

# KADAR INTERFERON GAMMA (IFN $\gamma$ ) PADA PASIEN TOKSOPLASMOSIS YANG ASIMPTOMATIK

Armaidi Darmawan, Maria Estela Karolina, Hanina

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Email: armaididarmawan@yahoo.co.id

## ABSTRACT

**Background:** *Toxoplasma gondii* is a species that is able to modulate its host immune system. *T.gondii* infection causes an increased Th1 response to produce IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  and IL-12 secreted by T. IFN $\gamma$  lymphocytes which are activated and cause increased production of Nitric Oxide (NO) which can cause cell apoptosis and IFN $\gamma$  can destroy *T.gondii* with several mechanisms. The aim of this study was to determine IFN levels in patients with positive IgG and asymptomatic IgG toxoplasmosis.

**Methods:** Case control research with experimental laboratories that use human blood as the object of research. The subjects were initially checked for blood with IgG Rapid Test to determine the positive or negative Toxoplasma infection. IFN $\gamma$  levels are checked by the ELISA method. To analyze the average comparison of IFN $\gamma$  levels using computer software. Test the data normality with Saphiro-wilk and comparison of IFN $\gamma$  levels with Wilcoxon test.

**Results:** IFN $\gamma$  levels in the negative IgG group (4.69) were slightly lower on average compared to the positive IgG group (4.79). Wilcoxon test results of  $p > 0.05$  (0.399) means that the hypothesis is rejected.

**Conclusion:** There was no difference between IFN $\gamma$  levels in the positive IgG group and the negative IgG group.

**Keywords:** Toxoplasmosis, IFN $\gamma$  level, IgG toxoplasmosis.

## ABSTRAK

**Latar belakang:** *Toksoplasma gondii* merupakan spesies yang mampu memodulasi sistem imun inangnya. Infeksi *T.gondii* menyebabkan respon Th1 meningkat untuk memproduksi IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  dan IL-12 yang disekresi oleh sel limfosit T. IFN $\gamma$  diaaktifkan dan menyebabkan meningkatnya produksi Nitric Oxide (NO) yang bisa menyebabkan apoptosis sel dan IFN $\gamma$  bisa memusnahkan *T.gondii* dengan beberapa mekanisme. Tujuan penelitian ini untuk menentukan kadar IFN $\gamma$  pada pasien IgG positif dan IgG Toksoplasmosis yang asimtomatik.

**Metode:** Penelitian case control dengan eksperimental laboratorik yang menggunakan darah manusia sebagai objek penelitian. Subjek awalnya di cek darahnya dengan Rapid Test IgG untuk menentukan positif atau negatif infeksi toksoplasma. Kadar IFN $\gamma$  dicek dengan metode ELISA. Untuk menganalisa perbandingan rerata kadar IFN $\gamma$  menggunakan perangkat lunak komputer. Uji normalitas data dengan *Saphiro-wilk* dan perbandingan kadar IFN $\gamma$  dengan uji *Wilcoxon*.

**Hasil:** Kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG negatif (4,69) rata-rata lebih rendah sedikit dibandingkan dengan kelompok IgG positif (4,79). Uji *Wilcoxon* hasil  $p > 0,05$  (0,399) artinya hipotesis ditolak.

**Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan antara kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif dengan kelompok IgG negatif.

**Kata Kunci :** Toksoplasmosis, Kadar IFN $\gamma$ , IgG Toksoplasmosis.

---

## PENDAHULUAN

Toksoplasmosis adalah adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh protozoa bersel tunggal yang disebut *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*) yang biasanya terdapat pada bulu kucing dan hewan peliharaan lainnya. Distribusi penyakit ini tersebar seluruh dunia. Pada penelitian antibodi toksoplasma di Tahiti dan Guatemala, didapatkan infeksi hampir 100%, sedangkan di India hanya 2%. Di Perancis didapatkan kejadian 10 infeksi akut tiap 1000 kehamilan (0,01%), sedangkan di Amerika hanya 1,1 tiap 1000 kehamilan. Berdasarkan data dari SDKI (Survei Demografi Kesehatan Indonesia) yang dilakukan pada tahun 2007, tercatat 35% ibu hamil mengalami toksoplasma dan pada tahun 2008 kejadian toksoplasma pada ibu hamil meningkat menjadi 47%. Prevalensi toksoplasmosis di Indonesia diduga terus meningkat seiring dengan perubahan pola hidup yang ada pada masyarakat.<sup>1,2,3</sup>

*Toxoplasma gondii* merupakan spesies yang mampu memodulasi sistem imun inangnya, pada satu sisi sekelompok *T.gondii* dapat direspon dan dikendalikan oleh sistem imunnya dengan baik dan di satu sisi yang lain tidak dapat dikendalikan oleh sistem imunnya. Infeksi *T.gondii* menyebabkan respon Th1 meningkat untuk memproduksi IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  dan IL-12 yang disekresi oleh sel limfosit T. Penelitian eksperimental secara in vivo menunjukkan bahwa sitokin yang paling banyak

disekresikan saat infeksi *T.gondii* adalah IFN $\gamma$ . IFN $\gamma$  dan TNF $\alpha$  menginduksi Reactive Nitrogen Intermediates (RNI) aktivitas microbisidal pada murin makrofaq pada stadium takizoit, RNI mampu menghambat proliferasi limfosit selama fase akut infeksi *Tgondii*.<sup>1,2</sup>

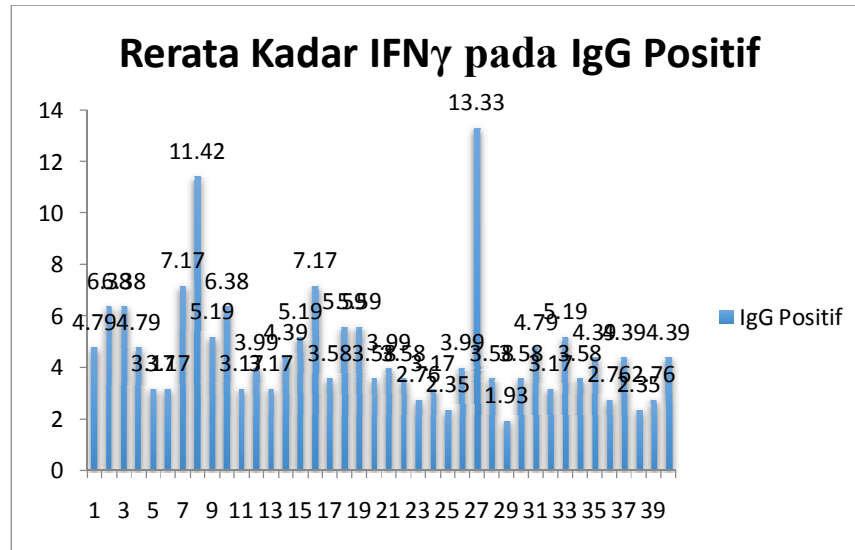
Pada host yang terinfeksi *Toxoplasma* memproduksi darah yang tinggi kadar IFN $\gamma$ , hal tersebut terjadi karena parasit pada jaringan tisu yang tipis memproduksi Excretory/Secretory Antigens (ESAs) yang dikeluarkan ke dalam sel tubuh host yang terinfeksi *T.gondii*. IFN $\gamma$  diaktifkan dan menyebabkan meningkatnya produksi Nitric Oxide (NO) yang bisa menyebabkan Apoptosis sel.<sup>2,3,4</sup>

## METODE

Populasi penelitian Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kota Jambi Dari bulan Mei sampai Oktober 2018, dengan sampel 40 kelompok IgG positif Toksoplasmosis dan 40 sampel kelompok IgG negatif toksoplasmosis.

Penelitian ini adalah penelitian Case Control dengan eksperimental laboratorik yang menggunakan darah manusia sebagai objek penelitian. Subjek awalnya di cek darahnya dengan Rapid Test IgG untuk menentukan positif atau negatif infeksi toksoplasma. Kelompok dibagi menjadi dua, yaitu kelompok yang IgG positif dan IgG negatif. Kadar IFN $\gamma$  dicek dengan metode ELISA.

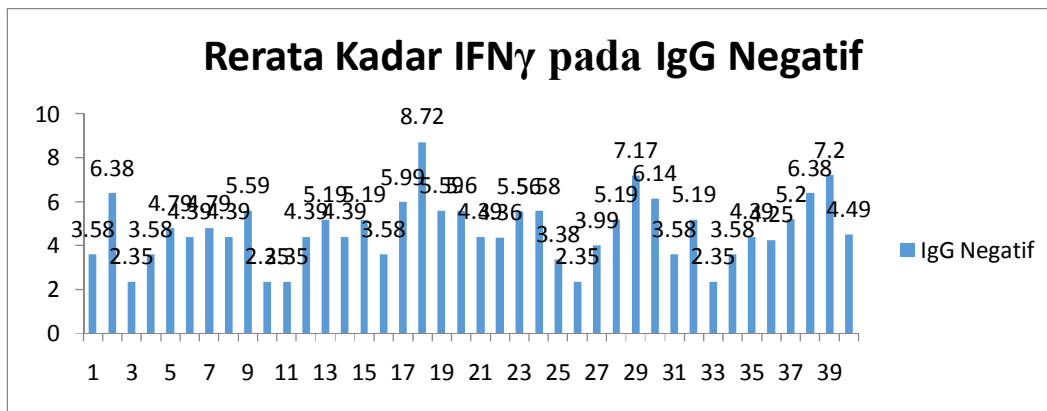
**HASIL**



Gambar 1. Rerata Kadar IFN $\gamma$  pada pasien yang IgG positif

Gambar 1 menunjukkan kadar IFN $\gamma$  pada pasien dengan IgG positif didapatkan kadar IFN $\gamma$  paling tinggi yaitu 13,33 dan

diikuti dengan 11,42 dan 7,17 dengan kadar terendah 0,63. Rerata kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif 4,79.



Gambar 2. Rerata Kadar IFN $\gamma$  pada Pasien IgG nya negatif

Gambar 2 menjelaskan bahwa kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG negatif didapatkan paling tinggi kadar IFN $\gamma$  yaitu 8,72 dan diikuti dengan 7,2, dengan rerata kadar IFN $\gamma$  pada kelompok negatif adalah

4,69. Pada gambar 1 dan gambar 2 terlihat bahwa kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG negatif (4,69) rata-rata lebih rendah dibandingkan dengan kelompok IgG positif (4,79).

Tabel 1. Perbandingan kadar IFN $\gamma$  pada Kelompok yang IgG nya positif dengan IgG negatif.

<i>Saphiro-wilk</i>		<i>Wilcoxon</i>
Kadar IFN $\gamma$ pada IgG Positif	Kadar IFN $\gamma$ pada IgG Negatif	
p= 0,26	p= 0,09	p= 0,399

Hasil data pemeriksaan perbandingan anatar kadar IFN $\gamma$  pada Kelompok yang IgG nya positif dengan IgG negatif dianalisa dengan menggunakan uji normalitas data. Pada uji normalitas data menggunakan *Saphiro-wilk* didapatkan hasil kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif dengan IgG negatif tidak berdistribusi normal. Dilakukan uji transformasi dan dari hasil transformasi dilakukan uji *Saphiro-wilk* didapatkan bahwa kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif dengan IgG negatif juga tidak berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan analisa dengan uji *wilcoxon* untuk mengetahui tingkat signifikan pada hasil penelitian, diperoleh hasil  $p > 0,05$  (0,399) artinya hipotesis ditolak, dimana tidak ada perbedaan antara kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif dengan kelompok IgG negatif.

## PEMBAHASAN

Pada awal infeksi, IFN- $\gamma$  diproduksi oleh sel NK. Pada tahap awal infeksi, imunitas terhadap *T. gondii* tergantung pada makrofag dan sel NK. Pada tahap selanjutnya IFN- $\gamma$  diproduksi oleh sel Th (sel T CD4+) dan CTL (CD8+). Terdapat tiga jalur alternatif sintesis IFN- $\gamma$  sebagai respons induk semang terhadap infeksi *T. gondii*. Pertama, infeksi *T. gondii* pada makrofag merangsang makrofag

memproduksi IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-15. Sitokin IL-12, bersama-sama dengan IL-1 $\beta$ , IL-15 dan TNF- $\alpha$ , merangsang sel NK memproduksi IFN- $\gamma$ . Sitokin IFN- $\gamma$  yang dihasilkan sel NK mengaktifkan makrofag TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  bekerja secara sinergis dengan TNF- $\alpha$  menginduksi ekspresi intracellularnitric oxide synthase (iNOS), yang menghasilkan *nitric oxide*(NO) untuk membunuh *T.gondii* intraseluler. Jalur kedua, infeksi *T. gondii* pada makrofag atau APC mendorong sel tersebut memproduksi IL-12. APC mempresentasi peptida parasit melalui MHC II sehingga dikenali oleh sel Th (sel T CD4+). Sel Th yang berikatan dengan MHC II memproduksi IL-2. Sitokin IL-2 dari sel Th dan IL-12 dari APC mendorong diferensiasi dari Th menjadi Th1. Sel Th1 menghasilkan IFN- $\gamma$ . Jalur ketiga, makrofag atau APC yang terinfeksi mengekspresikan MHC I yang dikenali oleh sel T CTL (sel T sitotoksik atau sel T CD8+). Ikatan sel T CTL dengan APC melalui MHC I dan keberadaan IL-2 yang dihasilkan sel Th memicu sel T CTL menghasilkan IFN- $\gamma$ .<sup>10,11</sup>

Pada penelitian ini pada kelompok IgG positif toksoplasma sedikit meningkat dibandingkan dengan kelompok IgG negatif toksoplasma, dan dari analisis data *wilcoxon* menunjukkan tidak ada perbandingan anatar kelompok IgG positif

toksoplasma dengan IgG negatif toksoplasma ( $p=0,399$ ). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar IFN $\gamma$  sedikit meningkat pada kelompok IgG positif toksoplasma, hal tersebut sejalan dengan penelitian Sardjono, dimana kadar IFN $\gamma$  meningkat pada awal infeksi, dan kadar IFN $\gamma$  juga berpengaruh terhadap lamanya infeksi. Kadar IFN $\gamma$  sangat penting dalam pencegahan terjadinya *Toxoplasmic Encephalitis* selama infeksi pada infeksi yang cukup lama melalui penghambatan proliferasi takizoit. Penghambatan proliferasi takizoit dengan cara aktivasi makrofag sehingga sel T memproduksi sel proinflamasi seperti TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , untuk menghasilkan NO yang akan memapoptosis sel yang terinfeksi. IFN $\gamma$  dapat menginduksi indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) sehingga menyebabkan peningkatan katabolisme enzim tryptophan dan degradasi tryptophan

seluler, menginduksi IDO-1 yang dapat menghambat pertumbuhan parasit pada manusia.<sup>5,6,7,8</sup>

IFN $\gamma$  yang diproduksi dari NK sel dimana meningkat saat terjadinya infeksi, namun pada penelitian ini kadar IFN $\gamma$  pada kelompok IgG positif toksoplasma dengan kelompok IgG negatif toksoplasma yang meningkat tidak signifikan. Faktor yang menyebabkan terjadi hilangnya kemampuan IFN $\gamma$  dalam membunuh parasit dikarenakan hilangnya monosit inflamasi (defisiensi MCP-1, CCR2) yang menghasilkan IFN yang cukup tetapi tidak disertai dengan kemampuan untuk membunuh parasit secara efektif. Penelitian pada mencit juga menunjukkan, hilangnya IFN-neutrofil karena defisiensi CXCR2, sehingga dominan TLR11/ TLR12 yang akan menyebabkan kemampuan IFN $\gamma$  dalam membunuh parasit menurun pada stadium infeksi akut.<sup>7,8</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Soedarto. Toksoplasmosis, mencegah dan mengatasi penyakit melindungi ibu dan anak. Jakarta: Sagung Seto; 2012.
2. Subekti DT, Arrasyid NK. Immunopatogenesis *Toxoplasma gondii* Berdasarkan Perbedaan Galur. *Jurnal Veteriner*. 2006. 6 (3):128-145.
3. Siregar, Yuniar R. Gambaran Kejadian Toksoplasmosis di Jogyakarta. Buletin Laboratorium Veteriner Balai Besar Veteriner Wates Jogjakarta. 2012. 12 (2).
4. Didik T, Subekti, Arrasyid. Immunopatogenesis *Toxoplasma Gondii* Berdasarkan Perbedaan Galur. *Wartazoa*. 2006. 16(3). 128 – 145
5. Yin Q, El Ashram S, Liu H, Sun X, Zhao X, Liu X, et al. Interferon Gamma Release Assay : An Effective Tool to Detect Early *Toxoplasma gondii* Infection in Mice. *Plos One*. 2015. 17. 1-9.
6. Yuliawati I, Nasronudin. Pathogenesis, Diagnostic and Management of Toksoplasmosis. *Indonesian Journal of Tropical and Infection Diseases*. 2015. 5(4) : 100-106.
7. Sardjono TW. Kegagalan Kehamilan Akibat Infeksi *Toxoplasma gondii* Galur RH Dipicu Oleh Overproduksi Interferon Gamma (IFN $\gamma$ ). *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2005; 21 (3); 133 – 138.
8. Sturge CR, Yarovinsky F. Complex Immune Cell Interplay in the Gamma Interferon Response during *Toxoplasma gondii* Infection. *Journal ASM*. 2018; 82 (8); 3090 – 3097.