

## TINJAUAN TERHADAP TOKSOPLASMOSIS DAN RESIKONYA PADA MANUSIA

Didik Tulus Subekti

### Pendahuluan

Toksoplasmosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang cukup banyak ditemukan pada manusia dan hewan diseluruh dunia. Penyebab toksoplasmosis telah diketahui yaitu protozoa *Toxoplasma gondii*. *T. gondii* tersebut merupakan satu spesies yang mengagumkan karena mampu memodulasi sistem imun inangnya. Pada satu sisi, sekelompok *T. gondii* dapat direspon 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. Berdasar 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 diantara ketiga tipe atau klonet dasar. Pada masa yang akan datang tipe *T. gondii* masih diperkirakan akan terus berkembang.

### 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 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 deferensiasi 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. Sebaliknya *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<sup>1</sup>).

Pada *T. gondii* tipe I, kemampuan migrasinya lebih tinggi dibanding tipe II maupun tipe III. Berdasar 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. Kemampuan transmigrasi tipe I dapat mencapai 10 - 100 kali lebih efisien dibanding tipe II dan III. Transmigrasi adalah kemampuan dari takzoit *T. gondii* untuk menembus dan melewati sel dan matriks ekstraseluler (Baragan and Sibley, 2002). Adanya perbedaan kemampuan migrasi dan transmigrasi berimplikasi pada perbedaan kemampuan diseminasi atau penyebaran takzoit secara aktif pada berbagai jaringan dan organ

Kecepatan replikasi diantara *T. gondii* tipe I, II dan III juga terdapat perbedaan. *T. gondii* tipe I memiliki waktu pembelahan yang lebih cepat dibanding 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 berdasar hasil *in vitro* pada percobaan yang dilakukan Sibley *et al.* (2002), kecepatan replikasi

diantara ketiga tipe *T. gondii* tersebut adalah tipe I > tipe III ≥ tipe II.

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 diantaranya adalah sitokin yang dihasilkan dari jalur sel Th1 seperti IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , 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 $\beta$ . Sitokin yang paling sering mendapat perhatian dalam kaitan langsung dengan proses patologis dan mortalitas mencit adalah sitokin tipe 1 atau sitokin proinflamatorik. Termasuk dalam kelompok sitokin proinflamatorik adalah IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL1b, 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) sementara disisi lainnya juga menyebabkan berbagai kerusakan patologis yang menyebabkan 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 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , 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 $\gamma$ , IL 12 dan TNF $\alpha$  (Sibley *et al.*, 2002). Adanya kenyataan bahwa takizoit *T. gondii* yang patogen (umumnya tipe I) mampu menginduksi oversekresi sitokin yang berdampak detrimental pada tubuh

mengindikasikan adanya perbedaan imunopatogenesis diantara tipe/klonet/*lineage* toksoplasma.

Laporan mengenai perbandingan sensitivitas pengobatan antar tipe *T. gondii* sangat langka. Satu satunya laporan yang dapat dikemukakan pada paper ini berasal dari 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

Secara keseluruhan perbedaan kemampuan migrasi dan transmigrasi sangat terkait dengan diseminasi parasit dan kemampuan melewati barrier biologis secara *in vivo*. Demikian pula dengan perbedaan motilitas akan sangat mempengaruhi kecepatan penetrasi kedalam 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 dibanding tipe lainnya. Sekali mampu menginvasi leukosit maka akan terjadi migrasi yang lebih jauh dengan memanfaatkan migrasi leukosit terutama pada daerah daerah yang terisolasi dari surveilan 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 dibanding 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 karena 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 $\gamma$ , IL 12 dan TNF $\alpha$ ) secara tunggal maupun kombinasi akan mampu memperpanjang daya hidup mencit. Berbagai hasil percobaan dan penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa infeksi dengan *T. gondii* tipe I (*T. gondii* galur RH) dengan dosis  $\geq 105$  takizoit secara intraperitoneal hampir selalu mengakibatkan kematian (LD100) pada 3 - 5 hari paska infeksi sedangkan infeksi dengan dosis  $\leq 103$  akan membunuh semua mencit pada 8 - 9 hari paska 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  $> 103$  (Sibley *et al.*, 2002; Su *et al.*, 2002; Robben *et al.*, 2004). Sebaliknya apabila diinfeksi pada dosis  $< 103$  umumnya akan membentuk kista dan mencit dapat terus bertahan hidup tanpa menunjukkan gejala klinis (Sibley *et al.*, 2002; Su *et al.*, 2002).

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 $\gamma$  (Abou-Bacar *et al.*, 2004a; Pfaff *et al.*, 2005). Meningkatnya sekresi IFN $\gamma$  berkaitan dengan peningkatan molekul adesi ICAM 1 yang memfasilitasi migrasi monosit. (Abbas *et al.*, 2000; Pfaff *et al.*, 2005). Disisi 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 kedalam jaringan plasenta. Meskipun monosit tidak akan masuk kedalam sirkulasi fetus, namun takizoit dapat menembus jaringan plasenta secara aktif dengan gerakan gliding dan kemampuan transmigrasinya (Baragan and Sibley, 2002). Dengan demikian maka *T. gondii* tipe I memiliki peluang yang lebih besar dalam menyebar dan menginvasi jaringan plasenta dibanding tipe lainnya terkait dengan peningkatan sitokin inflamatorik pada kasus akut. Laporan lain menyatakan bahwa pada kasus kronis apabila IFN $\gamma$  dinetralsir akan menyebabkan terjadinya transmisi takizoit fetomaternal melalui plasenta (Abou-Bacar *et al.*, 2004b). Hal ini disebabkan karena terjadi reaktivasi bradizoit menjadi takizoit akibat pemberian antibodi anti IFN $\gamma$  untuk menetralsir IFN $\gamma$ . Dengan demikian keberadaan IFN $\gamma$  dalam kaitan dengan diseminasi transplasental atau infeksi takizoit fetomaternal sangat krusial.

Namun dewasa ini telah diketahui bahwa *T. gondii* tipe I juga berkaitan dengan kasus infeksi pada manusia dengan persentase yang cukup dominan (Fuentes *et al.*, 2001; Grigg *et al.*, 2001a) maupun hewan (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. Imunopatogenitas pada pola C lebih terkait dengan *T. gondii* tipe I (minimal telah terbukti pada mencit) karena kemampuannya menginduksi hipersekresi sitokin tipe 1 sebagai bagian dari respon imun seluler.

Dinamika kasus toksoplasmosis (baik pada manusia maupun hewan) di Indonesia cukup sulit diikuti secara tepat karena surveilen yang teratur atau periodik tidak didesain dengan terencana. Data yang ada saat ini memperlihatkan bahwa kasus toksoplasmosis pada hewan di Indonesia sangat bervariasi. Variasi tersebut tidak dapat digunakan sebagai bahan komparatif antar wilayah karena secara teknis epidemiologis tidaklah sebanding. Secara kumulatif kasus toksoplasmosis pada manusia secara serologis sangat tinggi (diatas 40 %).

Penetapan kasus toksoplasmosis di Indonesia sampai saat ini masih bersifat acak dan dilakukan secara *cross sectional* pada satu waktu tertentu dan beberapa diantaranya disajikan dalam tabel 1. Hal yang serupa juga terjadi pada data kasus toksoplasmosis pada manusia (Tabel 2). Poin lain yang perlu dicatat adalah bahwa kasus toksoplasmosis tidak hanya terbatas pada kucing tetapi telah menyebar pada berbagai jenis hewan. Bahkan dewasa ini dilaporkan bahwa toksoplasmosis juga telah ditemukan pada lumba lumba dan *cetacean* (Resendes *et al.*, 2002). Fenomena dan informasi tersebut memperlihatkan dan mengisyaratkan adanya kemungkinan toksoplasma akan ditemukan dalam bangsa ikan yang sampai saat ini belum ada laporannya, baik di Indonesia maupun Internasional (dengan mengesampingkan lumba lumba dan paus).

**Tabel 1. Rata Rata Kasus Toksoplasmosis Pada Beberapa Hewan di Indonesia\***

Spesies	Lokasi	Prevalensi (%)
Kucing	Bogor	10
	Kalsel	40
	Kalsel	21,74
	Kalteng	28
	Jateng	5,56
Kambing	Kalsel	61
	Surabaya	40 – 46
	Jakarta	48,3
	Medan	23,5
	Jogjakarta	43,65
Domba	Jakarta	43,3
	Jateng	32,18
	Jogyakarta	42,79
	Jatim	27,54
Sapi	Jabar	71,97
	Sumut	36,4
Kerbau	Sumut	27,3
Ayam	Sumut	19,6
	Jawa	24
Itik	Sumut	6,1
Babi	Kalsel	28
	Bali	32

\* Sumber : Disarikan dari Suprihati *et al.*, 1998, Iskandar, 1999 dan Subekti, 2004 dengan beberapa tambahan data baru.

Pada manusia, tingginya kasus tersebut menunjukkan bahwa kontak antara protozoa dengan berbagai individu cukup tinggi dan sering. Tingginya prevalensi tersebut membawa resiko tingginya kejadian cacat lahir maupun keguguran pada tosoplasmosis kongenital juga turut meningkat. Menurut Hendarto, prevalensi secara umum kejadian bayi prematur dan cacat kongenital yang diduga terkait toksoplasmosis mencapai 12 % dan 3 %. Namun demikian laporan Sarjono *et al* (1998) menunjukkan bahwa kejadian cacat kongenital di kota Malang, Yogyakarta dan Surabaya masing masing menunjukkan sebesar 12,3 ; 10,03 dan 7,4 %. Hal ini jauh lebih tinggi dibandingkan negara lain seperti USA dan Inggris yang hanya sebesar 1 – 2 %.

**Tabel 2. Rata Rata Kasus Toksoplasmosis Pada Manusia di Indonesia\***

No.	Wilayah / Propinsi / Kota	Prevalensi (%)
1	D.I. Nangroe Aceh Darussalam	59,09
2	Sumatra Utara	68,96
3	Sumatra Barat	54
4	Riau	55
5	Jambi	51,21
6	Lampung	88,23
7	DKI Jakarta	76,92
8	Jawa Barat	68,66
10	Jawa Tengah	58,62
11	Jawa Timur	48,78
12	Bali	53,57
13	Nusa Tenggara Barat	28,95
14	Nusa Tenggara Timur	80
15	Kalimantan Barat	55,88
16	Kalimantan Tengah	68,42
17	Kalimantan Selatan	55,26
18	Kalimantan Timur	81,25
19	Sulawesi Tengah	76,47
20	Irian Jaya	68

Keterangan : \* Ma'roef dan Soemantri (2003)

Tingginya resiko tersebut tercermin dari tingginya prevalensi toksoplasmosis pada manusia yang positif IgG seperti tercantum pada tabel 2. Hal ini juga terkait dengan tingginya prevalensi toksoplasmosis pada hewan ternak. Kasus toksoplasmosis tidak selalu berkaitan dengan kontak dengan kucing tetapi juga sangat terkait dengan konsumsi yang tidak adekuat dari produk pangan hewani maupun nabati. Namun demikian sangat

patut disayangkan bahwa perhatian terhadap toksoplasmosis masing kurang dan bukti yang menunjukkan ternak yang paling beresiko di suatu wilayah belum satupun tersedia. Pola berpikir yang masih umum digunakan adalah bahwa jalur penularan toksoplasmosis melalui kucing masih kerap digunakan dasar. Disisi lain berbagai kasus dan bukti yang ada menunjukkan bahwa penderita toksoplasmosis seringkali tidak terkait kontak dengan kucing.