

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

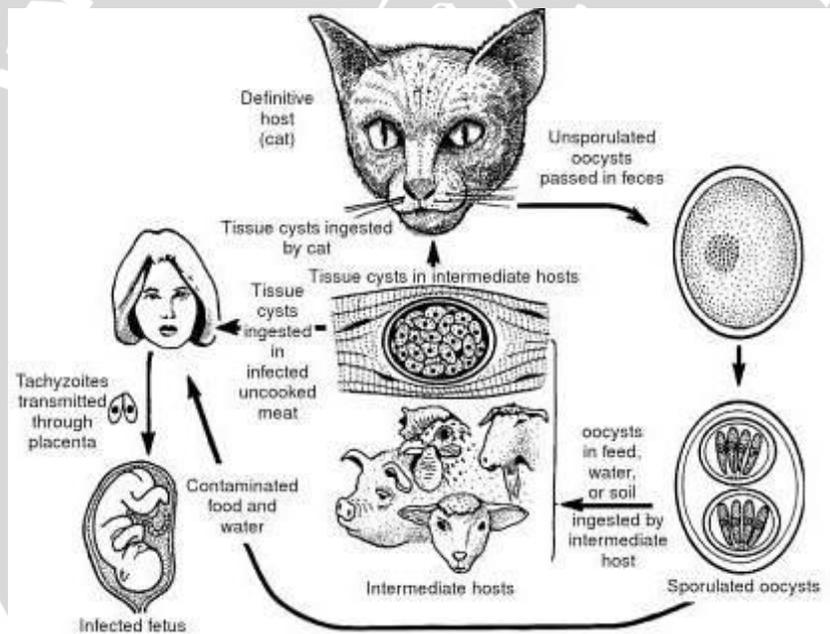
#### 2.1 *Toxoplasma gondii*

##### 2.1.1 Definisi

*Toxoplasma gondii* adalah protozoa *apicomplexan* yang dapat menginfeksi segala jenis hewan berdarah panas di seluruh dunia. Famili kucing (*Felidae*) adalah satu-satunya *definitive inang*, dimana parasit mengalami siklus gametogenesis dan reproduksi secara sempurna, menghasilkan stadium ookista yang berisi sporozoit pada feses kucing (Robert-Gangneux dan Dardé, 2012). Infeksi pada *intermediate inang* (tikus, burung, hewan domestik, atau manusia) dapat terjadi jika tidak sengaja menelan ookista (melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi) atau kista pada jaringan (melalui daging terinfeksi yang mentah atau kurang matang). Transmisi kongenital juga memiliki potensi penularan. Dalam beberapa kondisi tertentu, *Toxoplasma gondii* dapat berpindah melalui kontak seksual (Vyas, 2013).

*Toxoplasma gondii* merupakan protozoa obligat intraseluler, yang terdapat dalam tiga bentuk yaitu takizoit (bentuk proliferaatif), kista (berisi bradizoit) dan ookista (berisi sporozoit). Daur hidup *Toxoplasma gondii* melalui dua siklus yaitu siklus enteroepitel dan siklus ekstraintestinal. Siklus enteroepitelial terjadi di dalam tubuh *definitive inang* seperti kucing. Siklus ekstraintestinal terjadi di dalam tubuh *intermediate inang* seperti manusia, kambing dan domba. Pada siklus ekstraintestinal, ookista keluar bersama tinja kucing dan belum bersifat infeksi. Manusia dan *intermediate inang* lainnya dapat terinfeksi jika tertelan bentuk ookista

tersebut. Di dalam ileum, dinding ookista akan hancur sehingga sporozoit bebas. Sporozoit kemudian menembus mukosa ileum dan mengikuti aliran darah dan limfa menuju berbagai organ tubuh seperti otak, mata, hati dan jantung. Sporozoit akan membentuk pseudokista setelah berada dalam sel organ-organ tersebut. Pseudokista tersebut berisi endozoit atau yang lebih dikenal sebagai takizoit. Takizoit akan membelah, kecepatan membelah takizoit ini berkurang secara berangsur kemudian terbentuk kista yang mengandung bradizoit. Bradizoit dalam kista biasanya ditemukan pada infeksi menahun (Weiss dan Kim, 2007).



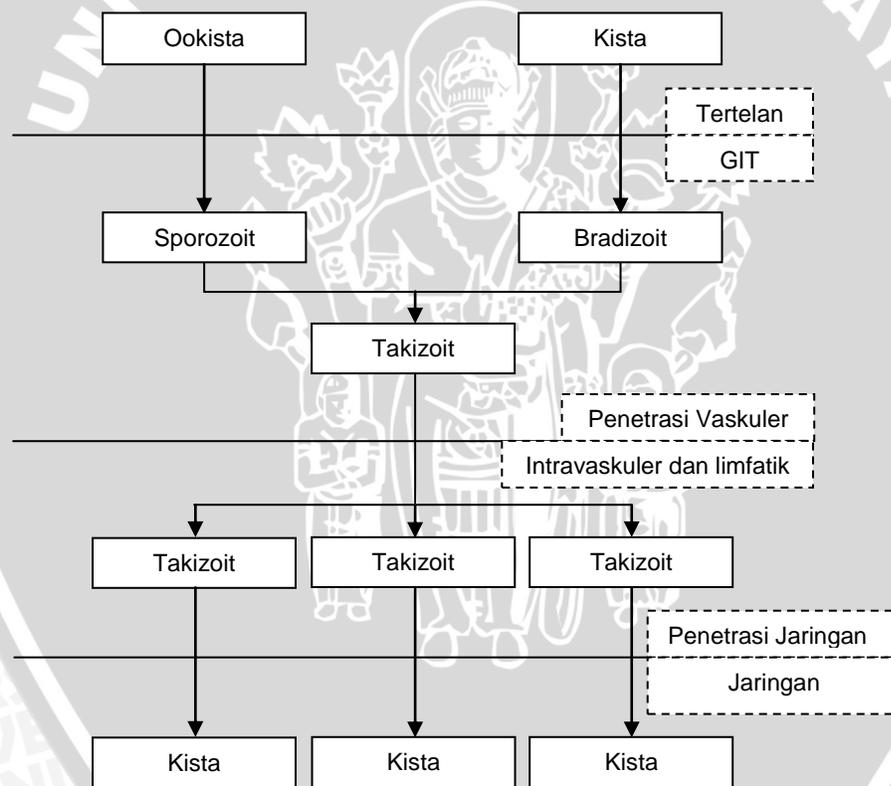
**Gambar 2.1** Siklus Hidup *Toxoplasma gondii* (Weiss dan Kim, 2007). Ookista dari feces kucing tertelan oleh *intermediate inang* dari air dan makanan yang terkontaminasi. Ookista berkembang menjadi takizoit dan kemudian masuk ke jaringan menjadi kista. Kista jaringan pada hewan ternak akan menginfeksi manusia bila tidak dimasak hingga matang. Takizoit dalam manusia dapat diturunkan pada bayi melalui plasenta.

### 2.1.2 Epidemiologi

*Toxoplasma gondii* adalah protozoa mikroskopis yang menyebabkan penyakit Toxoplasmosis. Secara umum, sekitar 25-30% dari populasi manusia di

dunia terinfeksi *Toxoplasma gondii*. Namun, sebenarnya prevalensi infeksi sangat bervariasi antarnegara (10-80%) dan kadang di dalam suatu negara pun prevalensi infeksi dapat berbeda antarregio (Robert-Gangneux dan Dardé, 2012). Penyebaran *Toxoplasma gondii* sangat luas, terjadi hampir di seluruh dunia, termasuk Indonesia baik pada manusia maupun pada hewan. Prevalensi toxoplasmosis di beberapa daerah di Indonesia bervariasi antara 2-51 % (Dharmana, 2007).

### 2.1.3 Patogenesis



**Gambar 2.2** Patogenesis *Toxoplasma gondii*. *Toxoplasma gondii* tertelan karena material terkontaminasi feces dari kucing yang terinfeksi (dalam bentuk ookista) atau konsumsi daging mentah/kurang matang (dalam bentuk kista). Ketika *Toxoplasma gondii* tercerna, bradizoit keluar dari kista atau sporozoit keluar dari ookista dan parasit masuk ke sel gastrointestinal. Takizoit kemudian memperbanyak diri, menghancurkan sel dan menginfeksi sel secara berkelanjutan. Takizoit menyebar melalui pembuluh limfatik dan kemudian secara hematogenus menyebar ke jaringan. Di dalam jaringan, takizoit akan berkembang menjadi kista jaringan. (Martin, et al., 2007).

Pada respon imun normal, takizoit akan dihilangkan dari jaringan. Pada individu dengan imunodefisiensi dan pada beberapa pasien dengan imun yang sehat, infeksi akut berkembang, menghasilkan konsekuensi yang berpotensi letal seperti pneumonitis, miokarditis, dan ensefalitis necrosis. Kista jaringan muncul 7 hari setelah infeksi akut dan menetap dalam tubuh inang seumur hidup (Mordue, *et al.*, 2001).

Respon imun terhadap infeksi *Toxoplasma gondii* muncul akibat makrofag terinfeksi parasit. Makrofag yang terinfeksi *Toxoplasma gondii* memproduksi IL-12. Makrofag sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) mengekspresikan *Major Histocompatibility Complex I* (MHC I) sehingga ditangkap oleh reseptor sel T (*Cytotoxic T Leucocyte*, CTL). Sitokin IL-2 yang dihasilkan mendorong sel T CTL untuk memproduksi IFN- $\gamma$ . IL-12 juga dapat mengaktifkan sel NK untuk memproduksi IFN- $\gamma$  dan diferensiasi limfosit T *helper* (Th) menjadi sel Th1. Sel Th1 kemudian juga memproduksi IFN- $\gamma$  dan IL-2. Sitokin IFN- $\gamma$ , penting untuk aktivasi makrofag dan untuk mendorong fungsi makrofag sebagai mikrobisida (Mogensen, 2009).

Walaupun bersifat patogen, *Toxoplasma gondii* tidak selalu menyebabkan keadaan patologik pada hospesnya. Penderita dengan kekebalan tubuh yang kuat apabila terinfeksi *Toxoplasma gondii* pada umumnya tidak mengalami keadaan patologik yang nyata walaupun pada beberapa kasus dapat juga mengalami pembesaran kelenjar limfe, rasa lelah yang berlebihan, miokarditis akut, miositis hingga radang otak Toxoplasmosis akan memberikan kelainan yang nyata pada penderita yang mengalami penurunan imunitas yang berat seperti halnya penyakit

keganasan, terinfeksi HIV-AIDS atau penderita yang mendapatkan obat immunosupresan karena *Toxoplasma gondii* akan dapat berkembang biak secara cepat tanpa dapat dikendalikan oleh kekebalan tubuh hospes (Dharmana, 2007).

#### 2.1.4 Diagnosis

Tes yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi *Toxoplasma gondii* adalah tes pewarnaan Sabin-Feldman. Tes pewarnaan ini sangat sensitive dan spesifik (Dubey, 2016).

Burg, *et al.* (dalam Dubey, 2016) pertama kali memperkenalkan deteksi DNA *Toxoplasma gondii* dari satu takzoit menggunakan gen B1 dalam sebuah PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Untuk mendeteksi toxoplasmosis kongenital, Remington, *et al.* (2001) mengajukan deteksi antibodi IgM dari darah umbilikal. Remington menggunakan modifikasi IgM-ELISA yang dikombinasikan dengan tes agglutinasinya untuk mengeliminasi konjugasi enzim. Walaupun tes ini kurang sempurna, namun terbukti sangat berguna untuk program skrining.

## 2.2 Profilin

### 2.2.1 Definisi

Profilin merupakan *actin-binding protein* yang terlibat dalam pergantian dinamis dan restrukturisasi sitoskeleton aktin (Gunning, *et al.*, 2015). Profilin banyak dikenal karena fungsinya dalam polimerisasi filamen aktin pada organisme eukariot, serta perannya dalam pembentukan sitoskeleton dan motilitas berbasis myosin. (Denkers dan Striepen, 2008).

Sejauh ini, diketahui 3 ligan *in vitro* untuk profilin, yaitu aktin monomer, membran polyfosfoinositides, dan poli-L-prolin. Sedangkan untuk *in vivo*, peran profilin mengalami kemajuan dari protein terikat aktin yang menghambat polimerisasi aktin menjadi salah satu regulator penting dari sitoskeleton yang dapat memacu polimerisasi aktin dalam kondisi tertentu. Selain itu, interaksi dengan komponen siklus fosfatidilinositol dan jalur Ras pada ragi melibatkan profilin sebagai penghubung penting dimana sitoskeleton aktin dapat berkomunikasi dengan jalur *signaling* mayor (Rawe, *et al.*, 2006).

Profilin mungkin berfungsi untuk memicu polimerisasi aktin atau depolimerisasi sel. Ada alasan teoritis dan data suportif yang menunjukkan bahwa profilin dapat melakukan dua hal tersebut. Akan tetapi, deskripsi yang paling akurat dari profilin adalah protein yang memiliki kemampuan untuk memperbanyak perubahan dinamis dari filamen aktin, dalam polimerisasi dan depolimerisasi. (Yarmola dan Bubb, 2006).

### 2.2.2 *Profilin-like protein* pada *Toxoplasma gondii*

*Profilin-like protein* dari *Toxoplasma gondii* adalah ligan yang pertama kali terdefinisi untuk TLR 11 (Lauw, *et al.*, 2005). Dalam sebuah penelitian, Yarovinsky *et al* (2005) menyebutkan bahwa TLR 11 menginisiasi aktivasi NFkB terkait dosis ketika distimulasi oleh *profilin-like protein* dari *Toxoplasma gondii*. Dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa TLR 11 adalah reseptor pengenalan penting yang menginisiasi produksi IL-12 oleh sel dendritik pada infeksi *Toxoplasma gondii*. IL-12 memiliki peranan penting dalam menginduksi produksi IFN- $\gamma$  dan diferensiasi sel Th1 (Trinchieri, 2003).

### 2.2.3 Profilin Rekayasa Genetik

Profilin *Toxoplasma gondii* yang digunakan dalam penelitian diproduksi oleh bakteri *Escherichia coli* yang sudah dimutasi dengan disisipkan gen pengode profilin *Toxoplasma gondii* (Plattner *et al.*, 2008). Untuk memperbanyak dan mengekspresikan gen pengode profilin, RNA *Toxoplasma gondii strain* RH diekstraksi dari takzoit. *Coding region* dari profilin *Toxoplasma gondii* (TgPRF) di-PCR (*Polimerase Chain Reaction*), lalu dipecah memakai *double restriction enzyme* dan diligasikan ke pET30a(+) sebagai vektor dan ditransformasi menjadi *E. coli* DH5 $\alpha$ . Plasmid rekombinan pET301(+)-TgPRF ditransfer ke *E. coli* BL21 dan diinduksi dengan IPTG (*Isopropyl  $\beta$ -D-1-thiogalactopyranoside*) (Yuan *et al.*, 2015).

## 2.3 Obesitas dan Adiposopati

### 2.3.1 Obesitas dan Hubungannya dengan Sindroma Metabolik

Kegemukan atau obesitas merupakan kondisi ketidaknormalan atau kelebihan akumulasi lemak dalam jaringan adiposa. Terjadi akumulasi adiposit dan timbunan triasilgliserol berlebih pada jaringan lemak dalam jumlah besar, yang dicirikan oleh terjadinya peningkatan pada ukuran dan jumlah adiposit yang berasal dari fibroblas preadiposit (Berg, *et al.*, 2004). Obesitas secara signifikan berhubungan dengan komorbiditas dan meningkatkan angka kematian (Lustig *et al.*, 2004)

Menurut Gallagher *et al* (2000), obesitas mewakili suatu keadaan lemak tubuh yang disimpan secara berlebihan. Walaupun serupa, *overweight* merupakan kata yang menggambarkan berat badan yang berlebih dibandingkan dengan tinggi

badan. Dalam keadaan normal, pria yang sehat memiliki persentase lemak tubuh 15-20%, sedangkan wanita yang sehat memiliki persentase lemak tubuh 25-30%.

Berdasarkan *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT), obesitas dibagi menjadi tiga kategori, yakni : Obesitas I, Obesitas II, dan Obesitas III. Untuk mengetahui klasifikasi obesitas berdasarkan BMI, lihat **Tabel 2.1**.

**Tabel 2.1 Klasifikasi *Overweight* dan Obesitas Berdasarkan WHO.**

Klasifikasi	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Normal	18,50 – 24,99
<i>Overweight</i>	≥ 25,00
Pra-obesitas	25,00 – 29,99
Obesitas	≥ 30,00
Obesitas Tingkat I	30,00 – 34,99
Obesitas Tingkat II	35,00 – 39,99
Obesitas Tingkat III	≥ 40,00

Keterangan : BMI didapatkan dari berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter. BMI normal berkisar dari 18,50 – 24,99. *Overweight* adalah sebutan umum keadaan dengan BMI di atas 25. BMI pra-obesitas berkisar dari 25,00 – 29,99. Berdasarkan BMI, obesitas dibagi menjadi 3 tingkat, yaitu obesitas tingkat I (30,00 – 34,99), obesitas tingkat II (35,00 – 39,99), dan obesitas tingkat III (di atas 40) (Sumber : [www.who.int](http://www.who.int)).

Angka kejadian obesitas di Amerika Serikat 20-25%, di Eropa diperkirakan 10-25%, sedangkan di China prevalensi obesitas sekitar 4,3%, tetapi yang mengalami *overweight* mencapai 29,5% (Jia, *et al.*, 2002).

Obesitas adalah faktor resiko utama dalam perkembangan sindroma metabolik. Peningkatan stress oksidatif pada akumulasi lemak merupakan patogenesis yang penting dalam mekanisme sindroma metabolik terkait obesitas (Furukawa, *et al.*, 2004). Obesitas dapat menyebabkan berbagai macam penyakit antara lain Diabetes Melitus tipe-2, Aterosklerosis dan Kanker. Patogenesis terjadinya berbagai masalah tersebut adalah akibat adanya resistensi insulin. Resistensi insulin adalah suatu keadaan di mana tubuh membutuhkan lebih banyak

insulin untuk memperoleh efek biologis dibandingkan kondisi normal (Pittas, *et al.*, 2004). Resistensi insulin terjadi 10-20 tahun sebelum onset terjadinya Diabetes Mellitus tipe-2 (Kim, *et al.*, 2000).

Sindroma metabolik terkait obesitas biasanya terjadi pada pasien dengan obesitas abdominal/viseral (Després and Lemieux, 2006). Obesitas visceral adalah keadaan dimana terdapat akumulasi jaringan adiposa yang berlebihan di bagian intra-abdominal (Tchernof dan Després, 2013). Distribusi lemak dipengaruhi oleh hormon. Pada wanita, distribusi lemak lebih cenderung ke daerah subkutan perifer sehingga disebut “*gynoid*”. Sedangkan pada laki-laki, distribusi lemak lebih ke daerah visceral sehingga disebut “*android*”. Peningkatan distribusi lemak ke daerah visceral ini meningkatkan resiko terjadinya penyakit metabolik (DM tipe-2, Dislipidemia dan Hipertensi), dengan akibat peningkatan resiko terjadinya *Cardiovascular Disease* (CVD) dan *Coronary Heart Disease* (CHD). Hormon lain yang berpengaruh adalah glukokortikoid. Glukokortikoid juga menyebabkan distribusi lemak di visceral (Bays *et al.*, 2008).

### **2.3.2 Adiposopati dan Hubungannya dengan Sindroma Metabolik**

Hubungan antara jaringan adiposa dengan kelainan metabolik disebabkan karena adanya adiposopati. Adiposopati merupakan akar permasalahan terjadinya penyakit metabolik yang terdiri dari Diabetes Mellitus tipe-2 (DM tipe-2), Hipertensi dan Dislipidemia. Penyakit metabolik tersebut merupakan faktor resiko penyakit kardiovaskular (Bays, 2011). Adiposopati adalah jaringan lemak patogen yang dipicu oleh adanya *positive caloric balance* dan gaya hidup kurang gerak (duduk terus menerus) pada pasien yang rentan baik secara genetik maupun lingkungan. Secara

anatomi, manifestasinya berupa hipertrofi adiposit, akumulasi jaringan adiposa visceral, pertumbuhan jaringan adiposa yang melebihi suplai vaskular dan penumpukan lemak ektopik (Bays, 2009).

Saat ini belum ada kriteria diagnostik yang dapat diterima untuk adiposopati. Meskipun organisasi medis dan ilmiah sudah semakin mengakui pentingnya jaringan lemak dalam menyebabkan penyakit metabolic, tetapi belum ada kesepakatan bagaimana cara terbaik mendiagnosis adiposopati. Untuk kriteria usulan adiposopati, lihat **Tabel 2.2**

**Tabel 2.2 Kriteria Adiposopati**

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan lingkaran pinggang atau peningkatan BMI</li> <li>• Onset atau kenaikan gula darah dengan penambahan berat badan</li> <li>• Onset atau kenaikan tekanan darah tinggi dengan penambahan berat badan</li> <li>• Onset atau memburuknya dislipidemia dengan penambahan berat badan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan asam lemak bebas dengan penambahan berat badan</li> <li>• Lemak hati dengan penambahan berat badan</li> <li>• Peningkatan hormon pria pada wanita dengan penambahan berat badan</li> <li>• Penurunan hormone pria pada pria dengan penambahan berat badan</li> <li>• Peningkatan hormone, seperti leptin dan insulin dengan penambahan berat badan</li> <li>• Peningkatan faktor imunitas (seperti C-Reactive Protein, IL-6, dan TNF-<math>\alpha</math>) dengan penambahan berat badan</li> <li>• Kelainan dalam ukuran partikel lipoprotein dengan penambahan berat badan</li> </ul>

Keterangan : Belum ada ketentuan yang pasti untuk diagnosis karena masih dalam bentuk usulan criteria (Bays, *et al.*, 2005)

Hipertrofi adiposit terjadi karena adanya *positive caloric balance* yang berlangsung lama, sehingga menyebabkan kegagalan adipogenesis. Adanya kegagalan ini menyebabkan hipertrofi adiposit berlangsung terus-menerus, akibatnya terjadi hipertrofi adiposit yang berlebihan dan disfungsi adiposit. Beberapa

peneliti menganggap bahwa peningkatan ukuran adiposit ini merupakan petanda adanya kegagalan adipogenesis. Namun, kelainan metabolik baru terjadi jika sudah melibatkan banyak sekali jaringan adiposa. Jadi, selama *positive caloric balance*, perkembangan penyakit metabolik lebih berkaitan dengan bagaimana lemak disimpan, melalui hipertrofi atau hiperplasia adiposit. Kecenderungan hipertrofi atau hiperplasi ini dipengaruhi oleh predisposisi genetik dan aksi dari multipel faktor regulator (Bays *et al.*, 2006).

#### 2.4 Infeksi Sebagai Penyebab Obesitas

Ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara infeksi dengan terjadinya obesitas. Penelitian yang dilakukan oleh Pasarica dan Dhurandhar (2007) menemukan bahwa terdapat 10 patogen adipogenik (terdiri dari virus bakteri dan mikroflora usus) yang berhubungan dengan obesitas namun belum ditemukan hubungan kausatif yang signifikan.

Penelitian yang dilakukan oleh Na dan Nam (2011) juga menemukan 10 patogen adipogenik yang berefek pada peningkatan berat badan dan akumulasi lemak pada hewan coba tanpa penjelasan hubungan kausatif yang signifikan. Akan tetapi, Adenovirus 36 telah diketahui memiliki hubungan dengan obesitas baik pada hewan maupun manusia melalui mekanisme seluler. Untuk mengetahui patogen yang berhubungan dengan obesitas, lihat **Tabel 2.3**.

Tabel 2.3 Patogen yang Berhubungan dengan Obesitas

Pathogen	Laporan Pertama	Hewan Model	Efek pada Berat Badan	Efek pada Parameter Biokemikal	Asosiasi dengan Obesitas Manusia
Scrapie	1968	Mencit	Meningkatkan akumulasi lemak	Alterasi fungsi otak	Tidak ada laporan
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	2000	Manusia	Menaikan BMI secara signifikan	Berasosiasi dengan PJK	Mungkin ada
Mikrobiota usus	2004	Mencit	Meningkatkan lemak tubuh menjadi 57%	Meningkatkan resistensi insulin	ada
CDV	1982	Mencit	Menambah jumlah dan ukuran sel adiposit	Alterasi integritas hipotalamus	Tidak ada laporan
RAV-7	1983	Embrio ayam	Obesitas dan hiperlipidemia	Hepatomegali, anemia, dan supresi imun	Tidak ada
SMAM-1	1990	Ayam	Lemak visceral berlebih	Hepatomegali, infiltrasi lemak hati dan kongesti	Mungkin ada
BDV	1991	Tikus	Menaikan serum glukosa dan trigliserida	Lesi inflamasi dan replikasi virus di hipotalamus	Tidak ada laporan
Ad-37	2002	Ayam	Obesitas	Diferensiasi preadiposit 3T3-L1	Tidak ada
Ad-5	2002	Mencit	Obesitas	Predisposisi obesitas	Tidak ada laporan
Ad-36	2000	Ayam, Mencit, Monyet, Tikus	Menaikan berat badan dan akumulasi lemak	Meningkatkan jaringan adiposa	Sangat berasosiasi

Keterangan : Belum ada hubungan kausatif yang jelas antara infeksi dengan obesitas pada manusia (Na & Nam,2011).

Berdasarkan penelitian Reeves *et al* (2013) yang meneliti tentang hubungan antara serum positif *Toxoplasma gondii* dengan obesitas pada 999 individu yang sehat secara kejiwaan, dikatakan bahwa pada individu yang memiliki serum *Toxoplasma gondii* yang positif memiliki jumlah penderita obesitas 2x lipat dari individu yang serumnya negatif dengan nilai  $p=0,01$  yang menunjukkan adanya

signifikansi. Sangat disayangkan penelitian ini tidak dapat menjelaskan tentang hubungan kausal antara obesitas dengan infeksi dari *Toxoplasma gondii* serta patogenesisnya sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mencari tahu mekanisme obesitas yang disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*.

## 2.5 Hubungan Profilin *Toxoplasma gondii* dengan Obesitas

*Toxoplasma gondii* berpengaruh pada resiko obesitas melalui jalur inflamasi. Sel T memiliki peranan penting pada resistensi *Toxoplasma gondii*. Model tikus yang diteliti oleh Denkers dan Gazzinelli (1998) mendemonstrasikan respon imun Th1 yang kuat untuk mempertahankan kondisi parasit dalam stadium bradizoit. Respon imun Th1 ini dipertahankan untuk memicu imunitas jangka panjang (Gigley et al., 2009). Obesitas merupakan “stadium inflamasi kronis” (Dandona et al., 2004). Pada studi hewan, mencit dengan obesitas induksi diet memiliki lebih banyak sel T di jaringan adipose daripada mencit kontrol (Rocha et al., 2008), dan penurunan berat terkontrol diet diasosiasikan dengan reduksi inflamasi jaringan adiposit (Wang et al., 2011). Inflamasi kronis telah banyak dihubungkan dengan perkembangan resistensi insulin dan abnormalitas metabolic lainnya (Priceman et al., 2013) dan diasosiasikan dengan penurunan *metabolic rate* (Gregor dan Hotamisligil, 2011). Stadium pro-inflamasi kronik yang diinduksi oleh infeksi *Toxoplasma gondii* laten akan terpresipitasi (pada individu non-obesitas), terus menerus ada, atau mengalami eksaserbasi inflamasi terkait penambahan berat badan (pada individu obesitas) (Reeves et al., 2013).

## 2.6 Malondialdehid

### 2.6.1 Definisi

Perhatian dunia medis pada peran kerusakan oksidatif sebagai penyebab dari berbagai macam penyakit menjadikan pengukuran peroksidasi lipid penting. Malondialdehid merupakan satu dari beberapa molekul berberat jenis rendah yang terbentuk dari dekomposisi primer dan sekunder peroksidasi lipid (Kehrer, 2008).

Malondialdehid adalah hasil peroksidasi lipid dari asam lemak jenuh. Tingkat peroksidasi lipid dapat diestimasi dari kadar malondialdehid dalam jaringan (Davey, *et al.*, 2005). Degradasi dari asam lemak jenuh yang memproduksi malondialdehid ini dilakukan oleh enzim peroksidase (Pryor, 2012).

Malondialdehid merupakan komposisi reaktif dari aldehyd. Malondialdehid merupakan salah satu dari *reactive electrophile species* yang menyebabkan stres oksidatif pada sel (Farmer dan Davoine, 2007). Produksi dari malondialdehid digunakan sebagai biomarker untuk mengukur level stres oksidatif pada makhluk hidup (Del Rio, *et al.*, 2005).

Koltas *et al.* (2006) mengasumsikan bahwa malondialdehid yang muncul dari proses peroksidasi lipid merupakan indikator stress oksidatif pada sel dan jaringan. Lipid peroxidase adalah derivat enzim dari asam lemak jenuh lemah yang diproduksi sebagai hasil dari dekomposisi lemak kompleks.

### 2.6.2 Hubungan Malondialdehid dengan obesitas

Disfungsi adiposit dan jaringan adiposa merupakan defek primer dalam obesitas dan menjadi penghubung obesitas dengan beberapa masalah kesehatan. Mayoritas pasien dengan obesitas memiliki fungsi jaringan adiposa yang terganggu

akibat interaksi genetik dan faktor lingkungan lainnya yang berujung pada sel adiposit yang hipertrofi, hipoksia, berbagai macam stress dan proses inflamasi pada jaringan adiposa (Blüher,2009). Hipertrofi adiposit yang terjadi secara berlebihan akan berakhir pada disfungsi adiposit (Bays, *et al.*, 2006). Disfungsi adiposit akan menginduksi terjadinya stres oksidatif (Furukawa, *et al.*, 2004). Malondialdehid dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya stres oksidatif (Del Rio, *et al.*, 2005).

Dalam penelitiannya, Ozata *et al.* (2002) menemukan adanya asosiasi antara malondialdehid dan kadar glukosa darah, serta ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara marker status oksidatif dengan BMI. Kadar malondialdehid darah pada penderita diabetes tipe 1 dan 2 secara signifikan lebih tinggi daripada pasien kontrol yang tidak menderita diabetes pada usia yang sama (Peerapatdit dan Sriratanasathavorn, 2010)

### 2.6.3 Hubungan Malondialdehid dengan Infeksi *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* memiliki *profilin-like protein* yang akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang (Plattner, *et al.*, 2008). Profilin *Toxoplasma gondii* akan dikenali oleh TLR-11 sistem imun alami sel inang dan memicu peningkatan *inflammatory cytokine* seperti IL-6 dan IL-12 yang merupakan petanda awal terjadinya disfungsi adiposit pada individu obesitas (Iskandar *et al.*, 2011). Disfungsi adiposit akan menginduksi terjadinya stres oksidatif (Furukawa, *et al.*, 2004). Malondialdehid dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya stres oksidatif (Del Rio, *et al.*, 2005).

Pada penelitian yang dilakukan Elsheikha *et al.* (2009) pada 260 pendonor darah, kadar malondialdehid plasma secara signifikan lebih tinggi pada pendonor darah dengan seropositif *Toxoplasma gondii*.

Kadar malondialdehid secara signifikan meningkat pada pasien dengan seropositif *Toxoplasma* (IgG seropositif tanpa gejala klinis). Salah satu alasan utama tingginya kadar malondialdehid adalah menurunnya aktifitas pertahanan tubuh yang melindungi jaringan dari kerusakan radikal bebas (Yazar, *et al.*, 2003).

