

HUBUNGAN BESI DAN PRODUKSI SITOKIN

Ketut Suega

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah, Denpasar

SUMMARY

ROLE OF IRON IN CYTOKINE PRODUCTION

Iron deficiency is a widespread nutritional disorder in infant, children and women of reproductive age especially in developing countries where almost 2 billion individuals are concerned, particularly infant and children. The absorption of intestinal iron is regulated in several ways such as dietary regulator, stores regulator and erythropoietic regulator. The negative consequence iron deficiency anemia on behavior, psychomotor development and growth rate are well established and underlined the need to control iron deficiency anemia. Iron supplementation has proven to be useful, particularly in infant and children, when iron deficiency is important and has to be corrected rapidly. However several studies have indicated that iron deficiency protects against infection and other studies show the opposite where morbidity is higher in iron deficient children. Iron deficiency would decrease the resistance to infection through impairment of immune competence of the individual especially cell-mediated immunity. The mechanisms of impairment are very likely multifactorial and may include but not be limited to a reduction in the activity of certain iron-dependent enzymes such as ribonucleated reductase. Other mechanism may include a defect in one or several of the early events of lymphocyte activation and cytokine productions such as IL-2. The main cellular source of IL-2 is activated lymphocyte and TCR/CD3 activation leads to autocrine IL-2/high affinity receptor signal transduction, resulting in cell proliferation. Iron deficiency may inactivated T cell proliferation and decreasing IL-2 production.

Keywords: iron deficiency, cytokine production, IL-2

PENDAHULUAN

Besi merupakan kebutuhan tubuh yang esensial untuk proses metabolisme, antara lain berperan mengangkut oksigen ke jaringan, untuk sintesis *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dan untuk mengangkut elektron-elektron yang dibutuhkan sel. Defisiensi besi pada anak-anak menyebabkan pertumbuhan kurang optimal, kemampuan belajar jadi menurun dan dihubungkan dengan *intelligence quotient* (IQ) yang rendah.^{1,2} Di Inggris dan Amerika ditemukan skor IQ yang lebih rendah pada gadis-gadis remaja yang menderita defisiensi besi.² Wanita hamil

dengan cadangan besi yang rendah berisiko tinggi menderita anemia defisiensi besi karena kehamilan meningkatkan kebutuhan besi. Wanita dengan anemia defisiensi besi 2-3 kali lebih sering melahirkan bayi prematur atau bayi dengan berat badan rendah dibandingkan dengan wanita sehat.³ Defisiensi besi juga menimbulkan gangguan respon tubuh terhadap infeksi karena terjadi penurunan fungsi neutrofil dan gangguan proliferasi sel T. Penelitian-penelitian juga menunjukkan bahwa anemia defisiensi besi dapat menurunkan kapasitas kerja dan menyebabkan prestasi kerja yang buruk.²

Besi juga merupakan nutrisi yang penting untuk kehidupan organisme, sebab merupakan bahan untuk berbagai proses metabolisme seperti transport oksigen, sintesis DNA dan transport elektron. Selain itu besi juga penting sebagai kofaktor enzim-enzim pada respirasi mitokondrial. Proliferasi dan aktivasi dari sel T, sel B dan sel NK juga memerlukan besi.¹

Penelitian pada tikus mendapatkan defisiensi besi akan menyebabkan penurunan fungsi sistem imunisasi melalui penurunan fungsi thymus, proliferasi sel T dan proliferasi thymosit. Penelitian lain mendapatkan penurunan ekspresi IL-1 pada tikus dengan defisiensi besi yang sedang dan berat.⁴

Beberapa penelitian pada manusia mendapatkan hasil yang bervariasi. Sel T sedikit menurun pada defisiensi besi yang murni dan kelainan ini dapat dikoreksi dengan pemberian besi.⁵ Penelitian lain mendapatkan adanya peningkatan limfosit T dari 55,1 - 66,0% pada ADB sebelum dan setelah diberikan besi.⁶ Kadar IL-2 juga mengalami penurunan pada 81 anak-anak ADB yang dilakukan pemeriksaan secara *in vitro*.¹

METABOLISME BESI

Absorpsi besi

Manusia tidak mempunyai mekanisme khusus yang efektif untuk mengeluarkan besi tubuh yang berlebihan, sehingga keseimbangan besi dalam tubuh secara fisiologis diatur dengan mengendalikan absorpsinya, yaitu bila cadangan besi tubuh sudah cukup maka absorpsinya akan menurun, dan sebaliknya bila cadangan besi tubuh menurun absorpsinya akan segera meningkat beberapa kali lipat. Secara normal pertukaran besi dengan lingkungan sangat terbatas yaitu kurang dari 0,05% dari besi tubuh total, baik yang diserap ataupun yang hilang tiap hari melalui deskuamasi epitel kulit, saluran gastrointestinal dan traktus urinarius.^{8 9}

Ada beberapa mekanisme yang mengatur absorpsi besi di usus halus, yaitu:¹⁰

1. Dietary regulator

Mekanisme ini mengatur jumlah besi yang dikonsumsi dari diet. Beberapa hari setelah mengkonsumsi diet yang mengandung cukup besi, sel epitel usus (enterosit) menjadi resisten terhadap besi tambahan yang diberikan kemudian. Mekanisme ini diduga terjadi oleh karena penumpukan besi di dalam enterosit sehingga *set-point* kebutuhan besi sudah terpenuhi. Dahulu mekanisme ini disebut dengan *mucosal block*.

2. Stores regulator

Mekanisme ini membatasi jumlah besi yang akan diabsorpsi sebagai respon terhadap kadar besi tubuh total, mungkin melalui mekanisme di *crypt-cell programming* sebagai respon terhadap saturasi transferin dengan besi.

3. Erythropoietic regulator

Mekanisme ini tidak berespon terhadap kadar besi, melainkan terhadap kebutuhan eritropoiesis. Diduga mekanisme ini melalui *soluble signal* yang berasal dari sumbu tulang ke usus halus. Kapasitas mekanisme ini lebih besar dari *store regulator*.

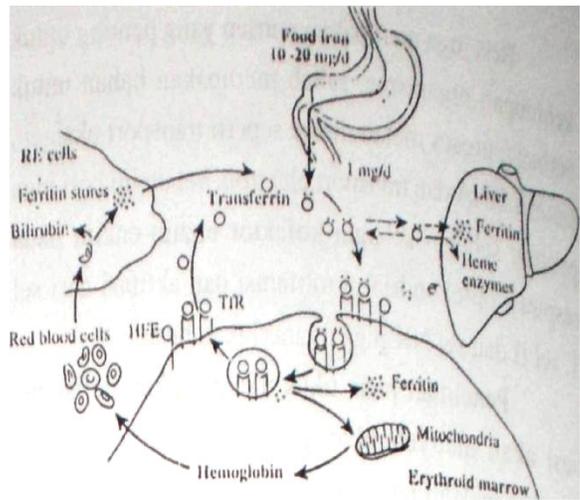
Besi yang diabsorpsi terutama di duodenum dan jejunum proksimal, ada dalam bentuk heme dan non-heme. Besi heme terdapat hanya sebagian kecil dari diet tetapi langsung diserap dan sedikit sekali dipengaruhi oleh komponen-komponen lain dalam diet. Sedangkan lebih dari 90% besi dalam diet berupa besi non-heme yang absorpsinya sekitar < 5%, dan dipengaruhi oleh keseimbangan antara faktor penghambat (*phytates, tannates, phosphate*) dan pemacu atau *enhancer* (asam amino, asam askorbat).⁸

Pengaturan besi di dalam tubuh

Besi, nutrisi esensial yang diperlukan oleh semua sel-sel tubuh manusia mempunyai kemampuan untuk mengikat oksigen, sebagai katalisator untuk

oksidisasi, hidroksilasi dan proses metabolisme penting lainnya, serta mampu menerima atau melepaskan electron dengan cepat seperti perubahan dari Ferri (Fe^{2+}) menjadi Ferrous (Fe^{3+}) atau sebaliknya. Kemampuan tersebut membuatnya menjadi komponen sitokrom yang berguna untuk metabolisme oksidatif, pertumbuhan dan proliferasi sel-sel tubuh.^{8,10} Besi bebas sangat toksik terhadap sel karena dapat mengkatalisis perubahan H_2O_2 menjadi radikal bebas yang merusak membran sel, protein dan DNA sehingga besi yang disimpan tidak dalam bentuk kation bebas, tetapi sebagai kompleks besi^{8,10,11}

Besi yang telah diabsorpsi, di dalam plasma akan diikat oleh apotransferin menjadi transferin untuk diedarkan ke seluruh sel yang membutuhkan atau disimpan di dalam sel dalam bentuk feritin dan hemosiderin.^{10,11} Apotransferin / transferin merupakan protein *transport* yang terdiri dari 2 lobus yang masing-masing mampu mengikat 2 ion Ferri (Fe^{2+}) yang kemudian membentuk kompleks transferin-besi yang akan ditangkap oleh reseptor transferin.⁸ Semua sel berinti mempunyai reseptor transferin dengan jumlah terbesar (300.000-400.000 / sel) dimiliki oleh entroblas.¹¹ Melalui proses endositosis, kompleks transferin-besi yang telah ditangkap oleh reseptor tersebut masuk ke dalam sel, selanjutnya ikatan besi, transferin dan reseptor akan terlepas karena pengaruh penurunan pH. Besi akan dipakai oleh sel sedangkan reseptor dan transferin dikeluarkan dan dipakai ulang (gambar 1)^{8,10-12}



Gambar 1. Pengaturan besi dalam tubuh⁹

Siklus pertukaran besi di dalam tubuh sangat efisien, sekitar 80% besi plasma (24 mg/hari) diambil oleh sistem eritoid di sumsum tulang, yang sebagian besar (17 mg/hari) dipakai untuk membentuk hemoglobin. Sel-sel darah merah akhirnya akan difagositir oleh makrofag sumsum tulang, lien dan hati besi dilepas dari hemoglobin untuk dipakai kembali melalui transferin. Makrofag juga memperoleh besi dari katabolisme sel-sel eritroid yang tidak sempurna sekitar 7 mg/hari. Akhirnya makrofag mengembalikan besi ke dalam plasma yang diikat transferin sebesar 22 mg/hari untuk dimanfaatkan kembali yang jumlahnya hampir sama dengan kebutuhan sistim eritroid.^{8,10,11}

Konsentrasi besi dalam tubuh normalnya sekitar 40-50 mg/kgbb, wanita premenopause mempunyai cadangan besi lebih rendah dari laki-laki oleh karena siklus menstruasi dengan distribusi seperti pada tabel 1^{8,10}

Tabel 1. Distribusi besi pada orang dewasa⁸

Jenis besi	Konsentrasi (mg/kgbb)	
	Pria	Wanita
Besi fungsional	31	28
• Hemoglobin		
• Myoglobin	5	4
• Enzim heme	1	1
• Enzim non-heme	1	1
Besi transport		
• Transferin	< 1 (0,2)	< 1 (0,2)
Besi simpanan		
• Feritin	8	4
• Hemosiderin	4	2
Total	50	40

SITOKIN

Seperti diketahui hampir semua sistem biologi memerlukan komunikasi antar sel untuk pertumbuhan dan pengaturannya. Pada sistem imun komunikasi antar sel umumnya melibatkan sitokin. Mediator ini diperlukan untuk proliferasi dan diferensiasi sel-sel hematopoietik dan untuk mengatur dan menentukan respon imun.^{13,14} Sitokin dalam menjalankan fungsinya sebagai mediator saling berinteraksi antara sitokin sendiri dan interaksi ini dapat berjalan sinergis atau antagonis. Oleh karena interaksi tersebut, konsep kerja sitokin sebagai suatu "network"¹³ Ada tiga sifat dari sitokin yaitu: pleiomorfik artinya sitokin tertentu dapat bekerja pada beberapa sel yang berbeda, *redundant* (berlebihan) sejumlah sitokin mempunyai fungsi yang sama, multifungsi artinya sitokine yang sama dapat mengatur beberapa fungsi yang berbeda.¹⁴

Sitokin bisa berefek lokal atau sistemik, lokal bekerja pada sel yang memproduksinya (*autocrine action*) atau bekerja pada sel sekelilingnya (*paracrine action*). Bila diproduksi dalam jumlah banyak, sitokin

dapat masuk kedalam sirkulasi dan bekerja jauh dari sel yang memproduksinya (*endocrine action*).¹⁵ Oleh karena sitokin sebagai mediator atau pembawa pesan maka ia mempunyai reseptor untuk menerima pesan tersebut dan klasifikasi sitokin didasarkan dari reseptornya pada membran sel.^{13,14}

Seperti diketahui hampir semua sistem biologi memerlukan komunikasi antar sel untuk pertumbuhan dan pengaturannya. Pada sistem imun komunikasi antar sel umumnya melibatkan sitokin. Mediator ini diperlukan untuk proliferasi dan diferensiasi sel-sel hematopoietik dan untuk mengatur dan menentukan respon imun. Sitokin dalam menjalankan fungsinya sebagai mediator saling berinteraksi antara sitokin sendiri dan interaksi ini dapat berjalan sinergis atau antagonis. Oleh karena interaksi tersebut, konsep kerja sitokin sebagai suatu "network".¹³ Ada tiga sifat dari sitokin yaitu: pleiomorfik artinya sitokin tertentu dapat bekerja pada beberapa sel yang berbeda, *redundant* (berlebihan) sejumlah sitokine mempunyai fungsi yang sama, multifungsi artinya sitokine yang sama dapat mengatur beberapa fungsi yang berbeda.^{13,14}

Sitokin bisa berefek lokal atau sistemik, lokal bekerja pada sel yang memproduksinya (*autocrine action*) atau bekerja pada sel sekelilingnya (*paracrine action*). Bila diproduksi dalam jumlah banyak, sitokin dapat masuk kedalam sirkulasi dan bekerja jauh dari sel yang memproduksinya (*endocrine action*).¹³⁻¹⁵ Oleh karena sitokin sebagai mediator atau pembawa pesan maka ia mempunyai reseptor untuk menerima pesan tersebut, dan klasifikasi sitokin didasarkan dari reseptornya pada membran sel.^{13,14}

FUNGSI SITOKIN DALAM SISTEM IMUN

Ada dua macam respon imun yang terjadi apabila ada mikroba yang masuk ke dalam tubuh, yaitu *innate* dan *adaptive responses*. Sel yang berperan dalam *innate response* adalah sel fagosit

(netropil, monosit dan makrofag). sel yang melepaskan mediator inflamasi (basofil, sel mast dan eosinofil) serta sel *natural killer*. Komponen lain dalam *innate response* ini adalah komplemen, *acute-phase protein* dan sitokin seperti interferon.⁴

Adaptive response meliputi proliferasi *antigen-specific* sel T dan sel B, yang terjadi apabila reseptor permukaan sel ini berikatan dengan antigen. Sel khusus yang disebut dengan *antigen-presenting cells* (APC) mempresentasikan antigen pada MHC dan berikatan dengan reseptor limfosit. Sel B akan memproduksi imunoglobulin, yang merupakan antibodi yang spesifik terhadap antigen yang dipresentasikan oleh sel APC. Sedangkan sel T dapat melakukan eradikasi mikroba intraseluler dan membantu sel B untuk memproduksi antibodi.¹⁷

Sel T CD4 merupakan *cytokine-secreting helper cells*, sedangkan sel T CD8 merupakan *cytotoxic killer cells*. Sel T CD4 secara umum dibagi menjadi dua golongan yaitu T helper tipe 1 (Th-1) dan T helper tipe 2 (Th-2). Sitokin yang disekresi oleh Th-1 adalah IL-2 dan IFN- γ sedangkan sitokin yang disekresi Th-2 adalah IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Sitokin-sitokin ini juga mempunyai peranan dalam sistem kontrol. Sekresi IFN- γ akan menghambat sel Th-2 sedangkan sekresi IL-10 akan menghambat sel Th-1.^{17,18}

Sitokin mempunyai peranan yang penting untuk menentukan tipe respon imunitas tubuh yang efektif untuk melawan *agent* infeksius. Sekresi IL-12 oleh APC akan menyebabkan sekresi IFN- dari Th-1. Sitokin akan mengaktivasi makrofag dengan efisien untuk membunuh kuman intraseluler, Secara sederhana digambarkan bahwa produksi sitokin oleh Th-1 memfasilitasi CMI termasuk aktivasi makrofag dan *T-cell-mediated cytotoxicity*¹⁷

Ada tiga kategori fungsi sitokin dalam sistem imun yaitu:^{14,15} a) sitokin sebagai mediator dan regulator respon imun alami, b) sitokin sebagai mediator dan regulator respon imun didapat, c) sitokin sebagai stimulator hematopoiesis. Sitokin yang

berperan sebagai mediator dan regulator respon imun alami dihasilkan terutama fagosit mononuklear seperti makrofag dan sel dendrit dan sebagian kecil oleh limfosit T dan sel NK.¹⁵ Sitokin-sitokin tersebut diproduksi sebagai respon terhadap agen molekul tertentu seperti LPS (*Hpopoysaccharide*), *peptidoglykan monomers*, *teicoid acid* dan DNA *double stranded*. Beberapa sitokin yang penting adalah *tumor necrosis factor* (TNF), IL-1, interferon gamma (IFN gamma), IL-6, IL-10, IL-12.

Sitokin-sitokin yang berfungsi sebagai mediator dan regulator respon imun didapat terutama diproduksi oleh limfosit T yang telah mengenal suatu antigen spesifik untuk sel tersebut. Sitokine ini mengatur proliferasi dan diferensiasi limfosit pada fase pengenalan antigen dan mengaktifkan sel efektor. Bakteri atau antigen yang berbeda akan merangsang sel T helper CD4+ untuk berdeferensiasi menjadi Th-1 dan Th-2 yang menghasilkan sitokin yang berbeda pula. Beberapa diantaranya yang penting adalah : IL-2, IL-4, IL-5, TGF (*transforming growth factor*), IFN gamma, IL-13. Sedangkan sitokin yang merangsang hematopoiesis yaitu sitokine diperlukan untuk mengatur hematopoiesis dalam sumsum tulang. Beberapa sitokin yang diproduksi selama respon imunitas alami dan didapat, merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel progenitor sumsum tulang. CSF, IL-3, GM-CSF, G-CSF merupakan beberapa sitokin yang penting untuk proses hemopoiesis.

BESI DAN RESPON IMUN

Besi mempunyai peranan penting dalam sistem imunitas, terutama dalam hal proliferasi dan aktifasise imun host seperti sel T, B, sel *natural killer* dan interaksi antara *cell-mediated immunity* dan sitokin. Tikus dengan kelebihan besi akan terjadi peningkatan relatif ekspansi CD8+. Th-2 memiliki cadangan besi yang lebih besar dari Th-1, oleh karena itu Th-1 lebih sensitif terhadap penurunan kadar besi *host*. Sehingga pada defisiensi besi akan terjadi penurunan produksi

interferon- α (IFN- α), interleukin-2, *tumour necrosis factor- α* (TNF- α) dan TNF- α .²

Interaksi antara *host* dan agent infeksi merupakan fenomena yang kompleks. Yang paling penting dari interaksi itu adalah proses respon imunitas *host* virulensi kuman. Penelitian-penelitian tentang hubungan antara defisiensi besi dengan infeksi didapatkan hasil yang bervariasi dan saling bertentangan. Defisiensi besi dapat menurunkan kemungkinan terjadinya infeksi karena keterbatasan besi tubuh yang diperlukan untuk pertumbuhan kuman. Penelitian-penelitian lain justru mendapatkan sebaliknya, karena defisiensi besi dapat menurunkan *innate* maupun *adaptive immunity*. Disamping hal itu infeksi atau inflamasi bisa juga menyebabkan terjadinya anemia dan mengganggu metabolisme besi melalui peran sitokin.¹⁹

Sebuah telaah penelitian dari sebelas penelitian tentang pengaruh pemberian besi terhadap infeksi menemukan bahwa insiden malaria, pneumonia dan beberapa penyakit infeksi non-malaria cenderung meningkat pada defisiensi besi. Peningkatan ini juga terjadi pada wanita yang hamil. Namun kesimpulan-kesimpulan penelitian tersebut masih diragukan, karena banyak kelemahan dan tidak konsisten.²⁰ Sebuah *systematic review* tentang pengaruh suplementasi besi terhadap insiden infeksi pada anak-anak menemukan bahwa pemberian besi tidak menyebabkan terjadinya insiden infeksi pada anak-anak.²¹

Penelitian eksperimental ensefalitis autoimun pada tikus menemukan kecenderungan terjadinya ensefalitis autoimun pada tikus yang mengalami defisiensi besi lebih rendah dibandingkan dari tikus tanpa defisiensi besi (0% berbanding 72%). Gejala klinik ensefalitis autoimun juga lebih berat pada tikus dengan kadar besi yang normal dibandingkan tikus dengan kadar besi yang rendah. Hal ini diduga karena terjadi gangguan perkembangan sel TCD4 + pada defisiensi besi. Semua sel yang berhubungan dengan CD4+ akan berkurang dengan akibat defisiensi besi

tersebut. Keadaan tersebut akan membaik apabila kadar besinya dinaikkan.²²

Penelitian tentang pengaruh suplementasi besi terhadap pada anak-anak yang terinfeksi dan tidak terinfeksi di Sri Lanka menemukan bahwa terjadi penurunan morbiditas dari *upper respiratory met infection* pada anak-anak yang diberikan suplemen besi. Peneliti menduga bahwa imunitas pada anak-anak yang mengalami defisiensi besi menurun sehingga morbiditasnya lebih tinggi.²³ Telaah terhadap penelitian-penelitian pada manusia maupun binatang tentang pengaruh defisiensi besi terhadap fungsi imunitas *in vivo* belum menghasilkan konsensus atau kesamaan pendapat. Masalahnya adalah hampir semua penelitian tidak dapat mengontrol secara baik defisiensi makro-nutrien dan mikronutrien yang ada bersama-sama dengan defisiensi besi dan nutrien-nutrien tersebut belum jelas pengaruhnya terhadap gangguan imunitas tubuh.²⁴

BESI DAN PRODUKSI SITOKIN

Mekanisme gangguan fungsi imunitas pada defisiensi besi belum diketahui. Mekanismenya diduga bersifat multifaktorial antara lain gangguan sintesis DNA akibat gangguan aktivitas enzim *ribonucleotide reductase*, penurunan produksi interleukin seperti IL-2. IL-2 merupakan sitokin yang penting untuk komunikasi antara subset limfosit dan sel *natural killer*.^{19,25} Th-1 lebih sensitif terhadap pemberian antibodi antitransferin reseptor dibandingkan dengan Th-2. Sehingga diduga bahwa fungsi *Th-1-mediated* lebih sensitif terhadap hemostasis besi di tubuh.²

Proliferasi limfosit T menurun pada tikus dengan defisiensi besi. Produksi IL-2 dari proliferasi sel limfosit T juga menurun. Stimulasi proliferasi tersebut dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan concavalin A.²⁶

Penelitian kasus kontrol pada anak-anak tentang IL-2 dan IL-6 pada ADB menemukan bahwa

sekresi IL-2 lebih rendah pada anak-anak dengan defisiensi besi dibandingkan dengan kontrol dan kadar IL-2 menjadi normal setelah diberikan suplementasi besi ($p < 0,001$). Kadar IL-6 tidak mengalami perubahan sebelum dan setelah suplementasi ($p > 0,05$).²⁷

Penelitian lain pada 81 anak-anak yang mengalami defisiensi besi, menemukan, produksi IL-2 akibat rangsangan PHA lebih rendah pada defisiensi besi dibandingkan tanpa defisiensi besi, tetapi kadar IL-2 tidak berbeda apabila tidak dirangsang dengan PHA. Penurunan produksi IL-2 menyebabkan gangguan sistem imun melalui gangguan pada CMI.⁷

IL-10 mempunyai peranan yang penting dalam regulasi sistem imun dengan menghambat sekresi beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-2, IFN- γ dan IL-12 serta menghambat proliferasi limfosit.¹⁸ Sekresi IL-10 ditemukan menurun pada ADB dan meningkat setelah defisiensi besinya dikoreksi. Hal ini juga terjadi pada proliferasi limfosit, ditemukan lebih rendah pada defisiensi besi dan meningkat setelah dilakukan koreksi dengan besi. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan IL-10 pada ADB tidak mampu mengatasi penurunan proliferasi limfosit^{28,29}

Gangguan proliferasi limfosit pada defisiensi besi diduga disebabkan oleh berkurangnya aktivasi protein kinase C (PKC). Semakin rendah kadar besi tubuh menyebabkan aktivitas PKC semakin menurun. Diduga terjadi gangguan signal transduction akibat penurunan aktivitas PKC, sehingga terjadi gangguan proliferasi limfosit pada defisiensi besi. Gangguan PKC akan menyebabkan gangguan *signal transduction* sehingga terjadi penurunan proliferasi limfosit T. Produksi TNF- α juga berkurang pada ADB akibat gangguan pada PKC.^{30,31}

INTERLEUKIN-2 (IL-2)

Beberapa sinonim dari sitokin 2 (IL-2) adalah *blastogenic factor* (BF), *TMF* (*T cell maturation factor*, *T cell mitogenic factor*, *thymocyte mitogenic factor*), *TCGF* (*T cell growth factor*), *LPF* (*lymphocyte proliferating factor*), dan lainnya. Dalam kondisi normal IL-2 diproduksi oleh sel T4 akibat aktivasi oleh antigen atau mitogen. Untuk produksi maksimal maka dibutuhkan *secondary signals*. Dalam keadaan istirahat sel T4 tidak memproduksi IL-2.³²

Struktur IL-2 terdiri dari protein dengan 133 asam amino (15,4 KDa) yang disintesis sebagai protein precursor dengan 153 asam amino dan dengan 20 asam amino terminal sebagai signal sequennya. Sedangkan gen yang mengkode IL-2 terletak pada kromosom 4q26-28, dimana regulasi dari sintesisnya terjadi pada level transcription. Pada sel T dijumpai suatu molekul yang dapat menekan proses paska transkripsional dari IL-2 mRNA sehingga hanya sekitar 2% dari prekursor IL-2 yang diproses menjadi IL-2.³²

Aktivitas biologis dari IL-2 dilakukan melalui ikatan dengan reseptor membran yang hanya diekspresikan pada sel yang aktif saja sedangkan pada sel yang tidak aktif tidak didapatkan reseptor IL-2. Beberapa sel lain seperti sel B dan leukosit mononuclear juga mempunyai reseptor untuk IL-2. Ekspresi dari reseptor ini dimodulasi oleh IL-5 dan IL-6. Ditemukan 3 jenis reseptor yaitu reseptor dengan afinitas yang kuat yang terdiri dari 3 subunit (2 subunit membran reseptor IL-2R alpha dan IL-2R beta sebagai ligan dan satu unit IL-2R gamma sebagai komponen *signalingnya*). Reseptor dengan afinitas intermediate terdiri dari 2 subunit saja yaitu rantai beta dan gamma sedang reseptor yang ketiga dengan afinitas lemah hanya terdiri dari subunit alpha saja. Subunit gamma diperlukan untuk terbentuknya reseptor dengan afinitas kuat dan intermediate walaupun dia sendiri tidak berikatan dengan IL-2. Subunit IL-2R alpha disebut juga TAC antigen (*T cell activation antigen*) sedang IL-2R beta dikenal sebagai CD122. Gen yang mengkode

masing subunit reseptor ditemukan masing pada kromosom 10p-p15 untuk TAC, kromosom 22q11.2q-q12 untuk CD122 dan untuk gamma subunit di kromosom Xq13. limfosit yang teraktivasi akan mensekresi fragman dari TAC antigen dan akan bersirkulasi dalam serum sebagai *soluble IL-2 receptor* (sIL-2R) dan kadarnya dalam plasma sangat bervariasi antara satu penyakit dengan penyakit lainnya.³²

IL-2 merupakan faktor pertumbuhan (*growth factor*) untuk semua subpopulasi sel limfosit T dan bertanggungjawab terhadap ekspansi klonal limfosit T, telah limfosit T mengenal antigen.^{14,15,3} Oleh karena fungsi diatas maka IL-2 dikenal sebagai faktor pertumbuhan sel T. Fungsi lain dari IL-2 adalah merangsang proliferasi dan diferensiasi sel NK dan meningkatkan daya bunuh sel NK. IL-2 juga merangsang proliferasi limfosit B dan merangsangnya untuk menghasilkan antibodi. Selain fungsi di atas IL-2 juga berfungsi mengatur keseimbangan limfosit yang telah aktif. Limfosit yang telah aktif lebih sensitive terhadap apoptosis dengan keberadaan IL-2 melalui Fas. Memang ini fungsi IL-2 yang agak beda, di satu sisi IL-2 merupakan faktor pertumbuhan untuk limfosit T, disisi lain IL-2 memudahkan limfosit T yang sudah diaktifkan untuk apoptosis.

Seperti telah disebutkan, salah satu fungsi dari sitokin adalah mengatur sistem imun. Bila limfosit T dibiarkan terus aktif maka akan terjadi ketidak keseimbangan sehingga menyebabkan penyakit. Oleh karena itu keberadaan limfosit T yang aktif harus segera diakhiri/terminasi dengan apoptosis.¹⁴ Dalam klinik IL-2 dipakai sebagai antitumor (imunoterapi), oleh karena kemampuannya untuk merangsang pertumbuhan dan meningkatkan daya sitotoksik limfosit T (CD8+) dan merangsang proliferasi serta meningkatkan kemampuan daya bunuh sel NK.³⁴

IL-2 dapat diperiksa dengan beberapa metode pemeriksaan baik secara kuantitatif dengan mengukur kadarnya dalam plasma maupun dengan mendeteksi yang memproduksinya. Metoda pemeriksaan yang sensitif dan akurat sangat dibutuhkan dalam rangka

penggunaan sitokin ini dalam kllhis praktis. Pemenksaan immunoassay seperti RIA (*radio immunoassays*), IRMA (*immuno radiometric assays*) dan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*) memerlukan cytokine-specific antibodies dan atau sitokin/ reseptor sitokin yang dilabel atau antibodi yang berlabel. Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur imunoreaktivitas dengan suatu reaksi dengan antibodi sehingga ia juga mengukur fragmen sitokin yang tidak aktif. Hal ini menyebabkan hasil pemeriksaan dengan alat ELISA yang berbeda akan menghasilkan hasil yang berbeda pula, sehingga diperlukan suatu standarisasi. Juga pemeriksaan dengan menggunakan antibodi bisa mendapatkan hasil yang berbeda walaupun dengan menggunakan standar yang baku dari sitokin. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya perbedaan dari spesifitas ekspresi epitop antibodi monoklonal yang dipakai. Pemeriksaan yang lain yaitu dengan CBA (*cytometric bead array*) suatu pemeriksaan dengan metode immunoassays yang dikombinasikan dengan flowcytometry. RHPA (*reverse hemolytic plaque assay*) dan *cell blot assay* digunakan untuk mengidentifikasi sel yang memproduksi sitokin. Suatu teknik lain dengan mengukur protein mRNA yang mengkode sitokin yang bersangkutan dapat dilakukan dengan RT-PCJ (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). Dengan teknik dapat diketahui profile dari berbagai sitokin karena dapat menggunakan berbagai macam primer. Akan tetapi perlu diingat bahwa hasil dari PCR akan memberikan hasil yang sedikit berbeda dengan pemeriksaan *immunoassays* atau *assay* lainnya.³²

RINGKASAN

Sitokin adalah keluarga protein sebagai mediator dan regulator respon imun alami dan didapat. Sitokin bekerja saling berinteraksi satu sama lain sehingga membentuk konsep "*network*". Sitokin yang sama diproduksi oleh banyak sel. Dan sitokin tertentu bisa bekerja pada banyak sel. Sitokine diproduksi

sebagai respon terhadap inflamasi dan antigen, pada umumnya bekerja seperti autokrin, parakrin dengan mengikat reseptor yang mempunyai afinitas tinggi pada sel target. IL-2 merupakan sitokin yang penting untuk komunikasi antara subset limfosit dan sel *natural killer* dan diduga bahwa fungsi Th-1 -mediated lebih sensitif terhadap hemostasis besi di tubuh. Pada defisiensi besi terjadi gangguan imunitas seluler dan imunitas non-spesifik dan salah satu mekanismenya diduga melalui penurunan produksi interleukin seperti IL-2.

DAFTAR RUJUKAN

1. Conrad ME. Iron Deficiency Anemia. *Medicine Journal* 2002;3:114-24.
2. Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002;32(1): 70-8.
3. Kuvibidila S, Dardenne M, Savino W, Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus function in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets and thymocyte proliferation. Abstract. *Am J Clin Nutr* 1990;51:228-32.
4. Delves PJ, Roit IM. The Immune system, first of two part. *N Engl J Med* 2000;343(1):37-49.
5. Krantman HJ, Young SR, Ank BJ, O'Donnell CM, Rachelefsky GS, Stiehm ER. Immune function in pure iron deficiency. Abstract. *Am J Dis Child* 1982; 136(9): 840-4.
6. Moraes-de-Sousa H, Kerbauy J, Yamamoto M, da-Silva MP, dos-Santos MR. Depressed cell-mediated immunity in iron-deficiency anemia due to chronic loss of blood. *Braz J Med Biol Res* 1984; 17(2): 143-50.
7. Galan P, Thibault H, Preziosi P, Hercberg s. Interleukin 2 production in iron-deficiency children. *Biol Trace Elem Res* 1992;32:421-6.
8. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism-iron deficiency and overload. In: Hoffman R Benz EJ, Shattil SJ, Fune B, Cohen HJ, et al, editors. *Hematology: basic principles and practice* 2nd edn. New York: Churchill Livingstone-1995.p.492-517.
9. Hilman RS and Ault KA. *Hematology in Clinical Practice. A Guide to Diagnosis and Management* New York: Mc Graw-Hill; 2002.p.51-61.
10. Andrews NC. Disorder of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26): 1986-95.
11. Adamson JW. iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In: Braunwald E, Fauci As, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JJ, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.660-5.
12. Meyron-Holtz EG, Vaisman B, Cabantchik ZI, Fibach,E, Rovault, YA, et al. Regulation of intracellular iron metabolism in human erythroid precursor by internalized extracellular ferritin. *Blood* 1999;94:3205-11.
13. Dy M, Vasquez A, Bertoglio J, Theze J. General aspect of cytokine properties and functions. In Theze J editor. *The cytokine network and immune-functions*. New York: Oxford University Press; 1999.p.1-13.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.

15. Kaiser GE. The adaptive immune system. A.Ways that cell-mediated immunity helps to depend the lating cells to secrete cytokines (CME). Available from: www.Medscape.com\cytokine.htm.
16. Medzhitop R, Janeway C. innate immunity. *N Eng J Med*2000;343(5):338-44.
17. Delves PJ, Roit IM. The Immune system, second of two part. *N Engl J Med* 2000;343(J): 108-17.
18. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy-review of new approach. *Pharmacol Rev* 2003;55:241-69.
19. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Munos C. Iron, anemia, and infection. *Nutritional Review* 1997;55(4):III-24.
20. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001;131:616S-35S.
21. Gera T, Sachdev HPS. Effect of iron supplementasi on incidence of infectious illness in children: sytematic review. *BMJ* 2002;325:1-10.
22. Grant SM, Wiesinger J A, Beard JL, Cantorna MT. Iron-deficient mice fail to develop autoimmune encephalomyelitis. *J Nutr* 2003; 133:2635-8.
23. De Silva A, Atukorola S, Wecrasinghe I. Ahluwalia N. Iron supplementation improve iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infection: a randomized controlled study in Colombo, Sri Langka. *Am J Clin Nutr* 2003;77:234-41.
24. Farthing MJ. Iron and immunity. Abstract. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;361:44-52.
25. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*2001;131:568S-80S.
26. Latunde-Dada GO, Young SP. Iron deficiency and immune responses. *Abstract Scand J Immunol Suppl* 1992;11:207-9.
27. Sipahi T, Akar N, Egin Y, Cin S. Serum interleukin-2 and interleukin-6 levels in iron deficiency anemia. *Pediatr hematol Oncol* 1998;15(1):69-73.
28. Kuvibidila S, Yu L, Ode D, Valez M, Gardner R, Warrierr RP. Effect of iron deficiency on the secretion of interleukin-10 by mitogen-activated and non-activated murine spleen cells: Abstract. *J Cell Biochem* 2003;90(2):278-86.
29. Kuvibidila S, Warrierr RP. Differential effect of iron deficiency and underfeeding on serum levels of interleukin-10, interleukin-12p40, and interferon-gamma in mice. *Cytokine* 2004;26(2):73-81.
30. Kuvibidila S, Baliga BS, Warrierr RP, Suskind RM. Iron deficiency reduces the hydrolysis of cell membrane phosphatidyl inositol-4,5-biphosphate during splenic lymphocyte activation in C57BL/6 mice. *J Nutr* 1998; 128:1077-83.
31. Kuvibidila S, Kitchen D, Baliga BS. In vivo and in vitro iron deficiency reduces protein kinase C activity and translocation in murine splenic and purified T cells. *J Cell Biochem* 1999;74:468-78.
32. Ibelgaufts H. *Cytokines*. Available from <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>.
33. Jacques Y, Minty A, Fradelizi D, Theze J. Interleukin 2,4,7,9,13,15. In: Theze J editor. *The citokine network and immune functions*. New York: Oford University Press; 1999.p. 17-30.
34. Glick PR. Lihtor T, Cohen ED. Cytokine immunotherapy. *Neurosurg Focus* 2002;9(6):1-13.