

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Toxoplasma gondii*

2.1.1 Taxonomi dan Definisi



Kingdom	: Protista
Subkingdom	: Protozoa
Filum	: Apicomplexa
Kelas	: Sporozoa
Ordo	: Eucoccidiorida
Famili	: Sarcocystidae
Jenis	: <i>Toxoplasma</i>
Spesies	: <i>Toxoplasma gondii</i>

Toxoplasma gondii adalah parasit yang menyebar secara luas dan mampu menginfeksi hampir seluruh spesies vertebrata berdarah hangat. Walaupun infeksiya menyebar, namun penyakitnya yaitu *Toxoplasmosis* tidak muncul pada semua spesies, hanya pada hospes yang sistem imunologinya lemah atau saat hamil. *Toxoplasma gondii* sendiri adalah anggota dari filum Apicomplexa yang membuat *T.gondii* memiliki relasi dekat dengan beberapa patogen pada hewan dan manusia. (Khan et al., 2005)

2.1.2 Epidemiologi

Toxoplasmosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit *Toxoplasma gondii*. Menurut Centers of Disease Controls and preventions (2015), di United States diperkirakan 22,5% dari populasi penduduk dewasa di atas 12 tahun sudah terinfeksi oleh *Toxoplasma gondii*. Di berbagai tempat di dunia, data menunjukkan bahwa 95% dari beberapa populasi sudah terinfeksi oleh *Toxoplasma gondii*. Infeksi *Toxoplasma gondii* lebih sering di temukan di daerah yang beriklim panas, lembab, dan dataran rendah. (CDC, 2015)

Data dari Medline (2015) juga menunjukkan bahwa lebih dari 60 juta penduduk terinfeksi *Toxoplasma gondii* di United States. Mayoritas penduduk yang terinfeksi tidak mengalami Toxoplasmosis. Namun, pada beberapa penduduk parasit ini mengakibatkan permasalahan serius. Termasuk individu dengan sistem imunitas yang lemah dan bayi yang ibunya terinfeksi pertama kali saat mengandung.

Berdasarkan pemeriksaan serologik, dapat disimpulkan bahwa prevalensi *Toxoplasma gondii* dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain usia, kebiasaan makan, dan geografi. Di Indonesia, masih banyak penduduk yang terbiasa makan dengan tangan, bahkan beberapa tempat makan di Indonesia pun masih kurang memadai dari segi kebersihan. Hal ini tentu meningkatkan faktor resiko untuk terkena Toxoplasmosis. Ditambah secara geografis, Indonesia memiliki iklim tropis dengan kelembaban tinggi yang sangat mendukung pematangan Ookista di lingkungan. Putranto dkk. menemukan antibodi antitoxoplasma pada 62% wanita infertil dibandingkan dengan 32% wanita fertil di RS Telogorejo Semarang. Sedangkan pada binatang, Simanjuntak dkk, melakukan penelitian

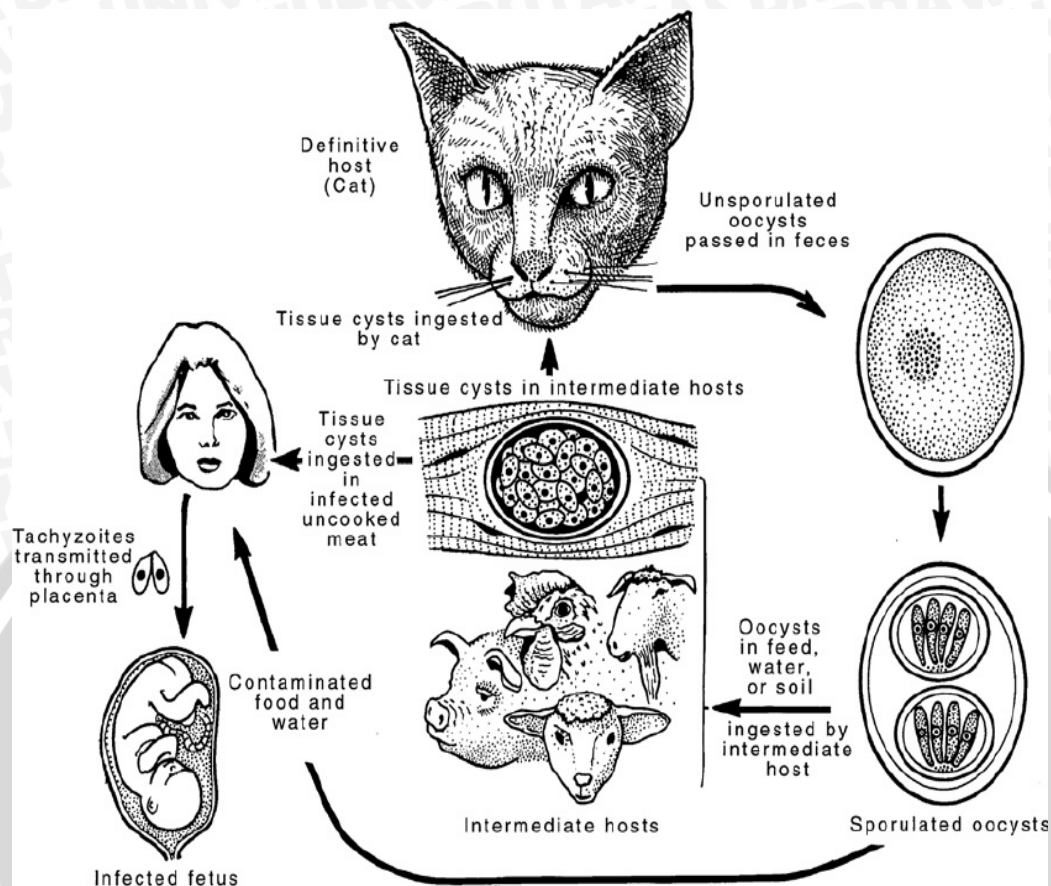
serologik yang menunjukkan infeksi *Toxoplasma gondii* pada sapi 36,36% ,kerbau 27,27% , ayam 19,57%, anjing 10%, dan kambing 11%. Infeksi pada hewan ternak dapat dengan mudah ditularkan pada manusia melalui makanan yang kurang matang dan tidak bersih. (Dharmana, 2007)

2.1.3 Siklus Hidup

Toxoplasma gondii memiliki tiga stase yang bersifat infeksius yaitu takhisoit , bradisoit , dan sporosoit. Siklus hidupnya dimulai ketika sporosoit yang tersimpan dalam ookista keluar dari primer hospes yang adalah kucing melalui feses. Jutaan ookista tersebar dan bertahan dalam lingkungan hingga 3 minggu. Namun dalam beberapa hari ookista dapat bersporulasi dan menjadi infeksius. ookista sendiri hanya ditemukan pada feses kucing. Sedangkan, pada burung, manusia, dan hewan ternak penularan terjadi melalui konsumsi air atau makanan yang terkontaminasi feses kucing. Setelah masuk ke hospes sekunder, ookista berubah menjadi takhisoit dalam usus. Takhisoit lalu menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah dan membentuk bradisoit di jaringan otot dan saraf. Jaringan yang paling sering menjadi tempat berkembang bradisoit adalah otot skelet , otak, miokardium dan mata. *Toxoplasma gondii* dapat bertahan selama beberapa dekade dalam bentuk bradisoit di jaringan. Jika manusia atau kucing memakan sekunder hospes yang sudah terinfeksi, maka parasit akan menjadi aktif di usus halus (*Parasites In Human*, 2010).

Menurut Gangneux (2012), *Toxoplasma gondii* adalah parasit pembentuk kista coccidium yang berfungsi pada pra-predator sistem antara primer hospes untuk reproduksi seksual dan sekunder hospes untuk replikasi aseksual. Parasit ini unik karena penularan tidak hanya antar primer hospes dan sekunder hospes,

tetapi juga dapat terjadi antar sekunder hospes melalui rantai makanan dan antar primer hospes. Reproduksi seksual *Toxoplasma gondii* hanya ada pada kucing liar dan domestik. Setelah kista dikonsumsi oleh primer hospes, maka dinding kista akan dihancurkan oleh enzim lambung dari hospes. Kista yang pecah akan mengeluarkan Bradisoit yang nantinya akan replikasi secara aseksual. Hal ini diikuti dengan perkembangan sel gamet. Ketika sel gamet sudah berkembang, maka terjadilah reproduksi seksual yang menghasilkan ookista. Ookista ini akan dikeluarkan bersama dengan feses kucing dalam bentuk belum tersporulasi. Kucing yang terinfeksi dapat mengeluarkan lebih dari 100 juta ookista melalui fesesnya. Dengan jumlah begitu banyak maka akan mempermudah infeksi pada sekunder hospes melalui makanan dan air yang terkontaminasi feses kucing. Di dalam tubuh sekunder hospes, parasit ini hanya akan mengalami perkembangan aseksual. Setelah di konsumsi makan ookista melepaskan sporosoit yang akan penetrasi ke epitel usus dan berubah menjadi takhisoit. Takhisoit bereplikasi dengan sangat cepat. takhisoit akan membentuk bradisoit sekitar 7 hari setelah infeksi. Jika sekunder hospes di konsumsi, maka bradisoit akan lepas dan menginfeksi epitel usus dari hospes baru dan berdiferensiasi menjadi takhisoit lagi untuk menyebar dalam tubuh dan menjadi patogen.



Gambar 2.1 Feses kucing mengandung ookista yang nantinya akan menempel di tanah dan termakan hewan ternak atau juga bisa langsung ke manusia melalui makanan yang kurang steril (Dubey, 1998)

2.1.4 Patogenesis

Kebanyakan kejadian Toxoplasmosis pada manusia disebabkan karena konsumsi kista *T.gondii* pada daging yang terinfeksi ataupun ookista pada makanan yang terinfeksi feses kucing. Bradisoit akan dilepaskan dalam tubuh ketika kista atau ookista termakan, lalu bradisoit akan penetrasi ke dalam epitel usus dan bereplikasi di dalam usus. *Toxoplasma gondii* dapat bermigrasi secara lokal melalui nodul limfa mesentrikal atau bermigrasi ke organ yang jauh melalui pembuluh limfa dan pembuluh darah. Sebelum organ yang terinfeksi mengalami kerusakan parah, pada sel usus dan nodul limfa mesentrikal sudah terjadi

nekrosis. Bahkan fokal nekrosis dapat timbul di beberapa organ sekaligus. Gambaran klinis yang muncul bervariasi, tergantung pada letak nekrosis yang terutama pada organ vital seperti mata, jantung dan kelenjar adrenal. Parasit ini tidak mengeluarkan racun, nekrosis pada sel jaringan disebabkan karena replikasi intraselular dari stase taksoit *Toxoplasma gondii*. (Dubey, 1996)

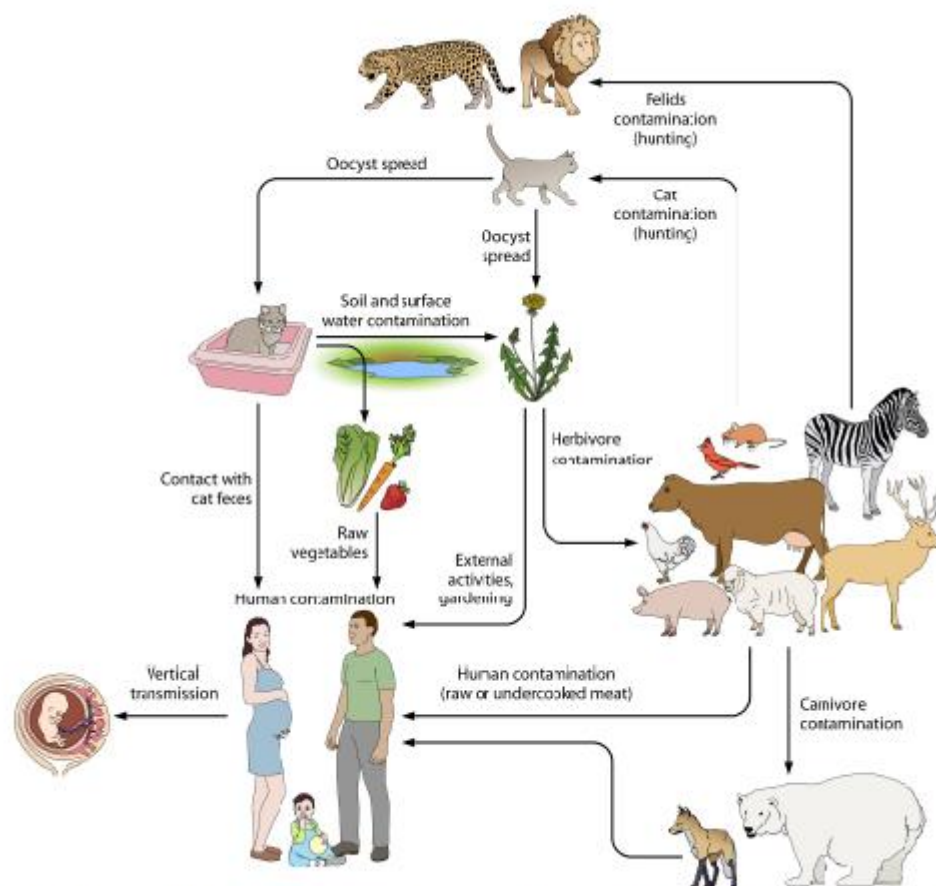


FIG 3 Sources of *T. gondii* infection in humans. The various sources of food-borne and environmental contamination of humans are represented.

Gambar 2.2 Kucing merupakan hospes utama dari *T.gondii* dan akan mengeluarkan ookista melalui fesesnya. Setelah itu hewan atau manusia yang memakan makanan tercemar ookista atau memakan hewan hospes sekunder akan terinfeksi. Dapat juga terjadi infeksi transplasental. (Gangneux, 2012)

Kucing yang merupakan definit hospes akan mengeluarkan ookista melalui fesen dan dapat menyebar di lingkungan dengan menempel pada sayuran ataupun termakan hewan ternak. Kita bisa tertular apabila mengkonsumsi daging yang terinfeksi dan kurang matang, dan juga sayuran

atau tangan kita yang tidak steril saat makan. Ibu yang terinfeksi dapat menularkan takisoit pada bayi yang di kandung.(Gangneux, 2012)

2.1.5 Respon Pertahanan Hospes

Sistem imun sel hospes yang pertama teraktivasi adalah *T helper 1* (Th-1) yang diinduksi oleh gamma interferon (IFN- γ) dan interleukin 12 (IL-12). Sitokin dari sel yang terinfeksi menginduksi *Innate Imunity* sebagai pertahanan awal. Neutrofil menuju sel yang terinfeksi lebih dahulu untuk melakukan fagositosis. Sel fagosit lain seperti sel dendritik dan makrofag mempunyai peran penting untuk mengawali *Innate imunity* karena sel-sel tersebut adalah sumber utama IL-12 dan IL-18 yang nantinya akan mengaktivasi *Natural Killer cell*. Selain itu, sel dendritik dan makrofag juga dapat menginduksi antigen terhadap parasit dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) class II antigen dan menginduksi lebih banyak sel T. Sebagai tambahan, sel dendritik dan makrofag dapat berinteraksi langsung yang mengakibatkan aktivasi IL-12 dan IFN- γ sintesis. Pelepasan IFN- γ dapat menginduksi makrofag untuk mensintesis *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) yang berperan pada amplifikasi (Gangneux dan Darde, 2012).

2.1.6 Diagnosis

Diagnosa Toxoplasmosis dapat ditegakkan dengan beberapa pemeriksaan penunjang seperti test serologi dan histologi. Sedangkan gambaran klinis pada Toxoplasmosis sangat tidak spesifik dan tidak bisa diandalkan untuk menegakan diagnostik. Pemeriksaan serologik yang paling bisa diandalkan adalah tes pewarnaan Sabin-Feldman. Tes ini sampai sekarang merupakan tes

paling sensitif dan spesifik untuk Toxoplasmosis. Namun, tes ini memerlukan biaya mahal dan memiliki efek negatif pada tubuh. (Dubey,1996)

TABEL PANDUAN DIAGNOSA TOXOPLASMOSIS

Patient	Disease setting	Diagnostic approach	Technique(s)	Sample(s)
Immunocompetent patient, transplant recipient, or pregnant woman	Primary infection or determination of immune status	Serology	Routine, IgG/IgM detection ^a ; complementary, ^b IgG avidity, ^c IgA detection, dye test, ^d Western blotting, ^e and ISAGA ^f	Serum
Fetus	Maternal primary infection	Prenatal diagnosis ^g based on parasite detection	PCR, mouse assay ^h	Amniotic fluid
Newborn	Maternal primary infection	Parasite detection Serology	PCR, mouse assay ^h IgG/IgM ⁱ /IgA detection ^h Comparative Western blotting ^h	Placenta, cord blood Cord blood serum and/or newborn serum Neonate and mother sera in parallel
Immunocompromised patient	Cerebral or disseminated toxoplasmosis	Parasite detection ^h	PCR PCR, cell culture, mouse assay, and histology	Blood CSF, BAL, tissue specimens
Immunocompetent or immunocompromised patient	Retinochoroiditis	Serology	Comparative Western blotting, ^h Goldman-Witmer coefficient ^h	Aqueous humor and serum in parallel
		Parasite detection	PCR	Aqueous humor

^a Routine diagnosis relies mostly on ELISAs.
^b Should be reserved for reference laboratories.
^c For dating infection if IgM is detected, particularly in pregnant women or organ donors.
^d When a confirmation of low IgG titers is needed.
^e The immunosorbent agglutination assay is a reference technique to confirm IgM specificity and to detect IgM in congenitally infected neonates.
^f Ministerial agreement is required in some countries.

Tabel 2.1 Panduan diagnosa Toxoplasmosis (Gangneux, 2012)

Tabel diatas adalah panduan diagnosa pada Toxoplasmosis oleh Gangneux (2012). Selain tes pewarnaan Sabin-feldman yang merupakan gold standard, sudah banyak tes lain yang dikembangkan untuk mendiagnosa Toxoplasmosis seperti *Indirect Fluorcent Antibody Tests* (IFATs) hingga yang paling baru adalah *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISAs).

2.2 Profilin

2.2.1 Definisi

Profilin adalah *actin-binding protein* yang terlibat dalam perubahan dan restrukturasi sitoskeleton aktin (Gunning et al., 2015). Profilin dapat ditemukan di seluruh sel organisme eukariotik. Profilin berperan penting dalam mengontrol

perkembangan mikrofiliamen aktin yang berfungsi penting untuk pergerakan selular dan perubahan bentuk sel.

Profilin adalah protein dengan berat molekular 14-16 kDa. Profilin didapatkan berbentuk gen tunggal pada jamur, serangga, dan cacing. Pada mamalia, ditemukan 4 profilin isoform dan paling banyak didapatkan di otak dan ginjal. (Witke et al., 1998)

2.2.2 Profilin *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii memiliki *Profilin-like protein* yang ketika menginfeksi tubuh akan dikenali oleh *Toll-like Receptor-11* (TLR-11) pada tubuh hospes. TLR-11 selanjutnya akan menginduksi *innate immunity* (Plattner et al., 2008). Menurut Iskandar (2011), *profilin-like protein* pada *T.gondii* yang berikatan dengan TLR-11 akan menginduksi respon imun berupa sitokin pro-inflamasi yaitu IL-6 dan IL-12 yang mengawali inflamasi dan adiposopati.

Profilin *Toxoplasma gondii* yang digunakan dalam penelitian ini merupakan profilin *Escherichia coli* yang dimutasi dengan gen pengode profilin *Toxoplasma gondii* (Plattner et al., 2008). Untuk mempercepat proses multiplikasi, RNA *Toxoplasma gondii strain* RH diekstraksi dari takizoit dan *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 α . Plasmid rekombinan pET301(+)-TgPRF ditransfer ke *E. coli* BL21 dan diinduksi dengan IPTG (*Isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside*) (Yuan et al., 2015).

2.3 Obesitas

2.3.1 Definisi dan Klasifikasi

Obesitas merupakan keadaan ketidakseimbangan antara tinggi badan dan berat badan akibat jaringan lemak dalam tubuh. Sehingga terjadi peningkatan berat badan yang melampaui batas ideal. (Sumanto, 2009)

Menurut Arisman (2007), keadaan obesitas ditentukan dengan mengklasifikasi status gizi berdasarkan indeks masa tubuh. Penentuan indeks masa tubuh menggunakan rumus matematis yang berupa berat badan dengan satuan kilogram dibagi dengan kwadrat tinggi badan dengan satuan meter.

TABEL KLASIFIKASI STATUS GIZI BERDASARKAN INDEKS MASA TUBUH

Status Gizi	IMT
KKP I	< 16
KKP II	16,0 – 16,9
KKP III	17,0 – 18,4
Normal	18,5 – 24,9
Obesitas I	25,0 – 29,9
Obesitas II	30,0 – 40,0
Obesitas III	>40

Sumber: Maurice ES et al edisi VIII, Lea & Febinger, 1994
dalam Arisman, 2007

Tabel 2.2 Klasifikasi status gizi berdasarkan Indeks Masa Tubuh (Maurice et al, 1994 dalam Arisman, 2007)

2.3.2 Hubungan Obesitas dengan Adiposopati

Adiposopati adalah jaringan lemak patogen disebabkan karena obesitas. Secara anatomis adiposopati disebabkan oleh sel adiposit yang mengalami hipertrofi dan menumpuk pada jaringan adiposa viseral sehingga jaringan lemak menjadi rusak (Bays, 2009).

Ketika seseorang menderita obesitas, maka sel adiposit pada tubuhnya akan melampaui batas normal dan bertumpuk. Penumpukan sel adiposit ini memicu terjadinya hipertrofi sel adiposit yang dapat menghambat adipogenesis. Jika adipogenesis dihambat, maka hipertrofi adiposit akan berlangsung terus menerus hingga terjadi disfungsi sel adiposit yang disebut adiposopati (Bays et al., 2006).

2.3.3 Hubungan Obesitas dan Adiposopati terhadap Sindroma Metabolik

Menurut Parliindungan (2007), sindroma metabolik adalah sekumpulan penyakit metabolik yang merupakan hasil interaksi gangguan genetik dengan perubahan gaya hidup. Sindroma metabolik paling dominan timbul pada seseorang dengan kecenderungan genetik mengalami obesitas. Sindroma metabolik mencakup intoleransi glukosa, resistensi insulin, obesitas sentral, dislipidemia, dan hipertensi.

Sindroma metabolik karena obesitas biasanya disebabkan oleh obesitas visceral (abdominal). Obesitas sendiri merupakan salah satu faktor resiko utama penyebab sindroma metabolik. Salah satu mekanisme utama obesitas menjadi sindroma metabolik adalah dengan terjadinya stress oksidatif. (Furukawa et al., 2004)

Adiposopati yang diawali dari obesitas juga merupakan penyebab utama sindroma metabolik yang terdiri atas resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia (Bays, 2011).

2.3.4 Hubungan Obesitas dan Adiposopati dengan infeksi *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii memiliki Profilin-like protein yang akan dikenali dan berikatan dengan TLR-11 dalam tubuh hospes. Ikatan antara profilin-like protein dan TLR-11 ini menginduksi respon imun berupa aktivasi pro-inflamasi sitokin yaitu IL-6 dan IL-12 (Iskandar, 2011). Dengan adanya inflamasi pada sel adiposit, maka sel adiposit akan mengalami hipertrofi yang nantinya akan mengubah struktur sel adiposit menyebabkan Adiposopati (Bays, 2006).

2.4 Reactive Oxygen Species (ROS)

2.4.1 Definisi

Menurut Arifin (2014), *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah radikal bebas dan senyawa pembentuknya yang cenderung reaktif terhadap senyawa lain. Di dalam tubuh, ROS cenderung bereaksi dengan senyawa pada jaringan sehingga menimbulkan reaksi berantai yang berakibat pada kerusakan jaringan.

ROS diproduksi di mitokondria, dan ketika jumlah ROS pada tubuh meningkat dapat menimbulkan kerusakan pada sel makromolekul seperti lemak, protein dan DNA. Produksi selular dari ROS bisa melalui sumber enzimatik dan non-enzimatik. Semua sistem enzimatik dan proses transfer elektron dari protein dapat menghasilkan pembentukan ROS. ROS sendiri memiliki peran dalam penghantaran sinyal antar sel melalui dua cara. Cara yang pertama adalah reaksi redoks intraselular, dan yang kedua adalah modifikasi oksidatif pada protein (Thannickal dan Fanburg, 2000).

2.4.2 Hubungan ROS dengan obesitas dan sindroma metabolik

ROS dapat menyebabkan kerusakan jaringan berupa perubahan makromolekul asam lemak, protein, dan DNA. ROS yang berlebihan juga dapat mengganggu fungsi sel beta, sel endotel, lemak, otot, dan sel saraf (Chertow, 2004).

Selain kerusakan pada jaringan, ketidakseimbangan antara ROS dengan antioksidan dapat menimbulkan reaksi stress oksidatif (Agarwal et al., 2005). Anti-oksidan merupakan senyawa yang mampu menurunkan aktivitas stres oksidatif dalam tubuh dengan mendonorkan elektron kepada senyawa oksidan (Winarsi, 2007). Saat terjadi kerusakan sel adiposit, glutathion (GSH) yang merupakan anti-oksidan akan diproduksi sebagai pertahanan lini pertama untuk menjaga keadaan redoks yang seimbang sehingga dapat menghindari atau memperbaiki modifikasi oksidatif yang mengarah pada disfungsi atau kematian sel (Marí, et al., 2009).

Stress oksidatif dapat memicu peningkatan glikosilasi dan oksidasi dari protein yang berkaitan dengan patogenesis dari komplikasi diabetes. Stress oksidatif berkontribusi pada kerusakan fungsi islet dan resistensi insulin yang berakibat memperburuk kondisi diabetes pada sindroma metabolik. (Arifin, 2007). Stress oksidatif dapat mengakibatkan resistensi insulin dengan menghambat distribusi IRS-1. Banyak studi pada manusia dilakukan terhadap hubungan antara stres oksidatif dan resistensi insulin berfokus pada pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh hiperglikemia pada pasien diabetes, mengimplikasikan ROS sebagai konsekuensi dari hiperglikemia yang diinduksi

DM dan faktor penyebab untuk terjadinya resistensi insulin (Furukawa *et al.*, 2003).

2.4.3 Hubungan ROS dengan infeksi *Toxoplasma gondii*

Semua reaksi tranfer elektron pada protein dan sistem enzimatik dapat memproduksi ROS (Thannickal dan Fanburg, 2000). Sehingga dengan adanya infeksi *Toxoplasma gondii*, maka terjadi ikatan protein antara profilin-like protein *T.gondii* dengan TLR-11 yang menginduksi produksi ROS pada tubuh hospes.

