

# Interaksi sel-sel imunokompeten pada asma bronkiale

Marsetyawan HNE Soesatyo

Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

## ABSTRACT

Marsetyawan HNE Soesatyo - *Interactions of the immunocompetent cells in bronchial asthma*

The presence of immunocompetent cells in the respiratory tract and their cellular interactions are undoubtedly crucial, leading to the development of bronchial asthma in hypersensitive individuals. The cells comprise various populations, such as mast cells, basophils, eosinophils, neutrophils, macrophages, dendritic cells and lymphocytes, in which the T-cells are believed to play a central role. It has been demonstrated that CD4<sup>+</sup> T-cells consist of CD45RO reactive population and CD45RA, each secreting different cytokines. In terms of cytokine pattern production, these T-cell subpopulations are similar, to those found in the murine system, i.e. TH<sub>1</sub> and TH<sub>2</sub> cells. The CD45RO<sup>+</sup> IL-4 and IL-2 cells produce directly or indirectly that govern the proliferation and differentiation of B-cells to IgE-secreting plasma cells, by which IgE antibodies are responsible for the development of allergic type I reaction. In addition, the number of T-cells expressing activation markers, like IL-2R, VLA-1 and HLA-DR increases in the serum of asthmatic patients, as well as in their bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. Moreover, the CD4<sup>+</sup> T-cells produce IL-3, GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6 and IL-10 that induce mast cell differentiation and activation and recruitment of eosinophils. The function of dendritic cells and macrophages in antigen presentation to either naive or activated T-cells should be noted. Finally, immunologic-based therapy for the airways hyperreactivity may be proposed. This concept includes the regulation of certain cytokine production governing TH<sub>1</sub> subpopulations, and by eliciting an optimal mucosal IgA response to down-regulate the production of IgE antibodies.

**Key Words:** bronchial asthma - immunocompetent cell interactions - T-cell subpopulations - T-cell cytokines - mucosal IgA response.

(B.I.Ked, Vol. 27, No. 4: 212-218, Desember 1995)

## PENGANTAR

Asma merupakan salah satu manifestasi hiperreaktivitas imunologik yang kompleks, melibatkan berbagai jenis sel, antara lain sel mast, sel-sel eosinofil, neutrofil, basofil, makrofag, dan limfosit T. Sel-sel imunokompeten ini saling berinteraksi secara langsung, atau melalui mediator seperti sitokin, mediator inflamasi atau faktor *complement*. Untuk dapat memahami interaksi imunologik pada jaringan pulmo patologik maka perlu difahami fungsi imun pada jaringan yang sehat. Di dalam kompartemen mukosa saluran pernafasan banyak dijumpai sel limfosit T. Permasalahannya ialah berapa besar peran serta

sel T atau subpopulasinya dan sel imunokompeten lainnya dalam patogenesis penyakit asma.

Dalam makalah ini akan dibicarakan sifat karakteristik sel T pada keadaan normal, perubahan-perubahan dari subpopulasi ini pada kondisi patologik, berbagai interaksi sel T dengan sel lain pada kondisi asmatik.

## PEMBAHASAN

### Perkembangan sel T

Limfosit T mengalami pemasakan di dalam cortex thymus, yang sebelumnya masuk ke daerah tersebut sebagai prekursor sel T<sup>1</sup>. Dalam perjalanannya menuju thymus, terjadi dua peristiwa penting yaitu, pertama perubahan pada gen yang mengontrol berbagai komponen reseptor sel T dalam perkembangannya lebih lanjut.

Kedua, setiap sel T yang mengekspresikan molekul spesifik terhadap "diri sendiri" (*host*) akan dinonaktifkan/dihilangkan (delesi)<sup>2</sup>. Sebagian besar sel T pada kompartemen perifer sistem limfoid mengekspresikan reseptor permukaan tersusun oleh polipeptid  $\alpha$  dan  $\beta$  ( $\alpha/\beta$ ) yang terikat secara kovalen, sedangkan sebagian kecil populasi sel T memiliki reseptor  $\gamma/\delta$ .

Selain ekspresi molekul reseptor yang bersifat spesifik antigen, proses pemasakan sel T melibatkan produksi kompleks molekul CD3 yang berkaitan dengan reseptor sel T (TCR), sebagaimana pula ekspresi molekul glikoprotein CD4 atau CD8 membran. Molekul-molekul ini, sebagai bagian dari *immunoglobulin gene superfamily*, ikut menentukan cara pengenalan antigen oleh sel T.

### Petanda (*marker*) subset limfosit T

Paparan antigen ke sel T akan diikuti perubahan molekul CD45 pada permukaannya. Molekul CD45, awalnya dikenal sebagai leukosialin atau antigen umum leukosit. Molekul ini mempunyai ekor intraselular pendek. Ujung lainnya di daerah ekstraselular mengalami glikosilasi<sup>3</sup>. Perubahan isoform molekul CD45 yang dapat diekspresikan oleh berbagai subtype leukosit dapat disebabkan karena proses *splicing* atau karena perubahan dari berbagai jenis molekul tersebut<sup>4</sup>. Yang sering mengalami perubahan isoform adalah dari CD45RA ke CD45RO. Ini menunjukkan perubahan dari tahap imaturitas ke maturitas imunologik. Populasi CD45RO adalah kelompok sel T yang bersifat reaktif untuk "mengingat" antigen<sup>5</sup>. Proses perubahan dari CD45RA ke CD45RO disertai dengan perubahan profil sitokin yang disekresikan oleh sel yang mengalami aktivasi<sup>6</sup>. Pada mencit, sel T CD4<sup>+</sup> dapat digolongkan menjadi 2 kategori yaitu TH<sub>1</sub> dan TH<sub>2</sub> yang masing-masing mempunyai kapasitas berbeda dalam mensekresi sitokin. Sebagai contoh mencit TH<sub>1</sub> bertanggung jawab atas timbulnya reaksi hipersensitivitas tipe lambat, sedangkan TH<sub>2</sub> bertanggung jawab dalam memproduksi antibodi IgE yang penting sekali pada patogenesis hipersensitivitas tipe cepat atau alergi/asma<sup>7,8</sup>. Meskipun *subset* sel T manusia, yakni CD45RA dan CD45RO belum dapat dipastikan sama dengan sel TH<sub>1</sub> dan TH<sub>2</sub> mencit, tetapi penelitian tentang produksi mRNA sitokin menunjukkan bahwa CD45RO<sup>+</sup> sel T menghasil-

kan pola sekresi sitokin yang serupa dengan subpopulasi TH<sub>26</sub>

### Fenotip limfosit intraepitelial

Informasi tentang populasi limfosit intraepitelial (LIE) berasal dari hasil studi ekstensif pada intestinum manusia. Penelitian tentang fenotip dan fungsi LIE menunjukkan bahwa sel tersebut berasal dari subpopulasi sel T yang lain dari yang lazimnya tetapi melalui rekrutisasi selektif<sup>7</sup>. Di dalam usus manusia, sebagian besar LIE CD3<sup>+</sup> mengekspresikan CD7, suatu molekul antigen sebesar 40 kDa. Ini adalah petanda (proses) aktivasi. Antara 70-90% LIE adalah CD8<sup>+</sup>, meskipun demikian populasi ini tidak begitu dominan di dalam colon<sup>8</sup>. LIE adalah CD45RO yang menunjukkan bahwa sel telah teraktivasi oleh antigen. Sel ini mengekspresikan antigen yang dapat dikenal oleh antibodi monoklonal HML-1. Molekul yang bersifat HML-1<sup>+</sup> berhubungan erat dengan proses rekrutisasi limfosit ke permukaan mukosa<sup>9</sup>. Secara fungsional, LIE CD3<sup>+</sup> ikut bertanggung jawab dalam mengatur proses imunotoleransi oral pada manusia. Pada lamina propria terdapat berbagai jenis sel imunokompeten seperti CD4<sup>+</sup>, limfosit B, sel plasma, basofil, sel mast dan eosinofil<sup>10</sup>.

Pada saluran nafas, analisis fenotipik populasi limfosit dari cairan bronkus menunjukkan bahwa populasi sel T lebih sedikit. Ini ditunjukkan dengan hasil pengamatan sedjiaan jaringan reseksi maupun dari biopsi saat dilakukan bronkoskopi. Sel T terdapat relatif banyak pada parenkim paru-paru dan di dalam epithelium yang melapisi dinding bronkus. Di sini sel CD8<sup>+</sup> lebih sedikit dibandingkan pada usus. HML-1<sup>+</sup> umumnya diekspresikan oleh sel T paru-paru. Sebanyak 80% sel T pada dinding bronkus adalah CD45RO<sup>+</sup>. Seperti pada usus, ekspresi CD7 cukup kuat. Sel CD3 kadang-kadang menunjukkan CD25<sup>+</sup> (reseptor IL-2). Di sini dapat disimpulkan adanya kesamaan antara populasi LIE dalam kompartemen mukosa usus dan paru-paru.

### Makrofag dan sel asesori

Makrofag dan sel-sel dendritik menunjukkan heterogenitas fenotipik yang lebih besar daripada limfosit. Petanda permukaan selalu berganti-ganti selama proses maturasi. Plastisitas ini bertambah karena pengaruh interaksi makrofag-mediator dan

makrofag-sel pada jaringan. Pada mukosa intes-tinum terdapat sel-sel dengan proses sitoplas-mik yang berperan dalam *sampling* antigen lu-minal. Di dalam paru-paru, terdapat pula sel-sel dendritik untuk presentasi antigen ke sel T (*anti-gen-presenting cells* = APC).

Makrofag pada alveoli bersifat supresif dalam respon imun humoral terhadap aeroalergen, se-hingga reaksi imunologik abnormal dapat dihin-dari<sup>11</sup>. Eliminasi selektif makrofag alveolar menggunakan obat tertentu yakni diklorometilen bifosfonat yang disalut liposom akan memacu timbulnya hiperreaktivitas bronkopulmoner.

### Mekanisme imunologik pada asma

Saat ini asma sering dilihat hanya sebagai masalah kontraksi sel otot polos bronkial. Per-hatian tentang proses mendasar yang bertang-gung jawab atas kejadian bronkokonstriksi relatif masing kurang. Penyebab penyempitan saluran nafas, selain oleh karena edema dinding saluran tersebut dan hipersekresi mukus, bersifat kom-pleks. Perlu diingat pula faktor-faktor lain yang mampu memicu terjadinya hiperresponsivitas bronkial yang nonspesifik. Sudah diketahui oleh para ahli bahwa mukosa saluran nafas penderita asma mengalami inflamasi dengan adanya infil-trasi sel eosinofil dan mononuklear. Hasil autop-si dari penderita asma menunjukkan adanya ke-rusakan sel-sel epitelium bronkus yang meluas, hiperplasia sel-sel penghasil mukus, hipertrofi sel otot polos bronkus dan ditemukannya eksudat di dalam lumen berisi mukus dan debris selular.

Asma sering dikaitkan dengan atopi, yakni adanya predisposisi genetik dalam menghasilkan IgE sebagai respon terhadap antigen dari ling-kungan. Selain itu ditunjukkan bahwa berbagai jenis obat yang menekan (supresi) reaksi infla-masi, seperti kortikosteroid, natrium kromoglikat dan siklosporin, cukup efektif dalam pengobatan asma.

Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa gangguan fungsi saluran nafas pada asma diseb-abkan adanya reaksi inflamatorik. Meskipun demikian, pembuktian hipotesis ini secara lang-sung belum memungkinkan. Penemuan *filter-optic bronchoscopy* diharapkan dapat membantu penyelesaian masalah ini, yaitu dengan cara mengambil cairan (*lavage*) bronkial atau biopsi mukosal dari pasien asma, kemudian dikarak-

terisasi lebih teliti respon inflamatorik ini. Cara ini dipakai pada kasus asma pada umumnya setelah dilakukan provokasi bronkial dengan alergen spesifik. Diharapkan dari hasilnya akan dapat dibedakan antara bronkokonstriksi fase awal dan lanjut. Dengan teknik ini sejumlah sel yang spesifik maupun berbagai jenis mediator penting dapat ditemu-tunjukkan.

### Sel mast

Sel mast (SM) memegang peran utama pada reaksi alergi, yakni hipersensitivitas tipe I/tipe cepat/segera. Bukti-bukti menunjukkan adanya pelepasan mediator pada saat degranulasi sel mast setelah mendapat paparan ulang antigen/alergen. Di sini terjadi ikatan silang antara IgE sitofilik pada SM dengan antigen sebagai pemicunya. Mediator farmakologik yang dikeluarkan termasuk histamin, prostaglandin (PG)D<sub>2</sub> dan meta-bolit-metabolitnya: 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub>, dan leukotrien sulfidopeptid (LTs) - C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> dan E<sub>4</sub>. Molekul-molekul ini bersifat agonis kontraktile kuat terha-dap otot polos bronkus. Di samping itu, bersifat vasodilator dan dapat menaikkan permeabilitas mikrovascular (kapiler).

SM terdapat di seluruh dinding saluran nafas, terutama di bawah epitel bronkial dan menge-lilingi sel otot polos. Kebanyakan SM di saluran nafas mengandung protease netral yakni triptase. Ini berbeda dengan SM kulit atau SM dari ja-ringan ikat lain yang mengandung selain tryptase juga chymase. Meskipun perbedaan jumlah SM pada saluran nafas individu normal dengan pen-derita asma (ringan atau berat) tidak bermakna, namun aktivasi SM meningkat pada kasus asma.

Beberapa bukti berikut menunjukkan adanya peningkatan aktivitas SM, seperti: a). degranulasi SM, yang dapat diamati dengan mikroskop elek-tron, b). adanya peningkatan kadar mediator ber-asal dari SM di dalam *lavage* bronkial penderita asma dibandingkan dengan individu sehat. Ini berupa kenaikan kadar histamin dan LTC<sub>4</sub>, c). provokasi bronkial pada saluran nafas, baik dengan cara diberi tantangan (*challenge*) secara inhalasi atau introduksi alergi secara langsung pada permukaan bronkus (via bronkoskopi) akan membangkitkan reaksi bronkokonstriksi awal disertai pelepasan mediator dari SM, termasuk histamin, tryptase, PGD<sub>2</sub> dan leukotrien<sup>12</sup>.

Secara farmakologis respon SM dapat dihambat dengan efektif oleh obat-obat tertentu, misalnya natrium kromoglikat dan dilemahkan pengaruhnya oleh pemberian antagonis mediator, khususnya terhadap histamin H<sub>1</sub>, prostanoïd TP dan reseptor leukotrien. Agonis lainnya seperti  $\beta_2$  adrenoceptor (salbutamol) mampu menghambat reaksi dengan cepat.

Selain mediator "klasik", SM juga menghasilkan sejumlah sitokin, seperti IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF<sup>13</sup> dan TNF $\alpha$ <sup>14</sup>.

Perlu diketahui bahwa SM berperan pula pada *exercise induced asthma* (EIA)<sup>15</sup>. Pada situasi ini stimulus untuk aktivasi SM berasal dari timbulnya hipertonsitas lokal karena kehilangan cairan pada permukaan mukosa saluran nafas. Pemberian antagonis histamin H<sub>1</sub> dan antagonis leukotrien mampu mengurangi respon bronkokonstriksi bila kedua obat tersebut diberikan sebelum dilakukan *exercise*. Sodium kromoglikat dan  $\beta$ -agonis merupakan inhibitor efektif terhadap EIA. Adanya pendinginan dari saluran nafas saat inspirasi udara dapat pula menimbulkan serangan asma.

### Eosinofil

Pada awalnya eosinofil dianggap merupakan sel protektif dalam respon alergik, namun pemahaman saat ini justru sebaliknya. Adanya eosinofilia dalam sputum dan darah perifer penderita asma, infiltrasi masif eosinofil pada saluran nafas pasien yang meninggal karena serangan akut asma, dan adanya pelepasan mediator pro-inflamatorik dari eosinofil menunjukkan peran penting sel ini dalam reaksi inflamasi pada asma.

Migrasi eosinofil menuju tempat terjadinya radang melewati beberapa tahap. Mula-mula terjadi penempelan sel dengan endotelium vasa darah diikuti pasasi transendotelial, kemudian proses kemotaksis menuju tempat inflamasi. Proses perlekatan sel eosinofil dengan endotel sebelum melintasi kapiler pasca vena dipengaruhi oleh adanya induksi atau *up-regulation* oleh molekul adhesi spesifik dari sel endothelium aktif. Molekul ini dikenal sebagai E-selectin (dulu disebut *endothelial leucocyte adhesion molecules 1* atau ELAM-1<sup>16</sup>). Molekul ini berinteraksi dengan ligan karbohidrat sebagai sialyl Lewis-X yang diekspresikan oleh eosinofil dan neutrofil. Molekul adhesi lainnya adalah *intercellular*

*adhesion molecule 1* atau ICAM-1<sup>17</sup>, yang berinteraksi dengan molekul dari famili integrin: LFA-1 dan Mac-1 dari kedua jenis leukosit tadi, dan terakhir ialah *vascular cell adhesion molecule 1* atau VCAM-1<sup>3</sup> yang merupakan anggota dari superfamili immunoglobulin. Ligan yang sesuai pada eosinofil adalah  $\beta_1$  integrin VLA-4.

Apabila dilakukan provokasi endobronkial dengan alergen pada saluran nafas pasien atopik asmatis akan terjadi peningkatan ekspresi E-selectin dan ICAM-1 (5-6 jam) dan VCAM-1 (24 jam).

Di dalam ruang perivaskular, eosinofil dapat merespon berbagai faktor *chemoattractant* seperti C5a, LTB<sub>4</sub>, *platelet activating factor* (PAF) dan IL-5. Dua jenis *chemoattractant* kuat terhadap eosinofil adalah IL-2 dan *lymphocyte chemoattractant factor* (LCF). LCF adalah protein kationik dengan BM 14 kDa yang berasal dari sel CD8<sup>+</sup> yang teraktivasi. Jenis glikogen protein ini berinteraksi dengan eosinofil pada konsentrasi yang sangat rendah (10<sup>-10</sup>-10<sup>-12</sup> M) melalui proses yang melibatkan molekul CD4 pada eosinofil (molekul CD4 juga diekspresikan oleh sel T). Di samping itu, alergen sendiri dapat bersifat *chemoattractant* terhadap eosinofil melalui ikatan antibodi IgE dengan reseptornya (afinitas rendah).

Untuk menopang hidupnya, eosinofil memerlukan sitokin tertentu seperti IL-3 dan IL-5, dan membutuhkan *colony stimulating factor* (GM-CSF). Substansi yang diperlukan ini semua dapat diproduksi di dalam dinding mukosa saluran nafas penderita asma. Sebagai contoh IL-5 sebagian besar dihasilkan oleh sel T, sedangkan populasi monosit/makrofag dan epitel bronkial menyediakan GM-CSF. Sel fibroblas yang teraktivasi juga dapat menghasilkan GM-CSF. Oleh karena itu adanya sel-sel miofibroblas di bawah epitel bronkus penting bagi eosinofil.

Eosinofil dapat diaktifkan melalui aktivasi reseptor membran, yakni reseptor Fc $\epsilon$ R2 dengan afinitas rendah dan melalui protein yang berikatan dengan KH Mac-2, Fc $\tau$ R2 untuk IgG, Fc $\alpha$ R2 untuk IgA dan reseptor khusus untuk komponen dari *complement*.

Sekali eosinofil teraktivasi, eosinofil akan menghasilkan mediator pro-inflamatorik yang kuat, seperti oksigen radikal, LTC<sub>4</sub>, 15 HETE, PAF, dan protein-protein yang kaya akan kom-

ponen arginin: *major basic protein* (MBP), ECP, *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN), dan eosinofil peroksidase (EPO). Jenis protein ini mempunyai efek toksik langsung terhadap sel epitel saluran nafas. Kerusakan *epithelium* dapat disebabkan pula oleh enzim protease yang berasal dari sel epitelial, yakni setelah terjadi interaksi langsung (*cognate*) antara eosinofil dengan sel *epithelium* tersebut.

Eosinofil juga menghasilkan sitokin seperti IL-3, GM-CSF, IL-5, IL-6, *transforming growth factor*  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) dan TGF- $\beta$ . Diduga sitokin ini berperan meninggikan dan memperlama respon inflamatorik serta bertanggungjawab terjadinya fibrosis.

#### Neutrofil

Peran neutrofil pada respon inflamatorik asma tidak terlalu besar dibanding eosinofil, meskipun disebut peranannya dengan *late-phase response* dari asma alergik dan *occupational asthma*.

Sebagaimana eosinofil, proses rekrutisasi neutrofil diawali dengan peningkatan ekspresi E-selectin dan ICAM-1. Kemudian sel ini akan dipengaruhi oleh faktor chemotaktik seperti C5a, LTB<sub>4</sub>, PAF dan IL-8. Neutrofil yang telah teraktivasi mampu menghasilkan mediator yang bertanggung jawab dalam patogenesis asma, seperti oksigen radikal, LTB<sub>4</sub> dan enzim myeloperoxidase. Akhir-akhir ini telah ditemukan mediator lain yang mampu mengaktifkan neutrofil, yakni *monocyte-derived neutrophil activating peptide 2* (NAP-2)<sup>19</sup>.

#### Basofil

Seperti pada sel mast (SM), basofil mempunyai reseptor IgE yang berafinitas tinggi dan dapat diaktifkan langsung oleh alergen. Beberapa *histamin releasing factors* yang termasuk di sini ialah NAP-2 dan *monocyte chemotactic activating factor* (MCAF)<sup>20</sup>. Sekali teraktivasi, basofil akan melepaskan histamin, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> dan berbagai jenis protease. Di dalam cairan bronkoalveolar terdapat peningkatan jumlah sel basofil setelah dilakukan provokasi langsung dengan alergen.

#### Limfosit T

Beberapa bukti yang menunjukkan keterlibatan sel T pada asma dapat disebutkan di sini.

Pertama, adanya kenaikan jumlah limfosit T yang mengekspresikan petanda aktivasi: IL-2R, VLA-1 dan HLA-DR, dan bertambahnya jumlah sitokin yang berasal dari sel T dijumpai di dalam darah penderita asma akut<sup>21</sup>. Kedua, petanda aktivasi limfosit T meningkat pada cairan bronkoalveolar<sup>22</sup> dan biopsi bronkus<sup>23</sup>.

Sel dendritik dan makrofag dijumpai dalam jumlah besar pada *epithelium* bronkus. Sel ini berperan memroses antigen dan menyajikannya ke sel T melalui determinan MHC. Proses ini terjadi di *epithelium* bronkus dan jaringan limfoid lokal. Sekali mengalami aktivasi, limfosit spesifik antigen mengalami ekspansi klonal selektif dan proliferasi. Sebagai respon terhadap *challenge* antigen, sel T CD4<sup>+</sup> direkrut dari sirkulasi dalam jangka waktu 1- 12 jam. Ini melibatkan pula *up-regulation* VCAM-1 dan interaksi dengan ligannya. Analogi populasi sel TH<sub>2</sub> pada manusia penting dalam patogenesis asma. Sel ini mengekspresikan, selain IL-3 dan GM-CSF, juga IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10. Sitokin tersebut penting untuk diferensiasi SM, aktivasi dan rekrutisasi eosinofil. TH<sub>1</sub> penting pada reaksi DTH.

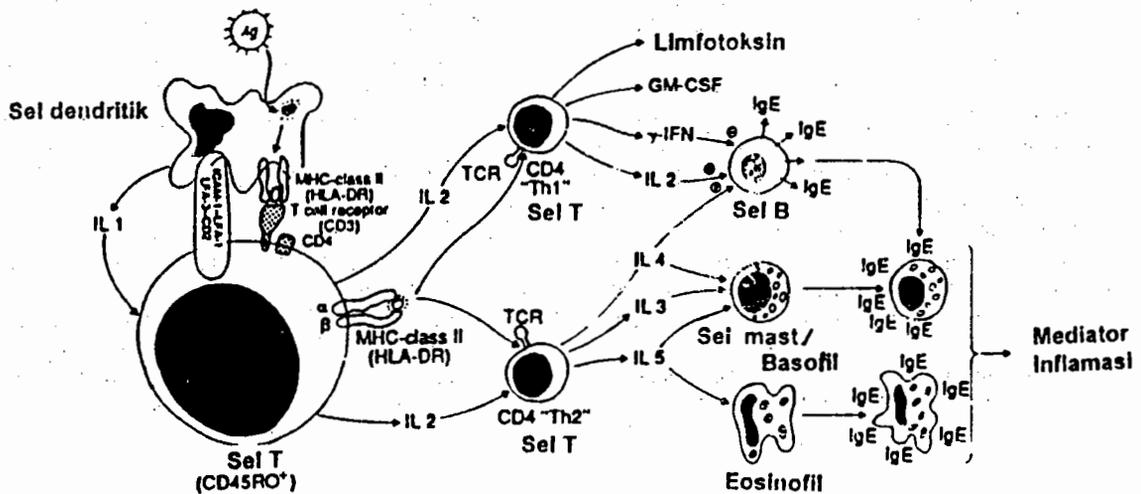
#### Monosit dan makrofag

Makrofag di dalam saluran nafas berasal dari monosit dalam sirkulasi darah, dan umumnya merupakan *resident macrophage*. Kapasitasnya sebagai APC lebih terbatas dibanding sel dendritik. Makrofag mempunyai reseptor IgE dengan afinitas rendah. Makrofag yang teraktivasi mampu menghasilkan mediator inflamasi seperti oksigen radikal, leukotrien, PAF dan enzim glukuronidase.

Makrofag juga menghasilkan sitokin seperti IL-1 dan TNF dan substansi fibrogenik, termasuk *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan TGF- $\beta$ .

#### Implikasi klinik

GAMBAR 1 menunjukkan berbagai jenis interaksi selular pada asma yang melibatkan beberapa sitokin. Sel T berperan sentral yakni melalui sekresi sitokin mempengaruhi pergeseran isotip sel B untuk memproduksi IgE yang akan berikatan secara spesifik dengan SM/basofil atau eosinofil.



GAMBAR 1: - Interaksi selular pada reaksi (inflamasi) alergik.

Perlu diingat bahwa masalah asma tidak hanya mengenai SM dan eosinofil saja, tetapi harus dilihat juga peran penting dari akhiran saraf, otot polos dan mielofibroblas.

Dari sudut terapi dapat disebutkan berbagai jenis obat anti asma. Contohnya,  $\beta$ -agonis yang bertindak sebagai bronkodilator dan inhibitor fungsi SM, dapat melemahkan respon awal yaitu terjadinya bronkokonstriksi terhadap pacuan alergen. Tetapi  $\beta$ -agonis hanya berefek sedikit pada respon fase lanjut. Kortikosteroid dan siklosporin *down-regulate* ekspresi sitokin oleh sel T, yang mengakibatkan penurunan jumlah SM dan eosinofil. Selanjutnya, obat sodium kromoglikat dan nedokromil sodium dapat digunakan sebagai stabilisator SM.

## KESIMPULAN

Hipersensitivitas bronkial yang berujung sebagai serangan asma dapat bersifat atopik atau non-atopik, tergantung keterlibatan antibodi IgE. Pada pasien-pasien atopik tidak selalu diketahui dengan jelas alergen penyebabnya.

Perlu diperhatikan ialah peran sentral sel T dalam pengaturan respon imun, yakni melalui berbagai jenis sitokin yang dihasilkannya dapat mempengaruhi fenotipe respon imun tersebut. Sebagai contoh, peran sel TH<sub>2</sub> dengan IL-4 dapat memacu sel limfosit B untuk menghasilkan IgE. Sebaliknya, dengan meningkatnya aktivitas sel

TH<sub>1</sub> dan meningginya kadar IFN- $\gamma$  berakibat terpacunya respon imun humoral dari kelas antibodi lain, yaitu IgM, IgG atau reaksi seluler DTH.

Konsep lain yang diterapkan ialah tentang regulasi IgE oleh IgA pada saluran nafas. Ini merupakan analogi dari fenomena yang terjadi di dalam saluran pencernaan, bahwa respon imun mukosal IgA yang adekuat pasca stimulasi antigenik oral mampu melakukan *down-regulation* reaginik IgE pada beberapa orang yang cenderung hipersensitif terhadap berbagai jenis makanan tertentu. Apabila pada individu dengan hipersensitivitas bronkiale dapat dibangkitkan atau ditingkatkan respon IgA terhadap oral alergen atau aero alergen, diharapkan bahwa serangan asma dapat dicegah atau berkurang frekuensinya.

## KEPUSTAKAAN

1. Johannes G, Tidman N, Papageorgion ES, Kung PC. and Goldstein G. Distribution of human T-cell lymphocyte subsets in the human bone marrow and thymus. An analysis with monoclonal antibodies. *J Immunol* 1981; 126:1608-1613.
2. Miller JFAP. The discovery of the immunological function of the thymus. *Immunology Today* 1991; 12:42-5.
3. Akbar AN, Terry L, Timms A, Beverly P, Janosy G. Loss of CD45R and gain of UCHL-1 reactivity in a feature of primed T-cells *J Immunol* 1988; 140: 2171-178.

4. Yamada A, Keneyuki J, Hara A, Rothstein DM, Yokoyama MM. CD45 isoforms expression on human neonatal T-cells: Expression and turnover of CD45 isoforms on neonatal versus adult T-cells after activation. *Cell Immunol* 1992; 142:114-24.
5. Ferrer JM, Plaza A, Kreisler M. and Diaz-Espada F. Differential interleukin secretion by in vitro activated human CD45RA and CD45RO CD4<sup>+</sup> T-cell subsets. *Cell Immunol* 1992; 141:10-20.
6. Frew AS, Kag AB. UCHL-1<sup>+</sup> (CD45RO<sup>+</sup>) 'memory' T-cells predominate in the CD4<sup>+</sup> cellular infiltrate associated with allergen-induced late-phase skin reactions in the atopic subjects. *Clin Exp Immunol* 84:270-74.
7. Robinson DS, Hamis Q, Ying S, Tscopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH<sub>2</sub>-like bronchoalveolar T lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:298-304.
8. Schieferdecker HL, Ulrich B, Weiss-Breckwoldt AN, Schwarteng R, Stein H, Reicjen ED, et al. The HML-I antigen of intestinal lymphocytes is an activation antigen. *J Immunol* 1990; 144:2541-549.
9. Harney J, Jones DB. Human mucosal T lymphocytes and macrophage sub-populations in normal and inflamed intestine. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 549-60.
10. Thepen T, Van Roijen N, Kraal G. Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with an increase in pulmonary immune response in mice. *J Exp Med* 1989; 170:499-509.
11. Miadonna A, Tedeschi A, Brasca C, Folco G, Sala A. Mediator release after endobronchial challenge in patients with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:906-913.
12. Woodner-Filipowicz A, Heusser C, Moroni CF. Production of the haematopoietic growth factors GM-CSF and interleukin-3 by mast cells in response to IgE receptor-mediated activation. *Nature (London)* 1989; 339:150-52.
13. Ohkawara Y, Yamuchi K, Tanno Y, Tamura G, Ohtani H, Nagura H, et al. Human lung mast cells and pulmonary macrophages produce tumor necrosis factor- $\alpha$  in sensitized lung tissue after IgE receptor triggering. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7:385-392.
14. McFadden ER. Exercise-induced asthma. Assessment of current etiologic concepts. *Chest* 1987; 915: 1515-1575.
15. Bevilacqua MP, Stenjelin S, Gimrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1: An inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243:1160-1665.
16. Jai PC, Sun L, Spry CJF. Effects of IL-5, GM-CSF and IL-3 on the survival of human blood eosinophils in vitro. *Clin Exp Immunol* 1991; 85:312-316.
17. Herbert CA, Edwards D, Boot JR, Robinson C. In vitro modulation of the eosinophil-dependent enhancement of the permeability of the bronchial epithelium. *Br J Pharmacol* 1991, 104:391- 298.
18. Corrigan CJ, Kay AB. CD4T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease activity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 970-977.
19. Mattoli S, Mattoso VL, Soloperto M, Allegra L, Fasoli A. Cellular and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in symptomatic nonallergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:794-802.
20. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G, et al. Identification of activated T-lymphocytes in bronchial biopsies in stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1407-1413.