

Interferon Gamma sebagai Deteksi Awal Infeksi yang Disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*

Monica Puspa Sari

Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida
Wacana, Jakarta, Indonesia.

Email : monica.puspasari@ukrida.ac.id

Abstrak.

Diagnosis dini infeksi *Toxoplasma gondii* penting untuk efektifitas pengobatan. Hal ini dikarenakan obat yang tersedia untuk toksoplasmosis tidak dapat membunuh bradizoit yang terkandung dalam kista, obat tersebut hanya dapat membunuh pada stadium takizoit. Semakin cepat infeksi *T. gondii* terdeteksi, maka semakin besar kemungkinan infeksi dapat dihentikan dan keberhasilan pengobatan tercapai. Saat ini tes serologi berbasis antibodi menjadi metode diagnostik yang paling sering digunakan untuk mendeteksi *T. gondii*. Namun, tes serologi diketahui memiliki beberapa keterbatasan. Berdasarkan penelitian terakhir, *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA) yang merupakan pemeriksaan berbasis sel T diperkenalkan sebagai uji *in vitro* untuk mendeteksi infeksi *T. gondii*. Baik infeksi akut dan kronis bisa dideteksi dengan IGRA, IGRA dapat mendeteksi infeksi pada hari ketiga, sementara serum IgM dan IgG terdeteksi pada hari ke sembilan dan ketigabelas pasca infeksi. IGRA secara akurat dapat membedakan individu yang terinfeksi, dan yang tidak terinfeksi dengan menunjukkan aktivasi limfosit yang kuat setelah distimulasi secara *in vitro* oleh antigen *T. gondii*, bahkan pada hari pertama kehidupan. IGRA adalah suatu metode tes yang mudah dan murah untuk mengukur sel mediasi imunitas terhadap *T. gondii*. Oleh karena itu, IGRA memiliki potensi untuk menjadi alat diagnostik deteksi dini untuk infeksi *T. gondii*.

Kata kunci: *diagnosis, interferon gamma, Toxoplasma gondii*

Interferon Gamma as Early Detection of Infections Caused by *Toxoplasma gondii*

Abstract.

Early diagnosis of Toxoplasma gondii infection is crucial for the efficacy of the treatment. This is because the medicine that has been used to treat toxoplasmosis infection only kill tachyzoite form but not in bradyzoite form that can be found in the cyst. As we know, the shorter the time to detect the infection, the greater the chance of the treatment to success. However, a diagnostic method, the antibody-based serological tests, often is used to detect T. Gondii but have some limitations. Based on recent research, a test known as Interferon-gamma release assay (IGRA), was introduced to detect T. gondii infection. The test was based on T cellin vitro assays and can detect both acute and chronic infections. IGRA can detect the infection as early as day 3, while IgM and IgG serum can be detected on day 9 and 13 post-infection. IGRA accurately distinguish between infected and non infected individuals by showing an activation of lymphocytes after being stimulated via in vitro by T. gondii antigens, even on the first day of life. IGRA is an easy and inexpensive method to measure cell mediated immunity to T. gondii. Therefore, IGRA has the potential to be a diagnostic tool for the early detection of T.gondii infection.

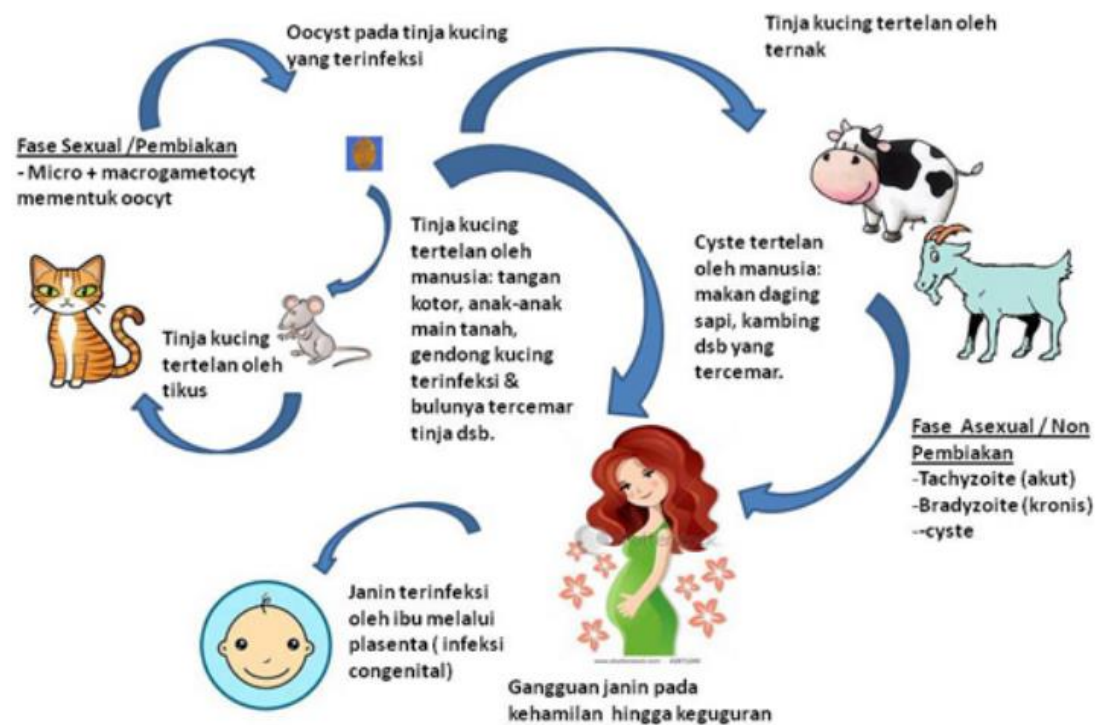
Keywords : *diagnosis, interferon gamma, Toxoplasma gondii*

Pendahuluan

Toxoplasma gondii merupakan protozoa obligat intraseluler yang ditemukan 100 tahun yang lalu.¹ Protozoa ini dapat menginfeksi semua hewan berdarah panas, termasuk manusia, dan tersebar hampir di seluruh dunia.² Pada tahun 1908, Nicolle dan Manceaux menemukan *T. gondii* dalam jaringan hewan pengerat di Afrika Utara yaitu *Ctenodactylus gundi* bersama dengan *Splendore* pada jaringan kelinci di Brazil.^{1,2} Diperkirakan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi toksoplasma dengan prevalensi rendah seperti Asia Tenggara, Amerika, Eropa dan Afrika. Prevalensi sedang hingga cukup tinggi juga ditemukan Eropa selatan, Amerika latin dan Afrika tropis.³ Prevalensi toksoplasmosis di Indonesia sangat bervariasi baik pada manusia maupun hospes perantara.⁴

Infeksi dapat terjadi secara kongenital maupun didapat. Manusia dapat terinfeksi secara langsung melalui makanan, minuman yang mengandung ookista yang dikeluarkan dari tinja kucing, dan makan daging mentah, atau yang dimasak setengah matang dan mengandung kista

jaringan, ataupun infeksi yang terjadi sejak masih dalam kandungan (transplasenta).^{5,6} Setelah ookista atau kista jaringan tertelan, maka akan menyerang *host* atau inangnya, dan berdiferensiasi menjadi takizoit yang membelah dengan cepat dalam tubuh *host*, serta bersama dengan respon imun *host* dapat menyebabkan gejala penyakit. Takizoit dapat menginfeksi semua sel berinti kecuali sel darah merah, dan menyebar ke seluruh tubuh selama infeksi akut.^{7,8} Takizoit kemudian dapat berdiferensiasi menjadi bradizoit yang membelah dengan lambat, dan mengandung banyak karbohidrat, yang tersimpan di dalam vakuol parasitoforus.¹ Infeksi primer pada orang dewasa biasanya asimtomatik, tetapi dapat terjadi limfadenopati, dan toksoplasmosis mata pada beberapa pasien.^{9,10} Sedangkan wanita hamil yang terinfeksi toksoplasma pada trimester pertama, maka bayi yang dilahirkan akan mengalami penyakit kongenital lebih berat bila dibandingkan dengan trimester kedua dan ketiga. Penyakit kongenital yang dapat dialami oleh bayi seperti perkapuran, korioretinitis, hidrosefalus, mikrosefalus, kejang-kejang, gangguan psikologis, dan gangguan mental pada anak.¹¹



Gambar 1. Siklus hidup *Toxoplasma gondii*¹²

Famili kucing (*Felidae*) merupakan sumber infeksi utama *T. gondii* ke manusia oleh karena membawa fase seksual dari *T. gondii*. Fase aseksual terjadi pada hospes perantara seperti manusia dan burung. Dalam usus kucing yang mengandung *T. gondii* berlangsung fase seksual (gametogoni, sporogoni), dan fase aseksual (skizogoni) sehingga akan terbentuk stadium ookista yang nantinya akan keluar bersama tinja.^{7,13}

Beberapa cara diagnosis toksoplasmosis telah ditetapkan diantaranya isolasi DNA *T. gondii* dari darah atau cairan tubuh, menemukan parasit di jaringan, uji serologi untuk mendeteksi immunoglobulin spesifik *T. gondii* yang diproduksi oleh tubuh sebagai respon terhadap infeksi, dan deteksi DNA spesifik menggunakan probe tertentu.¹⁴ Uji serologi dengan deteksi antibodi merupakan pemeriksaan yang sering digunakan untuk mendeteksi *T. gondii*, seperti uji Sabin-Feldman, uji hemaglutinasi, *Indirect Fluorescent Antibody Assay* (IFA), uji aglutinasi langsung, *Latex Agglutination Test* (LAT) dan ELISA.⁹ Namun uji serologi memiliki keterbatasan karena tidak dapat memperkirakan waktu infeksi. Titer IgM yang rendah, dan masih terdeteksi setelah fase akut, titer IgM dan IgG yang masih terdeteksi dua minggu setelah infeksi dapat memberikan hasil positif palsu.^{14,15} Pada infeksi toksoplasmosis kongenital, tes serologi tidak selalu dapat dipakai untuk mendiagnosis dengan cepat dan tepat, karena IgM tidak selalu dapat ditemukan pada neonatus atau karena IgM dapat ditemukan selama berbulan-bulan bahkan sampai lebih dari setahun.¹⁴ Pada bayi baru lahir, konsentrasi IgG-nya akan sama dengan ibu karena terjadi transfer antibodi pasif melalui plasenta. Konsentrasi ini akan hilang saat bayi berusia dua atau tiga bulan sehingga jika pada usia tersebut didapatkan kenaikan IgG spesifik yang menandakan adanya infeksi kongenital.⁷ Sedangkan pada penderita imunodefisiensi (AIDS) tidak dibentuk antibodi IgM dan tidak dapat ditemukan titer IgG yang meningkat.¹⁶

Beberapa obat yang sering digunakan untuk mengeliminasi parasit adalah sulfonamid dan pirimetamin. Sulfonamid dan pirimetamin bekerja dengan menghambat proliferasi takizoit saat infeksi akut. Namun, apabila parasit sudah mengalami diferensiasi menjadi bradizoit dengan membentuk kista jaringan, maka parasit tersebut tidak dapat dieliminasi.¹⁰ Oleh karena itu, hanya dengan deteksi dini infeksi yang dapat dihentikan dan pengobatan menjadi lebih efektif.^{4,17}

Saat ini terdapat metode lain yang dapat mendeteksi infeksi akut dan kronik *T. gondii* terutama infeksi dini yaitu *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA).

Interferon Gamma sebagai Deteksi Awal Infeksi yang Disebabkan oleh *T. gondii*

Interferon gamma (IFN- γ) merupakan sitokin sebagai respon imun bawaan maupun didapat terhadap infeksi. IFN- γ dapat menghambat pertumbuhan dan kelangsungan hidup berbagai patogen intraseluler, salah satunya adalah *T. gondii*.¹⁸ Infeksi *T. gondii* akan meningkatkan respon dari T helper 1(Th1) yaitu meningkatkan sekresi IFN- γ . IFN- γ bersama dengan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dapat menghambat replikasi parasit dan eliminasi parasit. Salah satu mekanisme IFN- γ untuk menghambat replikasi adalah dengan menginduksi ekspresi dari p47 GTPase, sehingga menyebabkan gangguan pada membran vakuol parasitoforus. *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) pertama kali diperkenalkan sebagai tes untuk deteksi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* secara *in vitro* dan sekarang digunakan untuk deteksi tuberkulosis paru.^{19,20} Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan berdasarkan sel T dan dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk mendeteksi infeksi toksoplasma baik akut maupun kronis dan dapat digunakan sebagai deteksi dini yaitu 3 hari setelah terinfeksi toksoplasma.

Untuk menentukan apakah IFN- γ dapat digunakan sebagai deteksi awal infeksi, maka penelitian dilakukan pada mencit yang diinfeksi dengan *T. gondii*. Penelitian yang dilakukan oleh Yin *et al.* (2015) melaporkan bahwa mencit yang diinfeksi dengan *T. gondii* menyebabkan sel T *host* akan segera diaktifkan, lalu sel T CD8+ melepaskan IFN- γ sehingga infeksi *T. gondii* dapat dideteksi pada hari ketiga sesudah infeksi. Sedangkan serum IgM dan IgG hanya dapat dideteksi pada hari kesembilan dan ketigabelas setelah infeksi menggunakan ELISA.²¹ Diagnosis dini sangat penting dilakukan sehingga pengobatan dapat dilakukan secara efektif dan maksimal. Hasil IGRA yang positif dan ELISA yang negatif mengindikasikan bahwa diagnosis dini infeksi *T. gondii* dapat dilakukan dengan menggabungkan IGRA dan ELISA. Penelitian yang dilakukan oleh Ciardelli *et al.*, pada tahun 2008 melaporkan bahwa produksi IFN- γ lebih tinggi pada bayi yang terinfeksi bila dibandingkan dengan bayi yang tidak terinfeksi, dengan sensitivitas sebesar 90,3% dan spesifisitas sebesar 85,7%.²² Sedangkan pemeriksaan rutin seperti ELISA, uji aglutinasi dan *western blot* dalam mendeteksi IgG, IgA dan IgM hanya mampu mendeteksi 52% bayi baru lahir yang terinfeksi toksoplasma secara kongenital.²¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Guglietta *et al.*, pada tahun 2007 melaporkan bahwa terjadi

peningkatan produksi IFN- γ 20-40 kali lipat pada individu yang mendapat infeksi *T. gondii* secara bawaan maupun didapat. Selain itu, tingginya produksi IFN- γ pada penderita toksoplasmosis kronis dapat mencegah reaktivasi kista selama infeksi kronis.²³

Simpulan

IGRA merupakan alat diagnostik yang mudah dilakukan dengan biaya yang murah dan dapat digunakan untuk diagnosis dini toksoplasmosis kongenital. Oleh karena itu IGRA berbasis ELISA berguna sebagai deteksi dini infeksi *T. gondii*.

Daftar Pustaka

- Weiss L, Dubey J. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol.* 2009;39(8): 895-901.
- Yuliawati I, Nasronudin N. Pathogenesis, diagnostic and management of toxoplasmosis. *Indones J Trop Infect Dis.* 2015;5(4):100–6.
- Robert-Gangneux F, Darde M. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews,* 2012;25(3):583-7.
- Triana A. Faktor determinan toksoplasmosis pada ibu hamil. *Jurnal Kesehatan Masyarakat,* 2015;11(1):25-31.
- Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 2008;38(11):1257–78.
- Natadisastra D, Agoes R. Parasitologi kedokteran ditinjau dari organ tubuh yang diserang. EGC: Jakarta; 2009. p.417-9.
- Staf Pengajar Departemen Parasitologi. Buku ajar parasitologi kedokteran. Edisi 4. Jakarta: Badan Penerbit FKUI: 2011. p.163-8.
- Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol.* 2012;34(6):793-813.
- Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:634–40.
- Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites and Vector,* 2015;8(292):1-14.
- Nurcahyo W, Priyowidodo D. Toxoplasmosis pada hewan. Yogyakarta: Samudra Biru; 2019.
- Paruta G. Toxoplasmosis. Dikutip 26 September 2019. Diunduh dari <https://www.kompasiana.com/garantang/556f0e632523bd364/toxoplasmosis-apakah-itu>.
- Soedarto. Buku ajar parasitologi kedokteran. Jakarta: CV Sagung Seto; 2011. p.72-7.
- Mahmoudi S, Mamishi S, Suo X, Keshavarz H. Early detection of *Toxoplasma gondii* infection by using a interferon gamma release assay: a review. *Experimental Parasitology,* 2017;172:39-43.
- Villard O, Breit L, Cimon B, Frank J, Hidalgo HF, Godineau N, *et al.* Comparison of four commercially available avidity test for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology,* 2013;20(2):197-204.
- Holonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;114:125-45.
- Gilbert R. Treatment for congenital toxoplasmosis: finding out what works. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(2):305–11.
- Saha B, Prasanna SJ, Chandrasekar B, Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma. *Cytokine,* 2010;50(1):1–14.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(12):761–76.
- Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):82–5.
- Yin Q, El-Ashram S, Liu L, 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;10(9): e0137808.
- Ciardelli L, Meroni V, Avanzini. MA, Bollani L, Tinelli C, Garofoli F, *et al.* Early and accurate diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):125-9.
- Guglietta S, Beghetto E, Spadoni A, Buffolano W, Del Porto P, Gargano N. Age-dependent impairment of functional helper T cell responses to immunodominant epitopes of *Toxoplasma gondii* antigens in congenitally infected individuals. *Microbes Infect.* 2007;9(2):127-33.