

## Tinjauan Pustaka

# Peran Kemokin dalam Patogenesis Rinitis Alergi

Effy Huriyati, Bestari J Budiman, Ricki Octiza

### Abstrak

**Latar belakang:** Rinitis alergi merupakan penyakit dengan insiden yang cukup tinggi diseluruh dunia dengan prevalensi yang semakin meningkat setiap tahun. Patogenesis rinitis alergi melibatkan reaksi imun yang cukup kompleks. **Tujuan:** Mengetahui peranan kemotaktik sitokin (Kemokin) dalam patogenesis rinitis alergi. **Tinjauan pustaka:** Kemokin sebagai kemotaktik sitokin berperan dalam semua tahap reaksi alergi. CC kemokin merupakan subfamili kemokin yang berperan dalam reaksi alergi. Kemokin bekerja pada permukaan sel-sel inflamasi berikatan dengan reseptor. CCR3 merupakan reseptor dengan kadar tertinggi yang ditemukan pada permukaan eosinofil dan eotaxin sebagai ligand yang spesifik bagi CCR3. **Kesimpulan:** Eotaxin dan reseptor CCR3 adalah faktor yang paling menonjol dalam patogenesis rinitis alergi yang melibatkan eosinophil  
**Kata kunci:** Reaksi alergi, Th2, CC Kemokin, eosinofil, CCR3

### Abstract

*Background: Allergic rhinitis such a disease with high incidence among the world and its prevalence appears to be increasing every year. The pathogenesis of allergic rhinitis commit complex immunological reaction. Purpose: To know the role of chemotactic cytokine (chemokine) in pathogenesis of allergic rhinitis. Literature review: Chemokine as a chemotactics cytokine participate to all allergic reaction stage. CC chemokines were subfamilial chemokines which have role in allergic reaction. They working by binding with receptor on the surface of inflammatory cells. CCR3 is the receptor with the highes level could be found on eosinophil cell membran and eotaxin was the spesific ligand to itt. Conclusion: Eotaxin and CCR3 are the major factor in pathogenesis of allergic rhinitis which is involve eosinophil.*  
**Keywords:** Allergic reaction, Th2, CC Chemokines, eosinophil, CCR3

**Affiliasi penulis :** Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah-Kepala Leher (THT-KL) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang  
**Korespondensi :** Effy Huriyati, Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. email: Effy\_huriyati@yahoo.com, Telp: 0751-810900

### PENDAHULUAN

Reaksi inflamasi merupakan fitur utama pada beberapa penyakit termasuk asma bronkial, dermatitis atopi dan rinitis alergi. Asma mempengaruhi hampir 15 juta orang di Amerika serikat begitu juga dengan rinitis alergi dan dermatitis atopi mengenai 10-20 juta orang dan mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap kualitas hidup. Pada populasi di dunia insiden rinitis alergi lebih dari 20% dengan prevalensi yang terus meningkat dari tahun ketahun.<sup>1,2</sup>

Pada reaksi alergi seperti rinitis alergi terjadi reaksi imunitas antara penjamu dengan alergen. Respon imun pada manusia ada dua yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun didapat. Respon imun dimulai dari stimulasi sel imun oleh patogen, antigen dan sitokin. Stimulus ini memicu respon melalui reseptor seluler. Respon imun sangat kompleks dan berbeda-beda karena melibatkan berbagai tipe sel seperti makrofag, sel natural killer dan sel dendrit pada sistem imun bawaan dan Limfosit T dan Limfosit B pada sistem imun didapat.<sup>1,2</sup>

Aktivasi reseptor pada permukaan sel sistem imun bawaan seperti makrofag dan sel dendrit menghasilkan sitokin dan kemokin yang akan mengatur fase selanjutnya termasuk respon inflamasi. Sitokin mengatur komunikasi antara sel-sel dalam sistem imun. Salah satunya adalah IL-5, merupakan sitokin yang berperan sebagai aktivator utama eosinofil yang berasal dari sel T helper, sel mast dan eosinofil sendiri.<sup>1,3</sup>

Kemokin adalah jenis kemotaktik sitokin yang mempunyai peran besar dalam patogenesis rinitis alergi. Kemokin merupakan molekul kecil yang mampu memicu kemotaksis bermacam sel termasuk netrofil, monosit, limfosit, eosinofil, fibroblast dan keratinosit. Kemokin juga menginduksi pelepasan granul sel-sel inflamasi seperti basofil dan eosinofil. Proses kemotaktik sel inflamasi oleh kemokin dimediasi oleh reseptor spesifik kemokin. Dalam penelitiannya, Zhang<sup>8</sup> dan kawan-kawan menegaskan keterlibatan kemokin dan reseptornya dalam patogenesis rinitis alergi, dimana cDNA kemokin dan reseptor diekspresikan berbeda-beda pada mukosa hidung penderita rinitis alergi.<sup>1-4</sup>

Dalam makalah ini akan dibahas mengenai peranan kemokin dan reseptor dalam patogenesis rinitis alergi.

## Patogenesis Rinitis Alergi

### Reaksi alergi fase cepat

Reaksi alergi fase cepat terjadi dalam beberapa menit setelah terpapar alergen. Pada fase cepat, histamin dilepaskan oleh sel mast sehingga menimbulkan vasodilatasi, edema mukosa dan stimulasi saraf. Proses ini menghasilkan gejala seperti bersin-bersin, hidung tersumbat dan gatal.<sup>1,2,4</sup>

Paparan alergen pada kontak pertama menimbulkan sensitisasi, *Antigen Presenting Cell (APC)* menangkap alergen di mukosa hidung. Komplek peptida *Major Histocompatibility Complex (MHC)* kelas II terbentuk dan dipresentasikan pada sel T helper (Th0). Melalui IL-1 Th0 berproliferasi menjadi Th1 dan Th2. Berbagai sitokin akan dihasilkan oleh Th2 yang nantinya akan mengaktifkan sel limfosit B sehingga dihasilkan imunoglobulin E (IgE). Di jaringan mukosa hidung IgE berikatan pada reseptor di permukaan sel mast dan basofil. Sel mast dan basofil yang berikatan dengan IgE ini akan tersensitisasi oleh alergen yang sama sehingga terjadi degranulasi. *Preformed mediator* terutama Histamin dan mediator lain seperti prostaglandin D<sub>2</sub>, leukotrien, bradikinin, *platelet activating factor (PAF)* serta sitokin yang merupakan hasil degranulasi fase cepat akan menimbulkan gejala-gejala dalam hitungan menit. Mediator-mediator ini merekrut sel-sel inflamasi ke mukosa hidung untuk masuk ke tahap reaksi fase lambat.<sup>1-5</sup>

### Reaksi alergi fase lambat

Reaksi alergi fase lambat terjadi beberapa jam setelah terpapar alergen. Mediator-mediator pada fase cepat melalui even yang lebih kompleks merekrut sel inflamasi lain ke mukosa seperti netrofil, eosinofil, limfosit dan makrofag. Dimana mediator yang dihasilkan oleh sel mast memfasilitasi leukosit dari sirkulasi untuk menempel pada sel endotel melalui proses kemotaktik sehingga terjadi penumpukan sel inflamasi pada mukosa hidung. Selain itu IL-5 memicu kemoatraktif eosinofil, netrofil, basofil, limfosit dan makrofag bermigrasi ke mukosa hidung dan mempertahankan reaksi inflamasi di hidung.<sup>1-5</sup>

Eosinofil sebagai sel yang dominan dalam proses inflamasi kronik rinitis alergi, melepas sejumlah mediator proinflamasi seperti *cationic proteins*, *eosinophil peroxidase*, *major basic protein* dan *sistenil leukotrien*. Eosinofil juga melepas sitokin seperti IL-3, IL-5, IL13, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, *platelet activating factor* dan *tumor necrosis factor*.<sup>1-5</sup>

Kaskade rinitis alergi ini cukup kompleks dan gejala yang ditimbulkan sesuai dengan jumlah sel inflamasi dan mediator yang dikeluarkan. Rangkaian proses ini menghasilkan inflamasi kronik dan efek *priming*.<sup>1-3,5</sup>

## Biologi Kemokin

Kemokin adalah kelompok sitokin dengan berat molekul rendah (8-10 kDa) yang diidentifikasi sesuai dengan fungsi dasar sebagai kemotaksis atau kemokinesis leukosit. Fungsi kemokin sebagai regulator motilitas dan orientasi leukosit adalah sebagai mediator proinflamasi, imunomodulator kuat (aktivasi dan diversifikasi limfosit), *modifier* biologis

fungsi eritrosit dan faktor angiogenik. Kemokin berikatan dan mengaktifkan reseptor spesifik pada permukaan leukosit (reseptor berpasangan protein G).<sup>7</sup>

Lebih dari 40 kemokin dan 18 reseptor telah ditemukan sampai saat ini. Klasifikasi kemokin disusun oleh *IUIS/WHO subcommittee on chemokine nomenclature*. Kemokin manusia diklasifikasikan berdasarkan jumlah dan posisi sistein keempat. Kemokin dibagi kedalam 4 subfamili CC, CXC, CX3C dan XC.<sup>7</sup>

Kemokin merupakan grup sitokin yang berhubungan dengan inflamasi alergi, bertanggungjawab untuk aktivasi leukosit, monosit, netrofil, eosinofil dan basofil. Lebih spesifik juga menginduksi degranulasi.<sup>7,8</sup>

Kemokin CCL1, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL19, dan CCL24 berperan dalam aktivasi dan perkembangan sel Th2. Sel Th1 menghasilkan interferon- $\gamma$  dan transforming growth factor- $\beta$  yang menginduksi makrofag dan sel killer T, kebanyakan berperan dalam infeksi bakteri dan infeksi virus. Sel Th2 memproduksi IL-3, IL-4, IL-10 dan sitokin lain yang utamanya terlibat dalam fasilitasi rekrutmen eosinofil. Eotaxin-1 (CCL11), eotaxin-2 (CCL24), MCP-3 (CCL7), dan MCP-4 (CCL13) mempengaruhi keseimbangan Th1/Th2 dengan cara memperkuat Th2.<sup>8,9</sup>

*Chemokine ligand 2/CCL2* bertugas merekrut leukosit T CD4+ dan CD8+, menstimulasi pelepasan histamin dan leukotrien dari sel mast atau basofil dan induksi fibrosis oleh TGF- $\beta$  dan *procollagen*. CCL7 dan CCL8 mengaktifkan dan stimulasi basofil melepas mediator inflamasi dan regulasi respon IgE. CCL13 menginduksi emigrasi monosit dan limfosit, dan juga mencetus degranulasi eosinofil melalui peningkatan ion kalsium di sitoplasma sel serta juga ikut menstimulasi basofil melepas histamin.<sup>8</sup>

Eotaxin dan RANTES (*Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted*) merupakan CC kemokin utama yang bertanggungjawab untuk selektif kemotaksis eosinofil dan migrasi transendotelial ke jalan nafas pada penderita alergi. RANTES/CCL5 di mukosa hidung menginduksi sel eosinofil dan basofil untuk melepas histamin.<sup>8,10,11</sup>

Meningkatnya produksi eotaxin telah diketahui menginduksi aktivitas dan migrasi eosinofil. Eotaxin yang berasal dari hampir seluruh sel inflamasi terutama eosinofil dan basofil setelah paparan alergen. Eotaxin mempercepat degranulasi basofil, meregulasi sel Th2 dengan memodulasi pengumpulan eosinofil, menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan Th1/Th2 dan lebih lanjut menginduksi reaksi alergi melalui rangkaian IgE-sel mast-F $\epsilon$ RI.<sup>8,10,11</sup>

Kemokin baru akan bekerja setelah berikatan dengan reseptor. Beberapa kemokin dan sitokin dapat berkombinasi pada satu reseptor dengan ligand yang berbeda-beda. Reseptor kemokin yang berbeda ini terlihat telah diekspresikan oleh sel Th1 dan sel Th2, begitu juga dengan eosinofil, basofil dan sel mast. CCR3 merupakan reseptor utama kemokin eosinofil dengan ligand seperti eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3 dan RANTES.<sup>8</sup>

Tabel 1. Kemokin yang berperan pada leukosit<sup>12</sup>

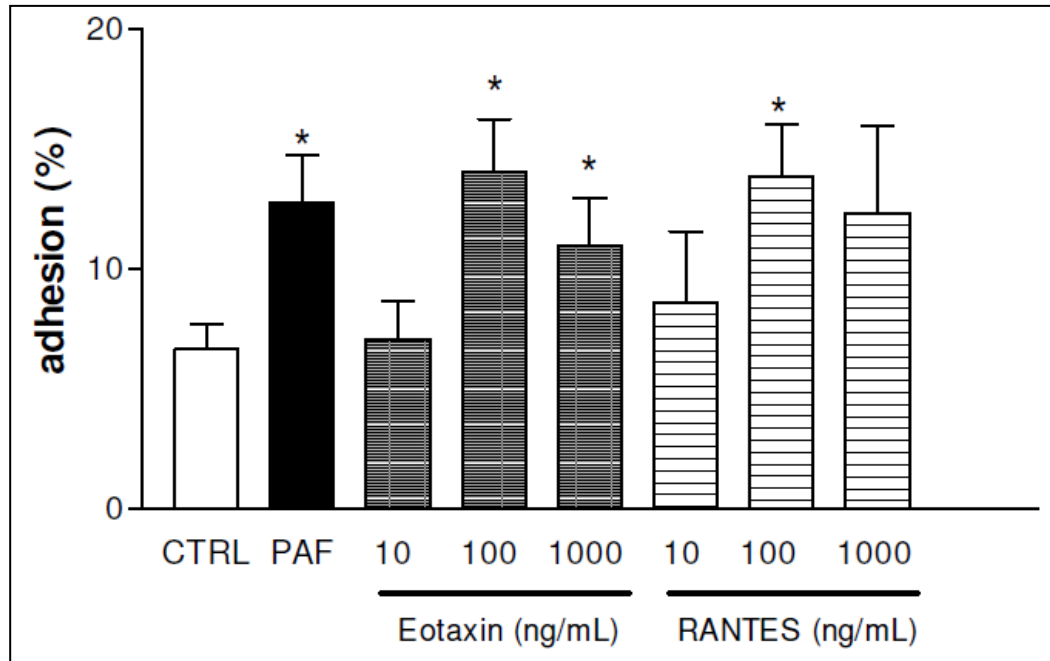
Tipe sel	Netrofil	Monosit/makrofag	Limfosit T	Eosinofil	Basofil
<b>α Kemokin</b>					
IL-8	++	-	+		
NAP-2	+	-			
GRO	+	-			
IP-10	-	-	+		
ENA-78	+	-			
MIP-2	+	-			
GCP-2	+	-			
<b>β Kemokin</b>					
MIP-1α	-	++	+	+	
MIP-1β	-	++	+	-	+
MCP-1	-	++	+	-	+
MCP-2	-	++	+		
MCP-3	-	++	+	+	
MCP-4	-	++	+	+	
RANTES	-	++	±	+	+
Eotaxin	-	-		+	
<b>Kemokin lain</b>					
SDF-1					
<b>Reseptor</b>					
<b>Kemokin</b>					
<b>α Kemokin</b>	CXCR1 : spesifik untuk IL-8 CXCR2 CXCR3 : ligand IP-10 CXCR4 : ligand SDF-1				
<b>β Kemokin</b>	CCR1 : ligand MIP-1α dan β, MCP-3, RANTES CCR 2A dan B: ligand MCP-1 dan 3 CCR3 : ligand eotaxin, RANTES, MCP-1 CCR4 : ligand MIP-1α, MCP-1, RANTES CCR5 : ligand MIP-1α dan β, RANTES				

Beberapa kemokin seperti CCL1, CCL2, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL19, CCL24, and CX3CL1 di mukosa hidung penderita rinitis alergi regulasinya meningkat.<sup>8</sup> Lintomen<sup>10</sup> dan kawan-kawan dalam studinya secara invitro menemukan kemokin dengan konsentrasi 100ng/ml adalah konsentrasi optimum dan periode inkubasi terbaik adalah 4 jam. Eotaxin dan RANTES (100ng/ml) jika diinkubasi dengan eosinofil (90µl dari

5x10<sup>6</sup> sel/ml) menyebabkan degranulasi sel yang signifikan. Pada konsentrasi kemokin 100ng/ml perleketaan maksimal eosinofil dengan Eotaxin adalah 14,1±2,2% dan RANTES 13,9±2,1%. Inkubasi eosinofil dengan *Platelet activating factor* (PAF) sebagai kontrol positif secara signifikan meningkatkan adhesi eosinofil (12,8±2%).<sup>10</sup>

Tabel 2. Kemokin yang diekspresikan pada penderita rinitis alergi<sup>8</sup>

Chemokine	Gene Bank	Gene Product	No. (%) of High-Expression Chips	No. (%) of Similar-Expression Chips	No. (%) of Low-Expression Chips	Regulation
<i>CCL1</i>	<i>NM_002981</i>	I-309/SCYA1	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	↑
<i>CCL2</i>	<i>NM_002982</i>	MCP-1, MCAF/SCYA2	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)	↑
<i>CCL3</i>	<i>NM_002983</i>	MIP-1a/SCYA3	2 (10%)	15 (75%)	3 (15%)	–
<i>CCL4</i>	<i>NM_002984</i>	MIP-1b	5 (25%)	13 (65%)	2 (10%)	–
<i>CCL5</i>	<i>NM_002985</i>	RANTES/SCYA5	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	↑
<i>CCL7</i>	<i>NM_006273</i>	MCP-3/SCYA7	18 (90%)	2 (10%)	0 (0%)	↑
<i>CCL8</i>	<i>NM_005623</i>	MCP-2/SCYA8	16 (80%)	4 (20%)	0 (0%)	↑
<i>CCL11</i>	<i>NM_002986</i>	Eotaxin/SCYA11	16 (80%)	2 (10%)	2 (10%)	↑
<i>CCL13</i>	<i>NM_005408</i>	MCP-4, CKβ10/SCYA13	19 (95%)	1 (5%)	0 (0%)	↑
<i>CCL14</i>	<i>NM_032962</i>	CC1, HCC-1, NCC-2, CCCK-1/-3, CKβ1, MCI/ SCYA14	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)	↑
<i>CCL16</i>	<i>NM_004590</i>	NCC-4, LEC, HCC-4, LMC, Mtn-1, LCC-1, CKbeta12	2 (10%)	16 (80%)	2 (10%)	–
<i>CCL17</i>	<i>NM_002987</i>	TARC/ SCYA17	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)	↑
<i>CCL18</i>	<i>NM_002988</i>	DC-CK1, PARC, MIP-4, AMAC-1, CKβ7/SCYA18	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)	↑
<i>CCL19</i>	<i>NM_006274</i>	Exodus-3, ELC, MIP-3β, CKβ11/SCYA19	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	↑
<i>CCL20</i>	<i>NM_004591</i>	MIP-3a/SCYA20	3 (15%)	15 (75%)	2 (10%)	–
<i>CCL22</i>	<i>NM_002990</i>	MDC	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	–
<i>CCL23</i>	<i>NM_005064</i>	MIP-3, MIPF-1, CKβ8-1	5 (25%)	15(75%)	0 (0%)	–
<i>CCL24</i>	<i>NM_002991</i>	MIPF-2, CKβ6, eotaxin-2/ SCYA24	16 (80%)	2 (10%)	2 (10%)	↑
<i>CCL25</i>	<i>NM_005624</i>	TECK	2 (10%)	13 (65%)	5 (25%)	–
<i>CX3CL1</i>	<i>NM_002996</i>	Fractalkine/SCYD1	16 (80%)	4 (20%)	0 (0%)	↑
<i>CXCL1</i>	<i>NM_001511</i>	GROα/MGSA	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)	–
<i>CXCL2</i>	<i>NM_002089</i>	MIP-2a/GROβ	8 (40%)	10 (50%)	2 (10%)	–
<i>CXCL3</i>	<i>NM_002090</i>	GRO3	13 (65%)	5 (25%)	2 (10%)	–
<i>CXCL4</i>	<i>NM_002619</i>	Platelet factor-4/ SCYB4	1 (5%)	3 (15%)	16 (80%)	↓
<i>CXCL5</i>	<i>NM_002994</i>	ENA-78	2 (10%)	13 (65%)	5 (25%)	–
<i>CXCL6</i>	<i>NM_002993</i>	GCP-2	3 (15%)	8 (40%)	9 (45%)	–
<i>CXCL10</i>	<i>NM_001565</i>	IP-10	5 (25%)	13 (65%)	2 (10%)	–
<i>CXCL11</i>	<i>NM_005409</i>	I-TAP	1 (5%)	14 (70%)	5 (25%)	–
<i>XCL1</i>	<i>NM_002995</i>	Lymphotactin, SCM-1b, ATAC	7 (35%)	8 (40%)	5 (25%)	–
<i>XCL2</i>	<i>NM_003175</i>	SCM-1b	5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)	–



Grafik 1. adhesi eosinofil dengan Eotaxin dan RANTES secara invitro<sup>10</sup>

Setelah direkrut ke jaringan inflamasi, eosinofil menerima sinyal untuk memulai degranulasi, menyebabkan dilepasnya protein granula eosinofil seperti *major basic protein* (MBP), *eosinofil peroksidase* (EPO) dan *eosinophil cationic protein* (ECP) yang semua berhubungan dengan terpicunya kerusakan epitel, edema dan hiperreaktivitas jalan nafas.<sup>10</sup>

### Reseptor CC Kemokin

Banyak reseptor kemokin dapat berikatan dengan lebih dari satu kemokin, namun CC reseptor hanya berikatan dengan CC kemokin dan CXC reseptor hanya berikatan dengan CXC kemokin. Reseptor CC kemokin dapat ditemukan pada permukaan sel-sel inflamasi alergi seperti eosinofil, limfosit Th2, basofil dan sel mast. Seluruh reseptor kemokin merupakan protein transmembran yang terintegrasi pada permukaan sel yang disebut dengan protein G.

Diantara beberapa reseptor CC kemokin, CCR3 merupakan reseptor primer kemokin yang paling banyak diteliti dalam patogenesis rinitis alergi.<sup>13-16</sup> CCR3 adalah transmembran protein G ketujuh, banyak ditemukan pada eosinofil, limfosit Th2, basofil dan sel mast. Diantara sel-sel inflamasi tersebut, eosinofil paling banyak mengekspresikan CCR3 yaitu 40.000-400.000

reseptor per sel, jika dibandingkan dengan CCR1 dan CCR2 diekspresikan pada permukaan sel monosit dan limfosit T, keduanya mengekspresikan kurang dari 3000 reseptor per sel. Level CCR3 yang lebih tinggi 10-100 kali dibandingkan CCR1 dan CCR2, konsisten dengan potensi tinggi CCR3 ligand sebagai kemoatraktif eosinofil. Ekspresi CCR3 yang terbatas hanya pada eosinofil ini memantapkan tingginya selektivitas rekrutmen eosinofil dalam proses inflamasi alergi.<sup>18-20</sup>

Ligand utama CCR3 adalah Eotaxin, RANTES, MCP-3 dan MCP-4. Hubungan CCR3 dengan ligand telah dibuktikan pada patogenesis asma pada manusia dan binatang coba dan terbukti meningkatkan hiperresponsif jalan nafas. Pada beberapa penelitian Eotaxin dan RANTES menginduksi migrasi eosinofil baik secara in vivo maupun in vitro. Berikut potensi ligand CCR3 secara berturut-turut: Eotaxin > MCP-4 > Eotaxin-2 > RANTES = MCP-3.<sup>15-19</sup>

Potensi tinggi eotaxin jika dibandingkan dengan ligand CCR3 lainnya dikarenakan hanya eotaxin yang berikatan dengan CCR3, sedangkan ligand lainnya seperti RANTES dan MCP berikatan dengan reseptor lain seperti CCR1, CCR2 dan CCR4. Oleh karena itu, interaksi antara CCR3 dan eotaxin memicu rekrutmen selektif hanya eosinofil bukan sel inflamasi lainnya.<sup>20</sup>

Tabel 3. Ekspresi reseptor kemokin di mukosa hidung<sup>8</sup>

Chemokine Receptor	Gene Bank	Ligand	No. (%) of High-Expression Chips	No. of Similar-Expression Chips	No. (%) of Low-Expression Chips	Regulation
CCR2	NM_000647	CCL2	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)	↑
CCR3	NM_001837	CCL11, CCL24	18 (90%)	2 (10%)	0 (0%)	↑
CCR4	NM_005508	CCL17, CCL22	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)	↑
CCR5	NM_000579	CCL4	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)	↑
CCR6	NM_031409	CCL20	7 (35%)	12 (60%)	1 (5%)	—
CCR7	NM_001838	CCL19, CCL21	2 (10%)	3 (15%)	15 (75%)	—
CCR8	NM_005201	CCL1	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)	↑
CX3CR1	NM_001337	CX3CL1	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	↑
XCR1	NM_005283	XCL1, XCL2	8 (40%)	6 (30%)	6 (30%)	—

### Peran Kemokin Pada Reaksi Alergi

Hampir seluruh sel-sel inflamasi alergi seperti sel mast, limfosit T, basofil dan eosinofil dipengaruhi oleh kemokin. Ekspresi kemokin pada masing-masing sel berbeda-beda sesuai dengan reseptor pada permukaan. Selain itu pengaruh kemokin terhadap masing-masing sel juga berbeda, seperti pada sel mast dan basofil, kemokin memicu proses pelepasan granula histamin. Pada limfosit T, kemokin mempengaruhi ketidakseimbangan Th1 dan Th2 dengan memperkuat peranan Th2, dan pada eosinofil, kemokin bersama dengan IL-5 mempengaruhi lalulintas eosinofil dari sirkulasi dan sumsum tulang menuju lokasi inflamasi di jaringan.<sup>8,17,20</sup>

Peranan reseptor kemokin di permukaan sel sangat penting. Ikatan reseptor dengan ligand mempengaruhi aktivitas sel-sel inflamasi. Ekspresi reseptor pada permukaan sel bervariasi pada hampir semua sel. Berbagai kemokin yang berikatan dengan reseptor telah diperlihatkan pada beberapa studi bahwa pengaruh yang ditimbulkan oleh aktivitas kemotaktik sitokin ini telah dimulai dari tahap reaksi alergi fase cepat sampai ke tahap reaksi alergi fase lambat. Pengaruh kemokin pada reaksi fase cepat dimulai dari sel mast dan limfosit T dan pada fase lambat didominasi oleh eosinofil.<sup>8,20</sup>

Kemokin CCL11 atau eotaxin merupakan ligand CCR3 yang hanya diekspresikan pada permukaan eosinofil. Eotaxin berhubungan dengan akumulasi cepat eosinofil (4-6 jam) dan pada jaringan kulit, Eotaxin II dan MCP-4 berasosiasi dengan eosinofilia jaringan dalam 24 jam.<sup>20,21</sup>

Permukaan sel bervariasi pada hampir semua sel. Berbagai kemokin yang berikatan dengan reseptor telah diperlihatkan pada beberapa studi bahwa pengaruh yang ditimbulkan oleh aktivitas kemotaktik sitokin ini telah dimulai dari tahap reaksi alergi fase cepat sampai ke tahap reaksi alergi fase lambat. Pengaruh kemokin pada reaksi fase cepat dimulai dari sel mast dan limfosit T dan pada fase lambat didominasi oleh eosinofil.<sup>8,20</sup>

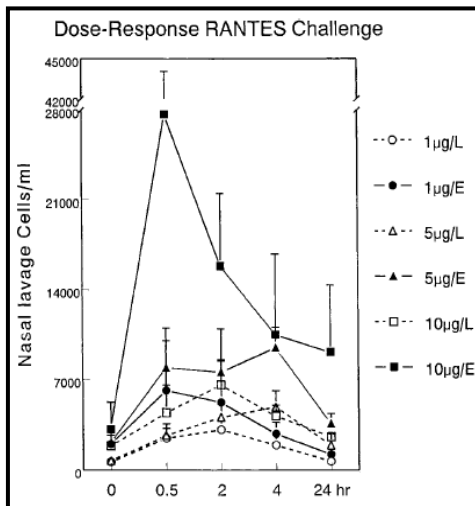
Kemokin CCL11 atau eotaxin merupakan ligand CCR3 yang hanya diekspresikan pada permukaan eosinofil. Eotaxin berhubungan dengan akumulasi cepat eosinofil (4-6 jam) dan pada jaringan kulit, Eotaxin II dan MCP-4 berasosiasi dengan eosinofilia jaringan dalam 24 jam.<sup>20,21</sup>

Ligand CCR3 lain yang cukup berpengaruh adalah CCL5. Kuna<sup>22</sup> dan kawan-kawan dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar puncak RANTES terjadi 3 jam *postchallenge* yang mendahului reaksi alergi fase lambat. RANTES juga memicu jumlah eosinofil sesuai dengan dosis RANTES yang diberikan. Pada *nonpriming* mukosa hidung, kadar RANTES secara signifikan meningkatkan jumlah eosinofil.<sup>22,30</sup>

Ligand CCR3 lain yang cukup berpengaruh adalah CCL5. Kuna<sup>22</sup> dan kawan-kawan dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar puncak RANTES terjadi 3 jam *postchallenge* yang mendahului reaksi alergi fase lambat. RANTES juga memicu jumlah eosinofil sesuai dengan dosis RANTES yang diberikan. Pada *nonpriming* mukosa hidung, kadar RANTES secara signifikan meningkatkan jumlah eosinofil.<sup>22,30</sup>

Pada rinitis alergi dengan gejala yang berat kadar Eotaxin dan RANTES lebih tinggi dibandingkan rinitis alergi dengan gejala ringan. Menurut penelitian El Sharkawy<sup>21</sup> dan kawan-kawan level Eotaxin lebih tinggi pada rinitis alergi berat (33,6 pg/ml) dibandingkan rinitis alergi ringan (9,8 pg/ml) dan kontrol grup (0,6 pg/ml). Begitu juga dengan RANTES dan TNF- $\alpha$ , kadarnya lebih tinggi pada rinitis alergi berat (72.17 and 25.47 pg/ml) dibandingkan dengan rinitis alergi ringan (10.5 and 12.99 pg/ml) atau kontrol grup (0.65 and 0.63 pg/ml).

Hasil penelitian ini memperlihatkan kemungkinan peranan Eotaxin, RANTES dan TNF- $\alpha$  pada level lokal patogenesis rinitis alergi dan kemungkinan hubungannya dengan derajat gejala rinitis alergi. Uller<sup>24</sup> dan kawan-kawan juga menemukan pada mukosa hidung yang diberikan steroid memperlihatkan penurunan jumlah eosinofil dan penurunan jumlah RANTES sejalan dengan berkurangnya gejala alergi.<sup>21,25,26,31</sup>

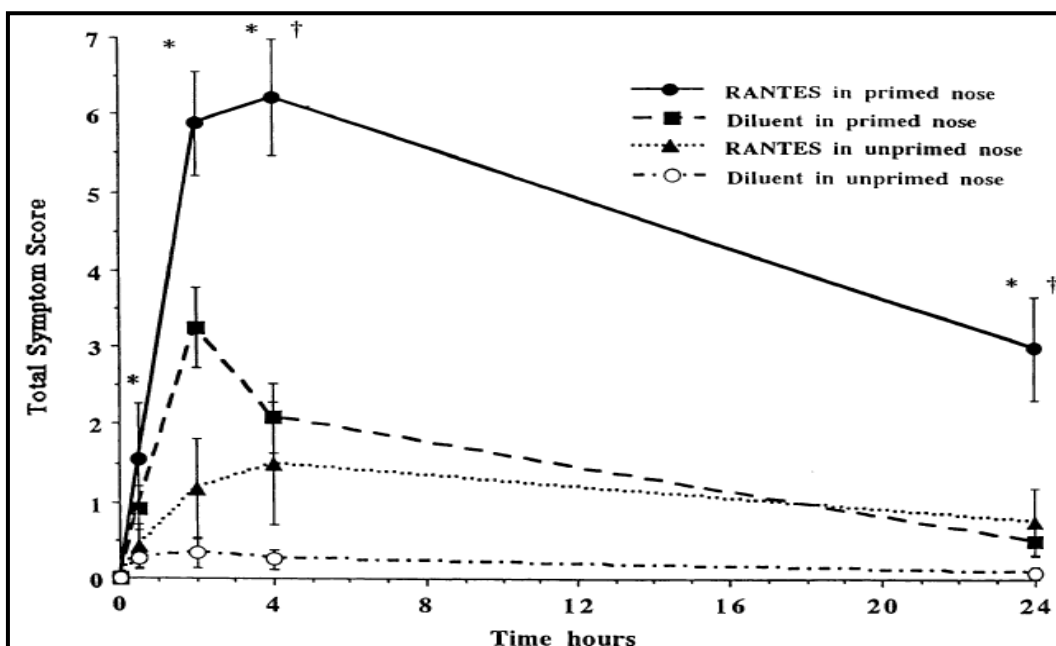


Grafik 2. Hubungan jumlah eosinofil mukosa hidung dengan kadar RANTES<sup>22</sup>

Tabel 4. Kadar Eotaxin, RANTES, TNF dan IgE mukosa berdasarkan derajat gejala rinitis alergi.<sup>21</sup>

	Eotaxin (pg/ml)		RANTES (pg/ml)		TNF- $\alpha$ (pg/ml)		Total IgE (IU/ml)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Group I	33.6	11.07	72.17	87.61	25.47	4.04	626	281.78
Group II	9.80	6.79	10.50	6.90	12.99	3.27	593.9	286.23
Group III (control group)	0.6	0.69	0.65	0.74	0.63	0.54	31.5	11.03
<i>P</i> <sup>*</sup>	<0.001		0.04		<0.001		0.803	
<i>P</i> <sup>**</sup>	<0.001		0.019		<0.001		<0.001	
<i>P</i> <sup>***</sup>	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

<sup>\*</sup> *P* (severe allergic rhinitis vs. mild allergic rhinitis).  
<sup>\*\*</sup> *P* (severe allergic rhinitis vs. control).  
<sup>\*\*\*</sup> *P* (mild allergic rhinitis vs. control).



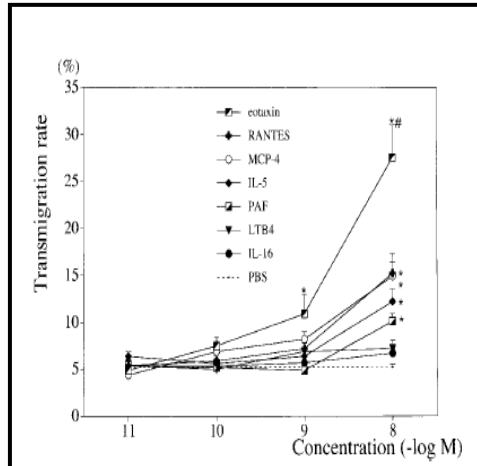
Grafik 3. Waktu puncak RANTES<sup>22</sup>

Terrada<sup>27</sup> dan kawan-kawan menemukan Eotaxin merupakan kemokin yang paling potent sebagai kemotaksis eosinofil dibandingkan dengan

kemokin lainnya. Hal ini dibuktikan dengan pemeriksaan migrasi eosinofil transendotelial ke mukosa hidung yang dipengaruhi oleh kemokin.

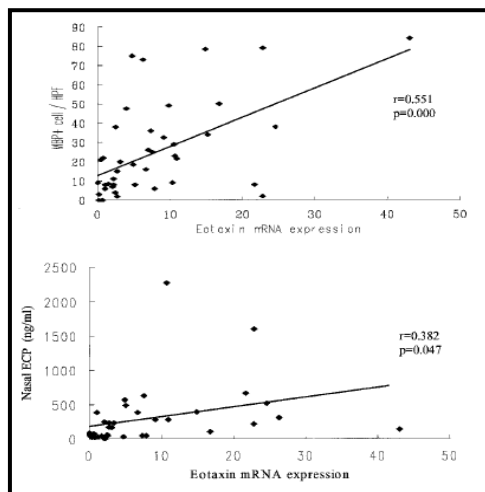
Secara berturut-turut potensi kemotaksis kemokin adalah Eotaxin > MCP-4 > RANTES > IL-5 > PAF > LTB4 > IL-16.

Penelitian Shin<sup>28</sup> dan kawan-kawan juga menemukan bahwa kadar Eotaxin dan RANTES lebih tinggi pada jaringan polip dibandingkan konka inferior. Namun Eotaxin lebih berperan dalam pembentukan polip dibandingkan RANTES.



Grafik 4. Konsentrasi kemoatraktan eosinofil menginduksi migrasi transendotelial eosinofil<sup>27</sup>

Pada pemeriksaan imunohistokimia jumlah BMK13-positive eosinophils mempunyai korelasi dengan ekspresi mRNA Eotaxin ( $Y = 0,05$ ;  $P < 0,01$ ) namun tidak dengan mRNA RANTES. Dan aktivitas eosinofil pada jaringan polip dibuktikan dengan kadar *Eosinophilic Cationic Protein* (ECP) hidung. Konsentrasi ECP polip hidung pada pasien alergi 453.7ng/mL dan 293.2 ng/mL pada non alergi. Ekspresi mRNA Eotaxin secara signifikan berhubungan dengan konsentrasi ECP ( $Y = 0,38$ ;  $P = 0,05$ ) tetapi tidak dengan ekspresi mRNA RANTES ( $Y = 0,03$ ;  $P = 0,85$ )<sup>28</sup>



Grafik 5. Korelasi antara ekspresi mRNA dengan eosinofilia jaringan dan level ECP hidung.<sup>28</sup>

### Pemeriksaan Kemokin

Kemokin pada mukosa hidung terkonsentrasi pada epitel terutama konka inferior. Pada epitel mukosa hidung sel utama yang ditemukan adalah eosinofil. Sejumlah kemokin dapat ditemukan pada

mukosa hidung. Pada beberapa penelitian kemokin dan reseptor ditemukan di mukosa hidung. Zhang<sup>8</sup> dan kawan-kawan menemukan sejumlah kemokin yang mempunyai regulasi tinggi pada mukosa hidung penderita rinitis alergi seperti MCP, RANTES dan eotaxin. Sedangkan reseptor CCR3 adalah reseptor yang diekspresikan paling tinggi dengan regulasi yang meningkat.<sup>8,10,20,27</sup>

Teknik pengambilan sampel kemokin yang biasa dilakukan adalah dengan teknik nasal lavage, swab mukosa hidung dan biopsi. Sampai saat ini metode yang sering digunakan untuk pemeriksaan kemokin adalah dengan ELISA dan analisis DNA microarray.<sup>24,29</sup>

### KESIMPULAN

1. Kemokin berperan pada sel-sel inflamasi pada reaksi cepat dan reaksi lambat rinitis alergi.
2. Aktivitas kemokin terjadi setelah berikatan dengan reseptor.
3. CCR3 merupakan reseptor kemokin dengan afinitas tertinggi di permukaan sel eosinofil.
4. Eotaxin adalah kemokin spesifik yang berikatan dengan reseptor CCR3 dan mempunyai potensi lebih baik dibandingkan kemokin lainnya.
5. Teknologi ELISA dan analisis DNA Mikroarray dapat dilakukan untuk memeriksa aktivitas kemokin dan reseptor

### DAFTAR PUSTAKA

1. Khoury P, naclerio RM. Immunology and allergy. In: Head and Neck surgery-Otolaryngology 4th eds. Bailey BJ, Johnson JT, editors. Lippincot William and Wilkins 2006; p 336-49.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(Suppl.): S183-S195.
3. Volcheck. Overview of the human immune response. In: Clinical Allergy: diagnosis and management, pennsylvania 2009: p1-39.
4. Deraz ET. Immunopathogenesis of allergic rhinitis. Egypt J Pediatr Immunol 2010; 8(1): 3-7.
5. Irawati N, Kasakeyan E, Rusmono N. Rinitis alergi. Dalam: Buku ajar ilmu kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan leher, edisi keenam. Soepardi E, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, editor. Jakarta 2007. p 128-34.
6. Collin PD, Marleau S, Johnson, Jose PJ, William TJ. Cooperation between interleukin-5 and chemokine Eotaxin to induced eosinophil accumulation in vivo. J Exp Med 1995; 182: 1169-74.
7. Gallagher G, Eskdale J, Bidwell JL. Genetic Diversity at Human Cytokine Loci in Health and Disease. In: Measuring Immunity: Basic biology and clinical assessment. Lotze MT, Thomson AW, editors. Elsevier academic press, London 2005; p 23-29.
8. Zhang RX, Yu SQ, Jiang JZ, Liu GJ. Complementary DNA Microarray Analysis of Chemokines and Their Receptors in Allergic Rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2007; Vol.17. (5): 329-36.



9. Lillard JW, Boyaka PN, Taub DD, McGhee JR. RANTES potentiates antigen-specific mucosal immun responses. *J Immunol* 2001; 166: 162-9.
10. Lintoment L, et al. Human eosinophil adhesion and degranulation stimulated with Eotaxin and RANTES in vitro: Lack of interaction with nitric oxide. *BMC Pulmonary Medicine* 2008, 8: 13.
11. Blease K, Lukacs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines and their role in airway hyperreactivity. *Respir Res* 2000; 1: 54-61.
12. Taub DD. Chemokines. In: *Encyclopedia of immunology* 2<sup>nd</sup> eds. Delves PJ, Roitt IM editors. Elsevier 1998.p 529-43.
13. Humbles et al. The murine CCR3 receptor regulates both the role of eosinophils and mast cells in allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002(3): 1479-84.
14. Forsythe P, Befus D. CCR3: A Key to Mast Cell Phenotypic and Functional Diversity?. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003(28): 405-9.
15. Collington SJ, Westwick J, Williams TJ, Weller CL. The function of CCR3 on mouse bone marrow-derived mast cells in vitro. *Immunology* 2009; 129: 115–24.
16. Uhm TG, Kim BS, Chung Y. Eosinophil Development, Regulation of Eosinophil-Specific Genes, and Role of Eosinophils in the Pathogenesis of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 March; 4(2): 68-79.
17. Kampen et al. Eotaxin induces degranulation and chemotaxis of eosinophils through the activation of ERK2 and p38 mitogen-activated protein kinases. *Blood* 2000;(95): 1911-1917
18. Ma et al. CCR3 is essential for skin eosinophilia and airway hyperresponsiveness in a murine model of allergic skin inflammation. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 109(5): 621-8.
19. Umland SP et al. Receptor reserve analysis of the human CCR3 receptor in eosinophils and CCR3-transfected cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; 67: 441-7.
20. Kita H, Gleich GJ. Chemokines active on eosinophils: potential role in allergic inflammation. *J Exp Med* 1996; 183: 2421-6.
21. El sharkawy A, Elmorsy S, El-Naggar M. Eotaxin, RANTES and Tumor necrosis factor alpha levels in allergic rhinitis. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 2011; 12: 33-7.
22. Kuna p, Alam R, Ruta U, Gorski P. Rantes induces nasal mucosal inflammation rich in Eosinophils, basophils, and lymphocytes *in vivo*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 873–9.
23. Gow AM, et al. Eotaxin (CCL11) and Eotaxin-2(CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, Neutrophils, and macrophage as well as features of early and late phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and non atopic volunteers. *J Immunol* 2002; 169: 2712-8.
24. Uller L et al. Early phase resolution of mucosal eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. *Respiratory Research* 2010;11:54.
25. Chantry D, Burgess LE. Chemokines in allergy. *Current drug targets-inflammation and allergy* 2002; 1: 109-16.
26. Uller L, Lloyd CM, Persson, Erjefalt JS. Effect of steroid treatment on lung CC chemokines, apoptosis and transepithelial cell clearance during development and resolution of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(1): 111-21.
27. Terrada N et al. The kinetics of allergen-induced Eotaxin level in nasal lavage fluid-its key role in eosinophil recruitment in nasal mucosa. *Am J Respir crit Care Med* 2001; 164: 575-9.
28. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative Analysis of Eotaxin and RANTES Messenger RNA in Nasal Polyps: Association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000;110:1353-7.
29. Yao et al. Eotaxin-1, -2, and -3 Immunoreactivity and Protein Concentration in the Nasal Polyps of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Patients. *Laryngoscope* 2009;119:1053-9.
30. Teixeira MM, et al. Chemokine induced eosinophil recruitment. *J Clin Invest* 1997; 100(7): 1657-66.
31. Howard PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamin-related disease. *Allergy* 2000; 55: 7-16