sitokin juga khas. Selain itu, sitokin bisa berperan dalam respon imun non spesifik, spesifik maupun pada hematopoiesis. Dalam respon imun non spesifik sitokin sangat berperan dalam proses peradangan, sedangkan pada respon imun spesifik sangat berperan dalam aktivasi sel-sel imun spesifik.

C. Latihan

- a. Apakah sitokin itu?
- b. Apa nama sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel limfosit?
- c. Hormon adalah salah satu sitokin yang dihasilkan dengan cara....
- d. Apa peran sitokin dalam respon imun spesifik?
- e. Bagaimana durasi kerja sitokin?

D. Kunci Jawaban

- a. Protein yang dihasilkan oleh sel dan berdampak pada sel itu sendiri maupun sel-sel lain di sekitarnya.
- b. Limfokin.
- c. Endokrin.
- d. Membantu perbanyakan dan diferensiasi sel limfosit T.
- e. Tidak disimpan dalam waktu lama.

E. Daftar Pustaka

1. Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Ed. Garland Science. London
2. Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. *Cellular and Molecular Immunobiology*. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia.

Universitas
Esa Unggul