



## Kadar IFN- $\gamma$ (fungsi T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup>) dan IL-4 (Fungsi T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup>) pada Penderita Arthritis Lepra

Suyanto Hadi \*, Triyulianti \*\*

### ABSTRACT

*The correlation between IFN- $\gamma$  (T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup> function) and IL-4 level (T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> function) in leprosy arthritis*

**Background:** It was hypothesized by some expertise that there is a negative correlation between T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup> function (IFN- $\gamma$  level) and T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> function (IL-4 level) in rheumatoid arthritis and lupus pathogenesis (Leader). The correlation between IFN- $\gamma$  level and IL-4 level in the leprosy arthritis has never been reported. The objective of the study is to evaluate the correlate between IFN- $\gamma$  and IL-4 level in leprosy arthritis.

**Method:** The correlation between IFN- $\gamma$  level (pg/ml) and IL-4 level (pg/ml) were analysed after stimulated with several *M. leprae* Ag. (10 kDa, 35 kDa, and MLSA 2 ug/ml) on the peripheral blood lymphocyte culture of leprosy arthritis patients (n=22) (RPMI 1640 sigma). The study was carried out at Hayati Laboratory Gajah Mada University. The Spearman correlation test was used in analysis.

**Result:** There were no significant correlations between IFN- $\gamma$  and IL-4 level given 3 different numbers of *M. leprae* with  $r_1=-0.32$ ,  $r_2=0.262$ , and  $r_3=0.324$  with  $p_1=0.888$ ,  $p_2=0.238$ , and  $p_3=0.747$  respectively of Spearman test on arthritis leprosy group.

**Conclusion:** There is no correlation between IFN- $\gamma$  and IL-4 level in leprosy arthritis patients.

**Keywords:** T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup> and T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> lymphocyte, IFN- $\gamma$ , IL-4, and leprosy arthritis

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Dihipotesiskan oleh para ahli adanya korelasi negatif antara fungsi limfosit T<sub>H</sub>1CD<sup>4+</sup> (kadar IFN- $\gamma$  pg/ml) dan limfosit T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> (kadar IL-4 pg/ml) pada artritis reumatoid dan lupus eritematosus sistemik (Leader). Korelasi kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan kadar IL-4 (pg/ml) pada artritis lepra belum pernah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  dan IL-4 pada penderita artritis lepra.

**Metode:** Metode penelitian yang dipergunakan adalah belah lintang. Dilakukan analisis hubungan kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer (RPMI 1640 sigma) penderita artritis lepra pasca stimulasi beberapa Ag *M. leprae* (10 kDa, 35 kDa, dan MLSA 2 ug/ml). Kultur limfosit darah dilakukan di Laboratorium Hayati FK UGM Yogyakarta. Dilakukan uji korelasi dengan Spearman.

**Hasil:** Tidak terdapat korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) setelah distimulasi dengan dosis berbeda, dengan nilai  $r_1=-0,32$ ,  $r_2=0,262$ , dan  $r_3=0,324$  berturut-turut disertai nilai  $p_1=0,888$ ,  $p_2=0,238$ , dan  $p_3=0,747$  dengan uji korelasi Spearman.

**Simpulan:** Tidak terdapat korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  dengan IL-4 pada kultur limfosit darah perifer penderita artritis lepra.

---

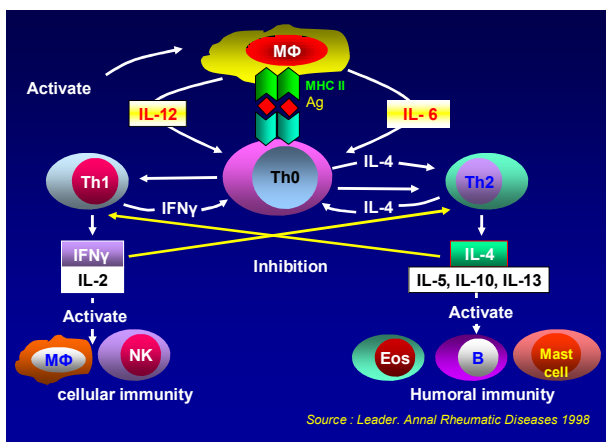
\* Subbagian Reumatik Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo No. 18 Semarang

\*\* Staf Laboratorium Hayati Yogyakarta

**PENDAHULUAN**

Perhatian para ilmuwan terhadap patogenesis reumatik autoimun berkembang pesat menjelang tahun 2000-an sejak adanya hipotesis Mosmann dan Coffman yang menyatakan terdapat perbedaan fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  dan limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  aktif.<sup>1,2,3</sup> Limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  yang aktif akan mensekresi sitokin IFN- $\gamma$  (utama), IL-2 dan bertanggung jawab terhadap respon imun seluler dengan mengaktivasi makrofag dan sistema imun seluler yang lain (NK sel, limfosit Tc). Sebaliknya limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  yang aktif akan mensekresi IL-4 (utama), IL-10, IL-5, dan IL-13 dan bertanggung jawab terhadap respon imun humoral dengan mengaktivasi limfosit B. Limfosit B akan mensekresi imunoglobulin dan menyebabkan aktivasi respon imun humoral.<sup>2,3</sup> Penelitian yang sudah pernah dilakukan menunjukkan terdapat hubungan yang spesifik antara fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  dengan limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$ .<sup>2,3</sup> Para ahli mempunyai hipotesis bila terjadi kenaikan fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  dalam mensekresi IFN- $\gamma$ , maka akan menyebabkan penekanan terhadap fungsi limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  dalam mensekresi IL-4 atau sebaliknya. Sebagai contoh hipotesis tersebut pada lupus eritematosus sistemik (LES) fungsi limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  akan mengalami aktivasi disertai peningkatan kadar IL-4, sebaliknya fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  beserta sekresi IFN- $\gamma$  akan mengalami penekanan. Pada artritis reumatoid terjadi sebaliknya yaitu terjadi aktivasi fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  dengan kenaikan sekresi IFN- $\gamma$ , sebaliknya terjadi penekanan terhadap fungsi limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  disertai penurunan sekresi IL-4.<sup>2,3</sup> Namun hubungan kadar IFN- $\gamma$  dan IL-4 pada penderita artritis lepra belum pernah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan IL-4 (pg/ml) pada penderita artritis lepra.

The role of  $T_H$  $CD^{4+}$  lymphocyte in autoimun rheumatic



Gambar 1. Korelasi antara fungsi limfosit  $T_H-1$   $CD^{4+}$  dan limfosit  $T_H-2$   $CD^{4+}$  pada penderita reumatik autoimun (artritis reumatoid dan lupus eritematosus sistemik) Sumber: Leader. Annal Rheumatic Diseases 1998.<sup>3</sup>

**METODE**

Metode penelitian yang dipergunakan adalah belah lintang. Dilakukan analisis kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan IL-4 (pg/ml) dari hasil kultur limfosit darah perifer penderita artritis lepra (n=22 penderita) yang telah dilakukan stimulasi dengan berbagai *Ag M. leprae* (*Ag* 10 kDa, 35 kDa, dan MLSA dosis 2 ug/ml). Kultur limfosit darah perifer dilakukan dengan media RPMI 1640 (Sigma USA) di Laboratorium Hayati FK UGM Yogyakarta. Pembacaan nilai kadar IFN- $\gamma$  dan IL-4 dengan ELISA lewat mesin Reader ELX 800 th 2002 di Laboratorium Biologi Molekuler UNDIP.<sup>4</sup> Penentuan normalitas distribusi data menggunakan uji *Shapiro-Wilks*. Terhadap hasil data dengan distribusi abnormal dilakukan uji korelasi dengan metoda *Spearman*, sebaliknya data dengan distribusi normal menggunakan uji korelasi *Pearson*.<sup>5,6,7,8</sup>

Kriteria inklusi artritis lepra adalah<sup>9,10,11</sup> penderita lepra (klinis) kriteria Ridley Jopling 1962 dengan artritis sendi perifer (nyeri, bengkak, dan kaku sendi kurang 1 jam) di RS Donorojo Kelet Jepara, faktor reumatoid negatif, dan adanya erosi/destruksi/lisis sendi dari hasil radiologik.

Kriteria eksklusi adalah terbukti menderita artritis lain sesuai kriteria ARA internasional dan<sup>13,14,15,16,17</sup> terbukti menderita TB paru (radiologik paru).

**HASIL**

Hasil penelitian gambaran klinik artritis lepra dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Karakteristik klinik, radiologik penderita artritis lepra

Kasus artritis lepra	n=22 (%)
<b>Klinis</b>	
Nyeri sendi	22 (100%)
Kaku sendi	22 (100%)
Lama kaku <30 menit	16 (72,6 %)
Lama kaku <1 jam >30 menit	6 (27,4 %)
Bengkak sendi	22 (100 %)
Kecacatan sendi	22 (100%)
Monoarthritis (1 sendi)	1 (4,6 %)
Oligoarthritis (2-4 sendi)	3 (13,6 %)
Poliarthritis simetris/a simetris (10/8)=18	18 (81,8%)
Pergelangan tangan	21 (95,5 %)
MCP	17 (77,3 %)
PIP	17 (77,3 %)
Pergelangan kaki/jari kaki	5 (22,8 %)
Sakro illiaka	2 (9,1%)
<b>Radiologik</b>	
Erosi/destruksi	22 (100%)
Osteolisis	22 (100%)
Defromitas	21 (96 %)

Tabel 2. Status klinik penderita artritis lepra

Variabel	Artritis lepra (n=22 )
Usia (tahun)	53,95±14, 78
Lama sakit (tahun)	18,70±2,5
Status terapi selesai	22 (100%)
Riwayat Reaksi lepra positif	12 (54,5 %)
Tipe lepra BB/BL : TT/BT (10 LLdan 2 BL) : (10 TT/2BT)	1 : 1

Keterangan: BB=*borderline borderline*  
BL=*borderline lepromatosa*  
TT=lepra tuberkuloid  
BT=*borderline tuberkuloid*

Hasil korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan kadar IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer ke-

lompok artritis lepra pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 10 kDa, 35 kDa, dan MLSA dosis 2 ug/ml dapat dilihat pada Tabel 3.

Untuk lebih jelasnya hubungan kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) pada kasus artritis lepra dapat dilihat pada Gambar 2, 3, dan 4.

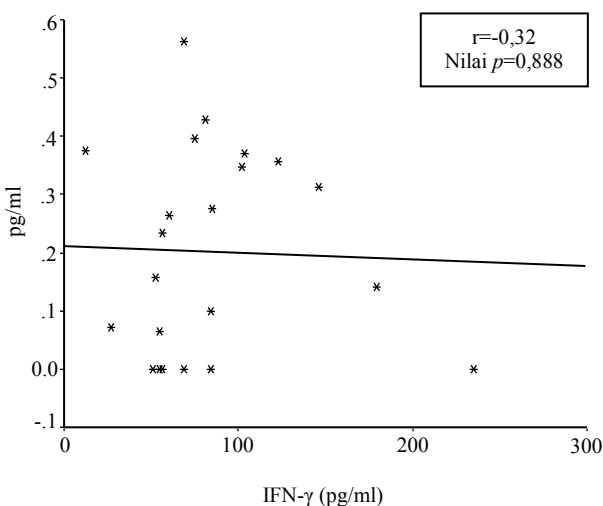
**BAHASAN**

Artritis lepra tergolong auto imun (artritis reaktif) berdasarkan laporan dari Holla dkk dan Hadi S dkk.<sup>9,10</sup> Reaksi autoimun tersebut diduga disebabkan hiperaktivasi limfosit T<sub>H</sub>-1CD<sup>4+</sup> (sekresi IFN- $\gamma$  tinggi) akibat stimulasi *Ag M. leprae* yang spesifik (35 kDa).<sup>12</sup> Akibatnya akan terjadi respon inflamasi pada sinovial sendi sehingga terjadi artritis lepra.<sup>12</sup> Apakah peninggian

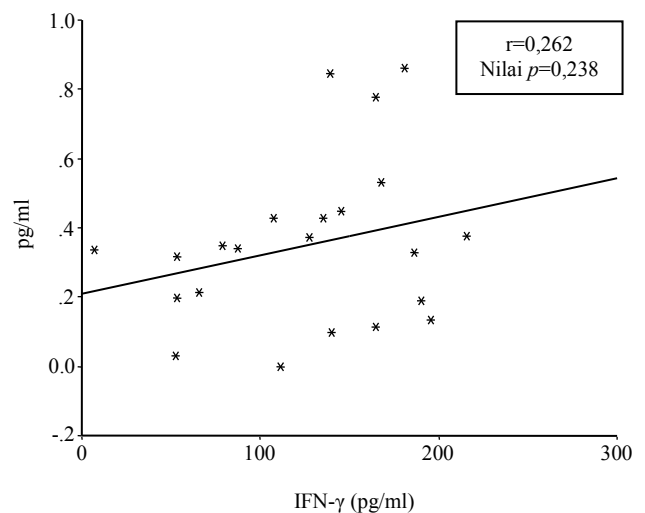
Tabel 3. Korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan IL-4 (pg/ml) pada kelompok penderita artritis lepra

	Kadar IFN- $\gamma$ (pg/ml)		Kadar IL-4 (pg/ml)		Koefisien Korelasi	nilai p
	Mean/SB	Median	Mean/SB	Median		
Ag 10 kDa	84,675±50,169	72,102	0,202±0,175	0,195	-0,32	0,888
Ag 35 kDa	125,907±56,599	137,064	0,350±0,239	0,338	0,262	0,238
Ag MLSA	150,601±90,948	145,559	0,372±0,181	0,324	0,073	0,747

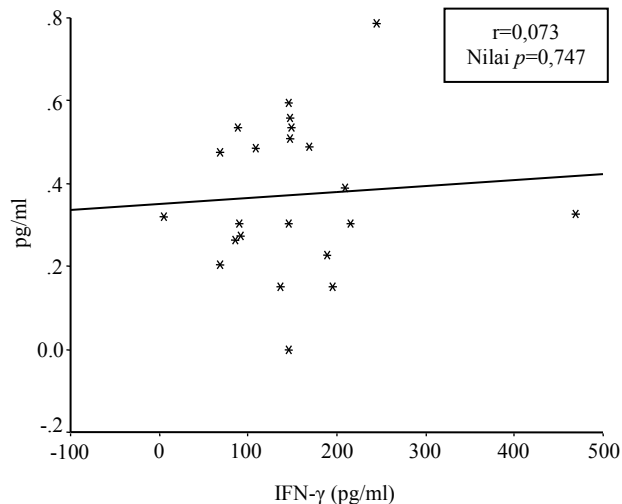
Keterangan: Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan IL-4 (pg/ml) pada kelompok artritis lepra dengan nilai  $r=-0,32$ ,  $r=0,262$ , dan  $r=0,073$  disertai nilai  $p=0,888$ ,  $p=0,238$ , dan  $p=0,747$  uji berturut-turut pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 10 kDa, 35 kDa, dan MLSA dosis 2 ug/ml.



Gambar 2. Gambar diagram *scatter* korelasi kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) kelompok kasus artritis lepra pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 10 kDa (dosis 2 ug/ml).  
Keterangan: Terdapat korelasi negatif lemah ( $r=-0,32$ ), dan tidak bermakna ( $p=0,888$ ) antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan kadar IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer kelompok artritis lepra pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 10 kDa dosis 2 ug/ml.



Gambar 3. Gambar diagram *scatter* korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 35 kDa (dosis 2 ug/ml).  
Keterangan: Terdapat korelasi positif lemah ( $r=0,262$ ) tidak bermakna (nilai  $p=0,238$ ) antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan kadar IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer kelompok artritis lepra pasca stimulasi dengan *Ag M. leprae* 35 kDa dosis 2 ug/ml.



Gambar.4. Gambar diagram *scatter* korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer kelompok artritis lepra (n=22) pasca stimulasi dengan Ag *M. leprae* MLSA (dosis 2 ug/ml).

Keterangan: Terdapat korelasi positif lemah ( $r=0,073$ ) tidak bermakna dengan ( $p=0,747$ ) antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dan kadar IL-4 (pg/ml) pada kultur limfosit darah perifer kelompok artritis lepra pasca stimulasi dengan Ag *M. leprae* MLSA dosis 2 ug/ml.

kadar IFN- $\gamma$  ini akan diikuti dengan penekanan terhadap sekresi IL-4 (pg/ml) sesuai hipotesis Leader belum pernah dilaporkan.<sup>3,12</sup> Pada penelitian ini korelasi antara kadar IFN- $\gamma$  (pg/ml) dengan kadar IL-4 (pg/ml) hasil kultur limfosit darah perifer kelompok kasus artritis lepra) pasca stimulasi dengan Ag *M. leprae* 10 kDa, 35 kDa, dan MLSA dosis 2 ug/ml menunjukkan hubungan negatif lemah, dan positif lemah tidak bermakna dengan nilai  $r=-0,32$ ,  $r=0,262$ , dan  $r=0,073$  disertai dengan nilai  $p=0,888$ ,  $p=0,238$ , dan  $p=0,747$  uji berturut-turut (Gambar 2, 3, 4). Temuan ini tidak sesuai dengan kondisi pada artritis reumatoid dimana hipotesis Leader dan Smith yang menyatakan bahwa pada artritis reumatoid terjadi hiperaktivasi respon imun seluler (peningkatan IFN- $\gamma$ ) dan penekanan respon imun humoral (Penurunan IL-4 ?). Sebaliknya pada lupus eritematosus sistemik terjadi peningkatan respon imun humoral (IL-4 tinggi) dan penekanan respon imun seluler (IFN- $\gamma$  rendah ?).<sup>2,3</sup> Kielly juga mempunyai hipotesis bahwa pada artritis reaktif akibat klamidia terdapat fungsi limfosit T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> berlebihan (IL-4 tinggi), sebaliknya fungsi limfosit T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup> tertekan (IFN- $\gamma$  rendah).<sup>18</sup>

## SIMPULAN

Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar IFN- $\gamma$  dengan kadar IL-4 pada kultur limfosit darah perifer penderita artritis lepra pasca stimulasi dengan Ag *M. leprae* 10 kDa, 35 kDa, dan MLSA.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada Direktur Laboratorium Hayati Prof DR. Dr. Noerhayati Soeripto dan Direktur RS Keling Jepara Dr. Widyo Kunto MKes, MRS yang telah mengizinkan penelitian ini. Terimakasih pula kepada Prof. DR. Dr. Hardyanto Soebono, SpKK(K) FK UGM Yogyakarta atas bimbingannya, Saudari Triyulianti, Staf Analis Laboratorium Hayati Yogyakarta, Prof. DR. Ottenhoft Leiden University, dan John Spencer, PhD Colorado State University atas pemberian berbagai Ag *M. leprae*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bachttacharyya S, Singla R, Dey AB, and Prasad H.K. Dichotomy of cytokine profiles in patients and high healthy risk subjects exposed to tuberculosis. *Infection and immunity*, 1999: 67(11):5597-603.
- Smith. JB, Hagnes B, Rheumatoid arthritis. A molecular understanding. *An. Physic*, 2002:908-15.
- Leader. Relation between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*, 1998;57:573-77.
- Clouston H.J. Lymphocyte Culture. In: Rooney D.E. (Editors) *Human cytogenetics. A practical approach*. USA: Oxford University Press, 2001:Vol 1:33-53. <http://fds.oup.com/www.oup.co.uk/pdf/0-19-963839-X.pdf>
- Brockopp DY and Marie T and Tolsma H. Analisa data. Dalam: *Dasar-dasar riset keperawatan*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran AGC, 1995:181-97.
- Johnson AG. Hypothesis tests for relationships between variables. Dalam: *Statistics*. San Diego: Harcourt Brace Jovanovich, Publisher, 1988:352-60.
- Paul E. Leaverton. Korelasi dan regresi linier. *Statistik Kedokteran*. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran, 1987:77-9.
- Djarwanto SE. Analisis korelasi linier sederhana. *Mengenal beberapa uji statistik*. Yogyakarta: Liberty, 1996:168-71.
- Hadi S, Soenarto, Indra P, Hadi, Indra W. Arthritis in leprosy. *APPLAR X*. Beijing.
- Holla VV, Kenetkar MV, Kolhatkar MK and Kulkarni C.N. Leprous synovitis. *Inter. J. of Leprosy*, 1981:29-83.
- Abulafia J and Vinale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Inter. J. of dermatol*, 1999:38:321-4.
- Hadi S, Hardyanto S, Juli T. The Role of T Helper Lymphocyte CD<sup>4+</sup> In: *The pathogenesis of leprosy Arthritis*. *APPLAR Yokohama*, 2008.
- Calein A. Ankylosing Spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, and Glass DN, *Oxford Textbook of rheumatology*. Oxford: Oxford University Press 1993:681-5.
- Altman R, Alarcon G, Appelrouth D. ACR Criteria For The classification and reporting of osteoarthritis of the hand, hip, and knee In: Klippel JH, *Primer On The Rheumatic Diseases*, Atlanta: Arthritis Foundation, 2001:634-7.

15. George Ho. Septic Arthritis. In: Klippel JH, Primer on the rheumatic diseases, Atlanta: Arthritis Foundation, 2001: 259-4.
16. Boumpas D, Illei GG. Tassusiulas IO. Psoriatic arthritis. In: Klippel JH, Primer on the rheumatic diseases, Atlanta: Arthritis foundation, 2001:233-8.
17. Wallace et al. Criteria for the classification of acute gouty arthritis. In: Klippel JH, Primer on the rheumatic diseases, Atlanta: Arthritis foundation, 2001:637.
18. Patrick D.W. Kielly P. The T<sub>H</sub>-1 CD<sup>4+</sup> and T<sub>H</sub>-2 CD<sup>4+</sup> Model. What relevance to inflammatory arthritis ? Ann Rheum. Dis, 1998;57:328-30.