

SKRIPSI

**PENGARUH JUMLAH SEL DESIDUA PENGHASIL
INTERFERON-GAMMA (IFN- γ) LOKAL MENCIT BUNTING
YANG DIINFEKSI *Toxoplasma gondii* TERHADAP ANGKA
PENULARAN TOKSOPLASMOSIS KONGENITAL**



Oleh :

LYA FEBRITHA WHILISTYANA
PONOROGO – JAWA TIMUR

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2005**

**PENGARUH JUMLAH SEL DESIDUA PENGHASIL INTERFERON-
GAMMA (IFN- γ) LOKAL MENCIT BUNTING YANG DIINFEKSI
Toxoplasma gondii TERHADAP ANGKA PENULARAN
TOKSOPLASMOSIS KONGENITAL**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

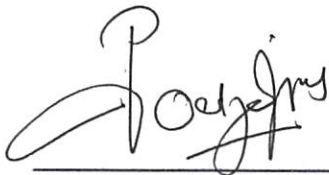
Oleh :

LYA FEBRITHA WHILISTYANA

NIM 069912648

Menyetujui,

Komisi Pembimbing



Poedji Hastutiek, M.Si., Drh
Pembimbing Pertama

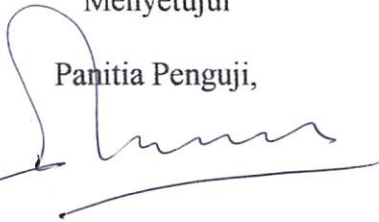


Wiwiek Tyasningsih, M.Kes., Drh
Pembimbing Kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN.

Menyetujui


Panitia Penguji,



Dr. Garry Cores deVries, M.S, M.Sc., Drh
Ketua



Nunuk Dyah Retno L, M.Si., Drh
Sekretaris



Indah Norma Triana, M.Si., Drh
Anggota



Poedji Hastutiek, M. Kes., Drh
Anggota



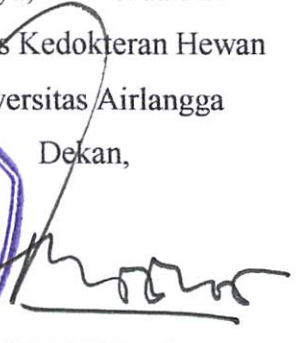
Wiwiek Tyasningsih, M.Kes., Drh
Anggota

Surabaya, 21 Februari 2005

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Prof. Dr. Ismudiono, M.S., Drh
NIP 130687297

PENGARUH JUMLAH SEL DESIDUA PENGHASIL INTERFERON-GAMMA (IFN- γ) LOKAL MENCIT BUNTING YANG DIINFEKSI *Toxoplasma gondii* TERHADAP ANGKA PENULARAN TOKSOPLASMOSIS KONGENITAL

Lya Febritha Whilistyana

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah sel desidua penghasil interferon-gamma (IFN- γ) lokal mencit bunting yang diinfeksi *Toxoplasma gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) betina strain balb/c, 20 ekor untuk perlakuan penghitungan jumlah sel desidua dan 122 ekor untuk perlakuan uji angka penularan toksoplasmosis kongenital. Perlakuan dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok I menggunakan 10 ekor mencit dengan umur kebuntingan 5 hari yang diinfeksi *T. gondii* dan kelompok II menggunakan 10 ekor mencit dengan umur kebuntingan 15 hari yang diinfeksi *T. gondii*. Empat hari pasca infeksi mencit dikurbankan, diambil uterus dan fetus yang kemudian dilakukan pengecatan immunohistokimia untuk mengetahui jumlah sel desidua yang mengekspresikan interferon-gamma (IFN- γ) lokal dan sebagian diinokulasikan pada sejumlah 122 ekor mencit normal, yang terdiri atas 40 ekor mencit untuk perlakuan I dan 82 ekor mencit untuk perlakuan II. Inokulasi fetus yang mengandung *T. gondii* pada mencit normal dilakukan untuk mengekspresikan angka penularan toksoplasmosis kongenital.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dan data diolah dengan statistik menggunakan uji regresi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel desidua penghasil interferon-gamma (IFN- γ) lokal mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari lebih tinggi daripada mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur 5 hari. Jumlah sel desidua penghasil interferon gamma (IFN- γ) lokal yang diproduksi mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital ($p>0,05$).

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang yang telah memberikan karunia dan nikmat-Nya hingga penulisan makalah ini dapat diselesaikan dengan baik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah sel desidua penghasil interferon-gamma (IFN- γ) lokal mencit bunting yang diinfeksi *Toxoplasma gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.

Terima kasih tidak lupa kami ucapkan kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan serta dorongan baik secara langsung maupun tidak langsung bagi terselesainya karya tulis ini, khususnya kepada :

1. Direktorat Jenderal Perguruan Tinggi atas pemberian dana Due-Like Batch III di Universitas Airlangga
2. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Prof. Dr. Ismudiono M.S., Drh
3. Ibu Nunuk Dyah Retno Lastuti M.S., Drh selaku Asisten Direktur Bidang Akademik
4. Ibu Poedji Hastutiek M.Si., Drh selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Wiwiek Tyasningsih M.Kes., Drh selaku dosen pembimbing kedua atas semua arahan yang telah diberikan selama penulisan makalah skripsi ini
5. Bapak Dr. Garry Cores deVries, M.S, M.Sc., Drh, Ibu Nunuk Dyah Retno L, M.S., Drh dan Ibu Indah Norma Triana, M.Si., Drh selaku dosen penguji atas semua masukan dan arahan yang telah diberikan

6. Prof. Dr. H. Rochiman Sasmita, M.S, Drh, Ibu Endang Suprihati, M.S., Drh dan Ibu Poedji Hastutiek, M.Si, Drh atas kesempatan yang diberikan untuk ikut serta dalam penelitian ini
7. Ibu Lucia Tri Suwanti M.P., Drh dan Bapak Mufasirin M.Si., Drh yang telah memberikan bimbingan selama penelitian dan penulisan makalah skripsi ini
8. Bapak Dr. Anwar Ma'ruf M.S., Drh selaku dosen wali penulis yang telah memberikan bimbingan selama penulis belajar di Fakultas Kedokteran Hewan
9. Kepala Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Hewan dan Kepala Laboratorium Immunopatobiologi Gramik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala fasilitas yang diberikan selama penelitian berlangsung
10. Bapak, ibu dan adik atas cinta, kesabaran dan kasih sayang dalam mendidik dan membesarkan penulis, juga atas segala doa yang selalu dipanjatkan
11. Teman-teman satu penelitian, Deny, Rosa, Sari, Natalia dan Wening serta Dita, Kiki dan Yani atas persahabatan dan kebersamaan yang menyenangkan
12. Hani yang senantiasa memberikan kasih, doa, dorongan dan dukungan yang membesarkan hati selama studi ataupun diluar studi

Kami menyadari bahwa penulisan ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu kritik, saran dan masukan kami harapkan untuk kesempurnaan hasil karya ini. Kami berharap agar penelitian ini bermanfaat bagi dunia medis dan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Semoga yang telah kami lakukan dipandang oleh Allah S.W.T sebagai suatu amal ibadah. Amin.

Surabaya, Februari 2005

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Landasan Teori.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
1.6 Hipotesis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 <i>Toxoplasma gondii</i>	7
2.1.1 Etiologi.....	7
2.1.2 Cara Penularan dan Siklus Hidup.....	10
2.1.3 Patogenitas dan Gejala Klinis.....	13
2.2 Interferon.....	16
2.3 Sel Desidua.....	16
2.4 Imunitas.....	17
2.4.1 Respon Imun terhadap Infeksi <i>T. gondii</i>	17
2.4.2 Respon Imun pada Saat Kebuntingan oleh Infeksi <i>T. gondii</i>	19

2.5	Diagnosa	21
2.6	Pencegahan.....	23
2.7	Pengobatan	24
BAB III	METODE PENELITIAN	26
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2	Materi Penelitian	26
3.2.1	Hewan Coba	26
3.2.2	Isolat <i>T. gondii</i>	26
3.2.3	Alat dan Bahan Penelitian.....	27
3.3	Metode Penelitian.....	30
3.3.1	Teknik Pembuntingan Mencit Perlakuan	30
3.3.2	Mencit Perlakuan.....	30
3.3.3	Penentuan Angka Penularan Kongenital.....	31
3.3.4	Penentuan Jumlah Sel Desidua Penghasil IFN- γ dengan Pengecatan Imunohistokimia.....	32
3.4	Rancangan Penelitian dan Analisis Data.....	32
BAB IV	HASIL PENELITIAN.....	34
BAB V	PEMBAHASAN	38
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	42
6.1	Kesimpulan.....	42
6.2	Saran.....	42
	RINGKASAN	43
	DAFTAR PUSTAKA.....	46
	LAMPIRAN	50

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Cara Penularan dan Siklus Hidup <i>T. gondii</i>	11
Gambar 2.	Kerangka Operasional Penghitungan Jumlah Sel Desidua.....	28
Gambar 3.	Kerangka Operasional Penentuan Angka Penularan Kongenital dengan Bioassay Jaringan Uterus dan Fetus	29
Gambar 4.	Kista pada Otak Mencit yang Diinfeksi <i>T. gondii</i>	36
Gambar 5.	Fetus Mencit yang Diinfeksi <i>T. gondii</i> pada Umur Kebuntingan 15 hari	36
Gambar 6.	Preparat Histopatologis Sel Desidua yang Memproduksi IFN- γ Lokal pada Mencit Bunting Normal	37
Gambar 7.	Preparat Histopatologis Sel Desidua yang Memproduksi IFN- γ Lokal pada Mencit Bunting Positif Toksoplasmosis	37
Gambar 8.	Proses Jaringan Metode Imunohistokimia.....	56
Gambar 9.	Proses Pengecatan Metode Imunohistokimia	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil Penghitungan Pemeriksaan Imunohistokimia dan Angka Penularan Toksoplasmosis Kongenital.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Uji Angka Penularan Toksoplasmosis Kongenital Perlakuan I.....	50
Lampiran 2. Data Uji Angka Penularan Toksoplasmosis Kongenital Perlakuan II	51
Lampiran 3. Perhitungan Jumlah Sel Desidua Penghasil IFN- γ Lokal dengan Umur Kebuntingan yang Berbeda terhadap Angka Penularan Kongenital	53

BAB I PENDAHULUAN

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Toxoplasmosis merupakan salah satu penyakit zoonosis yang sangat merugikan baik bagi kesehatan ternak maupun manusia. Penyebab toksoplasmosis adalah protozoa bersel satu yaitu *Toxoplasma gondii* yang mempunyai inang utama kucing dan familinya, sedangkan inang antaranya adalah hewan berdarah panas dan manusia (Mufasirin dkk., 2000).

Pengetahuan tentang toksoplasmosis pada hewan khususnya pada inang utama harus mendapatkan prioritas karena sumber utama penularan pertama adalah ookista yang dikeluarkan bersama feses kucing. Sumber penularan lain yang tidak kalah pentingnya adalah kista yang terdapat pada inang antara termasuk ternak. Pada tanah yang tercemar, ookista dapat dibawa oleh lalat, kecoa, semut atau cacing tanah ke berbagai tempat di kebun. Ookista ini dapat menempel pada sayuran, buah-buahan atau termakan oleh hewan ternak seperti ayam, kambing, anjing atau sapi (Priyana, 2003).

Infeksi *T. gondii* dapat menyebabkan abortus dan kelainan kongenital. Keberadaan penyakit ini bagi peternakan cukup banyak merugikan karena dapat mengganggu proses reproduksi pada ternak betina dan menyebabkan abortus, kelainan patologis, serta lahir prematur atau fetus lahir dalam keadaan lemah kemudian mati (Hardjopranojoto, 1995). Kerugian ekonomi juga dapat ditimbulkan karena adanya abortus, hal ini disebabkan karena berkurangnya

jumlah populasi ternak, selain itu pemenuhan akan kebutuhan protein hewani akan berkurang.

Bagi wanita hamil, infeksi *T. gondii* seringkali menjadi masalah yang menakutkan karena dapat menyebabkan abortus, lahir mati, kemandulan dan kelainan kongenital bagi bayi yang dilahirkan. Parasit ini bisa menginfeksi sel-sel tubuh termasuk sel telur (ovum) sehingga menyebabkan kualitasnya tidak bagus, akibatnya sulit dibuahi oleh sperma. Jika protozoa ini menyerang pada usia produktif dapat menyebabkan kemandulan (Anonimus, 2003^a).

Menurut Ghaffar (2001), infeksi toksoplasmosis kongenital terjadi pada 1-5 anak dari tiap 1000 wanita hamil, dengan persentase 5-10% abortus, 8-10% kerusakan otak dan mata yang serius dan 10-13% bayi mengalami gangguan penglihatan. Kelahiran yang terjadi menunjukkan, sekitar 58-70% normal tetapi setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun menunjukkan gejala berupa retardasi mental, kelainan mata ringan sampai buta, hidrosefalus dan tidak mampu belajar (Dupouy dan Camet, 2002).

Wanita yang sebelum hamil terinfeksi *T. gondii* dan mempunyai sistem kekebalan yang baik, jarang terjadi abortus dan tidak terlalu membahayakan bagi bayi yang dilahirkan (Dupouy dan Camet, 2002). Bayi dapat dilahirkan dengan toksoplasmosis kongenital bila ibunya mendapat infeksi primer di waktu hamil. Infeksi primer yang terjadi pada trimester pertama kehamilan dapat menyebabkan abortus (Gandahusada, 1992). Jika infeksi terjadi setelah pembuahan, maka parasit tersebut akan merusak hasil pembuahan. Janin kemungkinan besar akan terinfeksi bila ibu terinfeksi parasit itu pada trimester terakhir kehamilannya. Hal

ini akan menurun seiring dengan makin mudanya umur kehamilan (Anonimus, 2003^a).

Tubuh memiliki respon imun yang dapat melindungi diri dari adanya infeksi yang menyerang tubuh. Dengan perkataan lain, respon imun dapat diartikan sebagai suatu sistem agar tubuh dapat mempertahankan keseimbangan antara lingkungan diluar dan didalam tubuh (Baratawidjaja, 2000). Parasit ini menginduksi *Interferon gamma (IFN- γ)* yang dihasilkan oleh sel T dan sel *Natural Killer (NK)* sebagai bentuk pertahanan tubuh terhadap infeksi. Pada saat kebuntingan, beberapa sel yang berperan dalam sistem imun antara lain adalah makrofag, sel NK dan sel T yang terdapat pada sel desidua (Roberts *et al.*, 2001).

T. gondii merupakan parasit intraseluler obligat yaitu parasit yang hanya mampu hidup sebagai parasit intraseluler. Parasit menginfeksi plasenta dalam hal ini sel desidua yang merupakan bagian plasenta yang berasal dari maternal berperan dalam vaskularisasi dan transport makanan dari induk ke fetus. Parasit ini mempunyai tempat predileksi disemua tipe sel dan setelah empat hari infeksi telah menyebar dan ditemukan disemua jaringan tubuh (Dubey, 2002).

Pengetahuan tentang penyakit, penyebab, kondisi dan mekanisme immunopatogenesisnya termasuk immunopatogenesis toksoplasmosis pada saat kebuntingan diperlukan untuk menegakkan diagnosa yang tepat. Diagnosa toksoplasmosis dapat dilakukan dengan cara ditemukannya parasit tersebut baik secara langsung maupun tidak langsung dari berbagai bagian organ tubuh penderita, secara serologis maupun secara hematologis dan histopatologis (Sasmita, 1992).

Keadaan kebuntingan dan lamanya hari pasca inokulasi mempunyai interaksi yang sangat nyata terhadap tingginya titer antibodi terhadap *Toxoplasma* (Sasmita, 1992). Perlakuan infeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari untuk menunjukkan infeksi pada trimester pertama dan infeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari untuk menunjukkan infeksi pada trimester ketiga. Penelitian ini menggunakan mencit mengingat fisiologi mencit identik dengan manusia. Lama kebuntingan mencit sekitar 19-20 hari (Kusumawati, 2002).

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang dapat diambil perumusan masalah :

1. Apakah terjadi perbedaan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari dan 15 hari?
2. Adakah pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital?

1.3 Landasan Teori

Denkers dan Gazzinelli (1998) menyatakan, infeksi *T. gondii* memicu tanggap kebal humoral dan tanggap kebal berperantara sel, akan tetapi respon imun lebih condong pada tanggap kebal berperantara sel. Infeksi dapat menginduksi sel imun memproduksi IFN- γ sebagai sitokin yang berfungsi untuk membunuh parasit.

Selama kebuntingan diproduksi hormon reproduksi, yaitu progesteron yang digunakan untuk pertahanan fetus (Partodihardjo, 1992). Progesteron mengubah pola reproduksi sitokin kearah sitokin *T-helper 2 (Th2)* yang memberikan kesempatan parasit tetap hidup dan memudahkan penularan transplasental (Thouvenin *et al.*, 1997; Roberts *et al.*, 2001).

Pada perkembangan fetus, plasenta berfungsi sebagai transportasi makanan dari induk, selain itu juga merupakan organ endokrin penghasil hormon yang berperan penting selama kebuntingan. Bagian maternal dari plasenta adalah desidua (Arvola, 2001). Sel dalam uterus yang terinfeksi akan mengaktifkan limfosit di desidua. Limfosit desidua yang teraktivasi akan mengekspresikan IFN- γ . Sel-sel di desidua antara lain makrofag, sel *T-Cluster Deffrensiation 8+* (sel *T CD8+*) dan *Large Granular Lymphocyte (LGL)* serta sedikit sel *T CD4+* (Vince dan Johnson, 2000).

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

1. Berapa jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari dan 15 hari.
2. Pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu untuk :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.
2. Memberikan informasi mengenai mekanisme immunopatogenesis toksoplasmosis pada saat kebuntingan, yang nantinya dapat membantu dalam diagnosa yang akurat terhadap penyakit ini.

1.6 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah di atas dapat diajukan hipotesis, yaitu :

1. Terjadi penurunan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan yang semakin tua.
2. Ada pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Toxoplasma gondii*

2.1.1 Etiologi

Toxoplasma gondii adalah satu-satunya spesies dari genus *Toxoplasma* sebagai parasit penyebab toksoplasmosis. Protozoa ini merupakan parasit intraseluler obligat, predileksi di semua tipe sel inang dan dapat menyerang semua bangsa mamalia termasuk manusia dan semua bangsa burung. Parasit ini dikenal sejak tahun 1908, pertama kali ditemukan pada binatang pengerat di Afrika *Ctenodactylus gondii*, tapi siklus hidupnya baru menjadi jelas ketika pada tahun 1970 ditemukan daur seksualnya pada kucing. Inang utama adalah kucing dan binatang sejenisnya (Felidae), sedangkan yang bertindak sebagai inang antara adalah manusia, mamalia lainnya dan burung (Gandahusada dkk., 1998).

Klasifikasi protozoa penyebab toksoplasmosis menurut Levine (1985), termasuk dalam :

- Phylum : Apicomplexa
- Clas : Sporozoa
- Subclas : Coccidia
- Ordo : Eucoccididae
- Family : Sarcocystidae
- Genus : *Toxoplasma*
- Spesies : *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma termasuk dalam golongan Coccidia karena didalam siklus hidupnya mengalami perkembangan secara skizogoni, gametogoni dan sporogoni layaknya Coccidia yang lain. *T. gondii* memiliki morfologi yang berbeda di setiap perkembangannya. Dalam satu siklus hidupnya, parasit ini memiliki lima stadium perkembangan, yaitu : skizon, gamon, takizoit, bradizoit dan ookista. Namun yang merupakan stadium infeksi adalah ookista yang sudah bersporulasi, takizoit dan bradizoit (Dubey *et al.*, 1998). Perkembangan seksual yang terjadi dalam sel epitel usus halus kucing dan Felidae lainnya menghasilkan ookista yang belum bersporulasi dan dikeluarkan bersama feses kucing penderita. Pada lingkungan yang sesuai, ookista ini akan bersporulasi dalam waktu kurang lebih 2-5 hari dan menjadi infeksi bagi inang utama maupun inang antaranya (Denkers dan Gazzinelli, 1998; Dubey *et al.*, 1998).

Ookista di dalam feses kucing penderita berbentuk spirakel dengan ukuran $11-14 \times 9-11 \mu\text{m}$ dan waktu sporulasi 2-5 hari pada suhu 24°C . Ookista berspora mempunyai 2 sporokista, masing-masing sporokista berisi 4 sporozoit. Sporokista berbentuk elips dengan ukuran $8,5 \times 6 \mu\text{m}$. Sporozoit berukuran $8 \times 2 \mu\text{m}$. Bila ookista ini tertelan oleh manusia, mamalia lain atau burung (inang antara), maka pada berbagai jaringan akan dibentuk kelompok-kelompok trophozoit yang membelah secara aktif atau lebih dikenal dengan takizoit (Soekardono dan Partosoedjono, 1991).

Stadium takizoit atau trophozoit, berbentuk pisang atau bulan sabit. Salah satu ujungnya agak tumpul dan berukuran $4-6 \times 2-3 \mu\text{m}$. Inti lonjong dengan kariosom terletak di tengah. Stadium ini merupakan stadium multiplikasi,

perkembangannya sangat cepat dan biasanya ditemukan pada stadium penyakit yang akut. Perkembangbiakannya secara endodiogoni dan predileksi di semua tipe sel jaringan. Bentuk takizoit ini dapat ditemukan dalam cairan tubuh seperti cairan peritoneal atau dalam darah (Soekardono dan Partosoedjono, 1991). Di dalam sel inang parasit berada dalam vakuola parasitoforosa dan membentuk akumulasi yang disebut dengan "roset". Satu roset berisi antara 8-16 takizoit dan setelah mencapai jumlah tersebut kelompok akan pecah bersamaan dengan pecahnya sel inang. Takizoit yang terbebas akan menginfeksi sel baru (Suwanti dkk., 1999).

Sedangkan stadium bradizoit atau sistosoit, secara morfologis hampir sama dengan takizoit. Merupakan stadium istirahat, karena perkembangbiakan stadium ini sangat lambat dan biasanya ditemukan pada keadaan penyakit yang sudah kronis. Di dalam sel inang bradizoit berakumulasi dalam vakuola parasitoforosa dan berkumpul dalam jumlah yang banyak. Kumpulan bradizoit tersebut dikelilingi dengan masa yang memisahkan parasit dengan organela sel-sel inang dan membentuk suatu kista yang selanjutnya disebut dengan kista jaringan (Suwanti dkk., 1999).

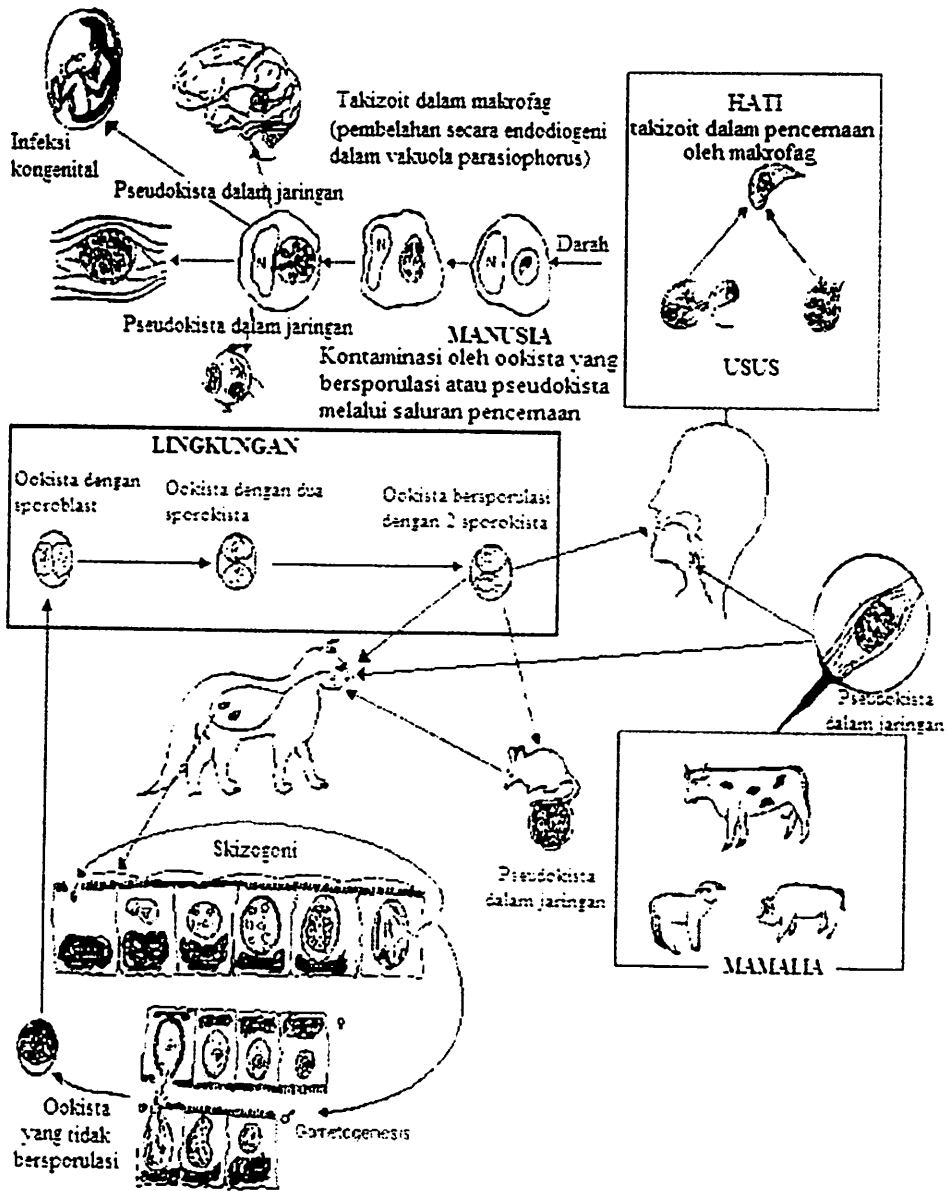
Bentuk kista jaringan oval atau bulat dengan ukuran bervariasi tergantung dari berat ringannya infeksi. Stadium kista juga lebih tahan terhadap faktor lingkungan dibanding dengan bentuk takizoit. Kista jaringan akan inaktif dengan pemanasan 50°C selama 30 menit, pada pemanasan 56°C selama 10-15 menit, serta pada pembekuan 14°C (Suwanti dkk., 1999). Kista dalam daging tidak infeksi lagi bila sudah dipanaskan sampai 66°C (Gandahusada, 1992). Kista

dapat ditemukan pada jaringan tubuh terutama otak, mata, hati, daging dan otot jantung. Biasanya terdapat pada penderita toksoplasmosis yang kronis atau laten (Sitopoe, 1997; Sciammarella, 2002).

2.1.2 Cara Penularan dan Siklus Hidup

Inang antara terinfeksi karena menelan ookista yang sudah bersporulasi atau daging hewan yang terinfeksi yang mengandung kista dan terinfeksi kongenital melalui plasenta (Mufasirin dkk., 2000).

Manusia dan hewan sebagai inang antara dapat tertular *T. gondii* melalui beberapa cara, yaitu : (1) tertelannya ookista yang dikeluarkan bersama feses kucing, baik karena tangan atau makanan yang terkontaminasi ookista, (2) memakan daging mentah yang mengandung kista, (3) secara kongenital, transmisi atau penularan dapat terjadi dari induk ke fetus melalui plasenta jika induk mendapat infeksi pada saat kehamilannya, (4) transplantasi organ dari donor yang menderita toksoplasmosis laten, penularan ini dapat terjadi jika organ tersebut mengandung kista atau trophozoit, (5) transfusi darah dari donor yang menderita toksoplasmosis, (6) infeksi juga dapat terjadi pada orang yang bekerja di laboratorium yang melakukan penelitian atau berhubungan langsung dengan parasit, dapat melalui jarum suntik atau alat lain yang terkontaminasi parasit (Gandahusada dkk., 1998; Sciammarella, 2002).



Gambar 1. Cara Penularan dan Siklus Hidup *T.gondii*
Sumber : Dubey et al., 1999

Siklus hidup dimulai apabila inang menelan ookista yang sudah bersporulasi. Siklus hidup parasit dalam tubuh inang terjadi di intrainestinal (enteroepithelial) dan ekstraintestinal.

Perkembangan intrainestinal hanya terjadi pada inang utama yaitu kucing dan sebangsanya, yang mempunyai peran besar dalam penularan toksoplasmosis pada hewan maupun manusia (Anonimus, 2004). Ookista atau kista yang tertelan oleh kucing akan masuk ke dalam usus. Pada usus dan lambung kucing, adanya aktifitas enzim proteolitik menyebabkan dinding ookista dan kista ini akan hancur, membebaskan sporozoit dari ookista dan bradizoit dari kista. Stadium parasit yang terbebas ini akan menembus sel epitel usus halus dan berkembang biak secara aseksual (skizogoni) menghasilkan skizon yang akan pecah dan membebaskan merozoit, selanjutnya merozoit ini akan menginfeksi sel baru (Soulsby, 1986; Dubey *et al.*, 1998).

Ada 5 tipe merozoit yang menginfeksi sel usus, yaitu tipe A-E. Tipe D dan E memproduksi gamet (mikrogamet dan makrogamet), pada umumnya ditemukan pada villi usus terutama ileum. Selanjutnya makrogamet dan mikrogamet akan melakukan fertilisasi dengan hasil akhir perkembangan berupa ookista. Ookista inilah yang nantinya akan dilepas oleh epitel usus dan dikeluarkan bersama feses kucing, dengan didukung oleh faktor lingkungan yang sesuai, ookista akan bersporulasi menjadi stadium infeksi (Soulsby, 1986; Dubey *et al.*, 1998).

Perkembangan ekstraintestinal dapat terjadi pada kucing sebagai inang utama maupun pada hewan lain termasuk manusia sebagai inang antara.

Perkembangan infeksi ini hampir sama dengan jalannya perkembangan intrainestinal diatas, hanya saja setelah sporozoit atau bradizoit terlepas menembus dinding usus, bentuk ini akan membelah secara endodiogeni di dalam sel epitel usus sebagai takizoit (Dubey *et al.*, 1998; Wu, 2003). Bentuk takizoit yang ditemukan pada infeksi akut selanjutnya ikut bersama aliran darah dan cairan limfe dan menginfeksi semua organ seperti limfonodus, hati, paru-paru, lien, otak dan jaringan lainnya (Soulsby, 1986). Apabila invasi takizoit ini mencapai mata melalui aliran darah, maka dapat menyebabkan peradangan pada mata (retinokoroditis).

Sejalan dengan respon sistem kekebalan di dalam tubuh inang, maka takizoit akan berkembang menjadi bradizoit yang dapat ditemukan pada stadium kronis. Bradizoit yang ada dalam kista dapat ditemukan seumur hidup dalam jaringan tubuh inang, terutama di otak, otot jantung, serta dapat menyerang sistem saraf dan mata. Kista di otak dapat berbentuk bulat atau lonjong, sedangkan kista di otot akan mengikuti bentuk sel otot (Dubey *et al.*, 1998; Gandahusada dkk., 1998; Wu, 2003).

2.1.3 Patogenitas dan Gejala Klinis

Patogenitas. *T. gondii* dapat menyerang semua organ maupun jaringan tubuh inang. Sporozoit maupun bradizoit yang dilepas dan tertelan oleh inang akan melakukan penetrasi ke sel epitel usus dan mengakibatkan nekrosis jaringan usus, limfoglandula dan menyebar ke seluruh organ termasuk jaringan plasenta (Dubey, 1999).

T. gondii yang menginfeksi pada saat kehamilan akan menimbulkan cacat pada janin bahkan keguguran. Kecacatan yang terjadi bergantung dari seberapa cepat infeksi tersebut diketahui dan seberapa cepat pengobatan dilakukan, tapi bila parasit ini sudah merusak janin, ada kemungkinan janin akan lahir cacat, seperti mikrosefali, hidrosefalus dan kerusakan mata (Anonimus, 2003^a).

Sebagian besar infeksi *T. Gondii* pada manusia bersifat asimtomatis. Beberapa faktor yang berpengaruh pada gejala yang ditimbulkan pada penyakit ini antara lain : strain yang patogen, kemampuan menginfeksi induk semang, umur induk semang dan derajat kekebalan induk semang (Priyana, 2003).

Gejala Klinis. Infeksi dapat terjadi mulai dari bentuk asimtomatik (ringan) dan yang paling umum terdapat sampai sindrom akut dan kronis, bahkan sampai bentuk kongenital yang dapat berakibat fatal (Gandahusada dkk., 1998). Bentuk toksoplasmosis akut yang asimtomatik merupakan infeksi yang paling banyak terjadi pada manusia dan kambing, yang ditandai dengan pembesaran kelenjar limfe disertai gejala demam dan anemia (Priyana, 2003). Infeksi subakut ditandai dengan penyebaran takizoit ke jaringan lain seperti jantung, hati, otak dan mata berupa kerusakan sel. Adanya bradizoit dalam kista menunjukkan infeksi yang kronis. Kista dapat menetap dan tinggal dalam jaringan sampai beberapa tahun, bahkan sampai seumur hidup (Soulsby, 1986; Gandahusada dkk., 1998; Priyana, 2003).

Umumnya, penderita hanya merasa demam ringan, lemas, mual dan terjadi pembesaran kelenjar getah bening. Infeksi parasit ini pada manusia sehat tidak

menyebabkan sakit berat karena sistem kekebalan tubuh dapat menghancurkan penyakit ini (Priyana, 2003).

Wu (2003) menjabarkan beberapa tipikal toksoplasmosis yang terbagi atas toksoplasmosis akuisita, toksoplasmosis kongenital, toksoplasmosis ophthalmik serta toksoplasmosis yang terjadi pada penderita dengan kondisi *immunocompromise*. Manifestasi klinis yang sering dijumpai pada toksoplasmosis akuisita adalah limfadenopati, rasa lelah disertai demam dan sakit kepala. Hanya sekitar 1-3% infeksi akuisita ini dapat berkembang menjadi toksoplasmosis ophthalmik dan menyebabkan retinokoroditis (Gandahusada dkk., 1998; Wu, 2003).

Toksoplasmosis kongenital adalah suatu infeksi oleh *T. gondii*, yang ditularkan dari ibu selama janin berada dalam kandungan. Infeksi selama kehamilan dapat menyebabkan abortus atau lahir mati, juga dapat lahir tampak normal, namun dalam beberapa bulan atau tahun akan menunjukkan gejala klinis. Gambaran klinis umumnya dapat berupa hidrosefalus, retinokoroditis dan kalsifikasi intrakranial (Lopez *et al.*, 2000; Sciammarella, 2002).

Imunitas memegang peranan penting dalam patogenitas toksoplasmosis. Penderita dengan *immunocompromise* seperti penderita AIDS, dapat menunjukkan gejala pneumonitis, myocarditis, ensefalitis, kelainan neurologik serta retinokoroditis. Tingkat mortalitas dan morbiditas penyakit ini cukup tinggi pada penderita *immunocompromise* (Bhopale, 2003; Wu, 2003).

2.2 Interferon

Baratawidjaja (1996) menyatakan bahwa interferon adalah glikoprotein yang dibentuk oleh berbagai sel dalam tubuh yang mengandung nukleus sebagai respon terhadap infeksi. Ada tiga jenis interferon, yaitu IFN- α yang diproduksi oleh leukosit, IFN- β oleh fibroblas dan IFN- γ oleh sel T, sel NK dan makrofag. Ketiga jenis interferon tersebut berperan dalam sistem imun.

Interferon akan menginduksi sel disekitar sel terinfeksi sehingga menjadi resisten (Baratawidjaja, 1996). Sel yang terinfeksi akan menunjukkan perubahan pada permukaannya sehingga dapat dikenali oleh sel NK yang kemudian membunuhnya. Makrofag dapat diaktifkan oleh *Macrophage Activating Factor (MAF)* yang dilepas oleh sel T yang disensitisasi dan dapat melepas komplemen, interferon dan monokin. Denkers dan Gazzinelli (1998) menyatakan bahwa makrofag menginduksi *Interleukin-12 (IL-12)* yang dapat memicu produksi IFN- γ .

2.3 Sel Desidua

Sebelum terjadi fertilisasi, ovum mencapai uterus dan membran mukosa pada uterus mengalami perubahan yang disebut desidua. Membran mukosa makin tebal dan jumlah jaringan interglandula makin banyak dengan berbagai bentuk antara lain oval atau poligonal yang disebut sel desidua. Membran mukosa terdiri dari beberapa strata yaitu strata kompakum, strata spongiosum dan bagian tepi (Gray's, 2004).

Sesuai dengan letaknya maka desidua dibagi menjadi tiga bagian yaitu desidua kapularis (bagian yang melingkupi ovum), desidua basalis atau desidua plasentalis (bagian antara ovum dan dinding muskulus uterus) dan bagian lainnya disebut desidua vera atau desidua parietalis. Plasenta merupakan penghubung antara fetus dengan dinding uterus yang terdiri dari dua bagian yaitu bagian fetus dan bagian maternal. Bagian maternal dari plasenta adalah desidua plasentalis (Gray's, 2004).

2.4 Imunitas

2.4.1 Respon Imun terhadap Infeksi *T. gondii*

Imunitas merupakan jawaban reaksi tubuh terhadap bahan asing secara molekuler maupun seluler (Rantam, 2003). *T. gondii* yang menginfeksi tubuh merupakan bahan asing yang dapat menimbulkan imunitas tubuh yang terinfeksi. Infeksi parasit pada inang membangkitkan respon imun baik secara humoral maupun seluler (Bhopale, 2003).

Respon imun humoral ditunjukkan dengan pembentukan beberapa kelas antibodi spesifik dalam serum. Namun respon imun oleh *T. gondii* lebih diarahkan kearah respon imun seluler (tanggap kebal berperantara sel) karena parasit ini merupakan parasit intraseluler (Tizard, 1988; Denkers dan Gazzinelli, 1998). Kemampuan infeksi parasit membangkitkan respon imun seluler dicirikan dengan respon yang kuat kearah *T-helper* diperantai oleh IFN- γ dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) (Denkers dan Gazzinelli, 1998; Lee *et al.*, 1999).

IFN- γ merupakan interferon imun, diidentifikasi sebagai sitokin yang mempunyai peran penting untuk melawan *T. gondii* pada infeksi akut dan kronis (Mordue *et al.*, 2001). Hal ini ditunjukkan dengan penelitian pada mencit terinfeksi yang diobati dengan anti IFN- γ atau mencit yang kekurangan gene IFN- γ akan mati karena toksoplasmosis (Dupouy dan Camet, 2002).

Pada fase akut, pertumbuhan stadium takizoit dibatasi oleh IFN- γ . Parasit menginduksi produksi IFN- γ dalam jumlah tinggi pada awal infeksi. Sitokin tersebut diproduksi oleh sel NK dan sel T yang teraktivasi. Pada fase ini melibatkan sistem imunitas alami, sel NK dan makrofag (Denkers dan Gazzinelli, 1998). Sel NK merupakan sel utama penghasil IFN- γ dan pengaktifannya bergantung atas IL-12 (Remick dan Friedland, 1997). Makrofag memproduksi IL-12 yang akan mendorong sintesis IFN- γ oleh sel NK. Selanjutnya IFN- γ mengaktivasi makrofag menghasilkan TNF- α dan *Nitric Oxide (NO)* sebagai mikrobisida (Bhopale, 2003).

Pada fase adaptif (kronis), limfosit T memproduksi kadar IFN- γ dalam jumlah banyak, yang ditujukan untuk mencegah reaktivasi kista dan membersihkan takizoit dari jaringan (Denkers dan Gazzinelli, 1998). IL-12 yang dihasilkan makrofag akan mendorong diferensiasi sel Th menjadi sel T yang memproduksi sitokin yang terbatas, yaitu Th1 dan Th2. Sel Th1 lebih berperan pada respon seluler, sehingga reaksi cenderung ke arah Th1 yang memproduksi IFN- γ untuk menghambat pertumbuhan *T. gondii* (Baratawidjaja, 2000; Dupouy dan Camet, 2002; Bhopale, 2003).

2.4.2 Respon Imun pada Saat Kebuntingan oleh Infeksi *T. Gondii*

Pengaruh hormon reproduksi yang berhubungan dengan kebuntingan tidak terbatas pada jaringan reproduksi saja, namun dengan jelas juga terlibat dalam sistem imun. Hormon ini mempengaruhi fungsi hampir dari semua tipe sel imun, termasuk berbagai sel dari sistem imun alami (*innate immune system*), seperti sel mast, eosinofil, makrofag, sel dendrit dan sel NK, dimana sel-sel tersebut selain sebagai pertahanan melawan berbagai organisme patogen juga memainkan peranan penting pada perkembangan langsung respon imun adaptif (*adaptif immune respon*) (Robert *et al.*, 2001). Respon imun adaptif yang melibatkan sel T dan sel B juga secara langsung dipengaruhi oleh hormon reproduksi.

Respon imun oleh *T. gondii* yang terjadi selama kebuntingan dibawah pengaruh hormon kebuntingan mempunyai dua konsekuensi penting. Pertama, hormon kebuntingan ini dapat membantu kelangsungan hidup beberapa parasit yang membutuhkan respon tipe 1 untuk mengontrol parasit tersebut. Kedua, infeksi parasit yang menginduksi respon tipe 1 akan memberikan pengaruh negatif terhadap kebuntingan (Robert *et al.*, 2001). Hal ini ditunjukkan oleh Robert *et al.*, (2001) yang menjelaskan bahwa mencit bunting lebih peka atau mudah terinfeksi yang dicirikan dengan angka kematian yang lebih tinggi daripada mencit tidak bunting yang terinfeksi. Meningkatnya kepekaan ini terjadi karena adanya penurunan kemampuan sitokin tipe 1, yaitu kemampuan untuk menghasilkan IFN- γ .

Kadar beberapa hormon reproduksi seperti progesteron meningkat secara tajam selama kebuntingan dan memberikan pengaruh terhadap respon imun Th1

dan Th2 (Piccini *et al.*, 2000). Pengaruh hormon progesteron dalam pengaturan imunitas bersifat menghambat fungsi makrofag dalam memproduksi *Nitric Oxide (NO)* yang ditujukan untuk membunuh *T. gondii* (Robert *et al.*, 2001). Konsekuensi dari peningkatan hormon ini membawa pengaruh besar terhadap sistem imun. Plasenta menghilangkan sistem imun maternal melalui pengeluaran sitokin yang immunosupresif seperti IL-4, IL-6 dan IL-10. Pola pengeluaran sitokin ini dimaksudkan untuk mempertahankan kebuntingan, namun membawa dampak pada reaksi imun terhadap suatu infeksi yang masuk (Dupouy dan Camet, 2002). Selama kebuntingan, mekanisme pengaturan imunologis terjadi secara lokal di interface plasenta (Ehring *et al.*, 1998). Pengaturan imunitas melalui produksi hormon ini diawali oleh uterus kemudian oleh plasenta (Robert *et al.*, 2001).

Dibawah pengaruh hormon progesteron selama kebuntingan, produksi IL-10 oleh Th2 akan menghambat produksi IFN- γ (Remick dan Friedland, 1997) dan mencegah kecenderungan fetus untuk abortus karena produksi IFN- γ yang berlebihan bersifat abortugenik (Robert *et al.*, 2001).

Disamping itu, progesteron dan IL-4 secara bersama-sama mendorong produksi *Leukimia Inhibitory Factor (LIF)* yang diperlukan untuk implantasi embrio. Berdasarkan hal ini, sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-10 mempunyai peran penting dalam pemeliharaan kebuntingan dan memberikan sumbangan untuk kelangsungan hidup fetus dengan menghambat respon Th1 pada maternal dan fetus (Piccini *et al.*, 2000; Arvola, 2001). Pola pengaturan imunitas dengan peningkatan respon imun Th2 dan penekanan respon imun Th1 ini dapat

memfasilitasi kelangsungan hidup atau penularan parasit pada fetus melalui plasenta (Dupouy dan Camet, 2002).

Robert *et al.*, (2001) menjelaskan bahwa pada periode tertentu selama kebuntingan, infeksi yang terjadi akan menyebabkan resiko abortus dan penularan sejak lahir atau toksoplasmosis kongenital. Infeksi *T. gondii* yang terjadi pada trimester pertama, dimana kadar hormon kebuntingan yaitu progesteron rendah dan bias ke arah respon Th2 masih kecil, maka kesempatan penularan parasit secara transplasental juga kecil, namun resiko abortus fetus tinggi karena produksi IFN- γ yang bersifat abortogenik (Arvola, 2001). Sebaliknya, infeksi yang terjadi selama trimester ketiga, ketika bias ke arah respon Th2 semakin kuat karena produksi hormon progesteron yang semakin meningkat, maka resiko abortus jarang terjadi, namun kesempatan penularan transplasental menjadi besar dan dapat menyebabkan toksoplasmosis kongenital (Robert *et al.*, 2001).

2.5 Diagnosa

Gejala yang ditunjukkan orang yang terinfeksi toksoplasmosis tidak khas, sehingga menyulitkan dalam penanganannya. Gejala awal yang dapat terlihat biasanya terjadi seperti influenza ringan misalnya badan panas, lemah, pening atau nafsu makan hilang (Anonimus, 2003^a). Toksoplasmosis akuisita biasanya berlangsung tanpa gejala apapun. Hanya kadang-kadang timbul pembesaran kelenjar limfe, disertai demam ringan. Sedangkan toksoplasmosis kongenital dapat disertai gejala ringan sampai berat. Kadang-kadang bayi dilahirkan normal, dan gejala baru timbul beberapa tahun kemudian (Gandahusada, 1992).

Diagnosa dapat dilakukan dengan isolasi parasit yang berasal dari feses kucing, jaringan otak, otot dan darah dari induk yang diduga terinfeksi dengan cara inokulasi pada mencit, namun hal ini memerlukan waktu lama. Adanya parasit ini dapat diketahui dengan pemeriksaan cairan intraperitoneal mencit yang diinokulasi tersebut pada 6-10 hari pasca infeksi. Bila tidak ditemukan, dapat dilanjutkan dengan tes serologi (Soulsby, 1986; Anonimus, 2004).

Diagnosa juga dapat dibuat dengan mendeteksi zat anti Ig M dan Ig G. Postnatal zat anti Ig M spesifik dibentuk dalam serum setelah terjadi infeksi primer dan akan menghilang dalam waktu 1-3 bulan. Zat anti Ig G spesifik dapat dideteksi beberapa hari setelah munculnya zat anti Ig M. Diagnosis infeksi akut dibuat dengan menemukan jumlah Ig G yang meningkat bermakna pada pemeriksaan ulang atau dengan deteksi zat anti Ig M spesifik (Gandahusada, 1992). Pemeriksaan juga bisa dilakukan pada bayi baru lahir dengan mengambil darahnya dan dilakukan pemeriksaan Ig M dan Ig A (Anonimus, 2003^a).

Beberapa tes serologi lain yang dapat digunakan untuk menunjang diagnosa toksoplasmosis antara lain : tes warna Sabin-Fieldman (*Sabin-Fieldman dye test*), uji hemaglutinasi tidak langsung (*Indirect Hemagglutination*), uji zat anti fluoresen tidak langsung (*Indirect Fluorescent Antibody*), uji fiksasi komplemen (*Complement Fixation Test*), serta *Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* (Soulsby, 1986; Wu, 2003).

Walaupun secara klinis diagnosis penyakit ini sulit ditegakkan, tetapi dapat mudah diketahui apakah seseorang bebas dari penyakit, sedang sakit atau telah kebal, melalui pemeriksaan darah terhadap antibodi *Toxoplasma* dengan

teknik ELISA (Priyana, 2003). Imunohistokimia juga bisa dilakukan untuk mendeteksi adanya respon imun sel yang terinfeksi, dengan melihat adanya IFN- γ yang diekspresikan oleh limfosit desidua sebagai reaksi adanya infeksi dalam mempertahankan kebuntingan.

2.6 Pencegahan

Sampai saat ini toksoplasmosis belum ada vaksinnya, selain itu pengobatan juga memerlukan biaya yang besar sehingga tindakan pencegahan lebih baik dilakukan. Tindakan pencegahan yang bisa dilakukan untuk menghindari terjadinya infeksi penyakit ini antara lain : (1) jangan makan daging setengah matang selama hamil, (2) sebelum makan tangan harus dicuci dengan sabun sampai bersih, (3) biasakan mencuci sayuran dan buah yang akan dimakan, (4) jangan memberi daging mentah pada kucing peliharaan, (5) sediakan tempat pembuangan kotoran kucing yang sudah diberi desinfektan, (6) hindari kontak langsung dengan tanah yang potensial terkontaminasi *T. gondii* (Anonimus, 2003^a).

Daging yang dimakan harus dimasak sampai matang untuk membunuh kistanya, sebab kista dalam daging tidak infeksi lagi jika sudah dipanaskan sampai 70°C selama 15-30 menit (Anonimus, 2003^b). Ibu hamil sebaiknya menghindari kontak dengan feses kucing dan makan daging kurang matang yang mungkin mengandung kista mengingat resiko yang timbul apabila penularan terjadi pada masa kehamilan. Apabila melakukan aktivitas sebaiknya selalu membersihkan tangan dengan sabun (Wu, 2003).

2.7 Pengobatan

Sebelum dilakukan pengobatan, perlu diperiksa apakah infeksi yang terjadi sejak dalam kandungan atau didapat setelah lahir, kemudian diperiksa lagi apakah infeksi tersebut masih aktif menginfeksi atau sudah tidak aktif lagi. Ini diperlukan untuk menentukan cara pengobatannya (Anonimus, 2003^b). Pengobatan toksoplasmosis akuisita yang asimptomatik sebenarnya tidak perlu bagi orang yang sehat dan tidak hamil. Namun sangat dianjurkan bagi wanita yang sedang hamil atau orang dengan sistem imun yang lemah (Gandahusada dkk., 1998; Anonimus, 2004).

Pemberian obat antibiotik sering dilakukan untuk menangani infeksi penyakit ini. Kombinasi Pirimetamin dan Sulfonamid sering dipakai untuk terapi selama 3 minggu atau sebulan. Kombinasi ini efektif untuk infeksi toksoplasmosis yang bersifat akut. Pirimetamin diberikan dengan dosis 50 mg – 75 mg/hari sedangkan Sulfonamid diberikan dengan dosis 50 mg – 100 mg/kg berat badan/hari selama beberapa minggu atau bulan.

Pirimetamin tidak dianjurkan untuk wanita hamil karena bersifat teratogenik (Gandahusada, dkk., 1998; Sciammarella, 2002). Wanita hamil yang mendapat infeksi primer diberikan pengobatan Spiramisin dengan dosis 100 mg/kg berat badan selama 30 – 45 hari. Pemberian Spiramisin dimaksudkan untuk mencegah transmisi parasit pada fetus yang dikandung (Gandahusada, dkk., 1998).

Spiramisin bersifat kurang toksik dibandingkan Sulfonamide dan Pirimetamin yang dapat digunakan untuk pengobatan jangka panjang. Dosis

untuk anak-anak 100-200 mg/kg berat badan/hari, selama 4-6 minggu. Obat ini tidak dapat melalui plasenta. Pada wanita hamil Spiramisin dapat digunakan untuk mencegah parasit melalui plasenta, tetapi tidak efektif terhadap parasit yang sudah melalui plasenta. Dibanding dengan Sulfadiazin, Spiramisin kurang efektif terhadap *T. gondii* (Gandahusada, 1992).

Antibiotik lain seperti Klindamisin juga dapat digunakan untuk pengobatan toksoplasmosis akut maupun kronis dan dapat mengurangi pengeluaran ookista dari kucing yang terinfeksi, akan tetapi obat ini dapat menyebabkan kolitis ulseratif, maka tidak dianjurkan untuk pengobatan rutin pada bayi dan wanita hamil (Soulsby, 1986; Gandahusada, 1992; Anonimus, 2003^b).

Kortikosteroid sebagai obat anti radang dapat dipakai untuk menanggulangi reaksi hipersensitif pada retinokoroditis. Karena Kortikosteroid juga bersifat immunosupresif, maka Kortikosteroid harus digunakan bersama kombinasi Sulfadiazin-Pirimetamin. Dosis Kortikosteroid 1-2 mg/kg berat badan/hari (Frenkel 1988; Gandahusada 1992).

BAB III

METODE PENELITIAN

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama tiga bulan mulai bulan Juli 2003 sampai dengan bulan Oktober 2003. Tempat penelitian di Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Hewan dan Laboratorium Immunopatobiologi Gramik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

3.2 Materi Penelitian

3.2.1. Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20 ekor mencit (*Mus musculus*) betina untuk perlakuan penghitungan jumlah sel desidua (10 ekor mencit untuk perlakuan I dan 10 ekor mencit untuk perlakuan II) dan 122 ekor mencit betina untuk perlakuan uji angka penularan kongenital (40 ekor mencit untuk perlakuan I dan 82 ekor mencit untuk perlakuan II). Mencit jantan sebanyak 20 ekor digunakan untuk mengawinkan betina. Mencit yang digunakan adalah strain balb/c yang berumur 2 bulan. Hewan percobaan diperoleh dari Pusat Veterinaria-Farma Wonocolo, Surabaya.

3.2.2. Isolat *T. gondii*

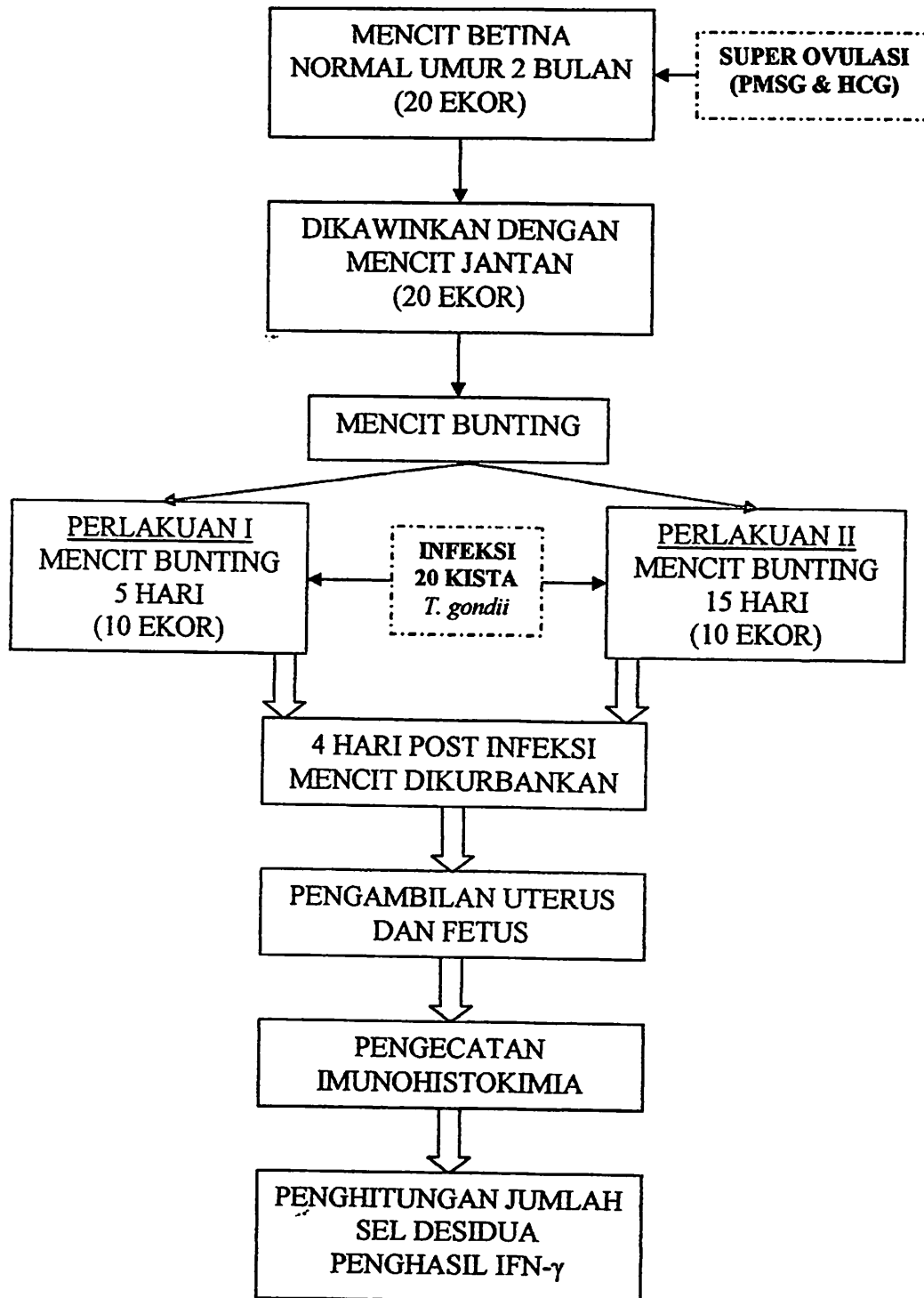
Isolat *T. gondii* diperoleh dari Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, hasil isolasi dari otak ayam yang telah diinokulasikan pada beberapa mencit secara intraperitoneal (Suwanti dkk., 2003).

Tiga puluh hari pasca inokulasi mencit tersebut dikurbankan dan diambil otaknya kemudian digerus, dihomogenkan dan disuspensikan dalam 1-2 ml NaCl Fisiologis dan diperiksa dibawah mikroskop adanya kista *T. gondii*. Jumlah kista dihitung dibawah mikroskop dengan perbesaran 100×. Suspensi kista diambil sejumlah yang dibutuhkan, yaitu sebanyak 20 kista yang diinfeksi pada tiap mencit perlakuan untuk penghitungan sel desidua.

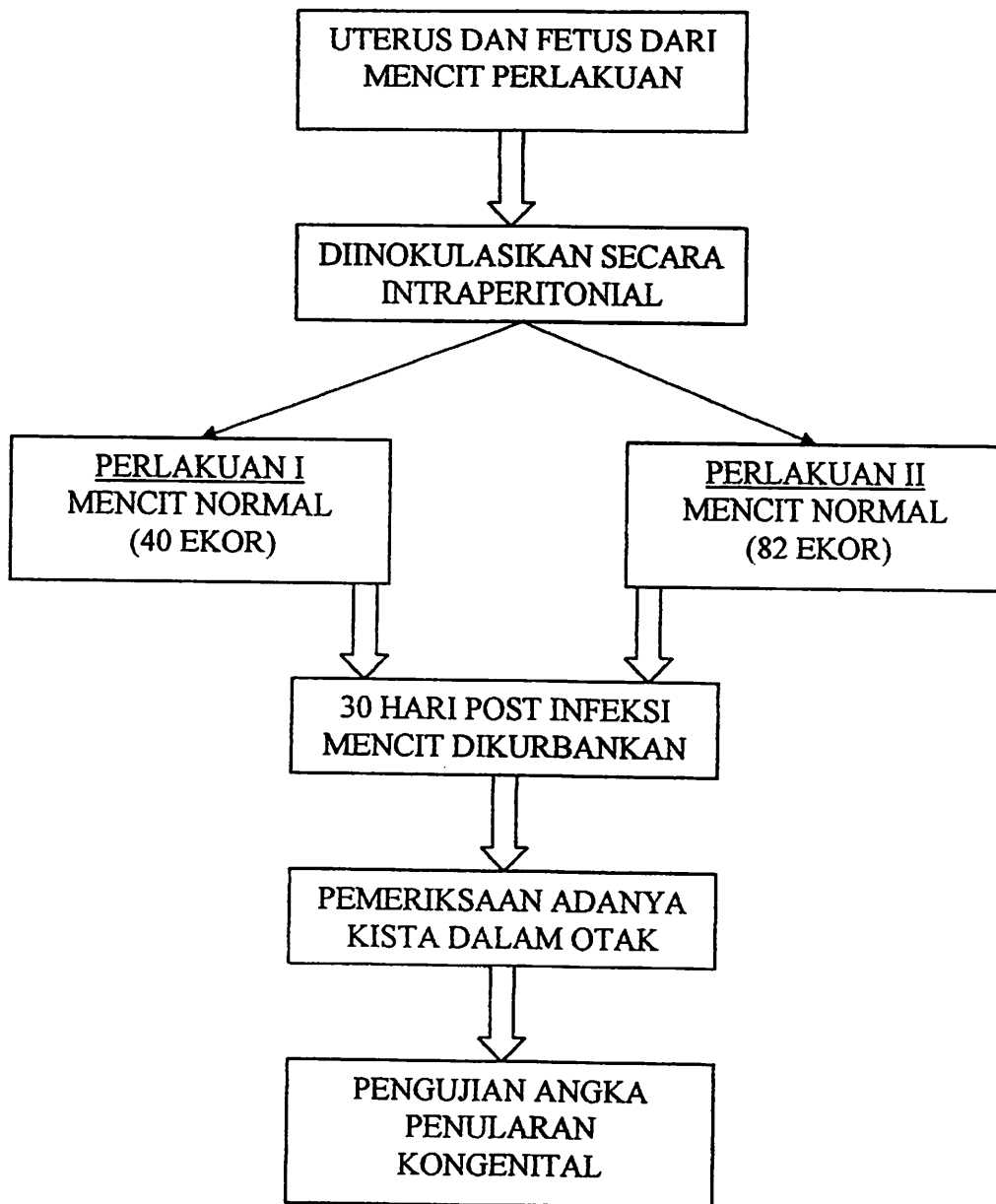
3.2.3. Alat dan Bahan Penelitian

Alat dan bahan yang diperlukan untuk perawatan hewan coba maupun perlakuan adalah : kandang mencit, skapel dan pinset, tempat minum, mikroskop, sekam, *object glass*, *cover glass*, alkohol, pipet, NaCl Fisiologis, *sput disposable*, peralatan seksi, pipet Eppendorf 1,5 cc, gunting, mortir dan penggerus.

Alat dan bahan untuk metode imunohistokimia adalah : uterus hewan percobaan, alkohol 50%, alkohol 60%, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 95%, alkohol absolut, larutan xylol, parafin campur, parafin cair, air mengalir, PBS (*Phospat Buffer Salin*), tripsin 0,025%, H₂O₂ 5%, antibodi primer (antibodi poliklonal kelinci terhadap anti IFN- γ), antibodi sekunder (*goat anti rabbit*), streptavidine, hematoksilin, microtom, water bath, deamine benzidine, aquadest, *object glass*, tisu, kaca hitam, *cover glass*, heater dengan suhu 37-40°C dan cetakan besi.



Gambar 2. Kerangka Operasional Penghitungan Jumlah Sel Desidua



Gambar 3. Kerangka Operasional Penentuan Angka Penularan Kongenital dengan Bioassay Jaringan Uterus dan Fetus

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Teknik Pembuntingan Mencit Perlakuan

Untuk mendapatkan hewan coba dengan umur yang sama beberapa mencit betina digertak birahi dengan kombinasi 5 IU PMSG dan 5 IU HCG. Mencit betina diinjeksi dengan PMSG dan 48 jam kemudian diinjeksi dengan HCG secara subcutan. Setelah penyuntikan mencit dikawinkan dengan cara diletakkan dalam satu kandang dengan pejantan, dengan perbandingan satu ekor betina dengan satu ekor pejantan. Biasanya mencit kawin pada malam hari. Keesokan harinya dari vagina mencit betina diperiksa adanya *vaginal plug*, yang berarti telah terjadi kopulasi antara mencit betina dengan mencit jantan. Apabila positif berarti mencit telah bunting 1 hari. Sembilan belas sampai dua puluh hari kemudian mencit betina bunting akan melahirkan secara bersamaan. Anak mencit dipelihara selama 2 bulan. Mencit betina umur 2 bulan diperlakukan sebagai hewan coba.

3.3.2. Mencit Perlakuan

Pada penelitian ini digunakan 20 ekor mencit betina umur 2 bulan, yang sudah bunting dengan perlakuan seperti cara diatas. Mencit ini dibagi menjadi 2 perlakuan, yaitu :

Perlakuan I : mencit umur kebuntingan 5 hari yang diinfeksi *T. gondii*

Perlakuan II : mencit umur kebuntingan 15 hari yang diinfeksi *T. gondii*.

Dosis infeksi tiap mencit sekitar 20 kista *T. gondii* yang diberikan secara per oral (Ferro *et al.*, 2002). Tiap tetes suspensi otak yang diperiksa dibawah mikroskop didapatkan rata-rata jumlah kista *T. gondii* sebanyak 4 kista, jadi tiap

mencit diinfeksi dengan 5 tetes suspensi otak yang mengandung kista secara per oral. Tiap kelompok diletakkan dalam kandang terpisah. Pemberian pakan berupa pelet diberikan setiap 2 kali sehari, yaitu pagi dan sore hari.

Empat hari setelah infeksi, mencit dikurbankan, diambil uterus dan fetus. Uterus dan fetus diperiksa untuk penghitungan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ dengan metode imunohistokimia, sebagian digunakan untuk mengetahui besarnya angka penularan dengan cara diinokulasikan pada mencit normal.

Mencit yang digunakan untuk perlakuan uji angka penularan kongenital sebanyak 122 ekor mencit normal yang terbagi atas 40 ekor mencit untuk perlakuan I dan 82 ekor mencit untuk perlakuan II.

3.3.3. Penentuan Angka Penularan Kongenital

Penentuan angka penularan kongenital yang terjadi dilakukan sesuai metode Fux *et al.*, (2000) dengan beberapa modifikasi, yaitu melalui bioassay jaringan fetus. Fetus yang berumur 5 hari dari mencit perlakuan I dan 15 hari dari mencit perlakuan II digerus dan dihomogenkan dalam PBS pH 7,2. Kemudian diambil 1 ml suspensi dan diinokulasikan pada mencit normal secara intraperitoneal. Tiga puluh hari kemudian mencit dikurbankan dan diperiksa adanya kista *T. gondii* dalam otak. Fetus dinyatakan tertular jika mencit yang diinokulasi tersebut positif dalam otaknya mengandung kista. Angka penularan dinyatakan dalam persentase sebagai hasil bagi dari jumlah fetus yang positif terinfeksi dengan jumlah fetus keseluruhan. Dalam hal ini, diekspresikan sebagai hasil bagi dari jumlah mencit yang positif terinfeksi dengan mencit yang digunakan inokulasi.

3.3.4. Penentuan Jumlah Sel Desidua Penghasil IFN- γ dengan Pengecatan Imunohistokimia

Pengecatan imunohistokimia dilakukan dalam dua proses yaitu proses jaringan dan proses pengecatan. Dalam proses jaringan digunakan alkohol untuk dehidrasi jaringan, dalam hal ini digunakan alkohol bertingkat yang bertujuan agar jaringan tidak rusak.

Proses pengecatan digunakan avidin dan biotin, seperti yang dilakukan oleh Hurskainen *et al.*, (1998). Potong setebal 4-5 μm uterus dalam *embedding* parafin. Potongan diinkubasi dalam antibodi poliklonal terhadap anti-IFN- γ (dengan pengenceran 1:25) selama semalam pada suhu 4°C. Selanjutnya potongan diinkubasi dalam antibodi sekunder yang dilabel dengan biotin selama 30 menit, avidin peroxidase selama 30 menit dan terakhir dimasukkan dalam larutan substrat 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride dalam H₂O₂ dalam Tris buffer pH 7,4 selama 10 menit. Selanjutnya obyek glass ditetesi haematoxylyne sebagai counterstain. Untuk kontrol pengecatan digunakan PBS sebagai ganti antibodi primer (gambar 9).

Penghitungan jumlah sel desidua dilakukan dengan pengamatan sel desidua penghasil IFN- γ dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x dan dihitung dengan menggunakan *counter*. Sel yang diamati tampak berwarna coklat dari chromagen DAB bila terdapat IFN- γ dan tetap biru bila tidak terdapat IFN- γ .

3.4 Rancangan Penelitian dan Analisis Data

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Data yang didapatkan diolah dan dianalisis dengan statistik menggunakan uji regresi untuk

mengetahui adanya pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital (Sudjana, 2002).

BAB IV HASIL PENELITIAN

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Sel desidua menginduksi IFN- γ lokal pada mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari dan 15 hari. Empat hari pasca infeksi dilakukan bioassay jaringan fetus untuk menentukan besarnya angka penularan dari induk pada fetusnya. Hasil jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal pada mencit bunting dan angka penularan kongenitalnya serta nilai rata-rata dapat dilihat pada tabel 1.

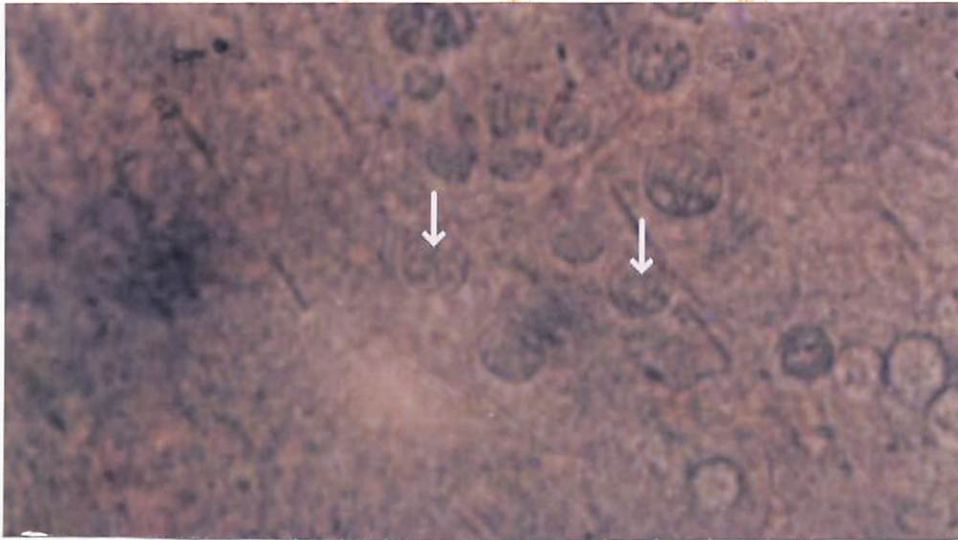
Tabel 1. Hasil Penghitungan Pemeriksaan Imunohistokimia dan Angka Penularan Kongenital

Mencit diinfeksi <i>Toxoplasma gondii</i>	Umur kebuntingan saat diinfeksi 5 hari		Umur kebuntingan saat diinfeksi 15 hari	
	Jumlah sel desidua penghasil IFN- γ (%)	Angka penularan (%)	Jumlah sel desidua penghasil IFN- γ (%)	Angka penularan (%)
	60,24	44,44	91,00	70,00
	56,35	42,86	52,29	75,00
	40,66	50,00	65,80	57,14
	51,70	42,86	56,76	80,00
	52,20	25,00	68,55	50,00
			60,28	70,00
			60,79	80,00
			52,23	75,00
			59,81	100,00
			48,31	54,55
Rata-rata (x)	52,230000	41,032000	61,582000	71,169000
Simpangan baku (SD)	7,336200	9,430637	12,066600	14,683400
Jumlah (N)	5	5	10	10

Pada kelompok perlakuan I hanya 5 data yang dimasukkan dalam perhitungan, karena 5 dari 10 ekor mencit perlakuan I uterusnya mengalami resorpsi sehingga tidak dilakukan uji angka penularan toksoplasmosis kongenital. Uterus yang mengalami resorpsi terlihat pucat dan mengecil bila dibandingkan dengan uterus dari mencit yang normal. Sedangkan untuk uji angka penularan toksoplasmosis kongenital ada beberapa mencit yang mati lebih dulu atau tampak lemas sebelum 30 hari, sehingga dilakukan pembedahan dan diperiksa adanya takizoit dalam cairan peritoneal, karena masih dalam beberapa hari maka belum terbentuk kista dalam otak. Mencit yang mengandung takizoit dinyatakan positif terinfeksi.

Nilai rata-rata jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari adalah 52,2300, nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan mencit yang diinfeksi pada umur kebuntingan 15 hari yang rata-ratanya adalah 61,5820.

Hasil penghitungan statistik regresi (lampiran 3) menunjukkan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital ($p>0,05$). Sementara faktor umur kebuntingan mencit saat diinfeksi *T. gondii* lebih memberikan pengaruh yang nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital ($p<0,05$).



Gambar 4.

Kista pada Otak Mencit yang Diinfeksi *T. gondii*
Perbesaran 400×

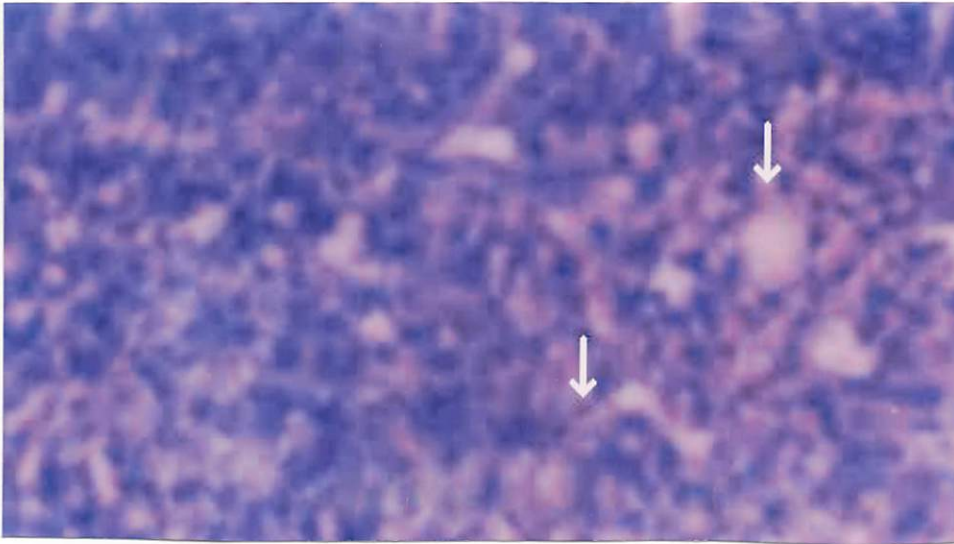


Gambar 5.

Fetus Mencit yang Diinfeksi *T. gondii*
pada Umur Kebuntingan 15 hari

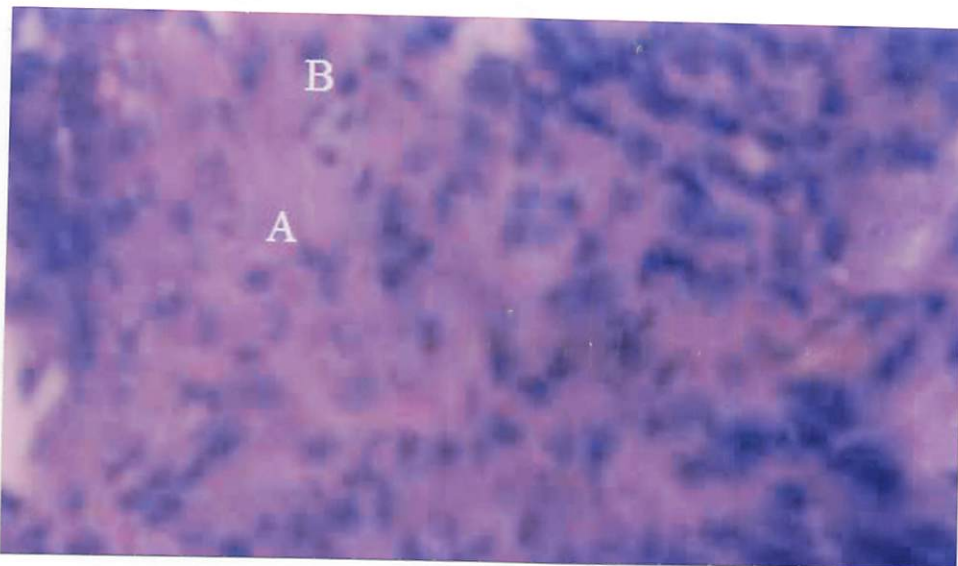
Keterangan :

- (1) Fetus dari mencit bunting tidak diinfeksi *T. gondii*
- (2) Fetus dari mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii*
- (3) Fetus yang abortus dari mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii*



Gambar 6.

Preparat Histopatologis Sel Desidua yang Memproduksi
IFN- γ Lokal pada Mencit Bunting Normal
(Perbesaran 400x)



Gambar 7.

Preparat Histopatologis Sel Desidua yang Memproduksi IFN- γ Lokal
pada Mencit Bunting Positif Toksoplasmosis
(Perbesaran 400x)

A. Sel penghasil IFN- γ . B. Sel normal

BAB V

PEMBAHASAN

BAB V

PEMBAHASAN

Sel dalam uterus yang terinfeksi mengaktifkan limfosit desidua dan akan mengekspresikan IFN- γ . Keberadaan IFN- γ ini dapat melawan infeksi *T. gondii* yang berperan sebagai benda asing. Produksi IFN- γ yang berlebihan atau terlalu tinggi akan menyebabkan fetus abortus karena sitokin tipe 1 ini bersifat abortogenik (Arvola, 2001).

Sel desidua yang mengekspresikan IFN- γ diamati melalui pengecatan imunohistokimia. Sel yang mengekspresikan IFN- γ tampak berwarna coklat, sedangkan sel normal yang tidak mengekspresikan IFN- γ tetap berwarna biru. Ekspresi IFN- γ divisualisasikan dengan mensekresikan antibodi poliklonal anti IFN- γ . Pada preparat histopatologis sel desidua yang memproduksi IFN- γ lokal pada mencit bunting positif toksoplasmosis didapatkan sel desidua yang mengekspresikan IFN- γ lebih banyak daripada mencit bunting normal, hal ini dapat membuktikan bahwa infeksi *T. gondii* dapat menginduksi IFN- γ .

Hasil perhitungan menunjukkan nilai rata-rata jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari dan 15 hari. Pada umur kebuntingan 5 hari menunjukkan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ yang lebih rendah bila dibandingkan dengan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari. Hal ini tidak sesuai asumsi semula bahwa semakin lanjut usia kebuntingan maka produksi IFN- γ semakin menurun karena pengaruh

hormon progesteron yang semakin meningkat, dimana dibawah pengaruh hormon ini akan terjadi kecenderungan respon kearah Th2 yang dicirikan dengan produksi IL-4 dan IL-10 serta menekan respon Th1 untuk menghambat makrofag menghasilkan IFN- γ (Piccini *et al.*, 2000).

Pada penelitian ini didapatkan hasil jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal dari mencit bunting yang diinfeksi pada umur kebuntingan 15 hari lebih tinggi. Diduga peningkatan ini karena adanya pengaruh hormon relaksin. Mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari dan dikurbankan 4 hari setelah infeksi menunjukkan umur kebuntingan mencit saat dikurbankan adalah 19 hari. Umur ini merupakan umur menjelang partus dimana dibutuhkan hormon relaksin untuk persiapan partus. Pengaruh hormon ini akan menginduksi produksi IFN- γ oleh sel T (Piccini *et al.*, 2000).

Angka penularan toksoplasmosis secara transplasental diekspresikan dengan jalan inokulasi jaringan fetus sesuai metode Fux *et al.*, (2000) pada sejumlah 40 ekor mencit normal untuk perlakuan I dan 82 ekor mencit normal untuk perlakuan II. Rata-rata angka penularan dari mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari menunjukkan angka yang lebih rendah bila dibandingkan dengan mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari.

Hal ini sesuai dengan Robert *et al.*, (2001) yang menyatakan bahwa pada kebuntingan trimester pertama, tingkatan hormon kebuntingan dalam hal ini hormon progesteron masih rendah, terjadinya bias kearah respon sel Th2 kecil, sehingga produksi IFN- γ oleh sel Th1 masih tinggi. Produksi IFN- γ yang tinggi

memungkinkan kesempatan penularan pada fetus rendah, namun kesempatan terjadinya abortus pada fetus tinggi. Pada perlakuan I, uterus dari 5 ekor mencit mengalami resorpsi, hal ini dimungkinkan karena adanya infeksi sehingga fetus mengalami abortus. Fetus dari mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* tampak lebih kecil dan tidak normal sedangkan fetus yang abortus dari mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* tampak kecil dan tidak berbentuk, hal ini dikarenakan karena fetus mati dalam uterus dan cairan fetus diserap oleh dinding uterus (Hardjopranto, 1995).

Pada umur kebuntingan trimester ketiga infeksi *T. gondii* terjadi angka penularan yang tinggi, hal ini berlawanan dengan angka penularan pada trimester pertama. Keadaan ini dipengaruhi bias kearah respon sel Th2 yang kuat dibawah pengaruh hormon progesteron yang semakin meningkat. Terjadinya penekanan respon sel Th1 untuk menghasilkan IFN- γ mengakibatkan kesempatan penularan *T. gondii* pada fetus tinggi.

Hasil dari analisis data menggunakan uji regresi menunjukkan bahwa jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan yang berbeda yaitu 5 hari dan 15 hari tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis dari induk ke fetus. Hal ini mungkin dikarenakan adanya faktor lain selain faktor infeksi, seperti misalnya faktor hormon kebuntingan yang memberikan pengaruh terhadap produksi IFN- γ . Faktor lain yang mungkin mempengaruhi adalah dosis infeksi yang terlalu rendah karena adanya kista yang belum bersporulasi dan juga adanya kekebalan inang terhadap infeksi penyakit ini. Beberapa faktor yang

berpengaruh pada gejala yang ditimbulkan pada penyakit ini antara lain adalah strain yang patogen, kemampuan menginfeksi inang, umur inang dan derajat kekebalan inang (Priyana, 2003).

Dibawah pengaruh hormon kebuntingan, dapat menekan respon sel Th1 untuk menghasilkan IFN- γ yang dapat melawan *T. gondii* sebagai parasit intraseluler (Remick dan Friedland, 1997). Sedangkan pada kondisi lain, mencit dengan umur kebuntingan yang semakin lanjut membutuhkan hormon relaksin untuk persiapan partus. Hormon relaksin dapat mempengaruhi perkembangan respon Th1 dan Th2, dimana hormon ini mampu menginduksi produksi IFN- γ oleh sel T (Piccini *et al.*, 2000).

Pada perhitungan juga menunjukkan bahwa umur kebuntingan saat diinfeksi *T. gondii* dalam hal ini lebih memberikan pengaruh terhadap angka penularan dari induk ke fetusnya. Menurut Thouvenin *et al.*, (1997) yang berperan terhadap penularan transplasental adalah sitokin dari sel Th2. Produksi sitokin IL-4 dan IL-10 oleh sel Th2 meningkat dibawah pengaruh hormon progesteron, keadaan ini menyebabkan penekanan sitokin Th1 dalam produksi IFN- γ sehingga Th2 memfasilitasi dan memudahkan penularan *T. gondii* dari induk ke fetus dan menyebabkan resiko terjadinya toksoplasmosis kongenital.

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Terjadi peningkatan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan yang semakin tua.
2. Jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* selama kebuntingan tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sitokin-sitokin lain selain IFN- γ yang mungkin mempengaruhi angka penularan dari induk pada fetus, sehingga nantinya dapat digunakan sebagai dasar diagnosa awal penyakit dengan tujuan untuk mengurangi resiko abortus pada fetus dan resiko terjadinya penularan toksoplasmosis kongenital.
2. Bila terjadi keguguran, untuk mencegah keguguran berikutnya akibat *T. gondii* perlu melakukan pemeriksaan ekspresi IFN- γ pada desidua fetal yang juga mampu mengekspresikan hal yang sama.

RINGKASAN

LYA FEBRITHA WHILISTYANA. Pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *Toxoplasma gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital. Penelitian ini dibawah bimbingan Poedji Hastutiek, M.Si., Drh selaku pembimbing pertama dan Wiwiek Tyasningsih M.Kes, Drh selaku pembimbing kedua. Toksoplasmosis disebabkan oleh parasit *T. gondii*. Penyakit ini merupakan penyakit zoonosis dan umumnya bersifat asimptomatik. Kerugian yang ditimbulkan cukup besar bagi dunia peternakan maupun manusia terutama bagi wanita yang sedang hamil.

Sistem imun dalam tubuh memegang peranan penting terhadap infeksi parasit ini. Infeksi mampu menginduksi sel imun untuk memproduksi IFN- γ , sitokin yang berfungsi untuk membunuh parasit. Adanya bias dari produksi sitokin IFN- γ ini memudahkan penularan transplasental dari induk ke fetusnya. *T. gondii* menginfeksi semua tipe sel termasuk jaringan uterus. Bagian plasenta yang berasal dari maternal adalah desidua. Sel dalam uterus yang terinfeksi akan mengaktifkan limfosit desidua. Limfosit desidua yang teraktifasi akan mengekspresikan IFN- γ .

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari dan 15 hari serta pengaruh dari jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah

mengenai pengaruh jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital, serta mekanisme imunopatogenesis toksoplasmosis pada saat kebuntingan untuk menegakkan diagnosa yang akurat.

Mencit betina strain balb/c dibagi menjadi 2 perlakuan yang masing-masing terdiri atas 10 ekor mencit betina untuk perlakuan I dan 10 ekor mencit betina untuk perlakuan II. Mencit jantan sebanyak 20 ekor digunakan untuk mengawinkan betina. Super ovulasi menggunakan kombinasi 5 IU PMSG dan 5 IU HCG, dilakukan untuk mendapatkan mencit bunting 5 hari dan 15 hari yang masing-masing diinfeksi dengan dosis 20 kista *T. gondii* pada umur kebuntingan tersebut. Mencit dikurbankan 4 hari post infeksi dan diambil jaringan uterus dan fetusnya untuk dilakukan penentuan jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal dengan metode imunohistokimia. Sebagian fetus yang lain diambil dan dilakukan bioassay jaringan fetus dan diinokulasikan pada 122 ekor mencit normal untuk uji angka penularan, yang terdiri atas 40 ekor mencit untuk perlakuan I dan 82 ekor mencit untuk perlakuan II. Tiga puluh hari pasca inokulasi mencit dikurbankan dan diperiksa adanya kista pada otak. Mencit yang terinfeksi *T. gondii* mengekspresikan besarnya penularan toksoplasmosis dari induk ke fetusnya.

Hasil pemeriksaan menunjukkan rata-rata jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 15 hari (61,5820) lebih tinggi daripada mencit yang diinfeksi *T. gondii* pada umur kebuntingan 5 hari (52,2300). Perhitungan statistik dengan menggunakan uji regresi menunjukkan bahwa jumlah sel desidua penghasil IFN- γ lokal mencit bunting yang diinfeksi *T. gondii* tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap

angka penularan toksoplasmosis kongenital ($p>0,05$). Sedangkan faktor umur kebuntingan mencit saat diinfeksi *T. gondii* lebih memberikan pengaruh nyata terhadap angka penularan toksoplasmosis kongenital ($p<0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 2003^a. Pregnancy and Birth : Toxoplasma, tak selalu karena Binatang Peliharaan. Tabloid Bunda. Jakarta. 16
- Anonimus. 2003^b. Toxoplasmosis in Cats. Cornell Feline Health Center. Cornell Veterinary Medicine. <http://web.vet.cornell.edu/public/FHC/toxo.html>
- Anonimus. 2004. Toxoplasmosis. Parasites and Health. <http://www.toxoplasmosis.htm>
- Arvola, M. 2001. Immunological of Maternal-Foetal Interaction in Mice. Upsala Dissertations. Faculty of Science and Technology
- Baratawidjaja, K.G. 2000. Imunologi Dasar. Edisi Keempat. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta
- Bhopale, G. M. 2003. Pathogenesis of Toxoplasmosis. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Disease. 26 (4) : 213-222
- Denkers, EY and R.T. Gazzinelli. 1998. Regulation and Function of T-cell-Mediated Immunity during *Toxoplasma gondii* Infection. Clinical Microbiology Reviews. 11 (4) : 569-588
- Dubey, J.P, D. S. Lindsay and C. A. Speer. 1998. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clinical Microbiology Reviews. 11 (2) : 267-299
-1999. *Toxoplasma gondii*. <http://www.medimicrochapter 84.htm>
-2002. *Toxoplasma gondii*. In Medical Microbiology Chapter 84 <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch84.htm>
- Dupouy and J. Camet. 2002. Immunopathogenesis of Toxoplasmosis in Pregnancy. <http://www.users.imagnet.fr/dupouyca/toxoplasmosis>
- Ehring, G. R., H. H. Kerschbaum, C. Eder, A. L. Neben, C. M. Fanger, R. M. Khoury, P. Negulescu, and M. D. Cahalan. 1998. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunosuppression: inhibition of K⁺ channels, Ca²⁺ signaling, and gene expression in T lymphocytes. J. Exp. Med. 188:1593-1602
- Ferro, E.A.V, D.A.O. Silva, E. Bevilacqua and J.R. Mineo. 2002. Effect of *Toxoplasma gondii* Infection Kinetics on Trophoblast cell Population in

- Calomys callosus*, a Model of Congenital *Toxoplasma*. Infection and Immunity. 70 (12) : 7089-7094
- Frenkel, J.K. 1988. Pathophysiology of toxoplasmosis. *Parasitol. Today* 4: 273-278
- Fux, B., A.M. Ferreira, G.D. Cassali, W.L. Tafuri, and R.W.A. Vitor. 2000. Experimental Toxoplasmosis in Balb/c Mice, Prevention of Vertical Disease Transmission by Treatment and Reproductive Failure in Chronic Infection. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz On-Line*. 95 (1) : 121-126
- Gandahusada, S. 1992. Diagnosa dan Penatalaksanaan Toxoplasmosis. *Majalah Parasitologi Indonesia. Perkumpulan Pemberantasan Penyakit Parasit Indonesia*. 5 (1) : 7-14
-, Herry D. Illahude dan Wita Pribadi. 1998. *Parasitologi Kedokteran*. Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. 3 : 153-161
- Ghaffar, A. 2001. Blood and Tissue Protozoa, MBIM 650/750 Medical Microbiology. URL: <http://www.med.sc.edu:85/parasitology/blood-proto.htm>
- Gray's. 2004. Development of the Fetal Membranes and Placenta. Yahoo Ligans. [Yahoo.com/reference/gray/12.html_42k](http://www.yahoo.com/reference/gray/12.html_42k)
- Harber, M., A. Sundstedt and D. Wraith. 2000. The Role of Cytokines in Immunological Tolerance: Potential for Therapy. *Expert Review in Molecular Medicine*: <http://www.ermm.cbcu.cam.ac.uk>
- Hardjopranojo, S. 1995. Ilmu Kemajiran pada Ternak. Airlangga University Press. Surabaya. 235-238
- Hunter, CA, L. Ellis-Neyer, KE. Gabriel, MK. Kennedy, KH. Grabstein, PS. Linsley and JS. Remington. 1997. The Role of The CD28/B7 Interaction in The Regulation of NK Cell Responses During Infection with *Toxoplasma gondii*, *J. Immunol.*; 58: 2285-2293
- Hurskainen T, M. Seiki, SS. Apte, MS. Ylitalo, T. Sorsa, A. Oikarinen and HA. Harmainen. 1998. Production of Membrane-type Matrix Metalloproteinase-1 (MT-MMP-1) in Early Human Placental Implantation. *J. Histochem and Cytochem*. 46: 221-230
- Kusumawati, D. 2002. Hewan Coba. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya

- Lee, Y.H., J.Y. Channon, T. Matsuura, J.D. Schwartzman, D.W. Shin, and L.H. Kasper. 1999. Functional and quantitative analysis of splenic T cell immune responses following oral *Toxoplasma gondii* Infection in mice. *Experimental Parasitology* 91: 212-221
- Levine, N. D. 1985. *Protozoologi Veteriner*. The Iowa State University Press. 354-363
- Lopez, A., V.J. Dietz and R.N. Thomas., 2000. Preventing Congenital Toxoplasmosis.
<http://www.cdc.gov/mmwi/preview/mmwr.html/rr4902a5.htm>
- Mordue, D.G., F. Monroy and L.R. Marie. 2001. Acute Toxoplasmosis Leads to Lethal Overproduction of Th1 Cytokines. *The Journal of Immunology*. 167 (8) : 4574-4584
- Mufasirin, Nunuk Dyah R. L., Endang Suprihati dan Lucia Tri S. 2000. *Ilmu Penyakit Protozoa*. Laboratorium Entomologi dan Protozoologi. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya
- Naginei, CN, B. Detrick and JJ. Hooks. 2002. Transforming Growth Factor-beta in Human Retinal Pigment Epithelial Cell is Enhanced by *Toxoplasma gondii*: A Possible Role in The Immunopathogenesis of retinochoroiditis, *Clin. Exp. Immunol.* ; 128: 372-378
- Partodihardjo S. 1992. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Cetakan Ketiga. Jakarta. Mutiara Sumber Widya
- Piccini, M.P., E. Maggi and S. Romagnani. 2000. Role of Hormone-Controlled T-Cell Cytokines in the Maintenance of Pregnancy. *Biochem. Soc. Trans.* 28 (2) : 212-215
- Priyana, A. 2003. Toxoplasmosis, Penyakit yang Perlu Diwaspadai.
<http://www.kompas.com/kompas-cetak/0309/23/ilpeng/572229.htm>
- Rantam, F.A. 2003. *Metode Imunologi*. Airlangga University Press. Unair. Surabaya.2
- Remick, D.G. and J.S. Friedland. 1997. Cytokines and Parasitic Disease. *Cytokines in Health and Disease*. Marcel Dekker Inc. 637-642
- Roberts, C. W., W. Walker and J. Alexander. 2001. Sex-Associated Hormones and Immunity to Protozoan Parasites. *Clinical Microbiology Reviews*. 14 (3) : 476-488

- Sasmita, R. 1992. Pengaruh Kebuntingan dan Lama Pasca Inokulasi Ookista *T. gondii* Terhadap Titer Antibodi yang Terbentuk Pada Mencit (*Mus musculus*). Media Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. 8(2) : 1-3
- Sciammarella, J. 2002. Toxoplasmosis. <http://www.emedicine.com/emerg/topic601.htm#section~treatment>
- Shirahata, T., N. Muroya, C. Ohta, H. Goto and A. Nakane. 1992. Corelation between increased susceptibility to primary *Toxoplasma gondii* Infection and depressed production of gamma interferon in pregnant mice. Microbiol. Immunol, 36:81-91
- Sitopoe, M. 1997. Nyaman Bersama Hewan Kesayangan. Gramedia Widiasarana Indonesia. Jakarta
- Soekardono, S. dan Partosoedjono S. 1991. Parasit-parasit Ayam. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta
- Soulsby, E. J. L. 1986. Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals. Bailliere Tindall. 7 : 670-682
- Sudjana. 2002. Metode Statistik. Penerbit Tarsito. Bandung. 6 : 310-319
- Suwanti, L. T., Nunuk Dyah R. L. dan Endang Suprihati. 1999. Diklat : Protozoologi Veteriner. Laboratorium Entomologi dan Protozoologi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya. 29-32
-, Endang S. dan Mufasirin. 2003. Deteksi Kista Jaringan *Toxoplasma gondii* pada Beberapa Organ Ayam. Lemlit. Unair. Surabaya
- Tizard, I. 1988. Pengantar Immunologi Veteriner. Terj. Masduki Partodiredjo. Edisi Kedua. W. B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. Mexico City. Rio de Janeiro. Sidney. Tokyo. 303310
- Thouvenin, M., E. Candolfi, O. Villard and T. Kien. 1997. Exploration of Immune Response in a Murine Model of Congenital Toxoplasmosis. Ann. Biol. Clin (Paris). 55 (5) : 460-464
- Vince, G.S and P.M. Johnson. 2000. Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissues. Biochem. Soc. Trans 28, 191-195
- Wu, L. 2003. Toxoplasmosis. <http://www.emedicine.com/oph/topic707.htm>

LAMPIRAN

**Lampiran 1. Data Uji Angka Penularan Toksoplasmosis Kongenital
Perlakuan 1**

Fetus dari	Mencit	Hasil Penularan	Angka Penularan (%)
P-1	1	-	44,44
	2	+	
	3	-	
	4	-	
	5	+	
	6	-	
	7	+	
	8	-	
	9	+	
P-2	1	+	42,86
	2	-	
	3	+	
	4	+	
	5	-	
	6	-	
	7	-	
P-3	1	+	50,00
	2	-	
P-4	1	-	42,86
	2	-	
	3	+	
	4	-	
	5	+	
	6	+	
	7	+	
	8	-	
	9	-	
	10	-	
	11	+	
	12	-	
	13	+	
	14	-	
P-5	1	-	25,00
	2	-	
	3	-	
	4	-	
	5	-	
	6	+	
	7	-	
	8	+	

**Lampiran 2. Data Uji Angka Penularan Toksoplasmosis Kongenital
Perlakuan 2**

Fetus dari	Mencit	Hasil Penularan	Angka Penularan (%)
P-1	1	+	70,00
	2	-	
	3	+	
	4	+	
	5	+	
	6	+	
	7	-	
	8	+	
	9	-	
	10	+	
P-2	1	-	75,00
	2	+	
	3	+	
	4	+	
	5	+	
	6	+	
	7	+	
	8	-	
P-3	1	+	57,14
	2	+	
	3	+	
	4	+	
	5	-	
	6	-	
	7	-	
P-4	1	+	80,00
	2	+	
	3	-	
	4	-	
	5	+	
	6	+	
	7	+	
	8	+	
	9	+	
	10	+	
P-5	1	-	50,00
	2	-	
	3	+	
	4	+	

P-6	1	+	70,00
	2	-	
	3	-	
	4	+	
	5	+	
	6	-	
	7	+	
	8	+	
	9	+	
	10	+	
P-7	1	+	80,00
	2	-	
	3	-	
	4	+	
	5	+	
	6	+	
	7	+	
	8	+	
	9	+	
	10	+	
P-8	1	+	75,00
	2	+	
	3	+	
	4	-	
	5	+	
	6	+	
	7	-	
	8	+	
P-9	1	+	100,00
	2	+	
	3	+	
	4	+	
P-10	1	+	54,55
	2	-	
	3	+	
	4	+	
	5	+	
	6	-	
	7	+	
	8	-	
	9	-	
	10	-	
	11	+	

Lampiran 3. Penghitungan Jumlah Sel Desidua Penghasil IFN- γ Lokal dengan Umur Kebuntingan yang Berbeda terhadap Angka Penularan Kongenital

Regression

Umur kebuntingan 5 hari

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Angka Penularan	5	41,0320	9,4306
Jumlah Sel Desidua	5	52,2300	7,3362

Umur kebuntingan 15 hari

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Angka Penularan	10	71,1690	14,6834
Jumlah Sel Desidua	10	61,5820	12,0666

Regresi

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Angka Penularan	15	61,1233	19,5002
Jumlah Sel Desidua	15	58,4647	11,3931
Umur Kebuntingan	15	11,1667	4,8795

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.760 ^a	.577	.507	13,6982

a. Predictors: (Constant), Umur Kebuntingan, Jumlah Sel Desidua

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3071.937	2	1535.968	8.186	.006 ^a
	Residual	2251.690	12	187.641		
	Total	5323.627	14			

a. Predictors: (Constant), Umur Kebuntingan, Jumlah Sel Desidua

b. Dependent Variable: Angka Penularan

Coefficients^a

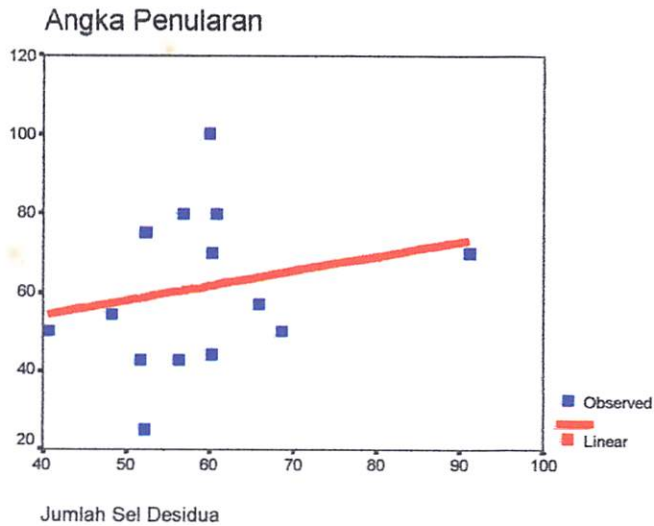
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	35.669	19.139		1.864	.087	-6.032	77.371
	Jumlah Sel Desidua	-.171	.351	-.100	-.487	.635	-.935	.593
	Umur Kebuntingan	3.173	.819	.794	3.875	.002	1.389	4.957

a. Dependent Variable: Angka Penularan

Curve Fit

Independent: JSD

Dependent	Mth	Rsq	d.f.	F	Sigf	b0	b1
AP	LIN	.048	13	.65	.434	39.2790	.3736

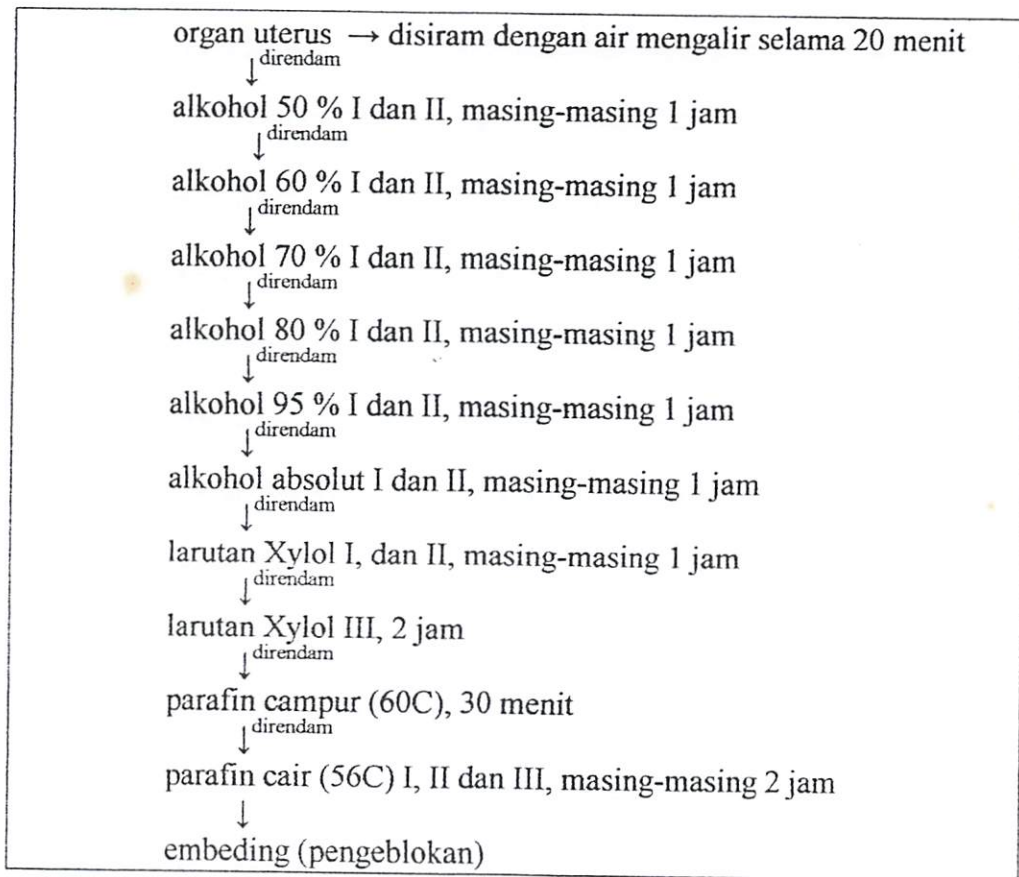


Curve Fit

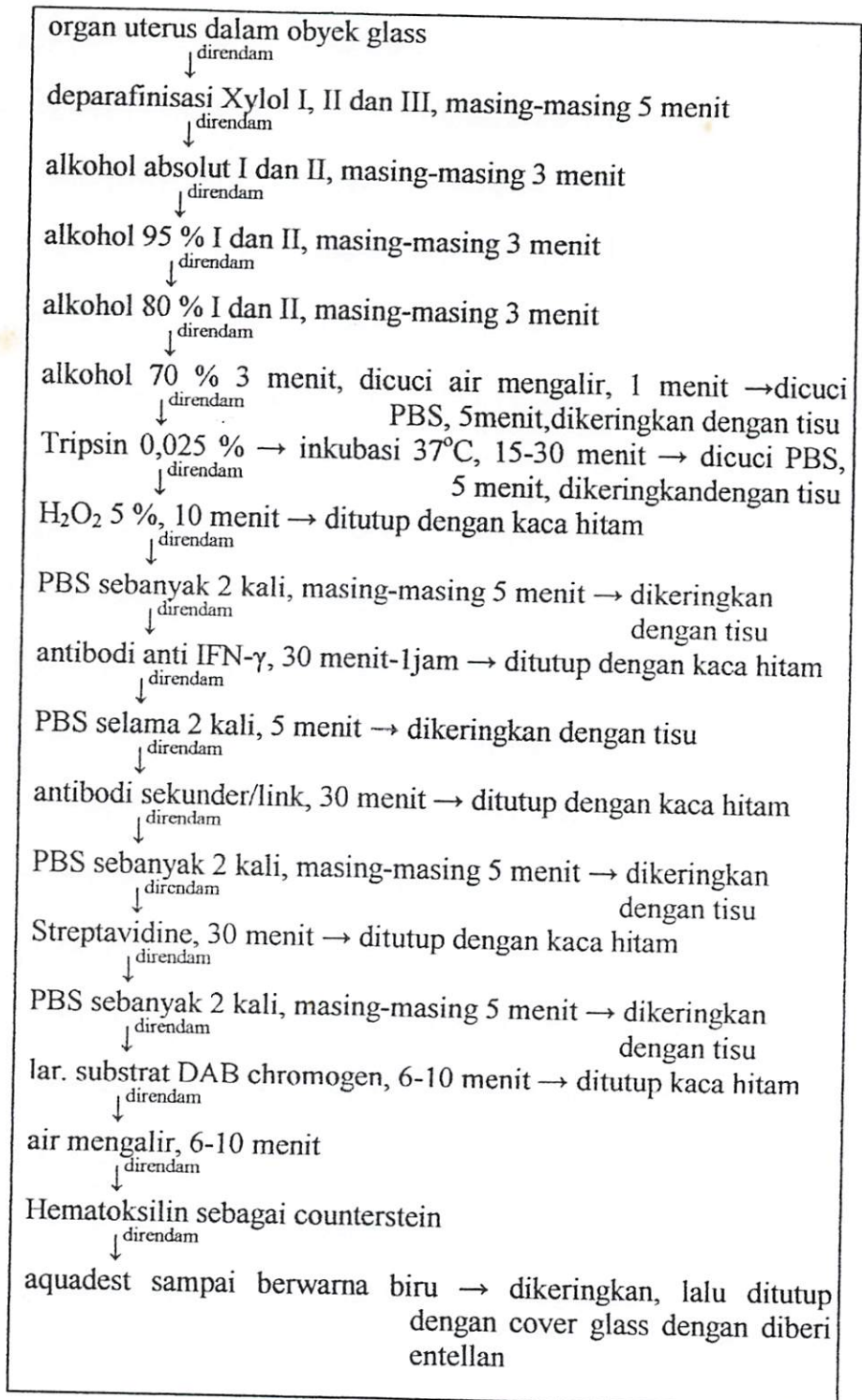
Independent: UK

Dependent	Mth	Rsq	d.f.	F	Sigf	b0	b1
AP	LIN	.569	13	17.14	.001	25.9635	3.0137





Gambar 8. Proses Jaringan Metode Imunohistokimia



Gambar 9. Proses Pengecatan Metode Imunohistokimia