

Perbandingan ekspresi sitokin proinflamasi interferon-gamma dan antiinflamasi interleukin-10 pada whole blood culture terhadap pajanan mikroorganisme yang distimulasi dengan phytohemagglutinin pada subjek di pemukiman kumuh dan non kumuh

Talitha Vania Salsabella¹, Ndaru Andri Damayanti², Heri Wibowo^{3*}

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat, 10430, Indonesia

² Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Yarsi, Jalan Letjend Suprpto No.Kav. 13, Cempaka Putih, Jakarta Pusat 10510, Indonesia

^{3*} Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jalan Pegangsaan Timur 16, Cikini, Jakarta Pusat 10320, Indonesia

*Email korespondensi: bowoheri04@gmail.com

Accepted: 15 April 2022; Revision: 2 October 2022; published: 31 December 2022

Abstract

Background: Living conditions might affect the pathogenic exposure of its population. People that live in slum areas have a higher risk of being exposed to pathogens from their environment. This study aims to determine differences in the expression of IFN- γ and IL-10 in whole blood culture (WBC) of slum and non-slums residents stimulated by phytohemagglutinin (PHA).

Method: A cross-sectional study is conducted to define the different expression of IFN- γ and IL-10 in whole blood culture from rural and urban areas stimulated with phytohemagglutinin (PHA). The data were obtained from a previous study.

Results: The expressions of IFN- γ in the basal condition were found to be higher in the urban group than in the rural group ($p=0.004$). Similar results were shown in basal levels of interleukin-10 ($p=0.002$). Stimulated with PHA, IFN- γ levels were not different in the rural and urban group ($p=0.488$) however, IL-10 levels were higher in rural group ($p=0.001$). The ratio of stimulated/basal IFN- γ were higher in the rural group compared to urban group ($p=0.010$), similar results were found in stimulated/basal IL-10 ($p=0.004$). The inflammatory potential was assessed by calculating the ratio of IFN- γ to IL-10, a higher inflammatory potential was found in urban areas compared to rural ($p=0.002$). Both cytokines showed a strong positive correlation, especially seen in the rural group ($r=0.642$, $p=0.002$).

Conclusion: There are differences in IFN- γ and IL-10 expressions in rural and urban subjects spontaneously. After stimulation with PHA, a difference was only seen on IL-10 level. The balanced ratio between IFN- γ and IL-10, which depicts the inflammation potency, is stronger in urban subjects when compared to rural subjects. There is a positive correlation between IFN- γ and IL-10, wherein an increase of IFN- γ will be followed by an increase of IL-10, which is shown better in rural subjects.

Key words: interferon-gamma, interleukin-10, non-slum, phytohemagglutinin, slum

Abstrak

Latar Belakang: Kondisi permukiman dapat mempengaruhi tingkat pajanan mikroorganisme penduduknya. Penduduk yang tinggal di daerah kumuh memiliki risiko lebih tinggi untuk terpajan mikroorganisme. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi IFN- γ dan IL-10 pada whole blood culture (WBC) penduduk daerah kumuh dan non kumuh yang distimulasi oleh phytohemagglutinin (PHA).

Metode: Penelitian potong-lintang dilakukan untuk menentukan perbedaan kadar IFN- γ dan IL-10 pada WBC yang berasal dari subjek daerah kumuh dan non kumuh yang distimulasi dengan mitogen PHA. Data sitokin merupakan data sekunder.

Hasil: Kadar IFN- γ pada kondisi basal ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok non kumuh daripada kelompok kumuh ($p=0,004$). Temuan serupa terlihat pada kadar IL-10 basal

($p=0,002$). Pasca stimulasi PHA, tidak ditemukan perbedaan signifikan pada kadar IFN- γ ($p=0,488$), sedangkan kadar IL-10 pascastimulasi PHA secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kumuh dibandingkan non kumuh ($p=0,001$). Rasio IFN- γ terstimulasi/IFN- γ basal secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kumuh dibandingkan non kumuh ($p=0,010$) dan rasio IL-10 terstimulasi/IL-10 basal juga secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kumuh dibandingkan non kumuh ($p=0,004$). Potensi inflamasi dinilai dengan rasio keseimbangan IFN- γ terhadap IL-10, didapatkan potensi inflamasi yang secara signifikan lebih tinggi pada daerah non kumuh dibandingkan daerah kumuh ($p=0,002$). Kedua sitokin menunjukkan korelasi positif yang cukup kuat dan signifikan, terutama terlihat pada kelompok kumuh ($R=0,642$ dan $p=0,002$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan kadar sitokin IFN- γ dan IL-10 pada kelompok kumuh dan non kumuh pada kondisi basal. Pasca stimulasi PHA perbedaan hanya terlihat pada kadar IL-10. Rasio keseimbangan kedua sitokin di kedua kelompok berbeda, menunjukkan potensi inflamasi kelompok non kumuh lebih kuat dibandingkan kelompok kumuh. Terdapat korelasi positif antara sitokin IFN- γ dan IL-10 dimana peningkatan IFN- γ akan diikuti dengan peningkatan IL-10, terutama terlihat pada kelompok kumuh.

Kata kunci: daerah kumuh, daerah non kumuh, *interferon-gamma*, *interleukin-10*, *phytohemagglutinin*

PENDAHULUAN

Permukiman kumuh adalah permukiman yang tidak layak huni, dicirikan dengan tidak tersedianya akses air minum yang aman, drainase lingkungan, maupun sistem pengelolaan air limbah dan sampah.(1) Sebaliknya, permukiman non kumuh memiliki kemudahan akses terhadap air bersih dan sanitasi yang baik. Perbedaan ini menyebabkan perbedaan tingkat pajanan mikroorganisme pada penduduk dari kedua daerah tersebut.(2,3)

Tingginya pajanan mikroorganisme pada daerah kumuh menimbulkan perbedaan respons imun antara populasi tersebut dengan yang populasi non kumuh. Mikroorganisme akan menginduksi respons imun manusia, salah satunya respons imun seluler yang diperankan oleh sel T beserta sitokinnya. Frekuensi pajanan patogen yang lebih tinggi meningkatkan jumlah sitokin yang disekresikan sel dendritik pada respons imun innate, memicu diferensiasi sel T. Salah satu subset sel T adalah sel T helper 1, sel efektor yang mensekresikan sitokin inflamatori IFN- γ .(4) Terjadinya inflamasi sebagai upaya eliminasi patogen akan diikuti usaha tubuh mempertahankan homeostasis agar tidak terjadi kerusakan berlebih, salah satunya dengan pelepasan sitokin antiinflamasi seperti sitokin antiinflamasi IL-10 yang diproduksi sel T regulator.

Peningkatan frekuensi pajanan akan meningkatkan aktivasi respons imun, yang kemudian meningkatkan efek imunoregulasi IL-10. Diamati pada kejadian infeksi malaria, rasio IFN- γ /IL-10 yang lebih rendah pada populasi endemis menunjukkan infeksi kronik dengan gejala minimal, sedangkan manifestasi klinis yang lebih hebat terlihat pada penduduk non endemik malaria dengan respons inflamasi yang terjadi lebih kuat tanpa disertai produksi sitokin antiinflamasi yang seimbang.(5) Penelitian ini bertujuan melihat respons inflamasi pada variasi pajanan lain, lokasi permukiman. Stimulasi mitogen limfosit phytohemagglutinin (PHA) pada kultur darah subjek kumuh dan non kumuh diharapkan dapat memperlihatkan perbedaan kadar IFN- γ dan IL-10 produksi sel T pada kedua populasi tersebut.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* menggunakan data sekunder dari penelitian utama Regulasi Respons Imun Subyek di Permukiman Kumuh: Studi Imunitas Seluler pada Kultur Sel Darah yang Distimulasi Malaria, Vaksin BCG dan LDL (*unpublished*). Penelitian ini dilakukan menggunakan bahan biologi tersimpan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada November 2019 – Februari 2020.

Sampel Penelitian

Populasi target adalah masyarakat yang tinggal di daerah kumuh dan yang tinggal di daerah non kumuh, populasi terjangkau adalah masyarakat yang bermukim di sekitar wilayah Terminal-5 TPST Bantar Gebang serta mahasiswa Universitas Yarsi, Jakarta Pusat yang keduanya dipilih secara random. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi penelitian utama. Kriteria inklusi yaitu laki-laki dan perempuan usia 19-35 tahun yang bersedia menjadi subyek penelitian dan telah mendapatkan lembar informed consent serta menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi adalah subjek penelitian yang sedang mengalami demam, influenza, dan/atau diare. Besar sampel minimal yang diperlukan untuk penelitian adalah 22 sampel dihitung berdasarkan rumus uji hipotesis perbedaan rerata dua populasi independen berikut:

Teknis Pelaksanaan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tabel data ekspresi sitokin IFN- γ dan IL-10 dari kultur WBC penduduk permukiman kumuh dan non kumuh yang distimulasi dengan PHA dari penelitian utama. Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan analisis statistik pada data penelitian utama. Teknis pelaksanaan penelitian disesuaikan dengan tahapan pada penelitian utama yaitu: Pengambilan data karakteristik subjek dengan kuesioner, Pengambilan sampel darah subjek, Pembuatan Whole Blood Culture dan Pengukuran IFN- γ dan IL-10 dengan luminex kit dari data primer.

Analisis Data

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah status permukiman yaitu permukiman kumuh dan non kumuh, sedangkan variabel terikatnya adalah kadar IFN- γ dan IL-10 yang diperoleh dari supernatan WBC kelompok kumuh dan non kumuh yang distimulasi dengan PHA. Hasil pengukuran kadar IFN- γ dan IL-10 merupakan data numerik. Data penelitian diolah menggunakan program statistik IBM SPSS 24 for Macintosh.

Pengolahan data diawali uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk. Apabila data terdistribusi normal, perbedaan rerata diuji dengan uji T tidak berpasangan dan apabila data tidak berdistribusi normal, digunakan uji Mann-Whitney. Korelasi kedua sitokin dinilai dengan uji Pearson apabila data linier dan berdistribusi normal serta uji Spearman apabila data linier namun tidak berdistribusi normal. Seluruh uji dilakukan dengan nilai $\alpha = 5\%$.

Penelitian ini lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia tahun 2019 dengan nomor KET-074/UN2.F1.D1.2/PDP.01/Riset-2/2019.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek pada penelitian ini diambil dari subjek penelitian utama dan dilakukan analisis terhadap respons imun seluler pada 18 subjek, dengan rincian 8 subjek berasal dari daerah non kumuh dan 10 subjek berasal dari daerah kumuh. Karakteristik dari subjek berupa status demografi, status infeksi dan tempat tinggal dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Kumuh	Non kumuh	p
Jumlah subjek	10	8	
Jenis kelamin			
Perempuan	8	4	0,321 ¹
Laki-laki	2	4	
Usia (Mean\pmSD)	32,1 \pm 7,04	21,1 \pm 2,29	0,001 ²
Kependudukan			
Pendatang	9	5	0,537 ¹
Asli	1	2	
Lama tinggal (> 1 tahun)	10	8	
Status infeksi GI			
Positif	4	2	0,437 ¹
Negatif	6	6	
Sumber air minum			
Air tanah	0	4	0,023 ¹
PAM	10	4	

¹ Uji Fisher

² Uji T tidak berpasangan

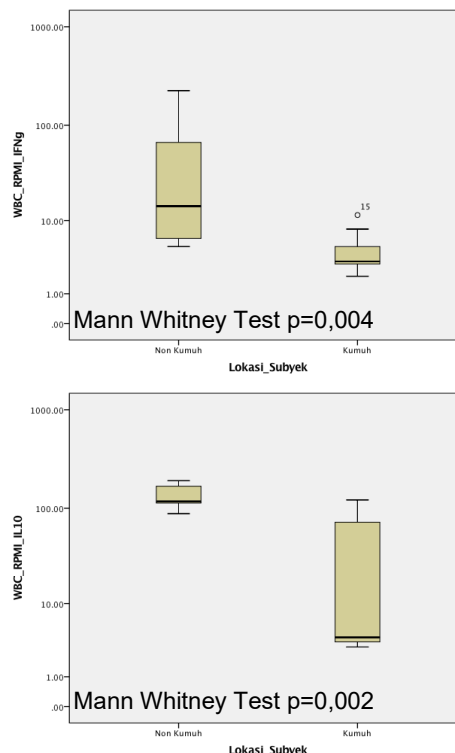
Subjek penelitian pada daerah kumuh dan non kumuh memiliki rerata usia yang berbeda, rerata usia subjek adalah 32,1 tahun di daerah kumuh dan 21,1 tahun di daerah non kumuh. Perbedaan rerata usia berbeda signifikan secara statistik ($p=0,001$). Lokasi permukiman subjek juga secara statistik berhubungan dengan sumber air minum ($p=0,023$). Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan lokasi subjek ($p=0,321$) dan status infeksi GI dengan lokasi subjek ($p=0,437$).

Uji multivariat dilakukan untuk pastikan perbedaan kadar sitokin yang didapatkan adalah hanya pengaruh dari lokasi permukiman subjek. Usia ($p=0,153$), IFN- γ ($p=0,248$) dan sumber air minum ($p=0,576$) selanjutnya tidak dimasukkan ke dalam uji regresi logistik. Didapatkan bahwa lokasi permukiman subjek memiliki hubungan yang paling kuat dengan kadar IFN- γ dibandingkan gender. Dapat dipastikan bahwa perbedaan kadar IFN- γ terjadi karena perbedaan lokasi permukiman subjek, bukan karakteristik lain. Uji regresi logistik juga dilakukan untuk IL-10 dan didapatkan bahwa lokasi permukiman subjek memiliki hubungan yang paling kuat dengan kadar IL-10 walau tidak signifikan secara statistik ($p=0,999$).

Perbandingan Kadar Sitokin pada WBC di Medium RPMI

Kadar sitokin IFN- γ dan IL-10 basal dilihat dari WBC yang berada dalam medium RPMI tanpa stimulasi memperlihatkan distribusi data yang tidak normal dan dilakukan uji Mann-Whitney. Gambar 1 memperlihatkan hasil analisis uji menunjukkan kadar IFN- γ pada daerah kumuh dan non kumuh berbeda bermakna secara statistik ($p=0,004$). Median IFN- γ adalah 3,25 pada daerah kumuh dan 15,25 pada non kumuh. Hasil serupa terlihat pada kadar IL-10 ($p=0,002$). Median kadar IL-10

dari daerah kumuh adalah sebesar 4,00 dan dari daerah non kumuh 117,75.



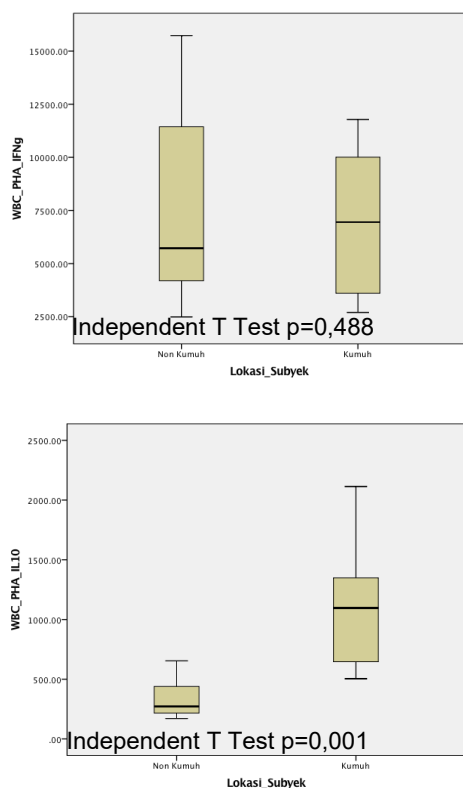
Gambar 1. Kadar sitokin IFN- γ (atas) dan IL-10 (bawah) dari subjek daerah kumuh dan non kumuh pada WBC di medium RPMI (skala logaritmik)

Perbandingan Kadar Sitokin pada WBC dengan Stimulasi PHA

Kultur darah distimulasi dengan mitogen PHA untuk mengamati kadar sitokin IFN- γ dan IL-10 yang diproduksi sel limfosit T. Uji normalitas data dengan Shapiro-Wilk menunjukkan kedua data berdistribusi normal dan uji hipotesis dengan uji Mann-Whitney.

Gambar 2 memperlihatkan hasil kadar IFN- γ pascastimulasi PHA, didapatkan rerata pada subjek daerah kumuh lebih tinggi ($8269,31 \pm 4751,65$) dibandingkan subjek daerah non kumuh ($6906,60 \pm 3396,37$), perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,488$). Sementara itu, kadar IL-10 setelah distimulasi dengan PHA menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,001$) dimana kadar IL-10 pada WBC dari kelompok kumuh ($1121,20 \pm 535,69$) lebih

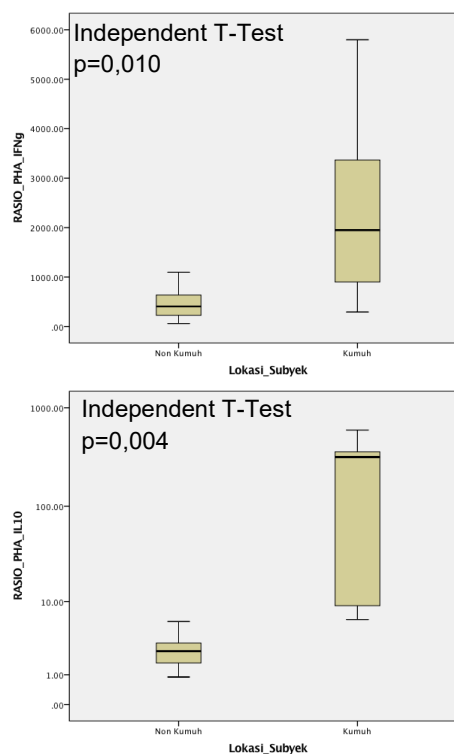
tinggi dibandingkan dengan kadar IL-10 dari kelompok non kumuh ($335,06 \pm 168,41$).



Gambar 2. Kadar sitokin IFN- γ (atas) dan IL-10 (bawah) dari subjek daerah kumuh dan non kumuh Pada WBC setelah distimulasi PHA (skala linear)

Perbandingan Rasio Sitokin

Nilai rasio dihitung dengan nilai kadar IFN- γ terstimulasi/IFN- γ basal dan IL-10 terstimulasi/IL-10 basal. Data rasio IFN- γ dan rasio IL-10 berdistribusi normal sehingga dilakukan uji T tidak berpasangan pada kedua variable (gambar 3). Rasio IFN- γ pada subjek daerah kumuh ($2211,97 \pm 1698,36$) secara bermakna ($p=0,010$) lebih tinggi dibandingkan dengan rasio pada subjek daerah non kumuh ($462,14 \pm 332,75$). Rerata rasio IL-10 pada subjek daerah kumuh adalah $259,75 \pm 214,70$ dan pada subjek daerah non kumuh adalah $2,67 \pm 1,53$, dimana perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p=0,004$).



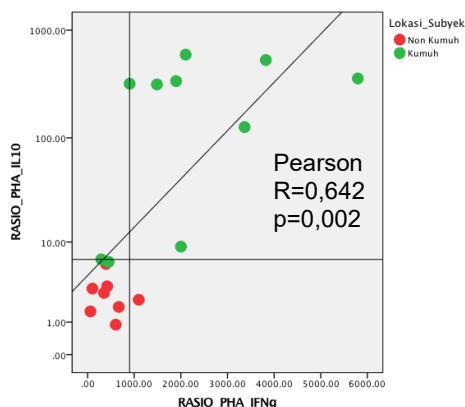
Gambar 3. Kadar sitokin IFN- γ (atas) dan IL-10 (bawah) dari subjek daerah kumuh dan non kumuh Pada WBC setelah distimulasi PHA (skala logaritmik)

Rasio Keseimbangan Kadar Sitokin Proinflamasi dan Antiinflamasi

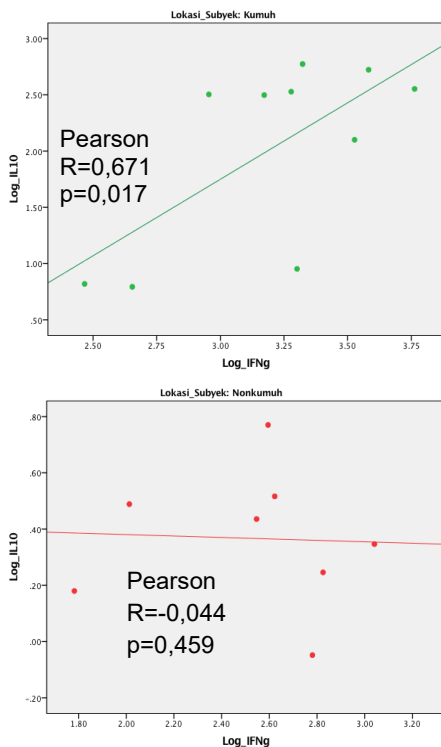
Interferon-gamma merupakan sitokin yang bersifat proinflamasi dan IL-10 merupakan sitokin yang bersifat antiinflamasi. Rasio keseimbangan pro- dan anti inflamasi merupakan nilai yang diperoleh dari hasil bagi IFN- γ terhadap IL-10. Semakin besar nilai rasio inflamasi menunjukkan potensi inflamasi yang semakin kuat. Hasil pengukuran terhadap rasio keseimbangan pro- dan anti inflamasi pada uji normalitas menunjukkan sebaran data yang normal setelah sebelumnya dilakukan transformasi data dengan logaritma dan besar perbedaan nilai rerata kadar dilakukan uji T tidak berpasangan. Tabel 2 memperlihatkan hasil analisa rerata rasio keseimbangan pro- dan antiinflamasi pada kelompok non kumuh secara signifikan lebih tinggi dibanding rerata kadar dari kelompok kumuh ($p=0,002$).

Tabel 2. Hasil analisa pada rasio keseimbangan IFN- γ dibandingkan IL-10

	n	Rerata \pm SD	Nilai p	Jenis uji
Kumuh	10	1,178 \pm 0,63	0,002	Uji T tidak berpasangan
Non Kumuh	8	2,159 \pm 0,49		



Gambar 4. Korelasi antara kadar rasio IFN- γ dan rasio IL-10 yang berasal dari kelompok kumuh dan non kumuh (titik merah = non kumuh dan titik hijau = kumuh)



Gambar 5. Korelasi positif kadar IFN- γ dan IL-10 yang berasal dari kelompok

kumuh (atas) dan korelasi negatif kadar IFN- γ dan IL-10 yang berasal dari kelompok non kumuh (bawah).

Korelasi Kadar IFN- γ dan IL-10 pada WBC dengan Stimulasi PHA

Interferon-gamma merupakan sitokin yang digunakan untuk menilai fungsi proinflamatorik sel Th1 dan IL-10 digunakan untuk menilai fungsi anti inflamatorik sel Treg. Kenaikan kadar sitokin proinflamasi akibat pajanan patogen akan diikuti kenaikan kadar sitokin antiinflamasi. Hubungan antara kedua sitokin dapat dilihat dengan uji korelasi, dimana kadar yang dikorelasikan adalah rasio IFN- γ dan rasio IL-10.

Kenaikan kadar IFN- γ akan diikuti dengan kenaikan kadar IL-10. Korelasi yang cukup kuat (R=0,642) antara kadar IFN- γ dan IL-10 dan korelasi tersebut bermakna secara statistik (p=0,002). Data kelompok kumuh terlihat berada di atas garis median IFN- γ dan IL-10, sementara data kelompok non kumuh cenderung berada di bawah garis median kedua sitokin (gambar 4).

Pada uji korelasi IFN- γ dan IL-10 terpisah antar kelompok kumuh dan non kumuh pada distribusi data normal setelah dilakukan transformasi dengan logaritma. Gambar 5 memperlihatkan bahwa korelasi positif antar sitokin hanya terlihat pada kelompok kumuh dengan koefisien korelasi yang cukup kuat (r=0,671) dan bermakna secara statistik (p=0,017). Sementara itu, pada kelompok non kumuh tidak terlihat adanya korelasi antara IFN- γ dan IL-10 (r= -0,044, p=0,459).

PEMBAHASAN

Tidak ditemukan perbedaan karakteristik subjek pada kedua kelompok. Pada kondisi basal, kadar IFN- γ maupun IL-10 lebih rendah pada daerah kumuh dibandingkan dengan daerah non kumuh. Pasca Stimulasi PHA, tidak ditemukan perbedaan kadar IFN- γ namun, kadar IL-10 pada daerah kumuh lebih tinggi dibandingkan daerah non kumuh. Nilai rasio IFN- γ maupun IL-10 pada kelompok kumuh meningkat berkali lipat dari kadar basalnya dan nilainya lebih tinggi dibanding kelompok non kumuh.

Peningkatan ini dapat didasari oleh frekuensi sel T memori yang lebih tinggi pada kelompok kumuh. Menurut studi Jong et al, frekuensi sel T memori ditemukan lebih banyak pada kelompok kumuh dibandingkan dengan kelompok non kumuh.(6) Sel T memori adalah sebagian kecil sel T efektor yang tidak dieliminasi setelah proses inflamasi, sehingga sel tersebut memiliki memori terhadap patogen spesifik.(7,8) Pada reinfeksi, jumlah sel T memori lebih banyak dibandingkan dengan sel T *naive* sehingga sel T memori memberikan respons yang lebih dominan dan lebih cepat.(7) Aktivasi sel T efektor yang lebih tinggi pada kelompok kumuh selanjutnya memicu sel T regulator untuk lebih sering teraktivasi. Hal ini dapat menjelaskan mengapa kadar IFN- γ dan IL-10 pada kelompok kumuh mengalami peningkatan yang hebat dari kadar basalnya setelah dipajankan PHA.

Penelitian Moebius et al tentang kadar sitokin pada anak penderita malaria dari daerah yang risiko pajanan patogennya tinggi, setara dengan kelompok kumuh pada penelitian ini. Ditemukan bahwa kadar IFN- γ dan IL-10 lebih tinggi pada darah subjek kondisi sembuh malaria dibandingkan dengan sebelum terpajan malaria sama sekali.(9) Studi Sanchez et al meneliti sitokin Th1 dan Th2 pada subjek di daerah endemis *Entamoeba histolytica* (Eh) dan menemukan bahwa pada kelompok asimtomatik (positif Eh) kadar IFN- γ secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (negatif Eh).(10) Temuan tersebut juga sejalan dengan hasil penelitian ini dimana kelompok non kumuh memunculkan kadar IFN- γ yang lebih rendah, serupa dengan kelompok negatif Eh.

Ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi pada populasi dengan pajanan rendah diduga merupakan bentuk ketertinggalan perkembangan regulasi imun. Menurut Figueiredo et al, pajanan mikroba lingkungan yang lebih tinggi pada daerah kumuh dapat memicu perkembangan regulasi imun subjek.(11) Cooper et al juga memaparkan bahwa higienitas yang buruk dapat memediasi peningkatan sitokin IL-10 sehingga populasi yang bermukim pada

lingkungan tersebut memiliki regulasi sistem imun yang lebih kuat.(12)

Berbagai studi sudah dilakukan untuk mencari faktor yang menghubungkan antara pajanan mikroorganisme dengan sistem imun dan ditemukan bahwa terdapat peran dari mikrobiota.(13) Komunitas mikrobiota yang kompleks memiliki peran dalam berbagai fungsi fisiologis manusia, salah satunya menjaga homeostasis sistem imun bila kolonisasi mikrobiota berjalan baik.(14) Mikrobiota dapat masuk ke saluran cerna melalui konsumsi air susu ibu (ASI).(14,15) Efek kolonisasi mikroba pada masa bayi diketahui mempengaruhi perkembangan gut associated lymphoid tissue (GALT), yang baru akan mencapai puncak kematangan pada usia 15-25 tahun.(16)

Terdapat korelasi positif yang kuat dan signifikan antara kadar IFN- γ dengan IL-10 namun korelasi hanya terlihat pada populasi kumuh saja. Temuan serupa dipaparkan dalam studi Jong et al yang meneliti profil sitokin pada tiga populasi dengan kondisi permukiman berbeda yaitu kelompok kumuh di Senegal, non kumuh di Senegal, serta non kumuh di Belanda.(6) Tidak hanya berbeda, kedua sitokin juga memperlihatkan gradien korelasi dimana IFN- γ dan IL-10 hanya ditemukan berkorelasi kuat pada populasi yang paling kumuh saja yaitu kelompok kumuh Senegal ($r=0,636$ $p=0,048$). Sementara itu, pada kelompok non kumuh Senegal dan non kumuh Belanda) ditemukan korelasi lemah (berturut-turut $r=0,162$ dan $r=0,001$). (6) Informasi ini kembali menegaskan adanya keterbatasan perkembangan regulasi imun subjek pada populasi non kumuh untuk mengkompensasi respons inflamasi yang terjadi.

Perbedaan pola respons imun pada dua populasi dapat berdampak pada tampilan klinis yang berbeda pula. Keuntungan proses inflamasi dalam eradikasi patogen terutama dibutuhkan pada infeksi akut, sedangkan pada beberapa infeksi yang bersifat kronik seperti pada infeksi parasit, respons inflamasi yang sangat kuat cenderung menimbulkan imunopatologi.(17)

Dampak lain yang berpotensi ditemui populasi non kumuh akibat keterbatasan

kemampuan regulasi imun adalah peningkatan risiko terjadinya penyakit autoimun. Menurut Hygiene Hypothesis yang dikembangkan oleh Strachan, peningkatan kejadian penyakit autoimun bersama dengan penurunan kejadian infeksi seringkali dikaitkan dengan urbanisasi.(18) Penyakit autoimun yang peningkatan insidensinya dapat dijelaskan dengan Hygiene Hypothesis diantaranya adalah diabetes tipe 1, multiple sclerosis (MS), inflammatory bowel disease (IBD), serta rheumatoid arthritis (RA).(18) Terdapat beberapa mekanisme molekuler yang mendasari hubungan tersebut, salah satunya adalah teori bystander activation dimana patogen akan memicu sistem imun membentuk lingkungan yang inflamatif.(19) Lingkungan inflamatif ini berpotensi mengaktivasi sel autoimun non spesifik sehingga tercetus serangan terhadap sel inang.(19) Semakin inflamatif respons imun yang terjadi maka semakin besar pula risiko aktivasi sel yang bersifat autoimun sehingga pada populasi non kumuh yang bersifat lebih inflamatif, terdapat risiko munculnya penyakit autoimun lebih besar.

Mengetahui perbedaan kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi pada populasi kumuh dan nonkumuh memberikan gambaran bagaimana lokasi permukiman individu, dikaitkan dengan higienitas dan pajanan mikroba, dapat mempengaruhi perkembangan respons imun seluler. Pada kelompok kumuh terlihat adanya aktivasi inflamasi yang kuat ketika terpajan namun disertai kompensasi adekuat dari komponen antiinflamasi. Keunggulan perkembangan regulasi imun ini merupakan hasil proses aklimasi jangka panjang yang diawali sejak lahir. Fenomena ini tidak ditemui pada populasi non kumuh sehingga pada populasi tersebut, keterbatasan ini tidak hanya berisiko menimbulkan gejala penyakit yang lebih parah namun juga tercetusnya penyakit autoimun.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar sitokin IFN- γ dan IL-10 pada kultur darah populasi kumuh dan non kumuh. Kadar IFN- γ dan IL-10 pada kondisi basal lebih tinggi pada populasi non

kumuh; kadar IFN- γ pasca stimulasi PHA tidak berbeda pada kedua kelompok namun kadar IL-10 lebih tinggi pada populasi kumuh; peningkatan kadar IFN- γ dan IL-10 pascastimulasi PHA dari kadar basalnya lebih tinggi pada populasi kumuh. Pola respons imun populasi non kumuh bersifat lebih inflamatif dibandingkan populasi kumuh. Terdapat korelasi positif antara kadar IFN- γ dan IL-10 dimana peningkatan kadar IFN- γ akan diikuti dengan peningkatan kadar IL-10 dan korelasi hanya terlihat pada populasi kumuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Undang-Undang. PERUMAHAN DAN KAWASAN PERMUKIMAN [Internet]. 2011.
2. Sungkar S, Pohan APN, Ramadani A, Albar N, Azizah F, Nugraha ARA, et al. Heavy burden of intestinal parasite infections in Kalena Rongo village, a rural area in South West Sumba, eastern part of Indonesia: A cross sectional study. *BMC Public Health*. 2015 Dec 24;15(1).
3. Chen W, Shu W, Wang M, Hou Y, Xia Y, Xu W, et al. Pulmonary Tuberculosis Incidence and Risk Factors in Rural Areas of China: A Cohort Study. *PLoS One*. 2013 Mar 12;8(3).
4. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
5. Sinha S, Qidwai T, Kanchan K, Jha GN, Anand P, Pati SS, Mohanty S, Mishra SK, Tyagi PK, Sharma SK, Awasthi S, Venkatesh V HS. Distinct cytokine profiles define clinical immune response to falciparum malaria in regions of high or low disease transmission. *Eur Cytokine Netw [Internet]*. 2010;21(4):231–40.
6. Jong SE de, Ridderprint BV. Immunological differences between urban and rural populations. 191 p.
7. MacLeod MKL, Clambey ET, Kappler JW, Marrack P. CD4 memory T cells: What are they and what can they do? Vol. 21, *Seminars in Immunology*. 2009. p. 53–61.
8. Sprent J SC. T cell memory. *Annu Rev Immunol [Internet]*. 2002;20:551–79.

9. Portugal S, Moebius J, Skinner J, Doumbo S, Doumtabe D, Kone Y, et al. Exposure-Dependent Control of Malaria-Induced Inflammation in Children. *PLoS Pathog.* 2014;10(4).
10. Sanchez-Guillen, Perez-Fuentes R, Salgado-Rosas H, Ruiz. Differentiation of *Entamoeba Histolytica*/*Entamoeba Dispar* by PCR and Their Correlation with Humoral and Cellular Immunity in Individuals with Clinical variants of Amoebiasis. 2002.
11. Figueiredo CA, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ, Silva NB, Amorim LD, et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infect Immun.* 2010 Jul;78(7):3160–7.
12. Cooper PJ, Amorim LD, Figueiredo CA, Esquivel R, Tupiza F, Erazo S, et al. Effects of environment on human cytokine responses during childhood in the tropics: role of urban versus rural residence. *World Allergy Organ J.* 2015 Aug 6;8(1).
13. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. Vol. 140, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Mosby Inc.; 2017. p. 24–40.
14. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Vol. 157, *Cell.* Elsevier B.V.; 2014. p. 121–41.
15. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P. Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? *Pediatrics.* 2007 Mar 1;119(3):e724–32.
16. Jung C, Hugot J-P, Barreau F. Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine. *Int J Inflam.* 2010;2010:1–12.
17. John Richard Seed. Chapter 78: Protozoa: Pathogenesis and Defenses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4th edition. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
18. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. Vol. 160, *Clinical and Experimental Immunology.* 2010. p. 1–9.
19. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. Vol. 155, *Clinical and Experimental Immunology.* 2009. p. 1–15.