



Eosinofil dan asma

Eosinophils and asthma

Elyusrar A. Jalal

Department of Histology, YARSI University, School of Medicine

KEYWORDS *Eosinophil, granular cationic protein, remodeling*

ABSTRACT *Eosinophils are often found as dominant inflammatory cells present in the airways of asthma patients, but the importance of these white blood cells has been poorly understood. The eosinophil functional activity, like immune response in general may be beneficial or harmful for the organism. They could have an important role in the disordered repair that leads to permanently impaired function of airways tissue in asthmatic. This paper is a review focused on the relationship of eosinophil and their products with asthma.*

Eosinofil adalah golongan lekosit granulositik, di bawah mikroskop cahaya dengan pulasan biasa memperlihatkan granula berwarna oranye kemerahan. Inti sel terdiri dari dua lobus. Sel ini disebut *eosinophilic granulocyte* karena granulanya banyak mengambil zat warna eosin. Dalam sistem pertahanan badan, peran alamiah eosinofil adalah memberikan perlindungan terhadap parasit.

Eosinofil bentuk diferensiasi terminal (*end-stage*) banyak terdapat di dalam jaringan sub mukosa. Jumlah eosinofil di dalam jaringan jauh lebih besar dari jumlah eosinofil di dalam sirkulasi darah. Di dalam sirkulasi darah orang dewasa normal, eosinofil terdapat sekitar 1-3% dari jumlah lekosit. Hitung eosinofil darah biasanya meningkat pada reaksi alergi. Peningkatan jumlah eosinofil di dalam darah (eosinofilia) diklasifikasikan sebagai eosinofilia ringan apabila eosinofil berkisar antara 351-1500 sel per millimeter kubik. Eosinofilia sedang >1500 - 5000 sel per millimeter kubik dan eosinofilia berat bila > 5000 sel per millimeter kubik (Rothenberg, 1998).

Dari dalam sistem sirkulasi eosinofil direkrut ke lokasi tempat terjadinya inflamasi yang dipicu oleh reaksi imun spesifik di dalam jaringan, termasuk reaksi alergi. Eosinofil sering terlihat berkumpul di lokasi tempat terjadinya reaksi hipersensitivitas dan di dalam saluran

nafas penderita asma. Infiltrasi eosinofil merupakan gambaran khas saluran nafas pada penderita asma yang membedakan asma dengan inflamasi saluran nafas karena sebab lain. Pada asma, eosinofil merupakan infiltrat utama sel radang di dinding saluran nafas, disamping netrofil, sel mast, makrofag dan limfosit. Pada penderita asma terdapat korelasi langsung antara peningkatan jumlah eosinofil darah tepi, eosinofil pada cairan lavage bronko-alveolar dan *airway hyper-responsiveness* terhadap rangsangan. Eosinofil juga banyak ditemukan didalam sputum penderita asma beserta kristal Charcot-Leyden. Hitung jumlah eosinofil total di dalam sputum merefleksikan aktivitas asma, dan dipakai sebagai metode untuk deteksi dini akan terjadinya eksaserbasi. Hitung eosinofil total juga dipakai sebagai pedoman pengaturan dosis steroid (Horn *et al.* 1975; Venge 1993; Gleich 1991).

Fungsi eosinofil dalam sistem pertahanan tubuh adalah memberi perlindungan terhadap infestasi parasit. Akan tetapi sudah lama pula diketahui keberadaan eosinofil pada reaksi alergi dan asma, yang tidak ada hubungannya

Correspondence:

Dr. Elyusrar A. Jalal, PhD. Department of Histology, YARSI University School of Medicine Jakarta, Jalan Let.Jen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat, Telephone (021) 4206674, 4206675, 4206676, Facsimile (021) 4244574, 4243171.

dengan infestasi parasit. Keterlibatan eosinofil dalam proses patogenesis asma sudah banyak dijelaskan. Sulit untuk mengontrol asma tanpa menurunkan jumlah eosinofil didalam jaringan pada saluran nafas. Eosinofil dikatakan sebagai mediator selular utama pada asma dan merupakan bagian integral dalam proses patogenesis asma (Lee 2004). Walaupun demikian apa fungsi sebenarnya dari keberadaan eosinofil didalam jalan nafas penderita asma belum sepenuhnya bisa dipahami.

Morfologi eosinofil

Eosinofil biasanya berbentuk bulat atau ovoid dengan diameter 12-17 μ , dengan inti berlobus dua. Didalam sitoplasma terdapat 4 populasi granula, yaitu granula primer, granula sekunder atau granula spesifik besar, granula kecil dan badan lipid. Dengan mikroskop elektron, granula spesifik besar tampak berbentuk elipsoid, terdiri dari inti kristaloid padat (*electrodense*), dikelilingi oleh matriks yang lebih pucat (*electrolucent*). Granula kecil tidak mempunyai inti kristaloid. Granula primer berbentuk bulat dan terlihat pada fase-fase awal pematangan eosinofil.

Granula eosinofil

Granula spesifik besar dipakai untuk mengidentifikasi eosinofil. Granula ini adalah spesifik eosinofil, mempunyai afinitas yang tinggi terhadap zat warna eosin, dan mengandung empat jenis *cationic protein* yang berbeda dalam efek biologisnya. Protein tersebut adalah: *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil derived neurotoxin* (EDN) dan *eosinophil peroxidase* (EPO). MBP terdapat di dalam inti granula, sedangkan ECP, EDN dan EPO terdapat di dalam matriks. Protein-protein tersebut juga ditemukan dalam jumlah yang jauh lebih sedikit pada basofil, EDN dan ECP juga ditemukan pada netrofil. Pada granula spesifik besar juga terdapat histaminase dan berbagai enzim hidrolitik lisosomal. Granula kecil mengandung enzim aril sulfatase dan fosfatase. Selain itu terdapat juga gelatinase, yaitu suatu metaloproteinase yang mempunyai berat molekul 92 kDa. Granula primer mengand-

ung konstituen eosinofil yang lain, yaitu protein kristal Charcot-Leyden (CLC). Kristal ini sering ditemukan di dalam sputum penderita asma. Protein Charcot-Leiden memiliki aktivitas lisofosfolipase (Adolphson and Gleich 1995; Dvorak *et al.* 1990).

Eosinofilopoiesis

Eosinofil diproduksi di dalam sumsum tulang yang berasal dari sel progenitor yang juga merupakan sel progenitor basofil. Proliferasi dan diferensiasi sel progenitor di dalam sumsum tulang dipengaruhi oleh interleukin-3 (IL-3) dan *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Eosinofil sendiri memiliki kemampuan untuk melepaskan beberapa sitokin, termasuk *growth factor* yang bekerja secara autokrin terhadap eosinofil, antara lain IL-3, GM-CSF dan Interlukin-5 (IL-5). Interleukin-3 dan GM-CSF aktif terhadap sel progenitor pada tahap awal proliferasi eosinofil, sedangkan IL-5 bekerja sebagai faktor diferensiasi akhir dan spesifik terhadap eosinofil. Proliferasi dan diferensiasi eosinofil berlangsung di dalam sumsum tulang selama kurang lebih 2-6 hari, berlangsung secara terus menerus dalam tingkat rendah bila tidak ada stimulasi imunologik. (Denburg 1998; Adolphson and Gleich 1995)

Aktivasi eosinofil

Mekanisme yang mengatur aktivasi eosinofil terjadi dalam tiga fase (Denburg, 1998). Fase pertama adalah pengaturan proliferasi dan diferensiasi di dalam sumsum tulang oleh GM-CSF dan IL-3. Aktivasi limfosit T helper 2 (T_H2) menyebabkan dilepaskannya IL-5, yang bekerja meningkatkan proliferasi eosinofil di dalam sumsum tulang dan mendorong dilepaskannya pool eosinofil dari dalam sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah. Distribusi eosinofil ke jaringan memerlukan *chemoattractant* terutama eotaksin. Eotaksin dilepaskan oleh sel-sel epitel jalan nafas, sel otot polos dan fibroblas di bawah stimulasi interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13) dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) yang berasal dari T_H2 dan sel mast. Eotaksin adalah kemokin spesifik untuk eosinofil

(Rothenberg, 1999). Fase ketiga dari aktivasi eosinofil adalah degranulasi dan dilepaskannya protein granula. Degranulasi terjadi pada saat eosinofil terekspos dengan mediator inflamasi seperti *platelet activating factor* (PAF) atau dengan molekul kompleks ikatan antigen-antibodi yang merupakan kompleks imun (Takenaka *et al.* 1997). Protein granula yang toksik dilepaskan ke ruang ekstraselular dan dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel epitel.

Aktivitas fungsional eosinofil (Adolphson and Gleich 1995; Soth M 2004)

Eosinofil mempunyai kemampuan fagositosis. Jika dibandingkan dengan netrofil maka kemampuan fagositosis eosinofil lebih lemah, dan terutama diarahkan kepada presipitat kompleks antigen-antibodi, dan bukan terhadap partikel antigen. Kalau pada netrofil enzim lisosom yang terdapat pada granula bekerja di dalam fagolisosom untuk menghancurkan antigen yang telah difagositosis, maka granula eosinofil bekerja terutama terhadap target ekstraselular, seperti parasit dan molekul-molekul mediator inflamasi. Pelepasan granula eosinofil terjadi mengikuti stimuli selama fagositosis atau dipicu oleh PAF dan kompleks imun. Matriks dan protein inti granula dapat dilepaskan secara bersamaan maupun terpisah. Granula spesifik eosinofil terbungkus oleh membran (*membrane bound*). Protein granula dilepaskan ke luar sel secara langsung dengan cara fusi membran granula dengan membran sel ataupun secara tidak langsung dikeluarkan melalui vakuola kecil. Dengan degranulasi, protein kristal Charcot-Leyden berdifusi di dalam sitoplasma dan nukleus, tetapi tidak dilepaskan ke ruang ekstraselular. Protein yang terdapat di dalam granula spesifik eosinofil (MBP, ECP dan EPO) bersifat sitotoksik terhadap epitel. MBP tidak mempunyai aktivitas enzimatis, efek toksik terhadap sel epitel terjadi melalui interaksi dengan lipid membran sel yang menimbulkan kekacauan pada susunan membran sel. MBP dan EPO menghambat reseptor muskarinik M₂, yang menimbulkan disfungsi reseptor dan dapat meningkatkan

hyper-responsiveness saluran nafas melalui bronkokonstriksi vagal. (Fryer, Costello and Jacoby, 2000). EDN menimbulkan kerusakan lapisan mielin serat saraf.

Selain itu eosinofil juga melepaskan berbagai sitokin, di antaranya sitokin yang mempunyai aktivitas faktor pertumbuhan terhadap eosinofil seperti GM-CSF, IL-3 dan IL-5, dan beberapa sitokin yang berperan dalam respons inflamasi akut maupun kronik, seperti interleukin-1 alpha (IL-1 α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), TNF- α , dan faktor transformasi pertumbuhan (TGF- α dan TGF- β). Melalui stimulasi, dari eosinofil dapat pula diproduksi dan dilepaskan mediator lipid seperti *leukotriene C⁴* (LTC⁴) dan *eosinophil-derived platelet activating factor* (PAF). Keduanya mempunyai efek menimbulkan kontraksi otot polos jalan nafas, meningkatkan sekresi mukus dan menimbulkan gangguan permeabilitas vaskular serta menarik infiltrasi eosinofil dan netrofil. Melalui mekanisme non toksik, MBP dan EPO merangsang dilepaskannya histamin dari sel basofil dan sel mast. Sekali terstimulasi, eosinofil dapat berfungsi sebagai sumber mediator inflamasi lipid dan sekaligus menginduksi pelepasan mediator inflamasi dari sel basofil dan sel mast, sehingga proses inflamasi dapat berlanjut sampai lama. (Venge 1993; Soth M 2004; Gleich 1991)

Aril sulfatase-B yang berasal dari granula kecil eosinofil bekerja menonaktifkan *slow-reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A) yang merupakan campuran dari leukotrien-leukotrien LTC₄, LTD₄ dan LTE₄. Sedangkan fosfolipase-D merusak *platelet lytic factor*, dan histaminase bekerja mendegradasi histamin. Lisofosfolipase (fosfolipase-B) bekerja menonaktifkan lisofosfatida membran sel. (Venge 1993; Wardlaw *et al.* 2000)

Eosinofil turut serta dalam proses fibrosis dan merupakan sumber utama dari TGF- β yang merupakan sitokin yang merangsang fibrosis. Eosinofil juga turut memodulasi deposisi matriks ekstraselular dan *remodeling*. Dalam proses penyembuhan luka, eosinofil menginfiltrasi daerah luka dan secara berurutan mengekspresikan TGF- α lalu kemudian TGF- β . (Soth, 2004)

Asma bronkiale

Asma adalah penyakit inflamasi kronik saluran pernafasan. Asma dicirikan oleh adanya obstruksi saluran nafas yang terbalikkan (reversible), inflamasi jalan nafas, dan saluran nafas yang hiperresponsif terhadap rangsangan. Gangguan ini menimbulkan serangan sesak nafas berulang yang disertai mengik. Beratnya serangan sesak nafas bervariasi dari waktu ke waktu dalam suatu periode waktu tertentu, bersifat terbalikkan, baik secara spontan maupun dengan pengobatan. Yang menonjol adalah adanya respons yang baik terhadap obat-obatan beta agonis dan kortikosteroid. Reaksi alergi terhadap inhalasi antigen merupakan penyebab utama serangan asma. (Wardlaw *et al.* 2000; Lee *et al.* 2004; Gleich 1991).

Karakteristik asma

1. Adanya episode kesulitan bernafas disertai mengik
2. Penyempitan lumen saluran nafas dan meningkatnya resistensi terhadap aliran udara. Penyempitan lumen saluran nafas terjadi karena berbagai kombinasi dari faktor-faktor berikut:
 - a. Kontraksi otot polos sekeliling dinding saluran nafas
 - b. Membengkaknya dinding saluran nafas karena inflamasi
 - c. Mukus yang berlebihan di dalam lumen saluran nafas
3. Perubahan tingkat obstruksi jalan nafas yang bermakna dan cepat (perbedaan peak flow bervariasi $\geq 20\%$)
4. Episode serangan malam hari yang sering dan nilai aliran apuncak (peak flow) yang rendah di pagi hari
5. Respons yang nyata terhadap pemberian beta-2 agonis
6. Respons yang nyata terhadap pemberian kortikosteroid
7. Adanya masa bebas simptom
8. Seringnya timbul alergi
9. Inflamasi jalan nafas ditandai oleh adanya eosinofil di dalam dinding jalan nafas

Bronkus yang hiperresponsif terhadap rangsangan non spesifik, seperti udara dingin

dan histamin, seperti nampak pada uji provokasi bronkus.

PATOFISIOLOGI ASMA

Obstruksi saluran nafas

Asma merupakan penyakit yang terutama mengenai bronkus. Ditandai oleh adanya:

1. Inflamasi mural dengan infiltrasi eosinofil, sel mast dan limfosit.
2. Penebalan dinding bronkiolus karena edema, hiperemia dan fibrosis
3. Penebalan otot polos dinding bronkus
4. Sumbatan mukus di dalam lumen
5. Terlepasnya (*shedding*) sel epitel
6. Hiperplasia sel goblet, biasanya 20% dari sel epitel. Setelah hiperplasia hampir seluruh sel epitel diganti dengan sel goblet
7. Kolagenosis sub epitelial, penebalan membrana basalis

Pada asma bronkial lapisan otot polos saluran nafas menebal karena hipertrofi dan hiperplasia. Inflamasi kronik selanjutnya dapat memperkecil lumen saluran nafas karena:

1. Infiltrasi sel radang ke dalam lumen, terutama eosinofil, netrofil, limfosit dan sel mast
2. Edema karena vasodilatasi dan meningkatnya permeabilitas kapiler
3. Menebalnya lapisan retikular dan membrana basalis di bawah epitel
4. Hipertrofi dan hiperplasia struktur kelenjar di dalam mukosa, sering disertai dengan meningkatnya produksi sputum yang lengket dan tidak mudah dilepaskan. Hal ini sering disertai dengan eksudat intra luminal
5. Penebalan lapisan adventitia saluran nafas, di sebelah luar lapisan muskular

Inflamasi saluran nafas (Milgrom 2000; Gleich 1991; Lee *et al.* 2004)

Pada orang yang asmatis presentasi alergen di permukaan saluran nafas oleh sel penyaji antigen (APC) kepada sel T CD4+ helper mengakibatkan diferensiasi fenotipe sel T_H2 yang selanjutnya melepaskan sitokin; IL-4, IL-5 dan IL-13. Interleukin-4 dan IL-13 mengatur sintesis imunoglobulin E (IgE), dengan cara

mempengaruhi sel B untuk melakukan “*class-switch*” dari sistesis imunoglobulin G (IgG) ke IgE. Ikatan IgE dengan antigen dapat menimbulkan *crosslink* molekul IgE yang terikat pada reseptor IgE dari sel mast. Hal ini menyulut terjadinya degranulasi sel mast dan dilepaskannya mediator inflamasi termasuk histamin, prostaglandin, leukotrien, dan beberapa sitokin proinflamasi. Sel T helper lalu mengorganisasikan respons inflamasi. Hal ini terlihat dengan terjadinya influks eosinofil ke dalam lumen saluran nafas sebagai respons terhadap sitokin/kemokin.

Eosinofil direkrut ke dalam lumen saluran nafas dari sumsum tulang melalui beberapa tahapan yang dikoordinasikan oleh sitokin dari T_H2. Mula-mula proliferasi dan diferensiasi eosinofil di dalam sumsum tulang dari sel progenitor terjadi di bawah pengaruh IL-3, GM-CSF dan IL-5 yang diproduksi oleh sel T helper. Setelah terjadi diferensiasi, sel yang sudah terlibat mengikuti jalur eosinofil berpindah dari sumsum tulang ke dalam pembuluh darah melalui pengaruh IL-5. Pergerakannya keluar melalui dinding pembuluh darah ke tempat lokasi inflamasi dimediasi oleh sel T_H2 dan dikontrol oleh IL-4 dan IL-13. Kedua sitokin ini menginduksi ekspresi molekul adhesi *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) pada sel endotel yang akan berikatan dengan pasangannya, yaitu reseptor *Very Late Activation Antigen-4* (VLA-4) pada permukaan eosinofil. Ikatan ini mengawali terjadinya proses ekstrasvasasi eosinofil ke tempat inflamasi. Interleukin-4, IL-13 dan TNF- α yang dilepaskan dari sel T_H2 dan sel mast, mestimulasi pembentukan eotaksin oleh sel epitel paru-paru, sel otot polos saluran nafas dan fibroblast. Eotaksin adalah kemoatraktan spesifik untuk eosinofil yang menyebabkan terjadinya pengerahan selektif terhadap sel ini dari pembuluh darah dinding jalan nafas ke dalam jaringan paru-paru dan lumen bronkiolus. (Brochner 1997; Rothenberg 1999; Denburg 1998)

Sekali diaktifkan oleh IL-5 dan kemokin seperti eotaksin, eosinofil dapat memberikan kontribusi dalam patogenesis asma dengan melepaskan protein toksik terhadap berbagai sel

yang terdapat pada dinding saluran nafas (sel epitel, fibroblast dan sel otot polos) atau dengan cara melepaskan sitokin sel T_H2. Pada kondisi tertentu efek ini akan mencapai puncaknya dengan meningkatnya sensitivitas saluran nafas terhadap berbagai stimuli yang menghasilkan terjadinya saluran nafas yang hiperresponsif, produksi mukus yang berlebihan, meningkatnya sekresi mukus dan deposisi kolagen disekitar membrana basalis. (Wardlaw *et al.* 2000; Karp and Karp 2004)

Remodeling dinding saluran nafas

Remodeling merupakan respons tubuh untuk memperbaiki jaringan yang rusak akibat inflamasi yang kemudian menyebabkan perubahan jaringan yang tak terbalikkan pada penderita asma. *Remodeling* ditandai oleh terlepasnya sel-sel epitel di beberapa tempat meninggalkan hanya membrana basalis dengan sel dilapisan basal. Kemudian terjadi deposisi matriks protein seperti laminin, tenascin, fibrin, fibronectin dan kolagen tipe III dan V yang menimbulkan fibrosis sub epitelial. Juga terjadi hiperplasia sel otot polos serta sel goblet. Perubahan vaskular menunjukkan bahwa mungkin terjadi angiogenesis.

Banyak sitokin dan faktor pertumbuhan ikut serta dalam proses *remodeling* ini. Antara lain TGF- β -1, GM-CSF, *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet-Derived Growth factor* (PDGF), endothelin (ET), dan *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1). Banyak di antaranya merupakan produk eosinofil dan konstituen sel jalan nafas. Metaloproteinase seperti MMP-2 dan MMP-9 yang diproduksi baik oleh eosinofil dan sel epitel juga turut serta. Sel mast memberikan kontribusi dengan mengeluarkan serine protease triptase dan kimase (Karp and Karp, 2004, Soth 2004).

Eosinofil pada patofisiologi asma (Wardlaw *et al.* 2000; Karp and Karp 2004; Bochner, 1997)

Interleukin-5 memperantarai infiltrasi dan pengerahan eosinofil, bersama golongan beta-kemokin, terutama eotaksin, *Macrophage Inflammatory Protein-1-alpha* (MIP-1- α) dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1).

Pengerahan eosinofil membutuhkan ikatan antara molekul adhesi dari sel ini dengan pasangannya (*counterreceptor*) pada sel endotel pembuluh darah. Ekspresi *Intracellular Adhesion Molecules* (ICAMs) 1 dan 2 pada sel endotel diatur oleh TNF- α yang berasal dari sel mast dan makrofag, sedangkan IL-4 dan IL-13 mengatur ekspresi VCAM-1 pada sel endotel. Molekul adesi ini berikatan dengan ligandnya pada eosinofil dan sel T yaitu *Lymphocyte Function associated Antigen-1* (LFA-1) dan *Very Late Activating antigen-4* (VLA-4) yang memungkinkan migrasi sel tersebut dari pembuluh darah ke jaringan. Ekspresi molekul adesi dan sitokin memerlukan molekul intraselular *NF-kappa-B*. suatu protein terikat DNA yang merupakan faktor transkripsi dan bekerja mengontrol pembacaan kode genetik. Gen yang diaktifkan melalui NF-kappa-B antara lain adalah gen untuk sitokin GM-CSF, IL-1- β dan TNF- α , kemokin IL-8 dan eotaksin, molekul adesi VCAM-1 dan ICAM-1, dan enzim NO sintase. Migrasi eosinofil transendotelial memerlukan fungsi metaloprotease-9 (MMP-9) yang akan mendegradasi kolagen tipe IV, entaktin, proteoglikan dan elastin sehingga memudahkan penetrasi eosinofil melalui membran basal. Eosinofil mempunyai prekursor MMP-9 yang akan diaktifkan pada saat eosinofil menempel pada sel endotel atau sel epitel.

Eosinofil menginfiltrasi jaringan sebagai respons terhadap inhalasi alergen. Eosinofil yang teraktivasi dipicu untuk mengeluarkan protein granula dan melepaskan sitokin yang berakibat merusak dinding saluran pernafasan. Keberadaan eosinofil di dalam jaringan paru-paru menimbulkan produksi mukus yang berlebihan, edema paru dan bronkospasme (Wardlaw *et al.* 2000).

KESIMPULAN

Limfosit T penolong (T_H) jelas mempunyai fungsi sentral pada proses inflamasi dan patofisiologi asma. Keberadaan eosinofil pada saluran nafas penderita asma terjadi karena tertarik oleh kemokin yang dikeluarkan pada waktu inflamasi. Eosinofil mungkin memberi-

kan kontribusi pada patogenesis asma. Bukti langsung dari peran eosinofil pada patogenesis asma adalah pada efek toksik protein granula eosinofil terhadap sel-sel epitel bronkus, *remodeling* dan pengaruh bronkokonstriktor dari leukotrien yang dihasilkan eosinofil. Akan tetapi untuk tujuan apa sebenarnya eosinofil berada disana, tidak dimengerti dengan jelas. Walaupun demikian eosinofil tetap merupakan sel yang mempunyai arti klinik penting sebagai penanda diagnostik dan pedoman dalam penata laksanaan asma atau penyakit alergi.

KEPUSTAKAAN

- Adolphson CR, Gleich GJ 1995. Eosinophils, in Holgate ST, Church MK, eds. *Allergy*, London: Mosby-Wolfe; 6.1-6.12.
- Bochner BS 1997. Cellular adhesion and its antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 100:581-585.
- Denburg JA 1998. The origin of basophils and eosinophils in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 102: S74-S76.
- Dvorak A, Weller P, Monahan-Earley R, Letourneau L, Ackerman S 1990. Ultrastructural localization of Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase) and peroxidase in macrophages, eosinophils, and extracellular matrix of the skin in the hypereosinophilic syndrome. *Lab Invest* 62: 590-607.
- Fryer AD, Costello RW, Jacoby DB 2000. Muscarinic receptor dysfunction in asthma. *Allergy Clin Immunol Internat* 12: 63-67.
- Gleich GJ 1991. The eosinophil in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 88: 305-306.
- Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A 1975. Total eosinophili counts in the management of bronchial asthma. *N Eng J Med* 292(22): 1152-1155.
- Karp MW and Karp CL 2004. BIOMEDICINE: Eosinophils in asthma: Remodeling a tangled tale. *Science* 305: 1726-1729.
- Lee JJ, Dimina D, Macias MP, Ochkur SI, McGarry MP, O'Neill KR, Protheroe C, Pero R, Nguyen T, Cormier SA, Lenkiewicz E, Colbert D, Rinaldi L, Ackerman SJ, Irvin CG, Lee NA 2004. Defining a link with asthma in mice congenitally deficient in eosinophils. *Science* 305: 1773-1776.
- Milgrom H 2004. Anti-IgE therapy in allergic disease. *Curr Opin Pediatr*. 16(6): 624-627.
- Rothenberg ME 1998. Eosinophilia. *N Eng J Med*. 338: 1592-1600.
- Rothenberg ME 1999. Eotaxin. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosal tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21: 291-295.

- Soth M 2004. The eosinophil in airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma: participant or bystander?. *Thorax* 59: 1051.
- Takenaka T, Okuda M, Kawabori S, Kubo K 1997. Extracellular release of peroxidase from eosinophils by interaction with immune complex. *Clin & Exp Immunol* 28:56-60.
- Venge P 1993. The eosinophil granulocyte in allergic inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 104: S19-S24.
- Wardlaw AJ, Brightling C, Green R, Woltmann G and Pavord I 2000. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *British Medical Bulletin* 56: 985-1003.