

PRO-INFLAMASI VERSUS ANTI-INFLAMASI SITOKIN: MITOS ATAU KENYATAAN

Sumihar M. R. Pasaribu

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

Email: sumiharpasaribu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol14No1.pp120-131>

ABSTRACT

Inflammation is characterized by an interaction between pro- and anti-inflammatory cytokines. Cytokines are generally classified in one or the other category: interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), gamma-interferon (IFN- γ), IL-12, IL-18 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are classified as pro-inflammatory cytokines while IL-4, IL-10, IL-13, IFN- α and transforming growth factor- β are anti-inflammatory cytokines. In this review, it is pointed out that this classification is too simplistic and provides many examples illustrating that certain cytokines can behave as both pro- and anti-inflammatory cytokines. Indeed, the amount of cytokine, the nature of the target cell, the nature of the activating signal, the nature of the cytokine produced, the timing, the order of cytokine action and even the experimental model are parameters that strongly influence the nature of the cytokine

Keyword: *Inflammation, Interleukins, Chemokines, Macrophages, Neutrophils, Endothelial Cells.*

ABSTRAK

Peradangan ditandai dengan adanya interaksi antara sitokin pro dan anti-inflamasi. Sitokin umumnya diklasifikasikan dalam satu atau beberapa kategori lainnya: interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), gamma-interferon (IFN- γ), IL-12, IL-18 dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag, diklasifikasikan sebagai sitokin pro-inflamasi sedangkan IL-4, IL-10, IL-13, IFN- α dan transforming growth factor- β adalah sebagai sitokin anti-inflamasi. Dalam tinjauan ini, menunjukkan bahwa klasifikasi ini terlalu sederhana dan memberikan banyak contoh yang menggambarkan bahwa sitokin tertentu dapat berperilaku sebagai sitokin pro dan anti-inflamasi. Memang benar, jumlah sitokin, sifat sel target, sifat sinyal pengaktifan, sifat sitokin yang dihasilkan, waktu, urutan kerja sitokin dan bahkan model percobaan merupakan parameter yang sangat mempengaruhi sifat sitokin.

Kata Kunci: *Inflamasi, Interleukin, Kemokin, Makrofag, Neutrofil, Sel Endotel.*

PENDAHULUAN

Sitokin berperan penting selama proses inflamasi. Dua sitokin, yaitu interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor (TNF) mengatur respon inflamasi dan memulai rangkaian mediator yang secara langsung bertanggung jawab atas berbagai kejadian yang berhubungan dengan inflamasi (misalnya peningkatan permeabilitas pembuluh darah, kemoatraksi leukosit yang bersirkulasi, proteolisis...).

Sitokin lain seperti IL-3 dan faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF) memperkuat pelepasan IL-1 dan TNF, sehingga mendukung proses inflamasi. Hal ini juga terjadi pada gamma-interferon (IFN- γ) yang produksinya diinduksi oleh IL-12 dan IL-18. Sementara sitokin yang disebutkan di atas diklasifikasikan sebagai "sitokin proinflamasi", IL-4, IL-10, IL-13, interferon-alpha (IFN- α) dan transforming growth factor- β (TGF- β) sebagai

sitokin anti-inflamasi karena kemampuannya menghambat pelepasan sitokin pro inflamasi, menginduksi produksi antagonis reseptor IL-1 (IL-1ra) dan pelepasan reseptor TNF terlarut (sTNFR) dan membatasi beberapa pro- aktivitas inflamasi IL-1 dan TNF. Namun, kejadian yang terjadi selama peradangan tidaklah sesederhana itu. Sebagai interaksi antara aktor pro dan anti-inflamasi. mereka jauh lebih kompleks.

Dalam tinjauan singkat ini akan memberikan beberapa contoh yang menggambarkan fakta bahwa masing-masing sitokin ini menawarkan aspek "setengah malaikat - setengah setan" dan tidak ada yang dapat dengan mudah diberi label "pro" atau "anti".

KAJIAN LITERATUR

Dikotomi Yang Terlalu Sederhana

Semakin sering ditemukan laporan yang mengingatkan pada konsep ini: misalnya. "TNF bukanlah sitokin pro-inflamasi". Misalnya, dalam laporan mereka yang berjudul "TNF adalah sitokin anti-inflamasi yang kuat dalam demielinasi yang dimediasi autoimun" menunjukkan bahwa sebagai respons terhadap injeksi glikoprotein oligodendrosit mielin, tikus yang kekurangan TNF dengan latar belakang genetik berbeda memperlihatkan penyakit mirip sklerosis multipel dengan insiden lebih tinggi, mortalitas lebih tinggi, durasi lebih lama, dan penyakit autoimun lebih parah dibandingkan rekan-rekan tipe liar (Liu et al., 1998). Demikian pula, dalam model eksperimental artritis yang diinduksi kolagen, ditemukan bahwa pemblokiran aktivitas IFN- γ (baik dengan antiserum anti-IFN- γ atau dengan menggunakan tikus knock-out reseptor IFN- γ) mengakibatkan percepatan timbulnya penyakit arthritis (Vora et al., 1996).

Hasil ini menunjukkan bahwa IFN- γ , bukannya menjadi sitokin pro-inflamasi, melainkan terlibat dalam menangkal perkembangan penyakit dalam model eksperimental ini. Selain itu, dapat dikatakan bahwa "IL-10 bukanlah sitokin anti-inflamasi". Bukti berasal dari penelitian *in vivo* yang melaporkan aktivitas pro-inflamasi atau imunostimulasi untuk IL-10. Hal ini terjadi pada

diabetes autoimun yang permulaan dan perkembangannya dipercepat pada tikus transgenik yang mengekspresi IL-10 secara berlebihan di pulau Langerhans pankreas (Moritanl et al., 1994; Xing et al., 1998). Selain itu, pengobatan IL-10 mempercepat penolakan allograft (Zhu et al., 1999) dan jantung (Qian et al., 1996). Dalam model uveitis yang diinduksi endotoksin, injeksi IL-10 intra-peritoneal mempotensiasi peradangan mata (Rosenbaum & Angell, 1995). Akhirnya, dalam model tumor, IL-10 dilaporkan mendukung penolakan tumor (Berman et al., 1996) dan menggunakan sel adenokarsinoma payudara tikus yang ditransfusikan yang mengekspresikan IL-10, (Carlo et al., 1998) menunjukkan bahwa area pertumbuhan tumor dikaitkan dengan peningkatan kadar kemokin "monosit-chemoattractant protein-1" (MCP-1) dan inducible nitric oxide synthase (iNOS), peningkatan ekspresi VCAM-1 dan ELAM. -1 molekul adhesi dan peningkatan rekrutmen leukosit dibandingkan dengan tikus yang menerima induk adenokarsinoma. Hal ini sejalan dengan fakta bahwa IL-10 menginduksi ekspresi E-selectin pada sel endotel pembuluh darah kecil dan besar (Walley & Cookson, 1996).

Peneliti sekarang akan meninjau beberapa parameter yang mempengaruhi perilaku sitokin yang berbeda dan mungkin menjelaskan mengapa, tergantung pada situasinya, sifat pro dan anti inflamasi dapat dijelaskan untuk mediator yang sama.

Jumlah Sitokin

Intensitas respons inflamasi dikaitkan dengan berbagai peristiwa fisiologis yang berkorelasi dengan tingkat sitokin yang diproduksi. Sitokin pro-inflamasi adalah mediator yang paling penting untuk membentuk respons anti-infeksi; namun, peningkatan produksi sitokin ini dapat merugikan dan bahkan menyebabkan kematian bila digunakan pada model hewan dan dikaitkan dengan hasil yang buruk pada patologi manusia seperti sepsis. Di sisi lain, meskipun sitokin anti-inflamasi merupakan prasyarat untuk mengendalikan kaskade mediator pro-inflamasi, produksi sitokin yang berlebihan dikaitkan dengan depresi

imun yang parah seperti yang diamati pada pasien setelah trauma atau operasi besar. Akibatnya, pasien ini mengalami peningkatan sensitivitas terhadap infeksi nosokomial. Jumlah sitokin tertentu jelas mempengaruhi sifat-sifatnya. Contoh terbaik diberikan pada TGF- β (Border & Noble, 1995): selain perannya dalam mengendalikan peradangan, TGF- β menahan proliferasi sel dan mengontrol pergantian matriks ekstraseluler. Pada konsentrasi tinggi, TGF- β menekan proliferasi sel dan merangsang produksi matriks ekstraseluler dalam jumlah patologis (fibrosis) sedangkan pada konsentrasi rendah, TGF- β merupakan predisposisi terhadap proliferasi sel yang berlebihan, aterosclerosis atau penurunan produksi matriks ekstraseluler dan gangguan penyembuhan luka. Demikian pula, telah dilaporkan bahwa beberapa efek TNF dipengaruhi oleh jumlah sitokin yang digunakan dalam model eksperimental. Dosis rendah ditemukan menginduksi angiogenesis sedangkan konsentrasi tinggi dikaitkan dengan penghambatan angiogenesis (Fajardo et al., 1992). Selain itu, dalam model eksperimental arthritis yang diinduksi oleh injeksi kolagen tipe II yang diasamkan, ditunjukkan bahwa jumlah IL-12 yang rendah bersifat pro-inflamasi sedangkan jumlah 100 kali lipat lebih tinggi dikaitkan dengan proses anti-inflamasi (Kasama et al., 1999). Suntikan 5 ng IL-12 sehari meningkatkan keparahan penyakit, suatu sifat yang pada dasarnya bergantung pada TNF sedangkan pengobatan dengan 500 ng sehari secara signifikan menurunkan indeks rata-rata arthritis dari patologi, sebuah fenomena yang pada dasarnya adalah IL-10. Menariknya, hanya sejumlah besar IL-12 yang menginduksi sirkulasi kortikosteron.

Sifat Sel Target

Sifat anti-inflamasi dari seperlima sitokin anti-inflamasi pada dasarnya dihasilkan dengan monosit/makrofag yang digunakan sebagai sel target. Ada banyak contoh yang menggambarkan bahwa ceritanya mungkin sangat berbeda dengan sel target lainnya. Dengan demikian, IL-10 pertama kali diidentifikasi dan didefinisikan sebagai sitokin yang mampu menekan produksi IFN- γ oleh klon

Th1 (Fiorentino et al., 1989), namun baru-baru ini ditunjukkan bahwa IL-10 meningkatkan produksi IFN- γ oleh sel NK (Striz et al., 1999), meningkatkan ekspresi intraseluler IFN- γ dan IL-2 pada sel T CD8+ yang dikombinasikan dengan IL-2 setelah stimulasi antigen (Schindler et al., 1990) dan meningkatkan jumlah klon sel T CD4+ yang mensekresi IL-2 (Lelievre et al., 1998). Lebih lanjut, IL-4 dan IL-10 yang menghambat produksi IL-8 yang diinduksi LPS oleh makrofag, memperkuat produksi sel endotel (De Beaux et al., 1995). Perbedaan efisiensi dalam menghambat produksi IL-8 tergantung pada sifat sel target juga telah dilaporkan untuk INF- α yang membatasi produksi ini oleh sel mononuklear darah tepi yang diaktifkan LPS dan oleh sel stroma sumsum tulang yang distimulasi TNF- α tetapi tidak efisien ketika bekerja pada neutrofil yang diaktifkan LPS (Aman et al., 1993). Meskipun IL-13 mengurangi produksi kemokin melalui aktivasi makrofag, IL-13 menginduksi sintesis MCP-1 oleh sel endotel (Goebeler et al., 1997). Meskipun TGF- β 1 membatasi produksi IL-1 α dan IL-8 pada makrofag, TGF- β 1 menginduksi produksi IL-1 α dan IL-8 pada sel epitel (Kumar et al., 1996). Meskipun IL-10 dapat menekan produksi oksida nitrat (NO) oleh makrofag atau keratinosit (Bécherel et al., 1995; Cunha et al., 1992), IL-10 tidak mengubah pelepasan NO oleh sel mesangial (Fouqueray et al., 1995) dan bahkan meningkatkan produksi NO oleh makrofag dan osteoklas yang berasal dari sumsum tulang (Corradin et al., 1993; Tilg et al., 1994). Bertindak pada sel mast yang berasal dari sumsum tulang, IL-10 bersinergi dengan ligan c-kit dan LPS untuk meningkatkan produksi siklooksigenase tipe 2 dan PGD₂ serta ekspresi IL-6 mRNA (Moon et al., 1998). Ketika mengatasi regulasi produksi IL-6 yang diinduksi IL-1 β oleh astrosit, menunjukkan bahwa IL-10 tetapi baik IL-4 maupun deksametason tidak memiliki sifat penghambatan (Pousset et al., 1999).

Status sel target juga dapat mengubah reaktivitasnya. Oleh karena itu, IL-10 sendiri atau bersinergi dengan TNF meningkatkan replikasi HIV dan produksi TNF oleh sel T atau sel promonositik yang terinfeksi HIV (Finnegan

et al., 1996; Rabbi et al., 1998). Yang terpenting, parameter lingkungan juga dapat mempengaruhi reaktivitas jenis sel tertentu. Contoh terbaik diberikan oleh penelitian (Pang et al., 1997) yang melaporkan pada sepsis bronkial kronis bahwa IL-10 mampu menghambat produksi IL-8 yang diinduksi LPS dengan mensirkulasikan neutrofil namun tidak mampu melakukannya ketika pengujian yang sama dilakukan dengan neutrofil yang berasal dari dahak. Demikian pula, analisis pembentukan NO secara spontan oleh makrofag dari glomeruli yang meradang, namun tidak normal, diturunkan regulasinya dengan penambahan IL-4 atau TGF- β (Erwig et al., 2000).

Perbedaan juga telah dilaporkan dalam hal induksi molekul adhesi. Misalnya, IL-4 menghambat ekspresi ICAM-1 dan ELAM-1 yang diinduksi IL-1 atau TNF pada permukaan sel endotel, tetapi IL-4 menginduksi ekspresi ICAM-1 pada sel epitel manusia (Sunyer et al., 1996) dan mendukung ekspresi ICAM-1 dan ELAM-1 pada permukaan sel endotel. VCAM-1 pada sel endotel, memungkinkan perlekatan basofil dan eosinofil (Shibata et al., 1998). Di sisi lain, IL-10 menghambat ekspresi ICAM-1 pada sel Langerhans manusia tetapi tidak pada keratinosit, sel endotel dermal, atau fibroblas (Chatelain et al., 1998).

Sifat Sinyal Pengaktifan

Kapasitas penghambatan sitokin anti inflamasi mungkin juga bergantung pada sifat agen pemicu yang bekerja secara simultan pada sel target. Misalnya, kami telah menunjukkan bahwa IL-4 dan IL-10 menekan produksi IL-8 yang diinduksi LPS oleh neutrofil, sedangkan hal ini tidak terjadi ketika neutrofil diaktifkan oleh TNF- α (Marie et al., 1996b). Anehnya, produksi IL-1ra oleh neutrofil teraktivasi tidak mencerminkan apa yang dijelaskan untuk penghambatan IL-8: kami melaporkan bahwa IL-10 tidak bersinergi dengan LPS tetapi aktif bila digunakan bersamaan dengan TNF- α untuk lebih lanjut meningkatkan produksi IL-1ra (Marie et al., 1996a). Sebaliknya, IL-4 memperkuat produksi IL-1ra oleh neutrofil, terlepas dari sifat sinyal pengaktifannya. Studi tentang modulasi produksi berbagai kemokin

menghasilkan pola yang agak rumit. Dengan demikian, telah dilaporkan bahwa IL-4 tidak mempengaruhi produksi RANTES oleh monosit manusia yang teraktivasi IFN- γ sedangkan IL-4 mampu meningkatkan produksi ini ketika sel-sel diaktifkan dengan TNF- α (Marfaing-Koka et al., 1996). Dengan adanya IL-2, produksi IFN- γ oleh splenosit dari tikus scid tidak berubah ketika sel dikultur dengan IL-12 dan TNF- α sedangkan produksi ini sangat terhambat ketika sel diaktifkan dengan *Listeria* yang dimatikan dengan panas. monositogen (Tsujinaka et al., 1996). Ketika proliferasi sel T CD8+ dipantau dengan adanya IL-10, respons proliferasi dapat dikurangi (dengan adanya monosit alogenik), atau tidak berubah (dengan adanya antibodi anti-CD3) atau bahkan ditingkatkan (di hadapan IL-2) (Groux et al., 1998). Studi tentang induksi faktor jaringan pada permukaan monosit atau sel endotel juga mengungkapkan perbedaan besar berdasarkan sifat sinyal pengaktifnya: IL-4 dan IL-13 sepenuhnya menghambat induksi ekspresi faktor jaringan pada permukaan endotel. sel diaktifkan dengan LPS, sedangkan tidak ada penghambatan ketika IL-1 β digunakan sebagai agen pemicu (Herbert et al., 1993). Pola yang sangat berbeda diperoleh ketika ekspresi faktor jaringan dianalisis pada permukaan monosit.

Sifat Sitokin yang Dihasilkan

Kapasitas suatu sitokin tertentu untuk menghambat produksi sitokin lain juga dapat bervariasi tergantung pada sifat sitokin lain tersebut. Misalnya, TNF secara mengejutkan terbukti menjadi penghambat kuat sekresi IL-12 dari makrofag turunan monosit manusia yang diaktifkan dengan LPS atau *Staphylococcus aureus* sedangkan tidak ada aktivitas penghambatan serupa yang dilaporkan ketika mengatasi produksi IL-1 α , IL-1 β dan IL-1 β . IL-6 (Marie et al., 2000). Demikian pula, apa yang disebut sitokin anti-inflamasi tidak menghambat produksi semua sitokin. Dengan demikian, IL-10 mengurangi produksi IL-12 oleh sel dendritik yang teraktivasi CD40L sedangkan IL-10 tidak mengubah produksi IL-8 dan TNF- α (Buelens et al., 1996). Kami melaporkan bahwa dalam sampel darah utuh yang diaktifasi oleh *Streptococcus pyogenes* yang dimatikan dengan

panas, IL-13 menghambat produksi IL-8 namun tidak mampu memodifikasi produksi TNF- α (Marie et al., 2000). Selain itu, ketika efek IL-4 dipelajari pada monosit yang dikultur selama 7 hari, ditunjukkan bahwa produksi IL-1 β yang diinduksi LPS berkurang sedangkan produksi TNF- α tidak terpengaruh (Hart et al., 1995). Mempelajari sel stroma sumsum tulang manusia yang teraktivasi IL-1 α , IL-4 juga terbukti meningkatkan produksi IL-8 tetapi menghambat faktor penghambat leukemia (LIF) (Denizot et al., 1999). Bidang kemokin menawarkan banyak contoh peraturan berbeda yang disebabkan oleh sitokin yang sama. Misalnya, IL-4 yang bekerja pada makrofag menghambat produksi IL-8 dan MIP-1 α tetapi mendukung pelepasan MCP-1, RANTES, AMAC-1 dan C10. Profil yang sangat berbeda mungkin ditemukan ketika mempertimbangkan sel target lain. Jadi, IL-4, ketika bekerja pada sel endotel, mendukung produksi IL-8 dan MCP-1 tetapi membatasi produksi RANTES. Heterogenitas serupa dalam hal daya tanggap juga telah dilaporkan dengan IFN- γ yang meningkatkan produksi IP-10 dan RANTES oleh makrofag tetapi menghambat produksi GRO, MIP-1 α , MIP-1 β dan AMAC-1.

Waktunya

Fakta bahwa mediator memberikan efek penghambatan atau, sebaliknya, peningkatan juga mungkin terkait dengan waktu paparannya terhadap sel target. Misalnya, IL-4 dan IL-13 menghambat produksi IL-6, IL-12, MCP-1 dan TNF ketika ditambahkan secara bersamaan ke monosit teraktivasi sedangkan mereka meningkatkan produksi sitokin ini ketika mereka dikirimkan sebelum sinyal pengaktifan (D'Andrea et al., 1995; Kambayashi et al., 1996; Minty & Caput, 1997). Ketika IL-4 ditambahkan secara bersamaan ke TNF- α , ia mempunyai kapasitas yang sangat rendah untuk mengurangi induksi ekspresi faktor jaringan pada permukaan sel endotel (Herbert et al., 1993). Sebaliknya, pra-perawatan sel dengan IL-4 selama 8 hingga 16 jam memungkinkan terjadinya penghambatan yang signifikan (Martin et al., 1993). Dalam model resistensi yang elegan terhadap infeksi *Pseudomonas aeruginosa* sistemik, (Giampietri et al., 2000) mendemonstrasikan bahwa pra-

perawatan 24 jam pada tikus dengan IL-4 bersifat protektif ketika jumlah CFU yang disuntikkan tinggi, sedangkan ketika disuntikkan hanya 1 jam sebelum tantangan bakteri dengan jumlah CFU yang lebih rendah, IL-4 bersifat merusak. Dalam kasus pertama, peningkatan kelangsungan hidup dikaitkan dengan penurunan tingkat TNF yang bersirkulasi, sedangkan pada kasus berikutnya, penurunan kelangsungan hidup dikaitkan dengan peningkatan tingkat TNF yang bersirkulasi. Contoh menarik lainnya mengenai pengaturan waktu diberikan oleh efek infus kortisol pada sukarelawan manusia. Meskipun suntikan LPS pada akhir infus kortisol tidak menghasilkan TNF yang terdeteksi dalam sirkulasi, suntikan yang sama dilakukan 12 hingga 144 jam setelah infus menghasilkan kadar TNF dan IL-6 yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan yang dicapai pada sukarelawan yang sama yang tidak menerima pra-perawatan kortisol (Barber et al., 1993).

Urutan Aksi Sitokin

Sitokin adalah kata-kata dari bahasa universal yang digunakan oleh sel. Seperti dalam bahasa apa pun, urutan kata memengaruhi makna kalimat. Oleh karena itu, urutan paparan sitokin memainkan peran penting dalam sifat sinyal yang dikirimkan ke sel. Misalnya, TNF dan IFN- γ yang digunakan secara bersamaan tidak mempunyai pengaruh signifikan terhadap produksi NO oleh makrofag yang berasal dari sumsum tulang tikus. Sebaliknya, IFN- γ membuat sel menjadi prima yang kemudian menghasilkan NO dalam jumlah besar ketika terkena TNF. Yang paling menarik adalah jika sel pertama kali dipaparkan dengan TNF, kemudian 4 jam kemudian dengan IFN- γ dan setelah 4 jam lagi akhirnya dipaparkan dengan TNF, sel-sel tersebut tidak menghasilkan NO apa pun (Erwig et al., 1998). Desensitisasi yang sama diamati dengan pra-perawatan dengan IL-4 atau TGF- β sedangkan IL-10 tidak memiliki aktivitas penghambatan dalam model ini. Pengamatan serupa telah dilakukan ketika produksi IL-12p70 yang diinduksi LPS diselidiki sel yang sebelumnya dipapar dengan IFN- γ , menghasilkan IL-12 dalam jumlah besar

sedangkan produksi rendah atau tidak sama sekali diperoleh dengan sel yang diberi perlakuan sebelumnya. dengan TNF atau TNF + IFN- γ (Hodge-Dufour et al., 1998).

MODEL EKSPERIMENTAL

Kami telah mempelajari secara *in vitro* efek pra-perawatan IL-10 terhadap produksi TNF dan IL-6 oleh leukosit setelah stimulasi oleh LPS. Kami melaporkan bahwa dengan adanya IL-10, pencegahan perlekatan monosit dengan sel darah merah pada pemeriksaan darah lengkap atau dengan kultur sel mononuklear darah tepi pada Teflon®, memungkinkan produksi sitokin yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel yang dipelihara dalam media kultur. sendirian sebelum aktivasi LPS. Ketika langkah pertama percobaan dilakukan pada plastik (yaitu dengan perlekatan monosit) ditemukan aktivitas penghambatan klasik IL-10 (Adib-Conquy et al., 1999). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa modulasi produksi sitokin yang diinduksi IL-10 bergantung pada prosedur eksperimental *in vitro*. Baru-baru ini, aktivitas “pro-inflamasi” serupa dari IL-10 dilaporkan pada sukarelawan yang menerima suntikan LPS (Lauw et al., 2000). Penggunaan model *in vivo* yang berbeda dapat menghasilkan kesimpulan yang berlawanan. Memang benar, dalam model cedera paru akut yang disebabkan oleh kompleks imun, dilaporkan bahwa netralisasi IL-13 meningkatkan proses inflamasi, menunjukkan bahwa IL-13 endogen menahan peradangan (Lentsch et al., 1999). Sebaliknya, tikus transgenik yang mengekspresi IL-13 secara berlebihan di paru-paru menunjukkan infiltrasi inflamasi mononuklear, eosinofil di sekitar saluran napas dan parenkim, hipertrofi epitel saluran napas, hiperplasia sel goblet, hiperproduksi mukus, dan produksi lokal selektif kemokin eotaxin. Makalah terakhir ini mengingatkan kita pada peran inflamasi IL-13 yang ditunjukkan pada berbagai model asma (Wogensen et al., 1994).

Kami telah menyebutkan peran protektif IFN- γ dalam model arthritis yang diinduksi kolagen dan percepatan timbulnya penyakit pada tikus IFN- γ -KO (Vora et al., 1996). Kelompok Billiau lebih lanjut menunjukkan bahwa

pengamatan ini hanya benar ketika kolagen disuntikkan bersama dengan bahan pembantu Freund lengkap (CFA). Memang benar, ketika bahan pembantu Freund yang tidak lengkap digunakan, penyakit ini tidak terjadi pada hewan yang mengalami knock-out reseptor IFN- γ (Matthys et al., 1999). Para penulis menunjukkan bahwa di satu sisi IFN- γ menginduksi sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-12, di sisi lain, dalam model yang menggunakan CFA (yaitu mengasosiasikan Mycobacteria), IFN- γ memiliki peran yang menguntungkan dengan menahan kedua sitokin tersebut. perluasan proses hematopoietik dan jumlah makrofag, sumber utama sitokin proinflamasi.

IL-6, Paradigma Ambiguitas!

Protein fase akut pada dasarnya bersifat protektif dan membatasi proses inflamasi. Mereka memiliki anti-protease dan beberapa aktivitas pemulung. Oleh karena itu, IL-6 dapat dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi berkat potensinya untuk menginduksi pelepasan protein fase akut oleh hepatosit, termasuk IL-1ra (Gabay et al., 1997). Disebutkan juga bahwa IL-6 menghambat pelepasan IL-1 dan TNF (Schleimer et al., 1992) dan lebih menyukai pelepasan reseptor TNF terlarut (Tripp et al., 1993). Oleh karena itu, banyak model eksperimental, termasuk endotoksemia sistemik atau lokal menunjukkan aktivitas protektif IL-6 (Yoshizawa et al., 1996; Zheng et al., 1995). Namun, sebaliknya, IL-6 dapat menginduksi resorpsi tulang (Ishimi et al., 1990), atrofi otot (Turner et al., 1997), anemia (Jongen-Lavrencic et al., 2003) dan dapat memicu neutrofil untuk memproduksi PAF dan anion superoksida (Biffi et al., 1996; Borish et al., 1989). Meskipun IL-6 tidak mengaktifkan sel endotel, ia menginduksi produksi MCP-1, -3 dan IL-8, aktivasi STAT-3, dan ekspresi ICAM-1, dengan adanya reseptor terlarut yang secara alami ditemukan dalam plasma (Romano et al., 1997). Aktivitas buruk IL-6 *in vivo* telah disarankan oleh model eksperimental reperfusi iskemia dan cedera paru yang dilakukan pada tikus knock-out IL-6 yang terbukti menunjukkan respons inflamasi yang

lebih rendah (Cuzzocrea, De Sarro, et al., 1999; Cuzzocrea, Sautebin, et al., 1999).

KESIMPULAN

Kita harus mengakui bahwa dogma sering kali dihasilkan dari penyederhanaan berlebihan terhadap fenomena yang digambarkan. Oleh karena itu, dogma dibuat untuk dilanggar! Tampaknya respon inflamasi merupakan interaksi yang sangat kompleks dari mediator-mediator yang kontribusi pastinya mungkin bergantung pada banyak parameter yang mempengaruhi. Yang terakhir, untuk menambah kompleksitas, kita tidak boleh lupa bahwa manusia tidaklah setara dalam hal respons terhadap peradangan. Polimorfisme genetik yang diketahui untuk banyak sitokin pro dan anti-inflamasi berhubungan dengan amplitudo proses inflamasi. Selain itu, ada polimorfisme lain dalam hal reaktivitas sel target sebagai respons terhadap sinyal sitokin. Heterogenitas individu ini juga harus dipertimbangkan ketika mengatasi respon inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adib-Conquy, M., Petit, A.-F., Marie, C., Fitting, C., & Cavaillon, J.-M. (1999). Paradoxical priming effects of IL-10 on cytokine production. *International Immunology*, *11*(5), 689–698. <https://doi.org/10.1093/intimm/11.5.689>
- Aman, M., Rudolf, G., Goldschmitt, J., Aulitzky, W., Lam, C., Huber, C., & Peschel, C. (1993). Type-I interferons are potent inhibitors of interleukin-8 production in hematopoietic and bone marrow stromal cells. *Blood*, *82*(8), 2371–2378. <https://doi.org/10.1182/blood.V82.8.2371.2371>
- Barber, A. E., Coyle, S. M., Marano, M. A., Fischer, E., Calvano, S. E., Fong, Y., Moldawer, L. L., & Lowry, S. F. (1993). Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *The Journal of Immunology*, *150*(5), 1999–2006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.150.5.1999>
- Bécherel, P., Le Goff, L., Ktorza, S., Ouaz, F., Mencia-Huerta, J., Dugas, B., Debré, P., Mossalayi, M. D., & Arock, M. (1995). Interleukin-10 inhibits IgE-mediated nitric oxide synthase induction and cytokine synthesis in normal human keratinocytes. *European Journal of Immunology*, *25*(10), 2992–2995. <https://doi.org/10.1002/eji.1830251042>
- Berman, R. M., Suzuki, T., Tahara, H., Robbins, P. D., Narula, S. K., & Lotze, M. T. (1996). Systemic administration of cellular IL-10 induces an effective, specific, and long-lived immune response against established tumors in mice. *The Journal of Immunology*, *157*(1), 231–238. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.157.1.231>
- Biffi, W. L., Moore, E. E., Moore, F. A., Barnett, C. C., Silliman, C. C., & Peterson, V. M. (1996). Interleukin-6 stimulates neutrophil production of platelet-activating factor. *Journal of Leukocyte Biology*, *59*(4), 569–574. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.4.569>
- Border, W. A., & Noble, N. A. (1995). Targeting TGF- β for treatment of disease. *Nature Medicine* *1995 1:10*, *1*(10), 1000–1001. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1000>
- Borish, L., Rosenbaum, R., Albury, L., & Clark, S. (1989). Activation of neutrophils by recombinant interleukin 6. *Cellular Immunology*, *121*(2), 280–289. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(89\)90026-9](https://doi.org/10.1016/0008-8749(89)90026-9)
- Buelens, C., De Groote, D., & Goldman, M. (1996). Differential effects of interleukin-10 on the production of interleukin-12 and interleukin-8 by human dendritic cells generated from peripheral blood. *Transplantation Proceedings*, *32*55–3256.
- Carlo, E. Di, Coletti, A., Modesti, A., Giovarelli, M., & Musiani, G. F. and P. (1998). Local release of interleukin-10 by transfected mouse adeno-carcinoma cells exhibits pro- and anti-inflammatory activity and results in a delayed tumor rejection. *European Cytokine Network*, *9*(1), 61–68. https://www.jle.com/en/revues/ecn/e-docs/local_release_of_interleukin_10_by_transfected_mouse_adeno_carcinoma_cells_exhibits_pro_and_anti_inflammatory_activity_and_results_in_a_delayed_tumor_rejection_90089/article.phtml?tab=texte
- Chatelain, R., Wollenberg, A., Martin, C., Panhans-Gross, A., Bieber, T., Degitz, K., & Heckmann, M. (1998). IL-10 inhibits

- ICAM-1 expression on human Langerhans cells but not on keratinocytes, dermal endothelial cells or fibroblasts. *Archives of Dermatological Research*, 290(9), 477–482.
<https://doi.org/10.1007/s004030050339>
- Corradin, S. B., Fasel, N., Buchmüller-Rouiller, Y., Ransijn, A., Smith, J., & Mauël, J. (1993). Induction of macrophage nitric oxide production by interferon- γ and tumor necrosis factor- α is enhanced by interleukin-10. *European Journal of Immunology*, 23(8), 2045–2048.
<https://doi.org/10.1002/eji.1830230851>
- Cunha, F. Q., Mohcada, S., & Liew, F. Y. (1992). Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon- γ in murine macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 182(3), 1155–1159.
[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(92\)91852-H](https://doi.org/10.1016/0006-291X(92)91852-H)
- Cuzzocrea, S., De Sarro, G., Costantino, G., Ciliberto, G., Mazzon, E., De Sarro, A., & Caputi, A. P. (1999). IL-6 knock-out mice exhibit resistance to splanchnic artery occlusion shock. *Journal of Leukocyte Biology*, 66(3), 471–480.
<https://doi.org/10.1002/jlb.66.3.471>
- Cuzzocrea, S., Sautebin, L., De Sarro, G., Costantino, G., Rombolà, L., Mazzon, E., Ialenti, A., De Sarro, A., Ciliberto, G., Di Rosa, M., Caputi, A. P., & Thiemermann, C. (1999). Role of IL-6 in the Pleurisy and Lung Injury Caused by Carrageenan. *The Journal of Immunology*, 163(9), 5094–5104.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.163.9.5094>
- D'Andrea, A., Ma, X., Aste-Amezaga, M., Paganin, C., & Trinchieri, G. (1995). Stimulatory and inhibitory effects of interleukin (IL)-4 and IL-13 on the production of cytokines by human peripheral blood mononuclear cells: priming for IL-12 and tumor necrosis factor alpha production. *The Journal of Experimental Medicine*, 181(2), 537–546.
<https://doi.org/10.1084/jem.181.2.537>
- De Beaux, A. C., Maingay, J. P., Ross, J. A., Fearon, K. C., & Carter, D. C. (1995). Interleukin-4 and Interleukin-10 Increase Endotoxin-Stimulated Human Umbilical Vein Endothelial Cell Interleukin-8 Release. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 15(5), 441–445.
<https://doi.org/10.1089/jir.1995.15.441>
- Denizot, Y., Besse, A., Raher, S., Nachat, R., Trimoreau, F., Praloran, V., & Godard, A. (1999). Interleukin-4 (IL-4), but not IL-10, regulates the synthesis of IL-6, IL-8 and leukemia inhibitory factor by human bone marrow stromal cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1449(1), 83–92.
[https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(98\)00177-3](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(98)00177-3)
- Erwig, L.-P., Kluth, D. C., Walsh, G. M., & Rees, A. J. (1998). Initial Cytokine Exposure Determines Function of Macrophages and Renders Them Unresponsive to Other Cytokines. *The Journal of Immunology*, 161(4), 1983–1988.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.161.4.1983>
- Erwig, L.-P., Stewart, K., & Rees, A. J. (2000). Macrophages from Inflamed but Not Normal Glomeruli Are Unresponsive to Anti-Inflammatory Cytokines. *The American Journal of Pathology*, 156(1), 295–301. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64730-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64730-X)
- Fajardo, L. F., Kwan, H. H., Kowalski, J., Prionas, S. D., & Allison, A. C. (1992). Dual role of tumor necrosis factor-alpha in angiogenesis. *The American Journal of Pathology*, 140(3), 539–544.
- Finnegan, A., Roebuck, K. A., Nakai, B. E., Gu, D. S., Rabbi, M. F., Song, S., & Landay, A. L. (1996). IL-10 cooperates with TNF-alpha to activate HIV-1 from latently and acutely infected cells of monocyte/macrophage lineage. *The Journal of Immunology*, 156(2), 841–851.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.156.2.841>
- Fiorentino, D. F., Bond, M. W., & Mosmann, T. R. (1989). Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *The Journal of Experimental Medicine*, 170(6), 2081–2095.
<https://doi.org/10.1084/jem.170.6.2081>
- Fouqueray, B., Boutard, V., Philippe, C., Kornreich, A., Marchant, A., Perez, J., Goldman, M., & Baud, L. (1995). Mesangial cell-derived interleukin-10 modulates mesangial cell response to lipopolysaccharide. *The American Journal of Pathology*, 147(1), 176–182.

- Gabay, C., Smith, M. F., Eidlen, D., & Arend, W. P. (1997). Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *Journal of Clinical Investigation*, 99(12), 2930–2940. <https://doi.org/10.1172/JCI119488>
- Giampietri, A., Grohmann, U., Vacca, C., Fioretti, M. C., Puccetti, P., & Campanile, F. (2000). Dual effect of IL-4 on resistance to systemic gram-negative infection and production of TNF- α . *Cytokine*, 12(4), 417–421. <https://doi.org/10.1006/cyto.1999.0576>
- Goebeler, M., Schnarr, B., Toksoy, A., Kunz, M., Bröcker, E. B., Duschl, A., & Gillitzer, R. (1997). Interleukin-13 selectively induces monocyte chemoattractant protein-1 synthesis and secretion by human endothelial cells. Involvement of IL-1Ra and Stat-6 phosphorylation. *Immunology*, 91(3), 450–457. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1997.00263.x>
- Groux, H., Bigler, M., de Vries, J. E., & Roncarolo, M.-G. (1998). Inhibitory and Stimulatory Effects of IL-10 on Human CD8⁺ T Cells. *The Journal of Immunology*, 160(7), 3188–3193. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.7.3188>
- Hart, P. H., Jones, C. A., & Finlay-Jones, J. J. (1995). Monocytes cultured in cytokine-defined environments differ from freshly isolated monocytes in their responses to IL-4 and IL-10. *Journal of Leukocyte Biology*, 57(6), 909–918. <https://doi.org/10.1002/jlb.57.6.909>
- Herbert, J. M., Savi, P., Laplace, M.-Cl., Lalé, A., Dol, F., Dumas, A., Labit, C., & Minty, A. (1993). IL-4 and IL-13 exhibit comparable abilities to reduce pyrogen-induced expression of procoagulant activity in endothelial cells and monocytes. *FEBS Letters*, 328(3), 268–270. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80941-M](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80941-M)
- Hodge-Dufour, J., Marino, M. W., Horton, M. R., Jungbluth, A., Burdick, M. D., Strieter, R. M., Noble, P. W., Hunter, C. A., & Puré, E. (1998). Inhibition of interferon γ induced interleukin 12 production: A potential mechanism for the anti-inflammatory activities of tumor necrosis factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(23), 13806–13811. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13806>
- Ishimi, Y., Miyaura, C., Jin, C. H., Akatsu, T., Abe, E., Nakamura, Y., Yamaguchi, A., Yoshiki, S., Matsuda, T., & Hirano, T. (1990). IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *The Journal of Immunology*, 145(10), 3297–3303. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.145.10.3297>
- Jongen-Lavrencic, M., Peeters, H. R. M., Rozemuller, H., Rombouts, W. J. C., Martens, A. C. M., Vreugdenhil, G., Pillay, M., Cox, P. H., Bijser, M., Brutel, G., Breedveld, F. C., & Swaak, A. J. G. (2003). IL-6-induced anaemia in rats: possible pathogenetic implications for anaemia observed in chronic inflammations. *Clinical and Experimental Immunology*, 103(2), 328–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-622.x>
- Kambayashi, T., Jacob, C. O., & Strassmann, G. (1996). IL-4 and IL-13 Modulate IL-10 Release in Endotoxin-Stimulated Murine Peritoneal Mononuclear Phagocytes. *Cellular Immunology*, 171(1), 153–158. <https://doi.org/10.1006/cimm.1996.0186>
- Kasama, T., Yamazaki, J., Hanaoka, R., Miwa, Y., Hatano, Y., Kobayashi, K., Negishi, M., Ide, H., & Adachi, M. (1999). Biphasic regulation of the development of murine type II collagen-induced arthritis by interleukin-12: Possible involvement of endogenous interleukin-10 and tumor necrosis factor? *Arthritis & Rheumatism*, 42(1), 100–109. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1<100::AID-ANR13>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1<100::AID-ANR13>3.0.CO;2-S)
- Kumar, N. M., Rabadi, N. H., Sigurdson, L. S., Schünemann, H. J., & Lwebuga-Mukasa, J. S. (1996). Induction of interleukin-1/and interleukin-8 mRNAs and proteins by TGF β 1 in rat lung alveolar epithelial cells. *Journal of Cellular Physiology*, 169(1), 186–199. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199610\)169:1<186::AID-JCP19>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199610)169:1<186::AID-JCP19>3.0.CO;2-B)
- Lauw, F. N., Pajkrt, D., Hack, C. E., Kurimoto, M., van Deventer, S. J. H., & van der Poll, T. (2000). Proinflammatory Effects of IL-10 During Human Endotoxemia. *The Journal of Immunology*, 165(5), 2783–2789.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.5.27>
83
- Lelievre, E., Sarrouilhe, D., Morel, F., Preud'Homme, J.-L., Wijdenes, J., & Lecron, J.-C. (1998). Preincubation of human resting T-cell clones with interleukin-10 strongly enhances their ability to produce cytokine after stimulation. *Cytokine*, *10*(11), 831–840. <https://doi.org/10.1006/cyto.1998.0371>
- Lentsch, A. B., Czermak, B. J., Jordan, J. A., & Ward, P. A. (1999). Regulation of Acute Lung Inflammatory Injury by Endogenous IL-13. *The Journal of Immunology*, *162*(2), 1071–1076. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.162.2.1071>
- Liu, J., Marino, M. W., Wong, G., Grail, D., Dunn, A., Bettadapura, J., Slavin, A. J., Old, L., & Bernard, C. C. A. (1998). TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nature Medicine* *1998 4:1*, *4*(1), 78–83. <https://doi.org/10.1038/nm0198-078>
- Marfaing-Koka, A., Maravic, M., Humbert, M., Galanaud, P., & Emillie, D. (1996). Contrasting effects of IL-4, IL-10 and corticosteroids on RANTES production by human monocytes. *International Immunology*, *8*(10), 1587–1594. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.10.1587>
- Marie, C., Fitting, C., Muret, J., Payen, D., & Cavaillon, J.-M. (2000). Interleukin-8 production in whole blood assays: is interleukin-10 responsible for the downregulation observed in sepsis? *Cytokine*, *12*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1006/cyto.1999.0517>
- Marie, C., Pitton, C., Fitting, C., & Cavaillon, J.-M. (1996a). IL-10 and IL-4 synergize with TNF- α to induce IL-1 α production by human neutrophils. *Cytokine*, *8*(2), 147–151. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0021>
- Marie, C., Pitton, C., Fitting, C., & Cavaillon, J.-M. (1996b). Regulation by anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β) of interleukin-8 production by LPS- and/ or TNF α -activated human polymorphonuclear cells. *Mediators of Inflammation*, *5*(5), 334–340. <https://doi.org/10.1155/S0962935196000488>
- Martin, N. B., Jamieson, A., & Tuffin, D. P. (1993). The effect of interleukin-4 on tumour necrosis factor- α induced expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Thrombosis and Haemostasis*, *70*(12), 1037–1042.
- Matthys, P., Vermeire, K., Mitera, T., Heremans, H., Huang, S., Schols, D., De Wolf-Peeters, C., & Billiau, A. (1999). Enhanced Autoimmune Arthritis in IFN- γ Receptor-Deficient Mice Is Conditioned by Mycobacteria in Freund's Adjuvant and by Increased Expansion of Mac-1+ Myeloid Cells. *The Journal of Immunology*, *163*(6), 3503–3510. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.163.6.3503>
- Minty, A., & Caput, P. F. and D. (1997). Interleukin-13 effects on activated monocytes lead to novel cytokine secretion profiles intermediate between those induced by interleukin-10 and by interferon- γ . *European Cytokine Network*, *8*(2), 189–201.
- Moon, T. C., Murakami, M., Ashraf, M. M., Kudo, I., & Chang, H. W. (1998). Regulation of Cyclooxygenase-2 and Endogenous Cytokine Expression by Bacterial Lipopolysaccharide That Acts in Synergy with c-Kit Ligand and Fc ϵ Receptor I Crosslinking in Cultured Mast Cells. *Cellular Immunology*, *185*(2), 146–152. <https://doi.org/10.1006/cimm.1998.1284>
- Moritanl, M., Yoshimoto, K., Tashiro, F., Hashimoto, C., Miyazaki, J., Li, S., Kudo, E., Iwahana, H., Hayashi, Y., Sano, T., & Itakura, M. (1994). Transgenic expression of IL-10 in pancreatic islet A cells accelerates autoimmune insulinitis and diabetes in non-obese diabetic mice. *International Immunology*, *6*(12), 1927–1936. <https://doi.org/10.1093/intimm/6.12.1927>
- Pang, G., Ortega, M., Zighang, R., Reeves, G., & Clancy, R. (1997). Autocrine modulation of IL-8 production by sputum neutrophils in chronic bronchial sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *155*(2), 726–731. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032219>
- Pousset, F., Cremona, S., Dantzer, R., Kelley, K., & Parnet, P. (1999). Interleukin-4 and interleukin-10 regulate IL-1 β induced mouse primary astrocyte activation: A comparative study. *Glia*, *26*(1), 12–21.

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199903\)26:1<12::AID-GLIA2>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199903)26:1<12::AID-GLIA2>3.0.CO;2-S)
- Qian, S., Li, W., Li, Y., Fu, F., Lu, L., Fung, J. J., & Thomson, A. W. (1996). Systemic administration of cellular interleukin-10 can exacerbate cardiac allograft rejection in mice. *Transplantation*, 62(12). https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1996/12270/systemic_administration_of_cellular_interleukin_10.2.aspx
- Rabbi, M. F., Finnegan, A., Al-Harhi, L., Song, S., & Roebuck, K. A. (1998). Interleukin-10 Enhances Tumor Necrosis Factor- α Activation of HIV-1 Transcription in Latently Infected T Cells. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 19(4). https://journals.lww.com/jaids/fulltext/1998/12010/interleukin_10_enhances_tumor_necrosis_factor__2.aspx
- Romano, M., Sironi, M., & Toniatti, C. (1997). Role of IL-6 and Its Soluble Receptor in Induction of Chemokines and Leukocyte Recruitment. *Immunity*, 6, 315–325.
- Rosenbaum, J. T., & Angell, E. (1995). Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *The Journal of Immunology*, 155(8), 4090–4094. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.155.8.4090>
- Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S., & Dinarello, C. (1990). Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 75(1), 40–47. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.1.40.40>
- Schleimer, R. P., Sterbinsky, S. A., Kaiser, J., Bickel, C. A., Klunk, D. A., Tomioka, K., Newman, W., Luscinskas, F. W., Gimbrone, M. A., & McIntyre, B. W. (1992). IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *The Journal of Immunology*, 148(4), 1086–1092. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.148.4.1086>
- Shibata, Y., Foster, L. A., Kurimoto, M., Okamura, H., Nakamura, R. M., Kawajiri, K., Justice, J. P., Van Scott, M. R., Myrvik, Q. N., & Metzger, W. J. (1998). Immunoregulatory Roles of IL-10 in Innate Immunity: IL-10 Inhibits Macrophage Production of IFN- γ -Inducing Factors but Enhances NK Cell Production of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 161(8), 4283–4288. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.161.8.4283>
- Striz, I., Mio, T., Adachi, Y., Heires, P., Robbins, R. A., Spurzem, J. R., Illig, M. J., Romberger, D. J., & Rennard, S. I. (1999). IL-4 induces ICAM-1 expression in human bronchial epithelial cells and potentiates TNF- α . *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 277(1), L58–L64. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.1.L58>
- Sunyer, T., Rothe, L., Jiang, X., Osdoby, P., & Collin-Osdoby, P. (1996). Proinflammatory agents, IL-8 and IL-10, upregulate inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in avian osteoclast-like cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 60(4), 469–483. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19960315\)60:4<469::AID-JCB4>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19960315)60:4<469::AID-JCB4>3.0.CO;2-Q)
- Tilg, H., Trehu, E., Atkins, M., Dinarello, C., & Mier, J. (1994). Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*, 83(1), 113–118. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.1.113.113>
- Tripp, C. S., Wolf, S. F., & Unanue, E. R. (1993). Interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(8), 3725–3729. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3725>
- Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., Yano, M., Kominami, E., Suzuki, K., Tanaka, K., Katsume, A., Ohsugi, Y., Shiozaki, H., & Monden, M. (1996). Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, 97(1), 244–249. <https://doi.org/10.1172/JCI118398>
- Turner, D. M., Williams, D. M., Sankaran, D., Lazarus, M., Sinnott, P. J., & Hutchinson,

- I. V. (1997). An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European Journal of Immunogenetics*, 24(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x>
- Vora, M., Roniero, L. I., & Karasek, M. A. (1996). Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *Journal of Experimental Medicine*, 184(3), 821–829. <https://doi.org/10.1084/JEM.184.3.821>
- Walley, A. J., & Cookson, W. O. (1996). Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma and atopy. *Journal of Medical Genetics*, 33(8), 689–692. <https://doi.org/10.1136/jmg.33.8.689>
- Wogensen, L., Lee, M. S., & Sarvetnick, N. (1994). Production of interleukin 10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of beta cells in nonobese diabetic mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 179(4), 1379–1384. <https://doi.org/10.1084/jem.179.4.1379>
- Xing, Z., Gauldie, J., Cox, G., Baumann, H., Jordana, M., Lei, X. F., & Achong, M. K. (1998). IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *Journal of Clinical Investigation*, 101(2), 311–320. <https://doi.org/10.1172/JCI1368>
- Yoshizawa, K. I., Naruto, M., & Ida, N. (1996). Injection Time of Interleukin-6 Determines Fatal Outcome in Experimental Endotoxin Shock. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 16(12), 995–1000. <https://doi.org/10.1089/jir.1996.16.995>
- Zheng, X. X., Steele, A. W., Nickerson, P. W., Steurer, W., Steiger, J., & Strom, T. B. (1995). Administration of noncytolytic IL-10/Fc in murine models of lipopolysaccharide-induced septic shock and allogeneic islet transplantation. *The Journal of Immunology*, 154(10), 5590–5600. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.154.10.5590>
- Zhu, Z., Homer, R. J., Wang, Z., Chen, Q., Geba, G. P., Wang, J., Zhang, Y., & Elias, J. A. (1999). Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *Journal of Clinical Investigation*, 103(6), 779–788. <https://doi.org/10.1172/JCI5909>