

Artikel asli

HUBUNGAN JUMLAH SEL LIMFOSIT T CD8⁺ PADA ULKUS KAKI DIABETIK DERAJAT 3, 4, 5 DAN ULKUS NON DIABETIK

*I Wayan Putu Sutirta Yasa, *Anak Agung Gde Sudewa Djelantik, **Ketut Suastika, ***Nyoman Mantik Astawa, ****Ignatius Ferdi Yuatmadja

* Bagian Patologi Klinik FK UNUD / RSUP Denpasar

**Bagian Interne FK UNUD / RSUP Denpasar

*** Laboratorium Virologi FKH UNUD

**** Mahasiswa FK UNUD

e-mail: ksuas@yahoo.com

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF CD8⁺ T CELL LYMPHOCYTE POPULATION COUNT IN DIABETIC FOOT ULCER GRADE 3, 4, 5 AND ULCER NON DIABETIC

Diabetes mellitus (DM) is a complex metabolism disorder characterized by a severe chronic hyperglycemia with a large number of complications, diabetic foot ulcer (DF) is one of its disastrous progressive complication. It can cause a significant morbidity if not treated adequately. Diabetic foot ulcer is very difficult to heal as it is generally associated with other co-morbidities, such as vassal complications (peripheral vassal disease) that may cause ischemia sufficient to damage many tissues in the body. The excess of free radical products induces widespread inflammatory reactions. These conditions may also be exacerbated by neuropathy and foot injury which directly cause the formation of DF. If the process is followed by infection, the inflammatory reaction will be more severe. All these events will disrupt the normal immune response to participate in wound healing process.

This cross sectional study was performed to determine CD8⁺ T lymphocyte count in diabetic foot ulcer graded 3, 4, and 5 based on Wagner Ulcer Classification System (1989) and to test the hypothesis that CD8⁺ T cells count in DF grade 3, 4, and 5 is lower than non-DM ulcer. As many as 11 patients with DF grade 3, 10 patients with grade 4, 7 patients with grade 5 were included in this study. Sixteen patients with non-DM ulcer as control group. Red pea-shaped fresh ulcer tissues of lower extremity were collected from each group for CD8⁺ T cell lymphocyte count and 2 cc blood were collected from vein for blood glucose examination.

The result showed that CD8⁺ T cell count consistently decreased along with the increase of DF grade. The greatest count was observed in non-DM ulcer {26/10 field view (10 fv)}, followed respectively by grade 3 (12/10 fv), 4 (8/10 fv), and 5 (6/10 fv). Statistical analysis showed the difference in CD8⁺ T cell count among diabetic foot ulcer groups and foot ulcer non diabetic was highly significant ($p < 0.05$). The relationship between CD8⁺ T cell lymphocyte count among groups (Non-DM ulcer, DF grade 3, 4, 5) based on Spearman Correlation test was 0.84 for CD8⁺ T cell lymphocyte ($r = -0,846$, $p < 0.001$).

Keywords: diabetes mellitus, CD8, diabetic foot ulcer

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu

penyakit degeneratif, menjadi salah satu ancaman bagi kesehatan pada abad 2.¹ World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 2000 jumlah

pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan pada tahun 2025, jumlahnya akan membengkak menjadi 300 juta orang.² Penyakit ini merupakan penyebab kematian nomor tujuh di dunia, dengan prevalensi pada laki-laki antara 1 – 2 %.³ Rasio prevalensi DM pada laki-laki dan wanita adalah sebesar 3:1. Prevalensi DM di Indonesia didapatkan antara 1,5 – 2,3 %, kecuali di Manado lebih tinggi (6%) (Suyono, 2006). Prevalensi DM di Desa Sangsit, Buleleng sebesar 7,5 %.⁴ Peningkatan penyakit DM yang cepat dan komplikasi DM menyebabkan morbiditas yang mengganggu kualitas hidup bahkan dapat menyebabkan kematian, maka penanganan yang adekuat terhadap DM guna mencegah komplikasi DM diperlukan di masa mendatang.

Mekanisme dasar DM terjadi karena adanya abnormalitas metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak sehingga kelainan yang ditimbulkan bersifat sistemik pada seluruh organ dan dapat mengakibatkan kematian sel, termasuk sel imun seluler, seperti: sel langerhans, limfosit, makrofag, sel epitel dan sel fibroblas pada kulit. Kematian sel ini paling sering ditemukan pada daerah UKD. Mekanisme terjadinya kerusakan / kematian sel tersebut masih belum jelas secara molekuler.⁵

Kerusakan jaringan kaki sering dijumpai pada penderita DM sebagai akibat reaksi inflamasi, dan dapat sangat cepat berlanjut pada kerusakan jaringan secara luas yang disebut gangren. Reaksi inflamasi ini terjadi karena penderita mudah mengalami infeksi. Infeksi mudah terjadi dan berkembang secara cepat karena adanya gangguan pada sel imunokompeten khususnya sel imun seluler.⁶ Sebagian besar penyakit kaki diabetikum terdapat pada DM tipe 2. Pada DM tipe 2 sering kali diawali dengan adanya faktor kegemukan.^{7,8} Pada orang obesitas dapat terjadi peningkatan pelepasan TNF- α oleh sel adiposit. TNF- α menurunkan aktivitas tyrosin kinase yang diperlukan untuk menghasilkan *signal* yang menyebabkan penempelan insulin pada membran sel.

Gangguan *signal* ini mengganggu penempelan insulin sehingga akhirnya glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, maka terjadilah hiperglikemia. Kondisi ini kemudian disebut sebagai DM tipe 2 yang bersifat resisten insulin.^{7,9} Glukosa intrasel yang menurun menyebabkan penurunan fungsi sel dan mengarah pada kematian sel (nekrosis). Konsentrasi glukosa intrasel yang sangat rendah mengganggu pembentukan energi (ATP) dalam sel, sehingga terjadi penurunan fungsi sel dan gangguan pompa natrium-kalium. Gangguan pompa ini menyebabkan natrium tidak dapat dikeluarkan dari dalam sel sehingga terjadi hipertoni intraseluler, akibatnya air masuk ke dalam sel, akhirnya sel membengkak dan mengalami lisis. Kondisi hiperglikemia (glukosa berlebih dalam darah/ekstraseluler) mengakibatkan terjadinya reaksi glikasi (reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan protein), secara berurutan seiring lamanya hiperglikemia, reaksi ini akan membentuk basa *schiff*, produk amadori, dan AGEs (*Advanced Glycation End Products*). AGEs merupakan protein yang sangat toksik.^{10,11} Pada kondisi hiperglikemia berkepanjangan juga ditemukan peningkatan produksi radikal bebas oksigen (RBO) antara lain diakibatkan oleh adanya pelepasan elektron melalui proses auto-oksidasi dan glikasi. Auto-oksidasi yang berkepanjangan menyebabkan terjadinya kerusakan membran sel sehingga terjadi kematian sel.¹² Jaringan/sel yang sangat rentan terhadap RBO antara lain eritrosit, limfosit, fibroblas, sel tumor, endotel, liposom, dan mitokondria.¹³⁻¹⁵ Dengan demikian, maka tampaknya sel limfosit T CD4⁺, T CD8⁺ rentan mengalami kerusakan dan pada akhirnya dapat mempengaruhi penyembuhan luka pada UKD.

Sel dengan petanda CD4 dan CD8 bertanggung jawab pada respon imun humoral dan seluler tubuh. Bila sel tersebut fungsinya rusak atau menurun, maka penderita DM akan mudah sekali mengalami infeksi, sulit sembuh dan lukanya akan meluas. Dengan demikian, keadaan ini perlu mendapatkan perhatian yang

serius, khususnya pada UKD yang mengalami infeksi. Selain CD4 dan CD8, CD3 juga perlu mendapatkan perhatian, karena menurut berbagai hasil penelitian, ternyata CD3 amat diperlukan dalam aktivasi sel limfosit T CD4⁺ maupun T CD8⁺ tersebut. Tidak ada penelitian bagaimanakah jumlah sel limfosit T CD8⁺ pada jaringan UKD derajat 3, 4, dan 5; dan hubungan rendahnya jumlah populasi sel limfosit T CD8⁺ di jaringan UKD derajat 3, 4, 5 dibandingkan pada jaringan ulkus non-diabetik?

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan secara observasional dengan menggunakan rancangan *cross sectional analytic study*.¹⁶ Sampel dipilih dengan teknik *consecutive sampling*, bersedia ikut penelitian dengan mengisi *informed consent*. Subjek yang diobservasi adalah jaringan yang diambil di kamar operasi dari hasil *debridement* penderita UKD derajat 3, 4 dan 5 menurut klasifikasi *Wagner* 1989, dipilih jaringan kulit segar. Penderita sedang mengalami rawat inap di RS di Denpasar, Badung, Gianyar, dan Tabanan. Sebagai pembandingan diambil jaringan penderita ulkus kaki non diabetik. Tempat pemeriksaan sampel di Laboratorium Virologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana Jln. Sudirman Denpasar dan Bagian Patologi Klinik FK Unud/ Laboratorium Klinik RSUP Sanglah. Rumus besar sampel sebagai berikut:¹⁷

$$n = \left\{ \frac{Za + Zb}{0.05 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right\}^2 + 3 =$$

$$n = \left\{ \frac{1,64 + 1,28}{0.05 \ln \left[\frac{(1+0,87)}{(1-0,87)} \right]} \right\}^2 + 3 = 7,79$$

n = 7,79 dibulatkan menjadi 8 sampel; n = besar sampel untuk masing-masing kelompok; Za = kesalahan

tipe I = 5 %, hipotesis satu arah, Za = 1,64; Zb = kesalahan tipe II = 10 %, Zb = 1,28; r = 0,87.¹⁸

Besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 8 sampel (dari 8 penderita UKD derajat 3,4 dan 5). Bahan jaringan ini difiksasi dengan *formaldehyde* pada *buffer phosphat* dapat disimpan pada suhu 4 – 8 °C pada suhu kulkas, sampai jumlah sampel terkumpul mencukupi seluruhnya.¹⁹

Pemeriksaan gula darah, memakai bahan darah tanpa atau dengan antikoagulan NaF, metode enzimatis eksokinase dan alat *automatic autoanalyzer* Backman Coulter CX7. Pemeriksaan petanda sel limfosit T CD8⁺ (sel T-sitotoksik, CTL) adalah dari bahan jaringan memakai antibodi monoklonal anti CD8 klon 1A5 dari IgG1, reagen katalog no. P91014M no. Lot 4E14306 buatan Biodesign International Jomar Diagnostics, metode imunohistokimia (*Immunoperoxidase based reaction*), alat mikroskop *binocular*.

Jaringan diproses dengan tahapan dehidrasi memakai etanol, *clearing* memakai xylol, impregnasi memakai parafin dan *embedding*. Jaringan disayat dengan *rotary microtome*, dilekatkan memakai poly L-lisine. Metode pewarnaan inti, dipilih haematoxylin eosin (HE), metode pewarnaan *progressive*.¹⁹ Data numerik populasi sel limfosit T CD8⁺ pada jaringan ulkus kaki didapat dengan menghitung jumlah sel total di daerah penghitungan dengan petanda sel limfosit T CD8⁺ pada 10 lapangan pandang dengan pembesaran 400X. Jadi sebagai satuannya adalah jumlah sel / 10 lapang pandang (sel /10 lp). Data derajat UKD menjadi data katagorikal. Analisis statistik deskriptif menggambarkan karakteristik umur dan distribusi frekuensi berbagai variabel yaitu : umur, sel limfosit T CD8⁺ pada masing-masing derajat UKD. Uji ANOVA digunakan untuk mencari hubungan antara variabel petanda CD8 antar kelompok UKD dan dengan ulkus non-diabetik.

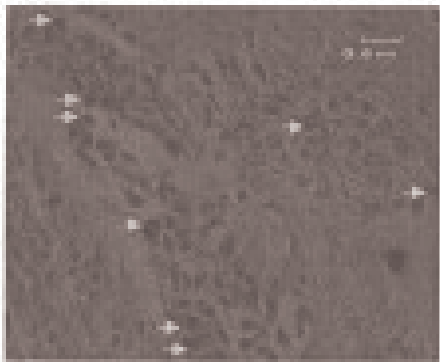
HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1 berikut:

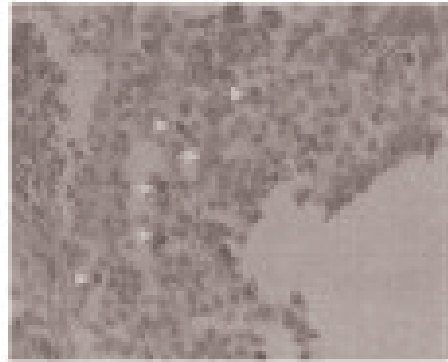
Tabel 1. Karakteristik populasi sel limfosit T CD8⁺/10 lp pada tiap derajat UKD dan non-diabetik

Derajat Ulkus menurut Wagner	Frekuensi (N)	Jumlah terendah populasi sel limfosit T CD8 ⁺ /10 lp	Jumlah tertinggi populasi sel limfosit T CD8 ⁺ /10 lp	Jumlah rerata populasi sel limfosit T CD8 ⁺ /10 lp (Mean)
Ulkus non-DM	16	26,00	48,00	37,5000
3	11	12,00	24,00	20,2727
4	10	8,00	25,00	16,1000
5	7	6,00	19,00	12,0000

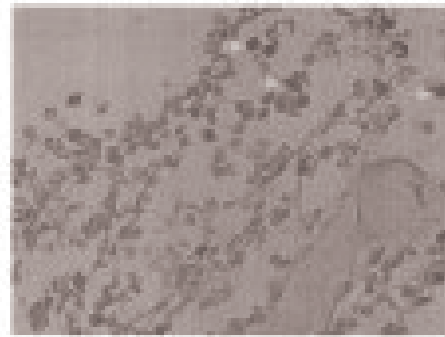
Sel limfosit T ditambahkan antibodi monoklonal anti CD8 sebagai petanda, kemudian sel tersebut dihitung pada 10 (lp) lapang pandang pembesaran 400x.



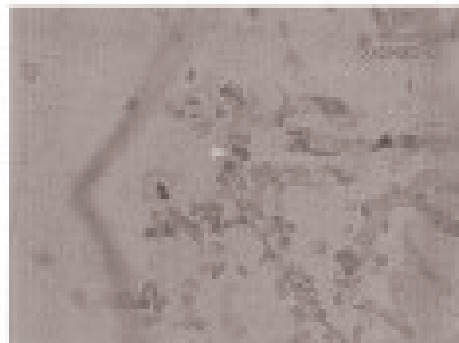
Gambar 1. Sel limfosit CD8⁺ pada jaringan ulkus non diabetik



Gambar 2. Sel limfosit CD8⁺ pada jaringan UKD Wagner grade 3



Gambar 3. Sel limfosit CD8⁺ pada jaringan UKD Wagner grade 4



Gambar 4. Sel limfosit CD8⁺ pada jaringan UKD Wagner grade 5

Uji normalitas data penelitian dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini:

Tabel 2. Hasil uji normalitas *Kosmogorov-Smirnov*

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Derajat		
		UKD	Umur	CD8 ⁺
N		44	44	44
Normal Parameters (a,b)	Mean	2.8182	51.5455	24.3182
	Std. Deviation	1.5291	5.6669	11.7864
Most Extreme Differences	Absolute	.246	.138	.124
	Positive	.246	.098	.124
	Negative	-.184	-.138	-.086
Kolmogorov-Smirnov Z		1.635	.916	.825
Asymp. Sig. (2-tailed)		.010	.372	.504

a Test distribution is normal

b Calculated from data

Dari data di atas dapat dilihat bahwa populasi sel limfosit T CD8⁺ memiliki distribusi normal pada setiap grup ulkus kaki [p>0,05 (2-tailed)].

Tabel 3. Hasil uji komparasi multipel antara sel limfosit CD8⁺ pada jaringan UKD derajat 3,4 dan 5 dengan ulkus kaki non diabetik

Derajat ulkus menurut Wagner	Sel limfosit T CD8 ⁺ /10 lp	P
Non diabetik	35,05 *	* vs # <0,05
3	20,27 #	# vs + >0,05
4	16,10 +	+ vs ^ >0,05@
5	12,00 ^	* vs ^ <0,05* vs ^ <0,05

The mean difference is significant at the .05 level
Uji komparasi multiple dari Tamhane

PEMBAHASAN

Dari Table 1 didapat bahwa penurunan populasi sel limfosit T CD8⁺ diikuti dengan peningkatan derajat UKD, dimana jumlah populasi tertinggi adalah pada jaringan ulkus kaki non-diabetik dan jumlah populasi menurun pada derajat UKD yang semakin tinggi (jumlah populasi sel limfosit CD8⁺ tertinggi pada derajat 3 dan terendah pada derajat 5).

Gambar 1 menunjukkan jaringan ulkus non diabetik masih relatif utuh dibandingkan dengan jaringan UKD pada gambar 2, 3 dan 4. Pada gambar 1 tampak banyak sel radang seperti sel polimorfonuklear (PMN) dan sel mononuklear (MN). Pada jaringan ini lebih banyak dijumpai sel limfosit pembawa petanda CD8⁺ yang ditunjuk oleh tanda panah, dimana sel limfosit tersebut berwarna coklat. Pada gambar 3 dan 4 adalah jaringan UKD derajat 4 dan 5. Terlihat struktur jaringan pada gambar 3, 4 dan 5 tidak utuh, sel radang jarang terlihat demikian pula sel limfosit T CD8⁺ jumlahnya lebih sedikit dibandingkan gambar 1.

Melihat hasil uji komparasi multipel (tabel 3), dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan jumlah

populasi sel limfosit T CD8⁺ yang signifikan ($p < 0,05$) antara ulkus non diabetik dengan semua grup UKD grade 3,4 dan 5. Hasil uji ini menunjukkan bahwa jumlah populasi sel limfosit T CD8⁺ pada grup UKD yang tampak pada tabel 3, adalah lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan jumlah sel limfosit T CD8⁺ pada ulkus kaki non-diabetik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada proses kematian sel yang lebih tinggi pada jaringan UKD dibandingkan jaringan ulkus non diabetik. Perlu dicari lebih lanjut melalui penelitian yang lebih mendalam apakah proses kematian tersebut melalui jalur nekrosis atau jalur apoptosis. Bila nantinya dapat dibuktikan bahwa proses kematian sel limfosit T CD8⁺ tersebut melalui kedua jalur tersebut di atas, jalur mana yang lebih tinggi apakah jalur apoptosis atau jalur nekrosis?

Populasi sel limfosit T CD8⁺ grade 3 tidak berbeda bermakna dengan UKD grade 4, tetapi populasi sel limfosit T CD8⁺ pada UKD grade 3 berbeda signifikan dengan UKD grade 5 ($p < 0,05$). Hasil ini tampaknya sejalan dan dapat melengkapi hasil penelitian Loots *et al.*²⁰ yang menemukan bahwa rasio CD4/CD8 pada ulkus diabetik dan pada ulkus yang kronis mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan ulkus kaki non-diabetik, dimana CD4 amat menurun dan CD8 menurun sedikit.

Hubungan korelasi sel limfosit T CD8⁺ pada jaringan ulkus non diabetik dan derajat UKD menurut klasifikasi Wagner 3, 4 dan 5 adalah $r = -0,846$. Analisis ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang kuat antara peningkatan derajat UKD menurut Wagner dengan penurunan jumlah sel limfosit pembawa CD8⁺. Hal ini menggambarkan bahwa ada proses kematian sel. Kematian sel terjadi karena kemungkinan sejumlah besar akibat telah terbentuk radikal bebas dan AGE yang toksik terhadap sel di tubuh penderita DM.²¹⁻²³ Pengaruh makro dan mikroangiopati yang berlanjut akan menimbulkan penurunan asupan oksigen dan nutrisi ke sel, menimbulkan kematian sel, sehingga penderita

UKD sulit sembuh.²⁴ Belum ada publikasi apakah kematian sel CD8⁺ ini melalui proses apoptosis ataupun nekrosis secara molekuler.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini secara statistik dapat dibuktikan bahwa jumlah populasi sel limfosit T CD8⁺ lebih rendah pada penderita UKD dibandingkan dengan pada ulkus non-diabetik ($p < 0,05$). Pada penelitian ini didapatkan bahwa ada hubungan peningkatan derajat UKD menurut Wagner dengan penurunan jumlah populasi sel limfosit T CD8⁺, yang mana hubungan tersebut mempunyai nilai korelasi negatif sebesar $r = -0,846$.

Saran

Disarankan agar penelitian berikut mencari proses kematian sel T CD8⁺ pada penderita UKD. Pada penelitian berikut diharapkan dapat membuktikan bahwa ada hubungan sebab-akibat antara penderita diabetik yang tidak terkontrol terhadap kematian sel limfosit T CD8⁺.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkeni. Konsensus pengelolaan diabetes pada diabetes melitus tipe 2. Jakarta: PB Perkeni, 2006.
2. Suyono S. Diabetes melitus di Indonesia. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadhibrata K, Setisi S, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4th ed, Jakarta: Tiga Serangkai; 2006.p.1874-81.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Clinical practice recommendations 2004. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S5-11.

4. Suastika K, Aryana IGP, Saraswati IM, Budhiarta AAG, Sutanegara IN. Metabolic syndrome in rural population of Bali. *J Of Obesity* 2004;28:(Suppl1): 26-9.
5. Anonim. Diabetic ulcer. Available from: conditions/condition_diabetic_foot_ulcer.html” http://www.baromedical.ca/conditions/condition_diabetic_foot_ulcer.html. Accessed on: 16th February 2007.
6. Silman E, Harun A, Waspadji S, Kresno SB, Aulia D, Baratawijadaya KG. Neutrophil phagocytosis function and radical oxygen formation and influencing factors in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 2003; 34:184-93.
7. Ronald KC. Etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and related disorders. In: Becker KL, editor. *Endocrinology and metabolism*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.1315-27.
8. Suastika K, Sutanegara IN. Patogenesis diabetes tidak tergantung insulin, Sublab. Denpasar: Endokrinologi-Metabolism, Lab / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah Denpasar; 1995.
9. Wiitmann I, Nagy I. Are insulin resistance and atherosclerosis the consequences of oxidative stress? *Diabetologia* 1996;39:1002-03.
10. Anonim. Advanced glycation end product. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Advanced_glycation_endproduct. Accessed on: 11th February, 2007
11. Anonim. Amadori product. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Amadori_product, Accessed on : 11th February, 2007.
12. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002;66:1655-62.
13. Suryohudoyo P. Antioksidan dan radikal bebas. In: Tjokroprawiro, editors. *Simposium oksidan dan antioksidan*. Surabaya: Persatuan Ahli Penyakit Dalam Cabang Surabaya; 1993.p.37-50.
14. Robert G, Frykberg DPM. Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management, *Am Fam Physician* 2002;66(9):1655-62.
15. Leman OZ, Robert D, Galiano, Armour, Jamie P, Levine Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003;162:303-12.
16. Zainuddin. *Metodologi penelitian*. Surabaya: Universitas Airlangga; 1999.p.102.
17. Dahlan MS. *Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Seri eviden based medicine*. Jatinangor: Alqa Print; 2006.p.14-8.
18. Sudiana K. *Teknologi ilmu jaringan dan imunohistokimia*. Jakarta: Sagung Seto; 2005.p.1-47.
19. Sutirta Yasa IWP, Suastika K, Sudewa AAG, Mantik Astawa N. Hubungan derajat ulkus kaki diabetik dengan jumlah mononuklear CD4⁺ dan T CD8⁺. Laporan penelitian, DUE-Like Batch III Unud, FK Unud, 2007.
20. Loots MAM, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *Journal of Investigative Dermatology* 1998;111:850-7.
21. Roit I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2001.p.245-56.
22. Guggliuci A. All you wanted to know about this hot research subject condensed in a few illustrated pages, sour side of sugar a glycation. Available from: htm” <http://209.209.34.25/webdocs/Glycation%20Page/Glycation%20Page.htm>. Accessed on: 11th February, 2007
23. Singh N, Armstrong DG. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
24. Mitchell RN, Cotran RS. Cell injury, adaptation, and death. In: Kumar R, Cotran RS, Robbins SI, editors. *Robbins Basic Pathology*. 7th ed. Philadelphia Saunders; 2003.p.3-32.
25. Bonneville M, Lang F. CD8: from coreceptor to comodulator. *Nature Immunology* 2002;3:12-4.