

IMUNOPATOGENESIS *TOXOPLASMA GONDII* BERDASARKAN PERBEDAAN GALUR

DIDIK T. SUBEKTI¹ dan NURFIDA K. ARRASYID²

¹Balai Penelitian Veteriner, Jl. R.E. Martadinata No. 30, Bogor 16114

²Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan

ABSTRAK

Toksoplasmosis adalah penyakit zoonosis dan merupakan salah satu penyakit yang banyak ditemukan pada manusia maupun hewan di seluruh dunia yang disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*. Di Indonesia, kasus toksoplasmosis pada manusia berkisar antara 43 – 88% sedangkan pada hewan berkisar antara 6 – 70%. Pada masa lalu, toksoplasmosis dinyatakan hanya dapat mengakibatkan gejala klinis pada individu yang memiliki sistem imun yang lemah. Namun bukti-bukti yang ada dewasa ini memperlihatkan bahwa pada individu yang imunokompeten (sistem imun dapat merespon optimal) juga dapat menunjukkan gejala klinis. Hal ini disebabkan patogenitas *Toxoplasma gondii* sangat variatif, tergantung klonet atau tipenya. Klonet atau tipe *T. gondii* terkait dengan struktur populasi klonal berdasar homologi dan kekerabatan genetiknya. Masing-masing tipe memiliki kemampuan merusak, memodulasi sistem imun inang dan kemampuan menghindari (evasi) dari sistem imun inang yang berbeda-beda. Hal tersebut berdampak pada perbedaan karakter biologis, patogenitas dan imunopatogenesis serta implikasi klinik dari perbedaan imunopatogenesis yang akan dibahas pada tulisan ini.

Kata kunci: *Toxoplasma gondii*, populasi klonal, imunopatogenesis

ABSTRACT

IMMUNOPATHOGENECITY OF DIFFERENT TYPES OF *TOXOPLASMA GONDII*

Toxoplasmosis is a zoonotic disease caused by *Toxoplasma gondii*. The disease was widely found in high prevalence around the world. Seroprevalence of human toxoplasmosis in Indonesia was 43 – 88% while toxoplasmosis in animals was reported 6 – 70%. In the past, clinically manifestation of toxoplasmosis only occurred in individu which has immunodeficient or immunosuppression. Recently, more evident showed that individu which has immunocompetent was also able to develop clinical signs when infected by pathogenic *T. gondii* (type I of *T. gondii*). In fact, the pathogenicity of *T. gondii* depends on the type or clonet which originated from their clonal population. Each type has different implication on clinical immunopathogenesis. In this paper, the differences of biological character, immunopathogenicity and their clinical implication of *T. gondii* clonal population structure are reviewed.

Key words: *Toxoplasma gondii*, clonal population, immunopathogenicity

PENDAHULUAN

Toksoplasmosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang cukup banyak ditemukan pada manusia dan hewan di seluruh dunia. Penyebab toksoplasmosis telah diketahui yaitu protozoa *Toxoplasma gondii*. Di Indonesia, kasus toksoplasmosis di berbagai wilayah menunjukkan prevalensi yang tinggi yaitu sekitar 43 – 88% pada manusia, sedangkan pada hewan berkisar 6 – 70% bergantung jenis hewan dan wilayahnya. Kelemahan mendasar di Indonesia saat ini adalah hanya berupa laporan prevalensi serologis yang berasal dari studi *cross sectional* pada satu waktu tertentu. Dinamika kasus toksoplasmosis (prevalensi serologis) secara kontinyu dan periodik sangat terbatas informasinya. Kelemahan lain yang dirasakan sangat krusial di Indonesia dalam tatalaksana pengendalian toksoplasmosis adalah tidak tersedianya informasi

genetik mengenai klonet atau tipe *T. gondii* yang menyebabkan toksoplasmosis pada hewan dan manusia. Klonet atau tipe *T. gondii* tersebut sangat terkait dengan keganasan dan karakter biologisnya yang esensial pada aspek imunopatogenesis klinis dan penatalaksanaan kasus toksoplasmosis pada manusia maupun hewan.

T. gondii merupakan satu spesies yang mengagumkan, karena mampu memodulasi sistem imun inangnya. Pada satu sisi, sekelompok *T. gondii* dapat merespon dan dikendalikan oleh sistem imun inang dengan baik, namun pada sisi yang lain justru berlaku sebaliknya. Dewasa ini, *T. gondii* masih terdiri atas satu spesies tetapi memiliki banyak varian atau galur. Jumlah galur *T. gondii* di seluruh dunia sampai saat ini telah mencapai ratusan, bahkan mungkin ribuan. Galur tersebut memiliki beberapa karakteristik biologis yang berbeda dan secara umum dapat

dikelompokkan dalam suatu grup berdasarkan dua hal. Pertama, berdasar patogenitasnya pada mencit. Kedua, berdasar analisis homologi secara genetik. Berdasarkan kedua hal tersebut, sampai saat ini *T. gondii* dapat digolongkan dalam tiga klonet atau tipe dasar dan dua klonet atau tipe rekombinan hasil perkawinan silang di antara ketiga tipe atau klonet dasar. Pada masa yang akan datang tipe *T. gondii* masih diperkirakan akan terus berkembang.

Hakikatnya perbedaan yang terjadi diantara masing-masing tipe yang berbeda tersebut lebih cenderung pada derajat karakter biologis yang terkait dengan patogenitasnya. Sementara pada siklus hidup tidak terdapat perbedaan bermakna. Topik mengenai bagaimana masing-masing tipe *T. gondii* dapat memiliki variasi dalam karakter yang terkait dengan patogenitas dan variasi respon imun yang diinduksi sekaligus implikasi imunopatogenesis klinis terhadap inang akan dibahas secara ringkas dalam paper ini.

SIKLUS HIDUP

Nama *Toxoplasma gondii* berasal dari dua suku kata. *Toxoplasma* berasal dari kata *toxon* (bahasa Yunani) yang berarti busur (*bow*) yang mengacu pada bentuk sabit (*crescent shape*) dari takizoit (BLACK dan BOOTHROYD, 2000). Adapun nama *gondii* berasal dari kata *Ctenodactylus gondii*, seekor rodensia dari Afrika Utara dimana parasit tersebut untuk pertama kali diisolasi (BLACK dan BOOTHROYD, 2000). Siklus hidup dari *T. gondii* secara prinsip terbagi atas dua yaitu siklus seksual dan aseksual. Siklus hidup secara seksual dan aseksual terjadi pada inang definitif, sedangkan pada inang antara hanya terjadi siklus aseksual (DARCY dan SANTORO, 1994; DUBEY *et al.*, 1998; ROBERT dan JANOVY, 2000). Siklus hidup seksual terjadi karena adanya peleburan gamet yang masing-masing berisi kromosom haploid. Adapun perkembangan aseksual terjadi karena pembelahan vegetatif yaitu organisme berkembang dengan membelah diri. Pada inang definitif yaitu *Felidae*, siklus hidup *T. gondii* terjadi perkembangan pada enteroepitelial dan ekstraintestinal (DARCY dan SANTORO, 1994; DUBEY *et al.*, 1998; ROBERT dan JANOVY, 2000). Pada mamalia atau inang antara lainnya hanya mengalami stadium aseksual enteroepitelial maupun ekstraintestinal. Bentuk enteroepitelial bermakna adanya siklus kehidupan dalam sel epitel usus, sedangkan ekstraintestinal berarti adanya siklus hidup di luar sel epitel usus.

Siklus hidup pada inang definitif

Tertelannya ookista yang telah bersporulasi akan mengakibatkan terjadinya ekskistasi. Ekskistasi merupakan proses terlepasnya sporozoit dari ookista

karena efek mekanik dan enzimatis di dalam saluran pencernaan inang. Hal serupa juga terjadi apabila yang tertelan adalah kista jaringan dari mangsa (untuk inang definitif dan inang antara predator) ataupun pangan hewani (untuk manusia). Adanya proses mekanis dan enzimatis dalam saluran pencernaan mengakibatkan keluarnya bradizoit. Sporozoit ataupun bradizoit kemudian menginfeksi sel epitel usus dari inang definitif ataupun inang antara dan berubah menjadi takizoit untuk mengawali perkembangan siklus seksual dan aseksual (CARRUTHERS, 2002; DZIERSZINSKI *et al.*, 2004).

Pada sel epitel dari saluran usus inang definitif tersebut, *T. gondii* mengalami perkembangan aseksual (*schizogoni*) maupun seksual (*gametogoni*) yang diakhiri dengan terbentuknya ookista. Interval waktu sejak terjadi infeksi secara oral sampai keluarnya ookista disebut periode prepaten. Apabila yang tertelan secara oral adalah ookista maka periode prepatennya sekitar 18 hari atau lebih (DUBEY *et al.*, 1998; DUBEY, 2002). Di sisi lain apabila yang tertelan adalah takizoit yang ada dalam tubuh mangsa maka periode prepatennya sekitar 13 hari atau lebih (DUBEY *et al.*, 1998; DUBEY, 2002). Sebaliknya, jika yang tertelan adalah kista jaringan dari mangsa, maka periode prepatennya sekitar 3 – 10 hari (DUBEY *et al.*, 1998; DUBEY, 2002).

Setelah sporozoit menginfeksi sel epitel usus kucing, maka dalam waktu 12 jam (Gambar 1) mulai terbentuk skizon (*schizonts*) generasi pertama (DUBEY dan FRENKEL, 1972). *T. gondii* memiliki 5 generasi skizon selama siklus aseksual dalam tubuh inang definitifnya (DUBEY dan FRENKEL, 1972; DUBEY *et al.*, 1998). Generasi pertama skizon (skizon tipe A) terjadi 12 jam setelah infeksi, dimana sporozoit berkembang dalam suatu meron dan menghasilkan 2 – 3 merozoit. Merozoit tersebut kemudian akan keluar dari sel epitel dan menginfeksi sel epitel baru untuk berkembang menjadi skizon tipe B (skizon generasi kedua) yang berisi 2 – 30 merozoit. Skizon tipe B terbentuk kira-kira 24 – 54 jam setelah infeksi. Demikian seterusnya sampai terbentuk skizon tipe D dan E (skizon generasi keempat dan kelima). Skizon tipe D berisi sekitar 2 – 35 merozoit sedangkan skizon tipe E berisi 4 – 24 merozoit.

Setelah terbentuk skizon tipe D dan E, selanjutnya dimulailah siklus seksual. Belum diketahui secara pasti merozoit dari skizon generasi manakah yang membentuk mikro dan makrogamet. Namun demikian, diperkirakan merozoit dari skizon tipe D dan E yang menjadi awal pembentukan mikro dan makrogamet. Selama mikrogametosis, sporisit dalam mikrogamon membelah menjadi 10 – 21 mikrogamet. Mikrogamet tersebut bergerak secara aktif dengan flagelanya menuju makrogamet dengan menembus sel epitel serta melakukan fertilisasi sehingga terbentuk zigot (*zygote*)

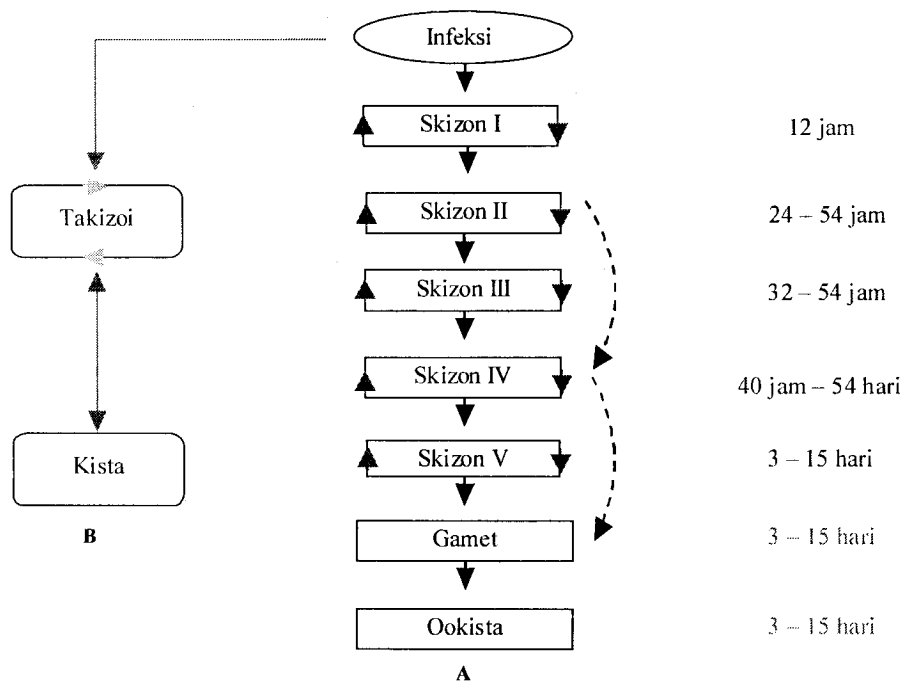
yang selanjutnya berkembang menjadi ookista (DUBEY dan FRENKEL, 1972). Ookista akan keluar bersama kotoran kucing dan mengalami sporulasi (pematangan) di lingkungan luar sekitar 1 – 5 hari setelah keluar bersama kotoran kucing. Secara umum, kucing dapat menghasilkan 360 juta ookista dalam satu hari (DUBEY, 2002). Ookista tersebut akan terus diproduksi dan dikeluarkan selama 4 – 6 hari (DUBEY, 2002).

Siklus aseksual pada tubuh kucing juga terjadi pada sel-sel berinti di luar sel epitel usus (Gambar 1). Sporozoit yang menginfeksi sel-sel berinti selain usus akan berkembang menjadi takizoit dalam kurun waktu 24 jam setelah infeksi. Selanjutnya, takizoit tersebut membelah diri secara endodiogoni (*endodyogony*) (DUBEY dan FRENKEL, 1972; DUBEY *et al.*, 1998; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; MORISSETE dan SIBLEY, 2002; DZIERSZINSKI *et al.*, 2004). Setelah takizoit memperbanyak diri, maka takizoit tersebut akan menghancurkan sel tempat dia berkembang untuk keluar dan menginfeksi sel lain di sekitarnya. Siklus aseksual pun dimulai lagi dengan pembelahan endodiogoni. Pada kucing maupun inang antara lainnya, kista jaringan mulai terbentuk setelah 10 hari pascainfeksi atau 2 – 3 minggu pascainfeksi (DUBEY dan FRENKEL, 1972; DUBEY *et al.*, 1998; BLACK dan

BOOTHROYD, 2000; DUBEY, 2002). Kista jaringan tersebut akan bertahan lama sampai terjadi robek sehingga bradizoit terbebas dan mengalami reaktivasi menjadi takizoit.

Siklus hidup pada inang antara

Pada inang antara, *T. gondii* hanya mengalami perkembangan aseksual dengan dua bentuk parasit yang berbeda. Masing-masing adalah bentuk takizoit (*tachyzoite*) dan kista yang berisi bradizoit (*bradyzoite*). Takizoit merupakan bentuk multiplikatif aktif dan cepat yang berkaitan dengan manifestasi klinis toksoplasmosis akut. Bradizoit merupakan stadium multiplikatif lambat dan relatif non invasif dengan membentuk kista yang berkaitan dengan infeksi kronis. Inang antara *T. gondii* tidak hanya terbatas pada mamalia darat tetapi juga mamalia air seperti ikan lumba-lumba dan ikan paus (CARUTHERS 2002; RESENDES *et al.*, 2002). Inang antara lainnya adalah bangsa unggas (*aves*) baik unggas darat, unggas air, unggas udara yang liar maupun yang terdomestikasi (DUBEY, 2002; DUBEY *et al.*, 2002).



Gambar 1. Siklus hidup *Toxoplasma gondii* pada tubuh inang definitif

A = Siklus enteroepitelial pada usus kucing
B = Siklus ekstraintestinal pada kucing

Sumber: DUBEY dan FRENKEL (1972); DUBEY *et al.* (1998)

Setiap ookista yang dikeluarkan oleh inang definitif akan mengalami sporulasi sehingga terbentuk dua sporokista yang masing-masing berisi empat sporozoit (LEVINE, 1985). Ookista yang telah bersporulasi tersebut merupakan salah satu stadium infeksi yang dapat menginfeksi inang antara seperti burung, mamalia dan juga manusia. Selanjutnya, parasit akan dapat menyebar baik dalam organ pencernaan (saluran usus) maupun berbagai organ lain di seluruh tubuh melalui pembuluh limfe maupun pembuluh darah (DARCY dan SANTORO, 1994; DUBEY *et al.*, 1998; ROBERT dan JANOVY, 2000; SUSANTO *et al.*, 1999; CHANNON *et al.*, 2000). Proses perkembangan dan siklus hidup takizoit dalam tubuh inang antara serupa dengan siklus hidup aseksual yang terjadi pada tubuh kucing (Gambar 1). Perbedaan yang ada hanya terbatas pada lokasi kista yang umum dijumpai pada masing-masing hewan (DUBEY *et al.*, 1998). Perbedaan lokasi jaringan yang dominan mengandung kista dipengaruhi beberapa faktor diantaranya adalah rute infeksi, sistem imun dan perbedaan struktur seluler dan molekuler masing-masing hewan dan manusia. Siklus aseksual yang terjadi pada usus inang antara berbeda dengan siklus aseksual pada usus kucing. Siklus aseksual pada usus inang antara serupa dengan siklus aseksual pada sel berinti selain sel epitel usus dalam tubuh kucing.

INFEKSI, INVASI DAN SIKLUS LITIK

Sel dan jaringan target

Pengetahuan patogenesis yang ada dewasa ini menunjukkan bahwa pada dasarnya takizoit dapat menginfeksi hampir semua jenis sel berinti berbagai jenis hewan dan manusia bahkan juga insekta (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; HAKANSSON *et al.*, 2001). Walaupun demikian, terdapat beberapa jenis sel dan organ yang dominan diinfeksi oleh takizoit. Dominasi sel dan jaringan yang diinfeksi oleh takizoit sangat ditentukan oleh rute infeksi dan jenis inangnya. Bukti-bukti dominasi takizoit pada sel tertentu berasal dari penelitian *in vivo* (dalam tubuh organisme) maupun *in vitro* (di luar tubuh organisme, misalnya pada kultur sel).

Pada sistem sirkulasi misalnya, di antara sel-sel darah putih (leukosit) meskipun semua jenis selnya dapat diinfeksi tetapi hanya beberapa yang paling dominan diinfeksi. Belum diketahui secara tepat alasan mengapa fenomena tersebut dapat terjadi. Komponen sel darah putih adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan limfosit. Monosit dalam darah akan berdiferensiasi menjadi makrofag dalam jaringan. Di antara sel-sel tersebut, yang dominan diinfeksi secara berurutan sesuai dominansinya adalah monosit (dan juga makrofag), neutrofil dan limfosit (CHANNON *et al.*, 2000). Apabila takizoit menginfeksi neutrofil maka

kecepatan perkembangbiakannya menjadi menurun, tetapi setelah keluar dari neutrofil dan menginfeksi sel dan jaringan lain kecepatannya kembali seperti sedia kala (CHANNON *et al.*, 2000). Adapun jaringan atau organ yang umumnya diinfeksi pada ternak di antaranya adalah hati, ginjal, otak, otot skeletal, diafragma dan jantung (DUBEY *et al.*, 1998). Proporsi masing-masing jaringan berbeda-beda di antara beberapa jenis ternak.

Pada infeksi intraperitoneal menggunakan mencit diketahui bahwa takizoit akan segera ditemukan dalam peredaran darah paling lama dua hari sejak infeksi (MORDUE *et al.*, 2001; SIBLEY *et al.*, 2002). Selanjutnya, penyebaran ke berbagai organ dapat dideteksi paling lambat empat hari pascainfeksi (SIBLEY *et al.*, 2002). Secara umum, organ yang diinfeksi di antaranya adalah limpa, paru-paru, hati, otak dan kelenjar limfe mesenterik maupun perifer (MEYER *et al.*, 2000; MORDUE *et al.*, 2001). Percobaan lain menggunakan kelinci juga menunjukkan pola serupa. Pada infeksi intraperitoneal, intravena dan oral masing-masing menunjukkan kesamaan organ yang diinfeksi namun berbeda dalam hal tingkat kerusakannya (HAZIROGLU *et al.*, 2003). Penyebaran takizoit sampai pada organ yang jauh disebabkan oleh dua faktor, pertama gerakan aktif dari takizoit maupun gerakan pasif dengan memanfaatkan leukosit yang menyebar ke berbagai jaringan melalui aliran darah.

Invasi takizoit dan formasi vakuola parasitoforus

Proses masuknya takizoit ke dalam sel merupakan proses yang aktif dan sangat singkat. Masuknya takizoit ke dalam sel target hanya memerlukan waktu sekitar 15 – 30 detik (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; CARRUTHERS, 2002; HUYNH *et al.*, 2003; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)). Sebaliknya, proses fagositosis yang dilakukan oleh sel fagositik memerlukan waktu sekitar 2 – 4 menit (BLACK dan BOOTHROYD, 2000). Kecepatan penetrasi ke dalam sel menjadi salah satu faktor yang menyebabkan sel target khususnya sel fagositik gagal melakukan inisiasi kaskade sinyal untuk melakukan fusi antara vakuola intraseluler dengan vakuola lisosom.

Proses penetrasi ke dalam sel target tersebut setidaknya melibatkan tiga tahapan yang berjalan secara integratif seperti layaknya orkestra. Masing-masing tahapan tersebut adalah perlekatan (*attachment*), penetrasi aktif (*active penetration*) dan pembentukan vakuola parasitoforus (*vacuole formation*) yang satu dengan lainnya berjalan secara integral dan tidak dikotomis (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; COPPENS dan JOINER, 2001; CARRUTHERS, 2002). Selama proses invasi ke dalam sel tersebut, sejumlah protein ES (*excretory secretory*) yaitu roptri (ROP), micronema (MIC) dan granula

(GRA) dicurahkan sejak dimulainya perlekatan (CHANNON *et al.*, 1999; LECORDIER *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; PRIGIONE *et al.*, 2000; BRECHT *et al.*, 2001; LOURENCO *et al.*, 2001; CARRUTHERS, 2002; BROSSIER *et al.*, 2003; JEWETT dan SIBLEY, 2004; CEREDA *et al.*, 2005; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)).

Proses perlekatan antara takizoit dengan sel target melibatkan interaksi reseptor ligan di antara kedua sel tersebut. Beberapa ligan yang terdapat di permukaan takizoit *T. gondii* telah diketahui berikatan dengan beberapa reseptor ubikuitin pada permukaan sel target. Pada dasarnya, protein yang berperan dalam perlekatan adalah SAG (*surface antigen*) dan MIC. Antigen permukaan (SAG) merupakan protein pada permukaan takizoit yang mengandung GPI (*glikosilfosfatidilinositol*) dan bermanfaat memberikan sinyal dalam proses perlekatan langsung antara SAG dengan ligan pada permukaan sel inang yang akan diinfeksi (TOMAVO, 1996; CHANNON *et al.*, 1999; SUSANTO *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; AJIOKA *et al.*, 2001; LEKUTIS *et al.*, 2001; CARRUTHERS, 2002). Protein MIC juga berfungsi untuk perlekatan dengan sel target dan terdeposit dalam micronema yang akan disekresikan keluar dengan adanya sinyal transduksi yang diregulasi oleh kalsium intraseluler dari parasit (BRECHT *et al.*, 2001; LOURENCO *et al.*, 2001; MEISSNER *et al.*, 2001; CARRUTHERS, 2002; BROSSIER *et al.*, 2003; HUYNH *et al.*, 2003; LOVETT dan SIBLEY, 2003; CEREDA *et al.*, 2005; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)).

MIC dan ROP juga dinyatakan sebagai faktor pemacu penetrasi (PEF = *penetration enhancing factor*) yang membantu penetrasi takizoit *T. gondii* ke dalam sel inang (MC LEOD *et al.*, 1991; FISCHER *et al.*, 1996; FOURMAUX *et al.*, 1996; DUBEY *et al.*, 1998; SUSANTO *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; CARRUTHERS 2002). Adapun proses masuknya takizoit ke dalam sel secara aktif dilakukan karena adanya gerakan gliding (*gliding motility*) dari takizoit (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; MORRISSETTE dan SIBLEY, 2002; OPITZ dan SOLDATI, 2002). Gerakan gliding tersebut dapat terjadi disebabkan karena takizoit memiliki sitoskeleton yang terdiri atas mikrotubule, jaringan subpelikular dan filamen aktin dan myosin (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; MORRISSETTE dan SIBLEY, 2002; OPITZ dan SOLDATI, 2002; SIBLEY 2003). Oleh adanya gerakan gliding, takizoit mampu melakukan invaginasi ke dalam sel target lebih cepat dibanding proses fagositosis. Kecepatan penetrasi semakin meningkat dengan disekresikannya protein MIC oleh takizoit. Proses invaginasi tersebut juga memicu pembentukan vakuola yang kemudian akan dimodifikasi dengan protein ROP dan GRA menjadi vakuola parasitoforus.

ROP juga diperlukan untuk biogenesis vakuola parasitoforus serta berfungsi untuk asosiasi organelar dari sel inang dengan vakuola parasitoforus (FOURMAUX *et al.*, 1996; SUSANTO *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; COPPENS dan JOINER, 2001; HAKANSSON *et al.*, 2001; CARRUTHERS, 2002; REICHMANN *et al.*, 2002; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)). Modifikasi pembentukan vakuola parasitoforus diperlukan agar vakuola tersebut tidak mengalami asidifikasi dan fusi dengan kompartemen seluler lain seperti lisosom (DUBEY *et al.*, 1998; SUSANTO *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; COPPENS dan JOINER, 2001; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)). Non fusogenik vakuola tersebut memungkinkan takizoit dapat terus melakukan penetrasi dan terus memodifikasi vakuola sehingga terbentuk vakuola parasitoforus tanpa dirusak oleh sel inang.

Fungsi GRA secara umum adalah sebagai protein untuk modifikasi akhir dan penyempurna vakuola parasitoforus serta memungkinkan pengambilan nutrisi dari sitoplasma sel inang (CESBRON-DELAUW *et al.*, 1996; LECORDIER *et al.*, 1999; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; AJIOKA *et al.*, 2001; HAKANSSON *et al.*, 2001; CARRUTHERS, 2002; NAUDECK *et al.*, 2002; REICHMANN *et al.*, 2002; ZHOU *et al.*, 2005 (*in press*)). Modifikasi ini diperlukan agar vakuola parasitoforus dapat menjadi tempat yang sesuai dan mendukung perkembangan takizoit maupun bradizoit selama kehidupan intraseluler. Protein antigen ini disekresikan setelah vakuola parasitoforus terbentuk atau setelah sekresi protein ROP (BLACK dan BOOTHROYD, 2000). Protein GRA khususnya GRA7 akan terakumulasi dalam vakuola parasitoforus apabila sel inang diinfeksi oleh takizoit (FISCHER *et al.*, 1998). Sebaliknya, apabila parasit intraseluler tersebut berada pada bentuk bradizoit ternyata GRA7 dapat ditemukan dalam sitoplasma sel yang terinfeksi (FISCHER *et al.*, 1998). Hal demikian sangat bermanfaat untuk pengenalan sel Tc/CD8+ (sel T sitotoksik) karena protein GRA7 akan diproses dan dipresentasikan oleh MHC I (*major histocompatibility complex I*).

Siklus litik

Konsekuensi penting dari infeksi dan invasi adalah terjadinya kerusakan masif dari jaringan atau organ target. Infeksi dengan dosis tinggi dan rendah menggunakan takizoit *T. gondii* galur RH ternyata mampu menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan dalam waktu yang singkat terutama pada leukosit (SUBEKTI *et al.*, 2005a). Diperkirakan awal terjadinya deplesi dan destruksi masif dimulai sejak hari pertama infeksi dan terus berlanjut sampai periode waktu tertentu (MORDUE *et al.*, 2001; SIBLEY *et al.*, 2002; SUBEKTI *et al.*, 2005a).

Proses destruksi jaringan oleh infeksi *T. gondii* disebabkan adanya siklus litik (*lytic cycle*) selama perkembangan aseksual (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; CARRUTHERS, 2002; HUYNH *et al.*, 2003). Pada saat takizoit menginfeksi sel di dalam vakuola parasitoforus, maka proses perkembangan secara vegetatif dimulai. Proses pembelahan diri takizoit dikenal dengan nama endodyogoni ataupun poliendodyogoni (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; MORRISSETTE dan SIBLEY, 2002; DZIERSZINSKI *et al.*, 2004). Percobaan secara *in vitro* memperlihatkan bahwa satu takizoit akan memperbanyak diri berlipat ganda melebihi pertumbuhan eksponensial setiap 6 – 8 jam (JEROME *et al.*, 1998; BLACK dan BOOTHROYD, 2000). Takizoit akan menghancurkan sel untuk keluar setelah berkembang menjadi 64 – 128 takizoit baru per vakuola pada 24 – 48 jam pascainfeksi (JEROME *et al.*, 1998; BLACK dan BOOTHROYD, 2000; HUYNH *et al.*, 2003). Bahkan, saat ini telah diketahui bahwa dalam periode yang sama pada saat sel hancur atau lisis jumlah takizoit yang dihasilkan dapat mencapai 256 takizoit baru atau lebih (HU *et al.*, 2004). Periode tersebut sama dengan periode dimana satu sel akan membelah secara mitosis menjadi dua sel. Setelah berkembang menjadi 64 sampai 128 sel dalam satu sel yang diinfeksi, maka takizoit-takizoit tersebut akan melisis sel untuk keluar (*egress*) dan menginfeksi sel lain yang masih sehat di sekitarnya. Oleh karena kecepatan replikasi takizoit yang demikian cepat dibanding kemampuan sel untuk bermitosis maka kerusakan yang terjadi semakin lama semakin berat dan meluas.

Proses terjadinya litik pada sel yang diinfeksi takizoit *T. gondii* sampai saat ini belum sepenuhnya dipahami secara rinci dan komprehensif (CARRUTHERS, 2002; SIBLEY, 2003). Proses litik terjadi pada saat takizoit keluar dari sel (*egress*). Secara *in vivo*, stimulator dan mekanisme terjadinya proses litik masih perlu penelitian yang lebih dalam. Walaupun demikian, beberapa percobaan *in vitro* memberikan beberapa informasi yang sangat bermanfaat dalam mempelajari siklus litik tersebut. Proses litik dapat diinduksi dengan penambahan DTT (*dithiothreitol*) ataupun peningkatan ion Kalsium atau Ca^{2+} serta penurunan ion Kalium atau K^+ (BLACK dan BOOTHROYD, 2000; CARRUTHERS, 2002; SIBLEY, 2003). Implikasi langsung dari adanya proses litik adalah terjadinya disintegrasi struktur dan kehancuran atau pecahnya sel yang berakibat pada kematian sel diikuti dengan keluarnya seluruh komponen seluler.

SISTEM DAN RESPON IMUN PADA MENCIT

Pada dasarnya, komponen sistem imun antara mencit dan manusia hampir serupa namun regulasi sistem imun diantara keduanya agak berbeda.

Demikian pula halnya dengan hewan lainnya. Pada paper ini deskripsi sistem imun yang dibahas lebih banyak pada mencit dan manusia (di bagian akhir). Sistem imun pada mencit secara umum terdiri atas sistem imun natural (*innate immunity*) baik yang humoral maupun seluler serta sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) humoral maupun seluler. Masing-masing komponen dalam kedua sistem imun tersebut akan terstimulasi dan teraktivasi pada saat terjadi infeksi oleh *T. gondii*. Oleh sebab itu, respon imun yang muncul pada infeksi *T. gondii* dapat berupa respon imun seluler dan humoral, baik yang sistemik maupun mukosal. Kedua tipe respon imun tersebut secara sinergis memberikan proteksi atau perlindungan pada setiap individu yang normal. Respon imun yang paling dominan di antara kedua jenis respon tersebut relatif sulit dinyatakan secara pasti dan tegas.

Respon imun humoral terhadap toksoplasmosis

Keberadaan respon imun humoral sangat esensial dalam memberikan perlindungan pada inang. Kepentingan respon imun humoral tersebut berkaitan dengan bentuk takizoit ekstraseluler yang aktif dan invasif dalam sistem sirkulasi. Respon imun humoral juga terjadi pada permukaan mukosa seperti pada saluran usus. Pada sistem sirkulasi (sistemik) yang berperan utama adalah IgM dan IgG, sedangkan pada permukaan mukosa yang lebih dominan berperan yaitu sIgA (SUBEKTI *et al.*, 2005b; SUBEKTI *et al.*, 2006). Salah satu contoh efek langsung dari antibodi adalah adanya peningkatan titer IgG maupun sIgA pada mencit yang diimunisasi dengan protein SAG1 *T. gondii* ternyata mampu meningkatkan resistensi mencit terhadap infeksi *T. gondii* secara *in vivo* (DEBARD *et al.*, 1996). Bukti lain secara tidak langsung kepentingan respon imun humoral diperlihatkan pada mencit BALB/c yang mengalami defisiensi limfosit B ternyata menjadi sangat peka terhadap infeksi *T. gondii* (SAYLES *et al.*, 2000).

Laporan lain juga dikemukakan oleh MC LEOD *et al.* (1991) dan SIBLEY (2003) menyatakan, apabila takizoit yang berikatan dengan antibodi (membentuk kompleks antigen – antibodi) akan mudah difagositosis melalui perantaraan reseptor Fc (FcR) sehingga vakuola parasitoforus akan mengalami fusi dengan lisosom. Fusi antar vakuola intraseluler tersebut mengakibatkan destruksi takizoit dalam sel. Destruksi *T. gondii* juga dapat terjadi dalam sirkulasi dengan bantuan komplemen, sel fagositik maupun sel sitotoksik (DARCY dan SANTORO, 1994). Komplemen merupakan komponen humoral dari sistem imun natural yang dapat langsung bereaksi terhadap mikroorganisme dengan membentuk lubang pada permukaan sel organisme sehingga terjadi kematian. Proses destruksi oleh komplemen dikenal dengan nama

MAC (*membrane attack complement*). Komplemen juga dapat menjadi jembatan penghubung secara integral antara sistem imun natural seluler dengan sistem imun adaptif humoral melalui proses yang dikenal dengan nama opsonisasi. Opsonisasi bermakna terjadinya peningkatan kemampuan sel fagositik untuk melakukan fagosit terhadap sel yang telah diikat oleh antibodi dan komplemen.

Respon imun mukosa terhadap toksoplasmosis terutama terjadi pada permukaan mukosa saluran usus sebagai tempat awal masuknya parasit. Efektor pada sistem imun mukosa pada permukaan saluran usus berupa respon imun humoral maupun seluler (KILLIAN dan RUSSELL, 1994; KASPER dan BUZONI-GATEL, 2001). Respon imun humoral pada permukaan mukosa usus terutama diperankan oleh sIgA (BRANDTZAEG, 1994; UNDERDOWN dan MESTECKY, 1994; SUBEKTI dan ARRASYID, 2002; SUBEKTI *et al.*, 2005b; SUBEKTI *et al.*, 2006). Walaupun demikian, dalam jumlah sedikit ternyata IgG dan IgM yang spesifik juga ditemukan pada permukaan mukosa usus (BRANDTZAEG, 1994; UNDERDOWN dan MESTECKY, 1994). Hasil analisis pada imunisasi intranasal menggunakan protein terlarut solubel takizoit *T. gondii* galur RH pada mencit BALB/c menunjukkan bahwa IgA dapat ditemukan dalam serum maupun di cairan mukosa usus (SUBEKTI dan ARRASYID, 2002; SUBEKTI *et al.*, 2005b). Hal serupa juga dilaporkan oleh DENKERS dan GAZZINELLI (1998) bahwa IgA merupakan efektor respon imun humoral yang dominan di mukosa.

Secara umum, sIgA bekerja dengan mekanisme yang berbeda dibandingkan jenis imunoglobulin lainnya. IgA bekerja dengan cara eksklusi kompetitif terhadap organisme asing dan tidak mengaktivasi komplemen melalui jalur klasik (KILLIAN dan RUSSELL, 1994), sebaliknya ABBAS *et al.* (2000) menyatakan bahwa IgA mampu mengaktivasi komplemen melalui jalur alternatif. Menurut KILLIAN dan RUSSELL (1994) serta MESTECKY *et al.* (1999) pada permukaan mukosa saluran usus, sIgA akan menghambat adesi dan penetrasi organisme ke dalam enterosit sehingga tidak dapat menginvasi lebih lanjut.

Respon imun humoral sistemik pada fase akut dan kronis

Pada sistem sirkulasi, respon imun humoral terhadap infeksi *T. gondii* diperantarai oleh IgM maupun IgG (NGUYEN *et al.*, 1998; 2003; SUBEKTI dan ARRASYID, 2002; SUBEKTI *et al.*, 2005c). Respon IgM muncul pada fase awal infeksi dan bertahan dalam sistem sirkulasi untuk waktu yang relatif singkat. Sebaliknya, IgG muncul beberapa saat setelah IgM dan dipertahankan dalam jangka waktu yang lebih lama. Respon oleh IgM maupun IgG dapat bekerja dengan mengaktivasi komplemen, memperantarai fagositosis

yang dilakukan oleh sel mononuklear maupun menginduksi sitotoksik yang dilakukan oleh sel *Natural Killer* (NK) (ABBAS *et al.*, 2000).

Pada mencit (*Mus musculus*), IgG terbagi atas empat subklas yaitu IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, dan IgG₃ (NGUYEN *et al.*, 1998; 2003; ABBAS *et al.*, 2000; FOSSATI-JIMACK *et al.*, 2000). Sebaliknya, pada manusia IgG memiliki subklas yang berbeda yaitu IgG₁, IgG₂, IgG₃ dan IgG₄ (CHAPEL *et al.*, 1999). Klasifikasi subklas IgG bervariasi antar spesies dengan sifat biologis yang beragam sehingga berimplikasi pada perbedaan karakter respon imunologis yang dihasilkan (TIZZARD, 2000).

Pada mencit, profil imun humoral adaptif (khususnya IgG) yang muncul sebagai respon terhadap infeksi *T. gondii* dipengaruhi oleh fase infeksi. Apabila dievaluasi pada fase akut (< 21 hari setelah infeksi), respon imun yang dominan diperlihatkan oleh IgG_{2b} dan IgG_{2a} (NGUYEN *et al.*, 1998; 2003). Sebaliknya, pada fase kronis (56 hari setelah infeksi), respon imun yang dominan diperlihatkan oleh IgG_{2a} dan IgG_{2b} serta terus dipertahankan sampai 325 hari (NGUYEN *et al.*, 1998; 2003). NGUYEN *et al.* (1998) memberikan tingkatan respon subklas IgG berdasarkan konsentrasinya sebagai berikut $IgG_{2b} \geq IgG_{2a} > IgG_3 > IgG_1$ untuk fase akut (21 hari setelah infeksi). Pada fase kronis (56 hari setelah infeksi) urutannya berubah menjadi berikut $IgG_{2a} > IgG_{2b} > IgG_3 > IgG_1$. Hal tersebut serupa dengan hasil yang dilaporkan NGUYEN *et al.* (2003) pada 30 hari pascainfeksi yang diikuti dengan pengobatan menggunakan trimetoprim-sulfamethoxazol. Namun, hasil penelitian di laboratorium Balai Penelitian Veteriner, Bogor, infeksi menggunakan *T. gondii* galur RH tanpa pengobatan sehingga dapat mati dalam waktu 6 – 9 hari menunjukkan bahwa pada fase akut respon IgG yang terbentuk adalah $IgG_{2b} > IgG_3 \geq IgG_{2a}$ (data belum dipublikasi).

Perbedaan struktur pada subklas IgG ternyata juga berimplikasi pada perbedaan kemampuan berikatan dengan reseptor Fc untuk IgG (FcγR) pada berbagai sel fagositik. Reseptor Fc untuk IgG secara umum dibagi menjadi beberapa subklas, masing-masing FcγRI, FcγRII (a dan b) dan FcγRIII (a dan b) (ABBAS *et al.*, 2000). Setiap reseptor memiliki distribusi dan efisiensi fungsi yang berbeda pada beberapa sel fagositik. Menurut ABBAS *et al.* (2000), reseptor FcγR yang paling efisien dalam memperantarai fagositosis ataupun ADCC (*antibody dependent cell mediated cytotoxicity*) adalah FcγRI dan FcγRIIIa. FcγRI terdistribusi pada makrofag, neutrofil dan eosinofil, sebaliknya FcγRIII ditemukan pada sel NK (ABBAS *et al.*, 2000). Pada mencit, subklas IgG_{2a} dan IgG_{2b} mampu berperan secara efektif dalam menginduksi terjadinya opsonisasi, ADCC serta aktivasi komplemen (FOSSATI-JIMACK *et al.*, 2000). Menurut FOSSATI-JIMACK *et al.*

(2000) urutan kekuatan ikatan atau afinitas subklas IgG pada mencit agak berbeda tergantung subklas Fc γ Rnya. Pada Fc γ RI urutan kekuatan ikatan atau afinitasnya adalah IgG_{2a} > IgG_{2b} > IgG₃ / IgG₁. Disisi lain pada Fc γ RIII urutan afinitasnya berubah menjadi IgG_{2a} > IgG₁ > IgG_{2b} > IgG₃.

Respon imun seluler pada toksoplasmosis

Beberapa peneliti menyatakan bahwa secara umum respon imun seluler cukup dominan dalam melindungi inang dari infeksi maupun reaktivasi *T. gondii* terutama bentuk intraseluler (DARCY dan SANTORO, 1994; DEBARD *et al.*, 1996; MONTOYA *et al.*, 1996; DENKERS dan GAZZINELLI, 1998; ZHANG dan DENKERS, 1999; PRIGIONE *et al.*, 2000). Aktivasi respon imun seluler tidak hanya terbatas pada sel NK, limfosit T sitotoksik (sel Tc/CD8⁺) tetapi juga sel Th/CD4⁺ (ABOU-BACAR *et al.*, 2004a). Informasi serupa juga dilaporkan oleh GAZZINELLI *et al.* (1994) yang memperlihatkan terjadinya reaktivasi bradizoit menjadi takizoit serta peningkatan kerusakan jaringan di otak dan retina mata akibat pemberian anti CD8⁺ pada mencit yang mengalami infeksi kronis. Fakta tersebut menunjukkan efek langsung dari defisiensi sel Tc/CD8⁺ pada mencit menyebabkan peningkatan kepekaan terhadap infeksi *T. gondii*. Demikian pula dengan ABOU-BACAR *et al.* (2004a) yang mendepleksi sel NK pada mencit juga menyebabkan peningkatan jumlah takizoit dalam sirkulasi darah.

Peran sistem imun seluler dapat terjadi baik secara langsung (proses sitolitik dan fagositik) ataupun secara tidak langsung diperankan oleh limfosit T sitotoksik dan sel fagositik. Peran secara tidak langsung dalam proteksi terhadap toksoplasmosis terjadi melalui sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel yang terlibat dalam respon imun seluler (GAZZINELLI *et al.*, 1994). Sitokin yang sangat berperan dalam resistensi dan proteksi terhadap toksoplasmosis adalah IFN γ dan TNF α (GAZZINELLI *et al.*, 1994; KASPER dan BUZONI-GATEL, 2001). Kedua jenis sitokin tersebut baik secara tunggal maupun bersama-sama akan dapat menghambat multiplikasi dan mengaktifasi makrofag untuk melakukan destruksi takizoit serta mencegah reaktivasi bradizoit sehingga meningkatkan resistensi terhadap toksoplasmosis (DARCY dan SANTORO, 1994; GAZZINELLI *et al.*, 1994; SCHARTON-KERSTEN *et al.*, 1996; DENKERS dan GAZZINELLI, 1998; CERAVOLO *et al.*, 1999; VERCAMMEN *et al.*, 2000). Menurut CERAVOLO *et al.* (1999), TNF α dapat menghambat multiplikasi takizoit sampai 30%. Adapun IFN γ memiliki kemampuan menghambat replikasi takizoit sebesar 54 – 65% (HALONEN *et al.*, 1998; CERAVOLO *et al.*, 1999). Kombinasi antara IFN γ dan TNF α ternyata dapat menghambat replikasi takizoit sampai 73%

(CERAVOLO *et al.*, 1999). Disisi lain, IFN γ juga berperan dalam induksi terjadinya *switching* dari IgM menjadi IgG_{2a} (ABBAS *et al.*, 2000) yang sangat esensial pada respon imun terhadap toksoplasmosis.

Kemampuan IFN γ dalam memberikan proteksi terhadap infeksi *Toxoplasma gondii* terkait dengan molekul STAT1 pada jalur *JAK/STAT pathway* (CERAVOLO *et al.*, 1999; GAVRILESCU *et al.*, 2004). IFN γ akan menginduksi pembentukan INDO yang akan mendegradasi triptofan pada sel non fagositik dan menginduksi peningkatan sekresi *reactive oxygen intermediate* (ROI), *nitric oxide* (NO) maupun *reactive nitrogen intermediate* (RNI) pada sel fagositik (CERAVOLO *et al.*, 1999). Degradasi triptofan tersebut akan menyebabkan hambatan replikasi pada takizoit *T. gondii* tetapi tidak untuk *Trypanosoma cruzi* (CERAVOLO *et al.*, 1999). Penambahan triptofan pada medium akan mengembalikan kemampuan replikasi dari takizoit. Laporan lain menyatakan bahwa IFN γ menginduksi sintesis dua molekul baru yang memiliki kemampuan esensial dalam mengendalikan perkembangan takizoit *T. gondii*. Kedua molekul yang krusial untuk kontrol takizoit tersebut adalah IGTP dan LRG-47 pada splenosit (GAVRILESCU *et al.*, 2004). Fungsi dan mekanisme kerja secara rinci dari kedua molekul tersebut belum dipahami secara menyeluruh.

Peranan berbagai sitokin dalam resistensi atau proteksi terhadap toksoplasmosis juga telah dilaporkan. Sitokin lain yang juga dinyatakan memiliki peranan tersebut diantaranya adalah interleukin (IL 10) (NEYER *et al.*, 1997), IL 4 dan IL 5 (ZHANG dan DENKERS, 1999). Menurut ZHANG dan DENKERS (1999) ketiganya dikategorikan sebagai sitokin tipe 2. Sebaliknya, sitokin tipe I adalah IFN γ , TNF α dan IL 12. Peranan IL 12 dalam proteksi terhadap toksoplasmosis juga telah dibuktikan serta dilaporkan oleh beberapa peneliti (SCHARTON-KERSTEN *et al.*, 1996; DENKERS dan GAZZINELLI, 1998; ZHANG dan DENKERS, 1999; CAI *et al.*, 2000; NGUYEN *et al.*, 2003). IL 12 terkait dengan aktivasi sel NK, diferensiasi sel Th₀ menjadi sel Th₁ dan aktivasi sel Tc/CD8⁺ untuk aktivitas sitolitik dan menginduksi produksi IFN γ oleh ketiga sel tersebut (ABBAS *et al.*, 2000; CAI *et al.*, 2000). Sitokin lain yaitu IL 15 juga dilaporkan sangat krusial dalam proteksi terhadap infeksi *T. gondii* karena berkaitan dengan regulasi dan perpanjangan hidup sel Tc/CD8⁺ memori (KHAN dan CASCIOTTI, 1999). Sebaliknya, peningkatan IL 4, IL 5 dan IL 10 pada dasarnya berkaitan dengan respon imun humoral berperantara antibodi yang sangat esensial untuk takizoit ekstraseluler dalam sirkulasi.

Pada permukaan mukosa saluran usus, populasi limfosit T terutama ditemukan pada limfosit intraepitelial (IEL atau *intraepithelial lymphocyte*). Fenotip utama (75 – 90%) dari limfosit intraepitelial adalah sel Tc/CD8⁺ (YUN *et al.*, 2000; KASPER dan

BUZONI-GATEL, 2001). DENKERS dan GAZZINELLI (1998). menyatakan sel Tc/CD8⁺ berperan dalam proteksi terhadap infeksi *T. gondii* terutama bentuk intraseluler. Peningkatan populasi sel Tc/CD8⁺ menyebabkan aktifnya sel NK dan makrofag (karena aktivasi oleh IFN γ yang dihasilkan sel Tc/CD8⁺) dengan memproduksi ROI, NO maupun RNI yang sangat toksik untuk takizoit dan organisme intraseluler lain pada umumnya. Namun, molekul ROI dan RNI juga sangat toksik bagi sel normal sehingga keberadaannya perlu diregulasi. Sel Tc/CD8⁺ juga memiliki kemampuan melakukan sitolitik dengan cara mensekresikan granula sitolitik (perforin dan granzyme) maupun interaksi kognat (*cognate interaction*) melalui jalur FasL/Fas yang mengakibatkan terjadinya apoptosis dari sel target yang terinfeksi khususnya oleh takizoit *T. gondii* (LIU *et al.*, 1995; SMYTH dan TRAPANI, 1995; DENKERS dan GAZZINELLI, 1998; ABBAS *et al.*, 2000; NAKANO *et al.*, 2001; GAVRILESCU dan DENKERS, 2003).

POPULASI KLONAL

Keragaman populasi dalam spesies *T. gondii* ternyata tidak selalu bermakna adanya kesamaan karakter biologis maupun patogenitasnya. Beberapa galur tertentu menunjukkan tingkat patogenitas yang tinggi, sedangkan yang lainnya bahkan hampir non patogenik. Secara keseluruhan saat ini telah diketahui bahwa, populasi *T. gondii* memiliki struktur populasi klonal yang terdiri dari tiga tipe atau klonet dasar dan dua tipe baru sebagai bentuk rekombinan. Populasi *T. gondii* dilaporkan memiliki keragaman genetik yang sesungguhnya (*true genetic divergence*) antar tipe kurang dari 1% dengan keragaman maksimum pada sekuen nukleotida (*maximum nucleotide sequence divergence*) yang diestimasi dari dendrogram tidak lebih dari 5% (HOWE dan SIBLEY, 1995; AJIOKA *et al.*, 2001).

Awalnya hanya tiga klonet atau tipe yang diketahui yaitu tipe I, II dan III (HOWE dan SIBLEY, 1995; DARDE, 1996; SIBLEY dan HOWE, 1996). Namun seiring dengan semakin berkembangnya pengembangan marka genetik, saat ini telah di diferensiasi menjadi lima tipe dengan tambahan dua tipe baru yaitu tipe IV dan V. *T. gondii* tipe IV merupakan hasil rekombinasi akibat perkawinan silang dari parental tipe I dan III. Sementara itu, *T. gondii* tipe V merupakan hasil rekombinasi dari parental tipe II dengan tipe III. Rekombinasi antar tipe tersebut dapat terjadi karena adanya perkembangan seksual pada siklus hidup *T. gondii*. Dewasa ini setidaknya telah tersedia lebih dari 120 marka genetik yang telah dikembangkan dan digunakan untuk determinasi tipe *T. gondii* (SIBLEY, 2004 komunikasi pribadi).

Teknik untuk menentukan patogenitas *T. gondii* dapat dilakukan secara langsung pada hewan hidup yang peka ataupun dengan analisis pada aras genetik dengan menggunakan marka genetik tertentu. Kedua teknik tersebut tidak dilakukan secara terpisah tetapi saling melengkapi. Hewan peka yang selalu dapat menunjukkan gejala klinis pada infeksi *T. gondii* adalah mencit. Oleh sebab itu, berbagai studi dan penentuan patogenitas dan imunopatogenesis dari infeksi *T. gondii* umumnya menggunakan mencit (DARDE, 1996; SIBLEY dan HOWE, 1996; AJIOKA *et al.*, 2001). *T. gondii* yang ganas (patogen) umumnya mengakibatkan kematian pada mencit (LD₁₀₀) dalam kurun waktu 6 – 9 hari pascainfeksi tergantung dari dosis infeksi (SIBLEY dan HOWE, 1996). Namun berbagai hasil percobaan dan penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa infeksi dengan *T. gondii* tipe I (*T. gondii* galur RH) dengan dosis $\geq 10^5$ takizoit secara intraperitoneal hampir selalu mengakibatkan kematian (LD₁₀₀) pada 3 – 5 hari pascainfeksi sedangkan infeksi dengan dosis $\leq 10^3$ akan membunuh semua mencit pada 8 – 9 hari pasca infeksi (data tidak dipublikasi). Disisi lain *T. gondii* tipe II dan III merupakan kelompok yang mudah membentuk kista dan hanya menyebabkan kematian (LD₅₀) pada mencit jika diinfeksi dengan dosis $> 10^3$ (SIBLEY *et al.*, 2002; SU *et al.*, 2002; ROBBEN *et al.*, 2004). Sebaliknya, apabila diinfeksi dengan dosis $< 10^3$ umumnya akan membentuk kista dan mencit dapat terus bertahan hidup tanpa menunjukkan gejala klinis (SIBLEY *et al.*, 2002; SU *et al.*, 2002).

Teknik determinasi tipe *T. gondii* yang lebih akurat dewasa ini telah dikembangkan menggunakan sejumlah besar marka genetik. Teknik tersebut menggunakan RAPD atau *random amplified polymorphic DNA* (GUO dan JOHNSON, 1996) serta RFLP atau *random fragment length polymorphism* (HOWE dan SIBLEY, 1995; SIBLEY dan HOWE, 1996). Di antara kedua teknik tersebut yang terus dipergunakan secara baku pada berbagai diagnosis dan penelitian adalah dengan RFLP serta kadangkala disertai dengan analisis homologi sekuen gen. Meskipun analisis secara molekuler tidak dapat menunjukkan patogenitas yang sesungguhnya dalam kaitan dengan imunopatogenesis, namun teknik ini lebih tepat dalam penentuan tipe suatu isolat. Apabila menghendaki determinasi karakter biologis yang lebih detail dan terkait dengan imunopatogenesis dari isolat, maka dilanjutkan dengan bioasai (*bioassay*) pada mencit.

PERBANDINGAN KARAKTER BIOLOGI ANTAR TIPE TOKSOPLASMA

Karakter biologis dari masing-masing tipe toksoplasma berbeda satu dengan yang lain. Beberapa

karakter berbeda yang telah diketahui di antaranya adalah kemampuan replikasi, migrasi dan kemampuan melewati barrier sel atau jaringan. Perbedaan lainnya juga terlihat pada kemampuan menginduksi sistem imun yang mengarah pada efek detrimental serta kemampuan menyebabkan kematian (letalitas) pada hewan coba terutama mencit.

Migrasi dan transmigrasi

Pada *T. gondii* tipe I, kemampuan migrasinya lebih tinggi dibandingkan tipe II maupun tipe III. Berdasarkan kemampuan migrasi tersebut ternyata pada tipe I diketahui adanya subpopulasi yang memiliki kemampuan migrasi sangat jauh. Sub populasi tersebut dikenal dengan nama LDM tipe I (*long distance migratory*) dan ditemukan pada semua anggota tipe I. Migrasi merupakan kemampuan parasit untuk bermigrasi lebih luas dari titik atau pusat infeksi. Studi *in vitro* memperlihatkan bahwa *T. gondii* tipe I dapat berpindah sejauh $> 70 \mu\text{m}$, sedangkan tipe II hanya $< 70 \mu\text{m}$ (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002). Bahkan pada populasi LDM daya migrasinya dapat mencapai $>190 \mu\text{m}$ (BARRAGAN dan SIBELY, 2002).

Kemampuan transmigrasi tipe I dapat mencapai 10 – 100 kali lebih efisien dibandingkan tipe II dan III. Transmigrasi adalah kemampuan dari takizoit *T. gondii* untuk menembus dan melewati sel dan matriks ekstraseluler (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002). Adanya perbedaan kemampuan migrasi dan transmigrasi berimplikasi pada perbedaan kemampuan diseminasi atau penyebaran takizoit secara aktif pada berbagai jaringan dan organ pada saat terjadi infeksi aktif. Perbedaan migrasi dan transmigrasi tidak disebabkan oleh perbedaan viabilitas dan infektifitas parasit, tetapi lebih cenderung disebabkan kemampuan gerakan gliding (*gliding motilities*) dan frekuensi gerakan yang berbeda diantara tipe *T. gondii*. *T. gondii* tipe I memiliki frekuensi motilitas yang lebih tinggi dibandingkan tipe lainnya yaitu sekitar 27 kali lebih tinggi/sering (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002).

Reisolasi takizoit dari organ terutama limpa dan paru-paru setelah infeksi intraperitoneal pada mencit memperkuat bukti superioritas tipe I dibandingkan tipe lainnya. Migrasi LDM tipe I lebih efisien pada 2 – 3 hari pascainfeksi dibandingkan dengan tipe II dan menjadi setara pada hari ke-4 pascainfeksi (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002). Bahkan LDM dan parental tipe I dapat mencapai sirkulasi darah dan limpa dalam waktu sekitar 12 jam (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002) paska infeksi, sebaliknya pada tipe II baru terdeteksi dalam peredaran darah setelah 4 hari pasca infeksi (MORDUE *et al.*, 2001). Reisolasi takizoit *in vivo* pada hari kedua dan keempat dari limpa dan paru-paru memperlihatkan bahwa jumlah takizoit untuk tipe I juga jauh lebih tinggi dibandingkan tipe II (MORDUE *et al.*, 2001;

SIBLEY *et al.*, 2002). Kedua organ tersebut merupakan salah satu di antara beberapa organ yang dominan diinfeksi takizoit pada infeksi intraperitoneal (HAZIROGLU *et al.*, 2003).

Kecepatan replikasi

Kecepatan replikasi di antara *T. gondii* tipe I, II dan III juga terdapat perbedaan. *T. gondii* tipe I memiliki waktu pembelahan yang lebih cepat dibandingkan tipe II dan III (SIBLEY *et al.*, 2002). Walaupun secara statistika mungkin tidak berbeda nyata tetapi efek kumulatif pada kecepatan destruksi sel dan jaringan akan terlihat sangat berbeda, terutama pada waktu pencapaian terjadinya proses litik (*egress*). Diperkirakan secara umum berdasarkan hasil *in vitro* pada percobaan yang dilakukan SIBLEY *et al.* (2002), kecepatan replikasi di antara ketiga tipe *T. gondii* tersebut adalah tipe I $>$ tipe III \geq tipe II.

Hipersekresi sitokin tipe I

Semua tipe *T. gondii* menginduksi respon imun seluler, humoral dan sitokin yang serupa atau sama secara kualitatif namun berbeda secara kuantitatif. Sitokin yang umum terinduksi pada toksoplasmosis di antaranya adalah sitokin yang dihasilkan dari jalur sel Th₁ seperti IFN γ , TNF α , IL 12 dan IL 18 (ABBAS *et al.*, 2000; SIBLEY *et al.*, 2002; NGUYEN *et al.*, 2003) maupun dari jalur sel Th₂ seperti IL 10, IL 13 dan TGF β . Sitokin yang paling sering mendapat perhatian dalam kaitan langsung dengan proses patologis dan mortalitas mencit adalah sitokin tipe I atau sitokin proinflamatorik. Termasuk dalam kelompok sitokin proinflamatorik adalah IFN γ , TNF α , IL1 β , IL 12 dan IL 18.

T. gondii tipe I menginduksi sekresi sitokin inflamatorik jauh lebih tinggi atau berlebihan (*over secretion*) dibandingkan dengan tipe lain (tipe II dan III) yang berakibat pada tingginya kerusakan sel dan jaringan serta kematian mencit (GAZINELLI *et al.*, 1994; LIESENFELD *et al.*, 1999; BLASS *et al.*, 2001; MORDUE *et al.*, 2001; SIBLEY *et al.*, 2002; WILLE *et al.*, 2002; NGUYEN *et al.*, 2003). Sitokin-sitokin tersebut berperilaku ganda, pada satu sisi memberikan proteksi dalam infeksi *T. gondii* (GAZINELLI *et al.*, 1994; SCHARTON-KERSTEN *et al.*, 1996; HALONEN *et al.*, 1998; CERAVOLO *et al.*, 1999; CAI *et al.*, 2000; NGUYEN *et al.*, 2003; GAVRILESCU *et al.*, 2004; SUZUKI *et al.*, 2005) pada sisi lainnya juga menyebabkan berbagai kerusakan patologis yang mengakibatkan kematian pada mencit (GAZINELLI *et al.*, 1994; LIESENFELD *et al.*, 1999; BLASS *et al.*, 2001; MORDUE *et al.*, 2001; SIBLEY *et al.*, 2002; WILLE *et al.*, 2002; NGUYEN *et al.*, 2003). Efek detrimental dari TNF α ,

IFN γ , IL 12 dan IL 18 pada toksoplasmosis telah diketahui tidak berkaitan dengan rendahnya IL 10 yang berfungsi sebagai regulator sekresi keempat sitokin tersebut. Bahkan pada toksoplasmosis akut yang disebabkan oleh *T. gondii* yang patogen atau tipe I, kelima sitokin tersebut meningkat secara nyata (SIBLEY *et al.*, 2002). Urutan sitokin yang mampu menyebabkan kerusakan jaringan dan organ apabila disekresikan dalam jumlah cukup tinggi adalah IL 18, IFN γ , IL 12 dan TNF α (SIBLEY *et al.*, 2002). Adanya kenyataan bahwa takizoit *T. gondii* yang patogen (umumnya tipe I) mampu menginduksi hipersekresi sitokin yang berdampak detrimental pada tubuh mengindikasikan adanya perbedaan imunopatogenesis diantara tipe/klonet/*lineage* toksoplasma.

Subklas imunoglobulin G

Perbedaan stimulasi sitokin oleh masing-masing galur *T. gondii* tidak hanya berimplikasi pada imunopatogenesis tetapi juga berpengaruh pada pola respon imun humoral yang muncul. Sampai saat ini perbedaan kuantitatif klas imunoglobulin yang diinduksi oleh *T. gondii* tipe I dengan tipe II dan III belum terdokumentasi secara rinci. Namun demikian, beberapa laporan menunjukkan bahwa di antara imunoglobulin atau antibodi yang terstimulasi, IgG merupakan komponen yang perlu mendapat perhatian cukup serius. Hal ini disebabkan subklas IgG tidak hanya terkait dengan proteksi, tetapi juga berpotensi menimbulkan efek destruksi.

Subklas IgG yang dominan terdeteksi pada toksoplasmosis adalah IgG_{2a}, IgG_{2b} dan IgG₃ (NGUYEN *et al.*, 1998; 2003). Pada infeksi oleh *T. gondii* tipe I umumnya IgG_{2a} yang terinduksi jauh lebih tinggi dibandingkan pada infeksi oleh *T. gondii* tipe II (NGUYEN *et al.*, 2003). Walaupun IgG_{2a} yang terstimulasi sangat tinggi namun kecepatan induksi antibodi dan kecepatan replikasi takizoit *T. gondii* tipe I tidaklah sebanding sehingga efek proteksi yang diharapkan tidak terwujud. Terlebih lagi jika dikaitkan dengan tingginya sitokin proinflamatorik yang sangat potensial untuk menyebabkan kerusakan. Di sisi lain, ketiga subklas IgG tersebut memiliki potensi yang berbeda dalam menginduksi beberapa efek destruktif. Subklas IgG_{2a} memiliki potensi destruktif 20 – 100 kali lebih tinggi dibandingkan IgG_{2b}, IgG₁ dan IgG₃ terkait dengan berbagai kasus autoantibodi yang melibatkan berbagai sel fagositik maupun reaksi inflamasi yang terkait kompleks antigen-antibodi (FOSSATI-JIMACK *et al.*, 2000). Reaksi inflamasi juga terkait dengan aktivitas komplemen dimana IgG_{2a} memiliki kemampuan berikatan dengan komplemen sangat tinggi.

Walaupun IgG₃ kurang patogenik jika dikaitkan dengan kemampuan interaksi dengan FcR pada

beberapa sel fagositik, namun IgG₃ memiliki karakter unik yaitu mampu melakukan agregasi sendiri (*self aggregate*) setelah berikatan dengan antigen terutama epitope pada karbohidrat motif berulang (*repeated carbohydrate*) dan mudah berdifusi (SNAPPER dan FINKELMAN, 1998). Karakter autoagregasi tersebut menyebabkan IgG₃ potensial menyebabkan terjadinya kerusakan pembuluh darah, glomerulonefritis dan nefritogenik akibat aktivitas krioglobulin dari IgG₃ (SNAPPER dan FINKELMAN, 1988; FOSSATI-JIMACK *et al.*, 2000).

Sensitivitas obat

Laporan mengenai perbandingan sensitivitas pengobatan antar tipe *T. gondii* sangat langka. Satu-satunya laporan yang dapat dikemukakan adalah laporan REYNOLDS *et al.* (2001). Pada percobaan *in vitro* yang dilakukannya dengan menggunakan pirimetamin diketahui bahwa dosis yang dibutuhkan untuk menghambat 50% pertumbuhan takizoit dari *T. gondii* tipe I (IC₅₀) 33 kali lebih besar dibandingkan dosis pirimetamin yang dibutuhkan untuk IC₅₀ takizoit pada *T. gondii* tipe II dan III. Apabila dosis pirimetamin ditingkatkan sampai 100 kali akan diperoleh daya hambat pertumbuhan takizoit *T. gondii* tipe I yang setara dengan hambatan pertumbuhan pada takizoit *T. gondii* tipe II dan III.

IMPLIKASI PADA IMUNOPATOGENESIS

Mortalitas pada mencit

Secara keseluruhan perbedaan kemampuan migrasi dan transmigrasi sangat terkait dengan diseminasi parasit dan kemampuan melewati *barier* biologis secara *in vivo*. Demikian pula dengan perbedaan motilitas akan sangat mempengaruhi kecepatan penetrasi ke dalam sel serta kemampuan mencapai lapisan jaringan yang lebih dalam. Fenomena tersebut menyebabkan parasit khususnya *T. gondii* tipe I akan mampu mencapai jaringan endotelial lebih cepat dan mampu melakukan penetrasi ke dalam sistem sirkulasi serta menginfeksi leukosit lebih efektif dan efisien dibandingkan tipe lainnya. Sekali mampu menginvasi leukosit maka akan terjadi migrasi yang lebih jauh dengan memanfaatkan migrasi leukosit terutama pada daerah-daerah yang terisolasi dari surveilen sistem imun (*immune privilege*) seperti otak, mata, jantung dan organ reproduksi yaitu plasenta saat terjadi kehamilan.

Adanya bukti bahwa *T. gondii* tipe I memiliki kemampuan migrasi, transmigrasi, diseminasi, replikasi dan induksi sitokin tipe I yang lebih tinggi dibandingkan tipe II dan III secara kumulatif menyebabkan patogenitas dan virulensinya menjadi

lebih besar. Terlebih setiap infeksi *T. gondii* (semua tipe) akan selalu menyebabkan terjadinya supresi pada komponen sistem imun baik yang natural seperti monosit, makrofag, neutrofil dan sel dendritik maupun adaptif yaitu limfosit T maupun B (CHANNON *et al.*, 2000; BLISS *et al.*, 2001; WEI *et al.*, 2002; SUBEKTI *et al.*, 2005a). Takizoit mampu mengubah perilaku sel yang diinfeksi untuk mempertahankan kehidupannya. Beberapa perubahan perilaku tersebut diantaranya mampu membuat sel fagositik sekaligus APC (neutrofil, sel dendritik, monosit dan makrofag) untuk resisten terhadap apoptosis oleh limfosit T dan bahkan justru menginduksi limfosit T untuk mengalami apoptosis (NASH *et al.*, 1998; CHANNON *et al.*, 2002; WEI *et al.*, 2002). Tidak terjadinya apoptosis pada sel fagositik tersebut memungkinkan replikasi terus berjalan dan sel akan mengalami nekrosis karena proses litik.

Fenomena tersebut secara kumulatif akan menginduksi peningkatan sitokin proinflamatorik dan mengakibatkan efek yang destruktif, terutama pada infeksi oleh *T. gondii* tipe I. Kematian pada mencit secara cepat oleh infeksi takizoit *T. gondii* tipe I tidak hanya disebabkan kerusakan patologis akibat proses litik pada sel yang terinfeksi oleh takizoit, tetapi juga oleh efek detrimental dari hipersekresi sitokin proinflamatorik yang secara aditif makin mempercepat kematian. Fakta tersebut terlihat dari pemberian antibodi anti sitokin proinflamatorik (IL 18, IFN γ , IL 12 dan TNF α) secara tunggal maupun kombinasi akan mampu memperpanjang daya hidup mencit. Pada berbagai percobaan menggunakan mencit, umumnya infeksi oleh *T. gondii* tipe I secara intraperitoneal selalu berakibat kematian kurang dari 1 minggu. Sebaliknya, pada infeksi dengan *T. gondii* tipe II dan III umumnya hanya sampai pada LD₅₀ dan sebagian mencit tetap dapat bertahan hidup, meskipun kemungkinan pada beberapa individu masih dapat ditemukan kista dalam jaringan. Namun apabila dosis infeksinya < 10³ takizoit tipe II ataupun tipe III, umumnya mencit akan tetap bertahan hidup dengan kista di dalam jaringan. Suatu perbandingan infeksi buatan (intraperitoneal) telah dilakukan oleh SIBLEY *et al.* (2002) yang menggunakan 100 takizoit *T. gondii* galur RH (tipe I) dengan 10⁵ takizoit *T. gondii* galur PTG (tipe II) yang mengakibatkan kematian pada mencit setelah 8 hari pasca infeksi dengan kadar sitokin proinflamatorik yang tinggi dalam serum.

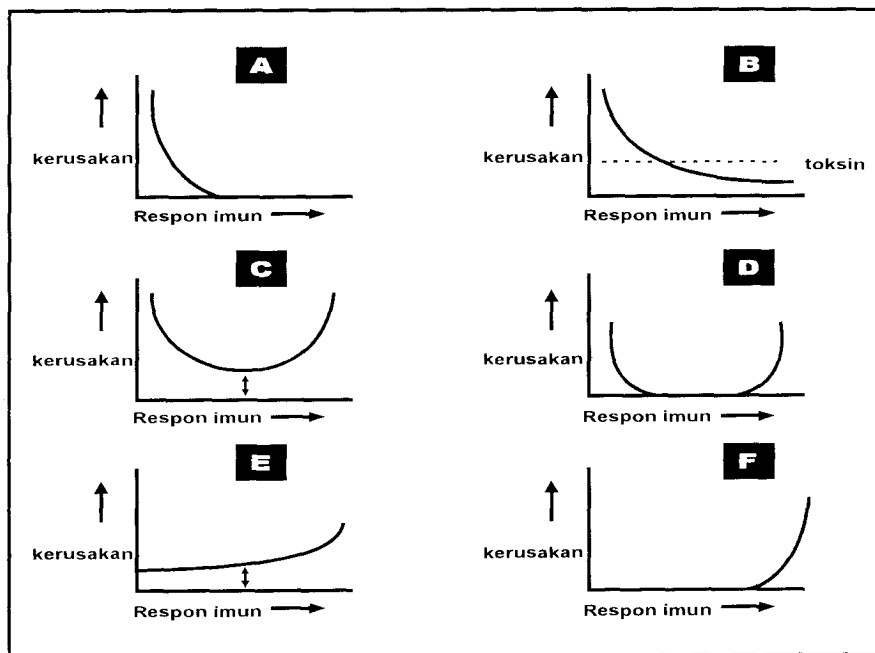
Penyebaran transplasental

Hipersekresi sitokin proinflamatorik terutama tipe I tidak hanya berdampak pada kerusakan jaringan dan organ, tetapi juga meningkatkan kejadian diseminasi

takizoit transplasental. Peningkatan diseminasi takizoit transplasental terkait dengan peningkatan sekresi IFN γ (ABOU-BACAR *et al.*, 2004a; PFAFF *et al.*, 2005). Meningkatnya sekresi IFN γ berkaitan dengan peningkatan molekul adesi ICAM I yang memfasilitasi migrasi monosit (ABBAS *et al.*, 2000; PFAFF *et al.*, 2005). Di sisi lain monosit merupakan sel yang permisif dan dominan diinfeksi oleh takizoit (CHANNON *et al.*, 2000) sehingga akan mempermudah migrasi takizoit menuju plasenta. Selanjutnya, penempelan monosit pada jaringan plasenta akan menyebabkan percepatan migrasi takizoit ke dalam jaringan plasenta. Meskipun monosit tidak akan masuk ke dalam sirkulasi fetus, namun takizoit dapat menembus jaringan plasenta secara aktif dengan gerakan gliding dan kemampuan transmigrasinya (BARRAGAN dan SIBLEY, 2002). Dengan demikian, *T. gondii* tipe I memiliki peluang yang lebih besar dalam menyebar dan menginvasi jaringan plasenta dibandingkan tipe lainnya terkait dengan peningkatan sitokin inflamatorik pada kasus akut. Laporan lain menyatakan bahwa pada kasus kronis apabila IFN γ dinetralisir akan menyebabkan terjadinya transmisi takizoit fetomaternal melalui plasenta (ABOU-BACAR *et al.*, 2004b). Hal ini disebabkan terjadi reaktivasi bradizoit menjadi takizoit akibat pemberian antibodi anti IFN γ untuk menetralisir IFN γ . Dengan demikian keberadaan IFN γ dalam kaitan dengan diseminasi transplasental atau infeksi takizoit fetomaternal sangat krusial.

Pola imunopatogenesis

Interaksi antara mikroorganisme dengan respon imun dari inang akan membentuk suatu pola imunopatogenesis. Patogenisitas mikroorganisme bermakna kemampuan suatu mikroorganisme untuk menyebabkan kerusakan pada inang. Sebaliknya, respon imun merupakan reaksi inang untuk membatasi perkembangan ataupun mengeliminasi mikroorganisme. Secara umum respon imun yang terkait dengan patogenitas suatu mikroorganisme memiliki 6 pola imunopatogenesis seperti terlihat pada Gambar 2 (CASADEVALL dan PIROFSKI, 1999). Apabila respon imun (secara umum baik humoral maupun seluler) rendah, maka mikroorganisme yang memiliki patogenitas tinggi akan menyebabkan kerusakan jaringan yang berat. Sebaliknya, jika respon imun meningkat, maka mikroorganisme dapat dieliminasi atau dihambat perkembangannya. Namun, jika respon imun terus mengalami peningkatan, maka kerusakan jaringan juga akan meningkat karena komponen sistem imun akan menginduksi berbagai apoptosis pada sel di sekitarnya.



Gambar 2. Beberapa pola imunopatogenesis yang terkait dengan interaksi antara patogenitas mikroorganisme dengan respon imun inang

Sumber: Dimodifikasi dari CASADEVALL dan PIROFSKI (1999)

Pada tataran interaksi mikroorganisme – inang, *T. gondii* menunjukkan pola imunopatogenesis yang unik. Awalnya, pola imunopatogenesis pada infeksi *T. gondii* dinyatakan mengikuti pola B (CASADEVALL dan PIROFSKI, 1999). Pola demikian kemungkinan berawal dari kasus-kasus pada manusia maupun infeksi kronis pada hewan yang sebelumnya diklaim lebih dominan berkaitan dengan tipe II (HOWE dan SIBLEY, 1995; HOWE *et al.*, 1997). Pola demikian sangat logis dan sesuai untuk *T. gondii* tipe II dan III dimana tingkat patogenitasnya relatif rendah dan dapat dikendalikan oleh respon imun sehingga membentuk kista yang kurang destruktif pada infeksi kronis.

Namun dewasa ini telah diketahui bahwa *T. gondii* tipe I juga berkaitan dengan kasus-kasus infeksi pada manusia maupun hewan dengan persentase yang cukup dominan (FUENTES *et al.*, 2001; GRIGG *et al.*, 2001a; DUBEY *et al.*, 2002). Beberapa kasus toksoplasmosis okular yang parah (*severe ocular toxoplasmosis*) terjadi pada manusia imunokompeten (*immunocompetence*, sistem dan respon imunnya dalam kondisi optimal dan baik) tanpa riwayat immunosupresi ternyata disebabkan oleh *T. gondii* tipe I (GRIGG *et al.*, 2001a). Demikian pula kasus toksoplasmosis kongenital pada pasien non AIDS juga dilaporkan cukup dominan (75%) disebabkan oleh *T. gondii* tipe I di Spanyol (FUENTES *et al.*, 2001). Informasi tersebut sangat penting dan substansial mengingat paradigma yang selama ini berkembang bahwa, kasus toksoplasmosis

pada manusia lebih cenderung berkaitan dengan *T. gondii* tipe II dan bersifat *self limiting* serta ringan akan bergeser dan berubah. Demikian pula paradigma yang menyatakan bahwa *T. gondii* pada hewan umumnya adalah tipe II dan III (HOWE dan SIBLEY, 1995) mulai berubah dengan ditemukannya bukti bahwa *T. gondii* tipe I juga ditemukan pada ayam-ayam di Brazil (DUBEY *et al.*, 2002).

Berpijak dari fakta bahwa tipe *T. gondii* yang menginfeksi manusia dan hewan tidak hanya didominasi tipe II, tetapi juga tipe I maka pola imunopatogenesisnya kemungkinan akan berubah. Walaupun informasi yang ada saat ini masih terbatas, namun dengan adanya bukti-bukti imunopatogenesis pada mencit akhir-akhir ini dapat diperkirakan dengan jelas bahwa, pola imunopatogenesis pada infeksi *T. gondii* juga dapat mengikuti pola C. *Imunopatogenesis* pada pola C lebih terkait dengan *T. gondii* tipe I (minimal telah terbukti pada mencit), karena kemampuannya menginduksi hipersekresi sitokin tipe I sebagai bagian dari respon imun seluler.

MASA DEPAN POPULASI KLONAL

Adanya perkembangbiakan seksual dalam siklus hidup *T. gondii*, menyebabkan terjadinya perkembangan populasi klonal. Lahirnya *T. gondii* tipe IV (I – III) dan V (II – III) merupakan akibat dari adanya perkawinan antar klonet/tipe. Keberadaan tipe VI (I – II) sampai

saat ini belum diperoleh laporannya, demikian pula tipe-tipe lainnya yang mungkin akan berkembang di masa depan. Realisasi perkembangan tersebut sesungguhnya hanya masalah waktu semata.

Suatu percobaan perkawinan silang secara *in vivo* pada mencit telah dilakukan untuk mengetahui patogenitas takizoit progeni (keturunan) rekombinannya. Perkawinan silang antara *T. gondii* tipe II (galur ME49) dengan tipe III (galur CEP) dilaporkan menghasilkan tiga macam karakter yang terkait dengan patogenitasnya, yaitu patogen/virulen, medium dan apatogen/avirulen (GRIGG *et al.*, 2001b). Demikian pula progeni hasil perkawinan silang antara *T. gondii* tipe I (galur GT1) dengan tipe III (galur CTG), juga menghasilkan tiga progeni yang berbeda karakternya (SU *et al.*, 2002). Progeni yang virulen memiliki patogenitas yang sangat tinggi pada dosis infeksi rendah (pada dosis infeksi 10^3 takizoit) dan menyebabkan kematian 100% (LD_{100}). Progeni yang memiliki patogenitas medium hanya menyebabkan kematian 40 – 50% (LD_{50}) sedangkan progeni avirulen umumnya menyebabkan kematian di bawah 20%.

Bukti tersebut memperlihatkan bahwa, progeni hasil perkawinan silang antar galur avirulen (*T. gondii* tipe II dan III) ternyata dapat menghasilkan progeni yang memiliki patogenitas setara dengan *T. gondii* tipe I yang sangat patogen. Fakta lain juga menunjukkan bahwa, beberapa galur rekombinan seperti *T. gondii* galur PBr (tipe IV, rekombinan I – III). Meskipun memiliki patogenitas menengah (medium), namun secara relatif memiliki kemampuan induksi sitokin tipe I lebih tinggi dibandingkan *T. gondii* tipe II yaitu galur ME49 (FUX *et al.*, 2003). Di sisi lain, galur PBr juga mampu menyebabkan kematian yang cukup tinggi (sekitar 90%) pada mencit C3H/He, sedangkan galur ME49 hanya menyebabkan kematian sekitar 40% (FUX *et al.*, 2003). Proporsi tersebut kemudian menjadi terbalik jika diinfeksi pada mencit C57BL/6 (FUX *et al.*, 2003).

KESIMPULAN

Mortalitas dan kecacatan suatu individu khususnya pada mencit yang terinfeksi oleh *T. gondii*, terkait dengan patogenitas galur yang menginfeksi. *T. gondii* tipe I merupakan galur yang virulen, sedangkan tipe II dan III bersifat avirulen. Pada *T. gondii* tipe I, kemampuan induksi sitokin tipe I dan destruktifitasnya sangat tinggi dibandingkan tipe lainnya sehingga memiliki LD_{100} dalam jangka waktu singkat. Adanya perkawinan silang di antara populasi klonal *T. gondii* akan semakin memperlebar variasi karakter biologis antar galur. Hal tersebut berdampak secara langsung pada pola imunopatogenesis setiap tipe *T. gondii*. Perubahan pola imunopatogenesis akan mempengaruhi aspek klinis yang berbeda-beda, baik yang terkait

dengan diagnosa klinik, laboratoris dan terapi maupun keamanan pangan.

DAFTAR PUSTAKA

- ABBAS, A.K., A.H. LICHTMAN and J.S. POBER. 2000. Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp. 235 – 338.
- ABOU-BACAR, A., A.W. PFAFF, S. GEORGES, V. LETSCHER-BRU, D. FILISSETTI, O. VILLARD, E. ANTONI, J-P. KLEIN and E. CANDOLFI. 2004a. Role of NK cells and gamma interferin in tranplacental passage of *Toxoplasma gondii* in mouse model of primary infection. *Infect. Immun.* 72: 1397 – 1401.
- ABOU-BACAR, A., A.W. PFAFF, V. LETSCHER-BRU, D. FILISSETTI, R. RAJAPAKSE, E. ANTONI, O. VILLARD, J-P. KLEIN and E. CANDOLFI. 2004b. Role of gamma interferon and T cells in congenital toxoplasma transmission. *Parasite Immunol.* 26: 315 – 318.
- AJIOKA, J.W., J.M. FITZPATRICK and C.P. REITTER. 2001. *Toxoplasma gondii* genomics: Shedding light on pathogenesis and chemotherapy. *Exp. Rev. Mol. Med.* 1 – 19 Acces. Inf. (01) 00220 – 4a.
- BARRAGAN, A. and L.D. SIBLEY. 2002. Transepithelial migration of *Toxoplasma gondii* is linked to parasite motility and virulence. *J. Exp. Med.* 195: 1625 – 1633.
- BLACK, M.W. and J.C. BOOTHROYD. 2000. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64: 607 – 623.
- BLASS, S.L., E. PURE and C.A. HUNTER. 2001. A Role for CD44 in the production of IFN- γ and immunopathology during infection with *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 166: 5726 – 5732.
- BLISS, S.K., L.C. GAVRILESCU, A. ALCARAZ and E.Y. DENKERS. 2001. Neutrophil depletion during *Toxoplasma gondii* infection leads to impaired immunity and lethal systemic pathology. *Infect. Immun.* 69: 4898 – 4905.
- BRANDTZAEG, P. 1994. Distribution and characteristics of mucosal immunoglobulin. Producing Cells. In: Handbook of Mucosal Immunology. OGRA, P.L., M.E. LAMM, J.R. MCGHEE, J. MESTECKY, W. STROBER and J. BIENENSTOCK (Eds.). Academic Press, San Diego. pp. 251 – 262.
- BRECHT, S., V.B. CARRUTHERS, D.J.P. FERGUSON, O.K. GIDDINGS, G. WANG, U. JÄKLE, J.M. HARPER, L.D. SIBLEY and D. SOLDATI. 2001. The toxoplasma micronemal protein MIC4 is an adhesin composed of six conserved apple domains. *J. Biol. Chem.* 276: 4119 – 4127.
- BROSSIER, F., T.J. JEWETT, J.L. LOVETT and L.D. SIBLEY. 2003. C-Terminal processing of the toxoplasma protein MIC2 is essential for invasion into host cells. *J. Biol. Chem.* 278: 6229 – 6234.

- CAI, G., T. RADZANOWSKY, E.N. VILLEGAS, R. KASTELEIN and C.A. HUNTER. 2000. Identification of STAT4-dependent and independent mechanisms of resistance to *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 165: 2619 – 2627.
- CARRUTHERS, V.B. 2002. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Acta Trop.* 81: 111 – 122.
- CASADEVALL, A. and L-A. PIROFSKI. 1999. Host-pathogen interaction: Redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect. Immun.* 67: 3703 – 3713.
- CERAVOLO, I.P., A.C.L. CHAVES, C.A. BONJARDIM, D. SIBLEY, A.J. ROMANHA and R.T. GAZZINELLI. 1999. Replication of *Toxoplasma gondii*, but not *Trypanozoma cruzi*, is regulated in human fibroblast activated with gamma interferons: Requirement of functional JAK/STAT pathway. *Infect. Immun.* 67: 2233 – 2340.
- CEREDE, O., J.F. DUBREMETZ, M. SOETE, D. DESLEE, H. VIAL, D. BOUT and M. LEBRUN. 2005. Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. *J. Exp. Med.* 201: 453 – 463.
- CESBRON-DELAUW, M-F., L. LECORDIER and C. MERCIER. 1996. Role of secretory dense granule organelles in the pathogenesis of toxoplasmosis. *In: Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 59 – 65.
- CHANNON, J.Y., E.I. SUH, R.M. SEGUIN and L.H. KASPER. 1999. Attachment ligands of viable *Toxoplasma gondii* induce Soluble Immunosuppressive factors in human monocytes. *Infect. Immun.* 67: 2547 – 2551.
- CHANNON, J.Y., K.A. MISELIS, L.A. MINNS, C. DUTTA and L.H. KASPER. 2002. *Toxoplasma gondii* induces granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion by human fibroblasts: Implication for neutrophil apoptosis. *Infect. Immun.* 70: 6048 – 6057.
- CHANNON, J.Y., R.M. SEGUIN and L.H. KASPER. 2000. Differential infectivity and division of *Toxoplasma gondii* in human peripheral blood leukocytes. *Infect. Immun.* 68: 4822 – 4826.
- CHAPEL, H., M. HAENEY, S. MISBAH and N. SNOWDEN. 1999. *Essential of Clinical Immunology* 4th edition. Blackwell Science Ltd. London. p. 5.
- COPPENS, I. and K.A. JOINER. 2001. Parasite-host cell interactions in Toxoplasmosis: New avenues for intervention? *Exp. Rev. Mol. Med.* 1 – 20. Acces. Inf. (01) 00227 – 7a.
- DARCY, F. and F. SANTORO. 1994. Toxoplasmosis. *In: Parasitic Infection and The Immune System*. KIERSZENBAUM, F. (Ed.) Academic Press, London. pp. 163 – 201.
- DARDE, M.L. 1996. Biodiversity in *Toxoplasma gondii*. *In: Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 27 – 41.
- DEBARD, N., D. BUZONI-GATEL and D. BOUT. 1996. Intranasal immunization with SAG1 protein of *Toxoplasma gondii* in association with cholera toxin dramatically reduces development of cerebral cysts after oral infection. *Infect. Immun.* 64: 2158 – 2166.
- DENKERS, E.Y. and R.T. GAZZINELLI. 1998. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 11: 569 – 588.
- DUBEY, J.P. 2002. A review of toxoplasmosis in wild birds. *Vet. Parasitol.* 106: 121 – 153.
- DUBEY, J.P. and J.K. FRENKEL. 1972. Cyst-induced toxoplasmosis in cats. *J. Protozool.* 19: 155 – 177.
- DUBEY, J.P., D.H. GRAHAM, C.R. BLACKSTON, T. LEHMANN, S.M. GENNARI, A.M.A. RAGOZO, S.M. NISHI, S.K. SHEN, O.C.H. KWOK, D.E. HILL and P. THULLIEZ. 2002. Biological and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from chicken (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: Unexpected findings. *Int. J. Parasitol.* 32: 99 – 105.
- DUBEY, J.P., D.S. LINDSAY and C.A. SPEER. 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue. *Clin. Microbiol. Rev.* 11: 267 – 299.
- DZIERZINSKI, F., M. NISHI, L. OUKO and D.S. ROOS. 2004. Dynamics of *Toxoplasma gondii* differentiation. *Eukar. Cell.* 3: 992 – 1003.
- FISCHER, H.G., G. REICHMANN and U. HADDING. 1996. Toxoplasma proteins recognized by protective T lymphocytes. *In: Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 175 – 182.
- FISCHER, H.G., S. STACHELHAUS, M. SAHM, H.E. MEYER and G. REICHMANN. 1998. GRA7, an excretory 29 kDa *Toxoplasma gondii* dense granule antigen released by infected host cells. *Mol. Biochem. Parasitol.* 91: 251 – 262.
- FOSSATI-JIMACK, L., A. IOAN-FACSINAY, L. REININGER, Y. CHICHEPORTICHE, N. WATANABE, T. SAITO, F.M.A. HOFHUIS, J.E. GESSNER, C. SCHILLER, R.E. SCHMIDT, T. HONJO, J.S. VERBEEK and S. IZUI. 2000. Markedly different pathogenicity of four immunoglobulin G isotype-switch variants of an antierythrocyte autoantibody is based on their capacity to interact in vivo with the low-affinity Fcγ receptor III. *J. Exp. Med.* 191: 1293 – 1302.
- FOURMAUX, M.N., N. GARCIA-REGUET, O. MERCEREAU-PUJALON and J.F. DUBREMETZ. 1996. *Toxoplasma gondii* micronema proteins: Gene cloning and possible function. *In: Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 55 – 58.
- FUENTES, I., J.M. RUBIO, C. RAMIREZ and J. ALVAR. 2001. Genotype characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: Direct analysis from clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 39: 1566 – 1570.

- FUX, B., C.V. RODRIGUES, R.W. PORTELA, N.M. SILVA, C. SU, L.D. SIBLEY, R.W.A. VITOR and R.T. GAZZINELLI. 2003. Role of cytokines and major histocompatibility complex restriction in mouse resistance to infection with natural recombination strain (type I – III) of *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.* 71: 6392 – 6401.
- GAVRILESCU, L.C. and E.Y. DENKERS. 2003. Apoptosis and the balance of homeostatic and pathologic responses to protozoan infection. *Infect. Immun.* 71: 6109 – 6115.
- GAVRILESCU, L.C., B.A. BUTCHER, L.D. RIO, G.A. TAYLOR and E.Y. DENKERS. 2004. STAT 1 is essential for antimicrobial effector function but dispensable for gamma interferon production during *Toxoplasma gondii* infection. *Infect. Immun.* 72: 1257 – 1264.
- GAZZINELLI, R.T., A. BREZIN, Q. LI, R.B. NUSSENBLATT and C. CHAN. 1994. *Toxoplasma gondii*: Acquired ocular toxoplasmosis in the murine model, protective role of TNF- α and IFN- γ . *Exp. Parasitol.* 78: 217 – 229.
- GRIGG, M.E., J. GANATRA, J.C. BOOTHROYD and T.P. MARGOLIS. 2001a. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.* 184: 633 – 639.
- GRIGG, M.E., S. BONNEFOY, A.B. HEHL, Y. SUZUKI and J.C. BOOTHROYD. 2001b. Success and virulence in toxoplasma as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Sci.* 294: 161 – 165.
- GUO, Z.G. and A.M. JOHNSON. 1996. DNA polymorphisms associated with murine virulence of *Toxoplasma gondii* identified by RAPD-PCR. *In: Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 17 – 26
- HAKANSSON, S., A.J. CHARRON and L.D. SIBLEY. 2001. *Toxoplasma* vacuoles: A two step process of secretion and fusion forms the parasitophorous vacuole. *J. EMBO.* 20: 3132 – 3144.
- HALONEN, S.K., F.C. CHIU and L.M. WEISS. 1998. Effect of cytokines on growth of *Toxoplasma gondii* in murine astrocytes. *Infect. Immun.* 66: 4989 – 4993.
- HAZIROGLU, R., K. ALTINTAS, A. ATASEVER, M.Y. GULBAHAR and O.K.R. TUNCA. 2003. Pathological and immunohistochemical studies in rabbits experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 27: 285 – 293.
- HOWE, D.K. and L.D. SIBLEY. 1995. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: Correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 172: 1561 – 1566.
- HOWE, D.K., S. HONORE, F. DEROUIN and L.D. SIBLEY. 1997. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with Toxoplasmosis. *J. Clin. Microbiol.* 35: 1411 – 1414.
- HU, K., D.S. ROOS, S.O. ANGEL and J.M. MURRAY. 2004. Variability and heritability of cell division pathways in *Toxoplasma gondii*. *J. Cell. Sci.* 117: 5697 – 5705.
- HUYNH, M., K.E. RABENAU, J.M. HARPER, W.L. BEATTY, L.D. SIBLEY and V.B. CARRUTHERS. 2003. Rapid invasion of host cells by toxoplasma requires secretion of the MIC2-M2AP adhesive protein complex. *J. EMBO.* 22: 2082 – 2090.
- JEROME, M.E., J.R. RADKE, W. BOHNE, D.S. ROOS and M.W. WHITE. 1998. *Toxoplasma gondii* bradyzoites form spontaneously during sporozoite initiated development. *Infect. Immun.* 66: 4838 – 4844.
- JEWETT, T.J. and L.D. SIBLEY. 2004. The toxoplasma proteins MIC2 and M2AP form a hexameric complex necessary for intracellular survival. *J. Biol. Chem.* 279: 9362 – 9369.
- KASPER, L.H. and D. BUZONI-GATEL. 2001. Ups and down of mucosal cellular immunity against protozoan parasites. *Infect. Immun.* 69: 1 – 8.
- KHAN, I.A. and L. CASCIOTTI. 1999. IL-15 prolongs the duration of CD8+ T cell-mediated immunity to mice infected with a vaccine strain of *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 163: 4503 – 4509.
- KILLIAN, M. and M.W. RUSSEL. 1994. Function of mucosal immunoglobulins. *In: Handbook of Mucosal Immunology*. OGRA, P.L., M.E. LAMM, J.R. MCGHEE, J. MESTECKY, W. STROBER and J. BIENENSTOCK (Eds). Academic Press, San Diego. pp. 127 – 140.
- LECORDIER, L., C. MERCIER, L.D. SIBLEY and M.F. CESBRON-DELAUW. 1999. Transmembrane insertion of the *Toxoplasma gondii* GRA5 protein occurs after soluble secretion into the host cell. *Mol. Biol. Cell.* 10: 1277 – 1287.
- LEKUTIS, C., D.J.P. FERGUSON, M.E. GRIGG, M. CAMPS and J.C. BOOTHROYD. 2001. Surface antigens of *Toxoplasma gondii*: Variation on a theme. *Int. J. Parasitol.* 31: 1285 – 1292.
- LEVINE, N.D. 1985. *Protozoologi Veteriner*. UGM Press. Jogjakarta.
- LIESENFELD, O., H. KANG, D. PARK, T.A. NGUYEN, C.V. PARKHE, H. WATANABE, T. ABO, A. SHER, J.S. REMINGTON and Y. SUZUKI. 1999. TNF- α , Nitric Oxide and IFN- γ are all critical for development of necrosis in the small intestine and early mortality in genetically susceptible mice infected perorally with *Toxoplasma gondii*. *Parasite Immunol.* 21: 365 – 376.
- LIU, C., C.M. WALSH and J.D. E-YOUNG. 1995. Perforin: Structure and function. *Immunol. Today.* 16: 194 – 201.
- LOURENCO, E.V., S.R. PEREIRA, V.M. FACA, A.A.M. COELHO-CASTELO, J.R. MINEO, M-C. ROQUE-BARREIRA, L.J. GREENE and A. PANUNTO-CASTELO. 2001. *Toxoplasma gondii* micronemal protein MIC1 is a lactose-binding lectin. *Glycobiol.* 11: 541 – 547.
- LOVETT, J.L. and L.D. SIBLEY. 2003. Intracellular calcium stores in *Toxoplasma gondii* govern invasion of host cells. *J. Cell. Sci.* 116: 3009 – 3016.

- MCLEOD, R., D. MACK and C. BROWN. 1991. *Toxoplasma gondii* – new advances in cellular and molecular biology. *Exp. Parasitol.* 72: 109 – 121.
- MEISSNER, M., M. REISS, N. VIEBIG, V.B. CARRUTHERS, C. TOURSEL, S. TOMAVO, J.W. AJIOKA and D. SOLDATI. 2001. A Family of transmembrane microneme proteins of *Toxoplasma gondii* contain EGF-like domains and function as escorts. *J. Cell. Sci.* 115: 563 – 574.
- MESTECKY, J., M.W. RUSSEL and C.O. ELSON. 1999. Intestinal Ig A: Novel views on its function in the defence of the largest mucosal surfaces. *Gut.* 44: 2 – 5.
- MEYER, D.J., J.E. ALLAN and M.H. BEAMAN. 2000. Distribution of parasite stages in tissues of *Toxoplasma gondii* infected SCID mice and human peripheral blood lymphocyte-transplanted SCID mice. *Parasite Immunol.* 22: 567 – 579.
- MONTOYA, J.G., K.E. LOWE, C. CLAYBERGER, D. MOODY, D. DO., J.S. REMINGTON, S. TALIB and C.S. SUBAUSTE. 1996. Human CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes are both cytotoxic to *Toxoplasma gondii*-infected cells. *Infect. Immun.* 64: 176 – 181.
- MORDUE, D.G., F. MONROY, M.L. REGINA, C.A. DINARELLO and L.D. SIBLEY. 2001. Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of Th₁ cytokines. *J. Immunol.* 167: 4574 – 4584.
- MORRISSETTE, N.S. and L.D. SIBLEY. 2002. Cytoskeleton of apicomplexan parasites. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66: 21 – 38.
- NAKANO, Y., H. HISAEDA, T. SAKAI, M. ZHANG, Y. MAEKAWA, T. ZHANG, M. NISHITANI, H. ISHIKAWA and K. HIMENO. 2001. Granule-dependent killing of *Toxoplasma gondii* by CD8⁺ T cells. *Immunol.* 104: 289 – 298.
- NASH, P.B., M.B. PURNER, R.P. LEON, P. CLARKE, R.C. DUKE and T.J. CURIEL. 1998. *Toxoplasma gondii*-infected cells are resistant to multiple inducers of apoptosis. *J. Immunol.* 160: 1824 – 1830.
- NAUDECK, A., S. STACHELHAUS, N. NISCHICK, B. STRIEPEN, G. REICHMANN and H.G. FISCHER. 2002. Expression variance, biochemical and immunological properties of *Toxoplasma gondii* dense granule protein GRA-7. *Microbiol. Infect.* 4: 581 – 590.
- NEYER, L.E., G. GRUNIG, M. FORT, J.S. REMINGTON, D. RENNICK and C.A. HUNTER. 1997. Role of interleukin – 10 in regulation of T-cell-dependent and T-cell-independent mechanisms of resistance to *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.* 65: 1675 – 1682.
- NGUYEN, T.D., G. BIGAIGNON, D. MARKINE-GORIAYNOFF, H. HEREMANS, T.N. NGUYEN, G. WARNIER, M. DELMEE, M. WARNY, S.F. WOLF, C. UYTENHOVE, J.V. SNICK and J.P. COUTELIER. 2003. Virulent *Toxoplasma gondii* strain RH promotes proinflammatory cytokines IL 12 and γ -interferon. *J. Med. Microbiol.* 52: 869 – 876.
- NGUYEN, T.D., G. BIGAIGNON, J. VAN BROECK, M. VERCAMMEN, T.N. NGUYEN, M. DELMEE, M. TURNER, S.F. WOLF and J.P. COUTELIER. 1998. Acute and chronic phases of *Toxoplasma gondii* infection in mice modulate the host immune responses. *Infect. Immun.* 66: 2991 – 2995.
- OPITZ, C. and D. SOLDATI. 2002. The Glideosome: A dynamic complex powering gliding motion and host cell invasion by *Toxoplasma gondii*. *Mol. Microbiol.* 45: 597 – 604.
- PFUFF, A.W., S. GEORGES, A. ABOU-BACAR, V. LETSCHER-BRU, J-P. KLEIN, M. MOUSLI and E. CANDOLFI. 2005. *Toxoplasma gondii* regulates ICAM-1 mediated monocyte adhesion to trophoblasts. *Immunol. Cell. Biol. (In Press)*
- PRIGIONE, I., P. FACCHETTI, L. LECORDIER, D. DESLEE, S. CHIESA, M. CESBRON – DELAUW and V. PISTOIA. 2000. T cell clones raised from chronically infected healthy humans by stimulation with *Toxoplasma gondii* excretory – secretory antigens cross – react with live tachyzoites: Characterization of the fine antigenic specificity of the clones and implications for vaccine development. *J. Immunol.* 164: 3741 – 3748.
- REICHMANN, G., H. DLUGONSKA and H.G. FISCHER. 2002. Characterization of TgROP9 (p36), a novel rhoptry protein of *Toxoplasma gondii* tachyzoites identified by T cell clone. *Mol. Biochem. Parasitol.* 119: 43 – 54.
- RESENDES, A.R., S. ALMERIA, J.P. DUBEY, E. OBON, C. JUAN-SALLES, E. DEGOLLADA, F. ALEGRE, O. CABEZON, S. PONT and M. DOMINGO. 2002. Disseminated toxoplasmosis in a mediterranean pregnant risso's dolphin (*Grampus griseus*) with tranplacental fetal infection. *J. Parasitol.* 88: 1029 – 1032.
- REYNOLDS, M.G., O.H. JUNG and D. ROOS. 2001. *In vitro* generation of novel pyrimethamine resistance mutation in the *Toxoplasma gondii* dihydrofolate reductase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1271 – 1277.
- ROBBEN, P.M., D.G. MORDUE, S.M. TRUSCOTT, K. TAKEDA, S. AKIRA and L.D. SIBLEY. 2004. Production of IL-12 by macrophages infected with *Toxoplasma gondii* depends on the parasite genotype. *J. Immunol.* 172: 3686 – 3694.
- ROBERT, L.S. and J. JANOVY. 2000. *Foundations of Parasitology*. McGraw Hill, Boston. pp. 127 – 132.
- SAYLES, P.C., G.W. GIBSON and L.L. JOHNSON. 2000. B cells are essential for vaccination – induced resistance to virulent *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.* 68: 1026 – 1033.
- SCHARTON-KERSTEN, T., P. CASPAR, A. SHER and E.Y. DENKERS. 1996. *Toxoplasma gondii*: Evidence for interleukin-12-dependent and-independent pathways of interferon γ -production induced by an attenuated parasite strain. *Exp. Parasitol.* 84: 102 – 114.

- SIBLEY, L.D. 2003. *Toxoplasma gondii*: Perfecting an intracellular life style. *Traffic*. 4: 581 – 586.
- SIBLEY, L.D. and D.K. HOWE. 1996. Genetic basis of pathogenicity in Toxoplasmosis. In: *Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 3 – 15.
- SIBLEY, L.D., D.G. MORDUE, C. SU, P.M. ROBBEN and D.K. HOWE. 2002. Genetic approaches to studying virulence and pathogenesis in *Toxoplasma gondii*. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 357: 81 – 88.
- SMYTH, M.J. and J.A. TRAPANI. 1995. Granzymes: Exogenous proteinases that induce target cell apoptosis. *Immunol. Today*. 16: 202 – 206.
- SNAPPER, C.M. and F.D. FINKELMAN. 1998. Immunoglobulin class switching. In: *Fundamental Immunology*. PAUL, W.E. (Ed.) J.W. Lippincot Williams and Wilkin Co. USA.
- SU, C., D.K. HOWE, J.P. DUBEY, J.W. AJIOKA and L.D. SIBLEY. 2002. Identification of quantitative trait loci controlling acute virulence in *Toxoplasma gondii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 99: 10753 – 10758.
- SUBEKTI, D.T. dan N.K. ARRASYID. 2002. Respon Imun Humoral Sistemik dan Mukosal pada Permukaan Saluran Usus Halus Mencit Setelah Vaksinasi Intranasal Menggunakan Protein Solubel *Toxoplasma gondii* dengan Ajuvan Toksin Kolera dan Enterotoksin Tidak Tahan Panas Tipe I. Laporan Internal Tahap I Akhir Proyek, Pusat Ilmu Kedokteran Tropis, Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- SUBEKTI, D.T., E.S.P. SARI, T. ISKANDAR, R.L DIAN, R. HAERLANI, E.F. DIANI dan D.R. WIDYASTUTI. 2005a. Leukositopenia pada mencit setelah diinfeksi *Toxoplasma gondii* dengan dosis tinggi dan dosis rendah. *J. Biol. Indon*. 3(10): 421 – 432.
- SUBEKTI, D.T., E.S.P. SARI, T. ISKANDAR, R.L DIAN, D.R. WIDYASTUTI, R. HAERLANI dan E.F. DIANI. 2005c. Efek pemberian ekstrak etanol buah mengkudu pada mencit setelah diinfeksi *Toxoplasma gondii* galur RH. *JITV* 10(4): 305 – 314.
- SUBEKTI, D.T., N.K. ARRASYID, W.T. ARTAMA dan M.H.N.E. SOESATYO. 2005b. Perbandingan profil IgA secara proporsional pada cairan mukosa usus dan serum mencit setelah vaksinasi intranasal menggunakan protein solubel *Toxoplasma gondii*. Pros. Seminar Nasional Revitalisasi Bidang Kesehatan Hewan dan Manajemen Peternakan Menuju Ekonomi Global. Surabaya, 15 – 16 April 2005. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya. hlm. 105 – 112.
- SUBEKTI, D.T., N.K. ARRASYID, W.T. ARTAMA dan H.N.E.S. MARSETYAWAN. 2006. Efek ajuvan toksin kolera dan enterotoksin tipe I terhadap profil IgG_{2a} dan IgG_{2b} pada mencit yang diimunisasi intranasal dengan protein solubel *Toxoplasma gondii*. *Med. Ked. Hewan* 22(1): 10 – 16.
- SUSANTO, L., S. GANDAHUSADA dan R. MULJONO. 1999. Invasi *Toxoplasma gondii* ke dalam sel hospes serta diferensiasinya dari takizoit ke bradizoit. *Maj. Ked. Ind.* 49: 208 – 211.
- SUZUKI, Y., J. CLAFLIN, X. WANG, A. LENGI and T. KIKUCHI. 2005. Microglia and macrophages as innate producers of interferon-gamma in the brain following infection with *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.* 35: 83 – 90.
- TIZZARD, I.R. 2000. *Veterinary Immunology*. 6th edition. W.B. Saunders Co. Pennsylvania.
- TOMAVO, S. 1996. The major surface proteins of *Toxoplasma gondii*: Structures and functions. In: *Toxoplasma gondii*. GROSS, U. (Ed.) Springer – Verlag, Berlin. pp. 45 – 54.
- UNDERDOWN, B.J. and J. MESTECKY. 1994. Mucosal immunoglobulins. In: *Handbook of Mucosal Immunology*. OGRA, P.L., M.E. LAMM, J.R. MCGHEE, J. MESTECKY, W. STROBER and J. BIENENSTOCK (Eds.). Academic Press, San Diego. pp. 79 – 98.
- VERCAMMEN, M., T. SCORZA, K. HUYGEN, J. DE BRAEKELEER, R. DIET, D. JACOBS, E. SAMAN and H. VERSCHUEREN. 2000. DNA vaccination with genes encoding *Toxoplasma gondii* antigens GRA1, GRA7, and ROP2 induces partially protective immunity against lethal challenge in mice. *Infect. Immun.* 68: 38 – 45.
- WEI, S., F. MARCHES, J. BORVAK, W. ZOU, J. CHANNON, M. WHITE, J. RADKE, M-F. CESBRON-DELAUW and T.J. CURIEL. 2002. *Toxoplasma gondii*-infected human myeloid dendritic cells induce T lymphocyte dysfunction and contact-dependent apoptosis. *Infect. Immun.* 70: 1750 – 1760.
- WILLE, U., E.N. VILLEGAS, L. CRAIG, R. PEACH and C.A. HUNTER. 2002. Contribution of interleukin-12 (IL-12) and the CD28/B7 and CD40/CD40 ligand pathways to the development of a pathological T-cell response in IL-10-deficient mice. *Infect. Immun.* 70: 6940 – 6947.
- YUN, C.H., H.S. LILLEHOJ and E.P. LILLEHOJ. 2000. Intestinal immune responses to coccidiosis. *Develop. Comp. Immunol.* 24: 303 – 324.
- ZHANG, Y. and E.Y. DENKERS. 1999. Protective role for interleukin-5 during chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Infect. Immun.* 67: 4383 – 4392.