

©2004 Yulia Yellita  
Program S3  
Makalah Pribadi  
Pengantar Falsafah Sains (PPS 702)  
Institut Pertanian Bogor

Posted: 19 Desember 2004

Dosen:  
Prof. Dr. Ir. Rudy C. Tarumingkeng (penanggung jawab)  
Prof. Dr. Ir. Zahrial coto  
Dr. Hardjanto. MS

## **MEKANISME INTERAKSI *Toxoplasma gondii* DENGAN SEL HOSPEES**

**Oleh:**

**YULIA YELLITA**

B.161 03 0051

E-mail: yellita\_yulia@yahoo.com

### **PENDAHULUAN**

Toxoplasmosis adalah penyakit zoonosa yang telah tersebar diseluruh dunia disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*. Parasit ini telah menginfeksi lebih dari 50% populasi manusia di dunia ini. Penyakit ini dapat ditularkan akibat mengkonsumsi produk hewan yang tidak dimasak secara sempurna yang terkontaminasi oocyst infeksius, makanan mengandung parasit dalam bentuk bradizoit, kontak dengan feses kucing yang mengandung oocyst atau penularan vertikal yang terjadi secara hematogenous melalui plasenta (Coppens dan Keith, 2001).

*Toxoplasma gondii* adalah parasit intraseluler dari golongan protozoa dan bersifat parasit obligat dan dapat menyerang semua hewan berdarah panas. Belakangan ini diketahui dapat juga menginfeksi burung, rodensia dan ikan paus ( Carruthers, 2002).

Untuk mempertahankan spesiesnya *T.gondii* mempunyai dua hospes yaitu hospes definitif (kucing) dan hospes perantara (burung dan mamalia termasuk manusia). Didalam sel epitel usus hospes definitif, parasit ini mengalami proliferasi aseksual (skizogoni) dan seksual (gametogoni), oocyst hasil proliferasi seksual akan dikeluarkan melalui tinja kucing. Dalam tubuh hospes perantara, didapatkan dua stadium yaitu takizoit yang menimbulkan

infeksi akut dan bradizoit yang berada dalam kista yang menetap seumur hidup (dormant) (Susanto dkk, 1994).

Bradizoit atau sporozoit tahan terhadap pH asam dan enzim pencernaan. Bradizoit menginfeksi epitel usus, kemudian setelah beberapa jam berkembang menjadi takizoit. Takizoit menyebar melalui saluran limfe ke kelenjer limfe atau melalui darah ke hati, kemudian ke paru-paru dan selanjutnya ke seluruh tubuh. Takizoit menghilang sekitar 2 minggu sedang bradizoit berkembang dalam jaringan hospes seperti otak, jantung, otot bercorak dan retina. Dalam kondisi dimana tanggap kebal inang tertekan (*immunocompromised*), bradizoit dapat berubah menjadi takizoit. (Susanto dkk, 1994).

Oocyst dari toxoplasma memiliki ukuran 11 – 13  $\mu\text{m}$ , memiliki sebuah sporon dan belum bersifat infeksius sewaktu keluar dari feses kucing. Setelah 1 sampai 5 hari oocyst mengalami sporulasi yang ditandai dengan terbentuknya 2 sporocyst yang mengandung 2 sporozoit. Oocyst yang telah bersporulasi ini yang bersifat infeksius dan siap menginfeksi.

Manifestasi toxoplasmosis dapat bermacam-macam tergantung keganasan galur yang menginfeksi inang dan lokasi infeksi. Akibat toxoplasmosis pada domba dan hewan-hewan piara lainnya secara ekonomis sangat merugikan karena dapat menyebabkan terjadinya aborsi atau kematian. Pada manusia infeksi parasit ini dapat berakibat fatal bagi ibu hamil. Penularan pada manusia terjadi secara kongenital pada 1 dari setiap 1000 kelahiran. Toxoplasmosis pada anak-anak atau pada penderita gangguan tanggap kebal juga dapat berakibat fatal, Toxoplasmosis dapat terjadi karena infeksi laten akibat gangguan tanggap kebal (Carruthers, 2002).

Diperkirakan 3 – 20% pasien penderita AIDS meninggal karena terinfeksi toxoplasma dan 50% penduduk dunia telah terinfeksi oleh parasit ini (Delauw, 1994). Pada 30% populasi orang dewasa di Inggris dan Amerika memiliki antibodi terhadap parasit ini. (Dubey, 1996).

Kebanyakan pasien yang terinfeksi secara akut tidak menunjukkan gejala klinis yang nyata. Gejala hanya berupa demam, myalgia, lymphadenopathy dan anorexia. Gejala yang parah serius terlihat pada fetus yang diaborsi atau bayi yang lahir dini. Gejalanya berupa chorioarthritis, hydrocephalus dan mikrocephalus. Bayi yang nampak lahir normal dapat menunjukkan gejala

setelah beberapa minggu, bulan atau tahun setelah lahir. Gejala yang banyak dijumpai setelah usia pubertas adalah gangguan pada mata, kebutaan, gangguan sistem syaraf, gangguan pendengaran, demam dan gangguan pernafasan. Reaktivasi dari infeksi laten akan terjadi karena immunosupresi atau immunodefisiensi (Carruthers, 2002).

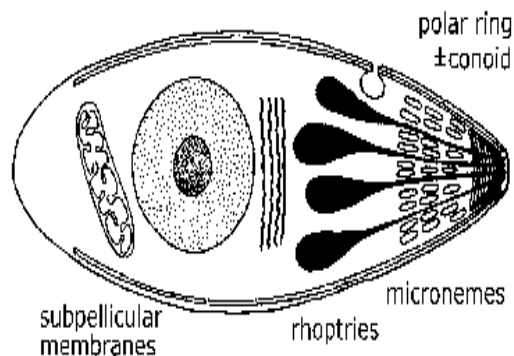
Mengurangi sumber penularan penyakit sulit karena sumber infeksi karena sangat beragam. Kista dapat bertahan selama 68 hari pada suhu  $-4^{\circ}\text{C}$ . Kista baru mati dengan dipanaskan selama 30 menit pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$ .

Makalah ini membahas gangguan toxoplasma yang ditimbulkan pada organ tubuh seperti mata, bagaimana abortus bisa terjadi dan gangguan pada fetus serta kondisi – kondisi yang menyebabkan reaktivasi dari infeksi laten. Tanggapan kebal tubuh inang dalam mengatasi infeksi oleh toxoplasma, Bagaimana toxoplasma menghindari respon tubuh, patogenesis toxoplasmosis dan faktor-faktor virulen yang terlibat dalam proses infeksi juga akan dibahas.

## TINJAUAN PUSTAKA

### Morfologi *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii*, seperti juga apicomplexa lain mempunyai sekumpulan organel sekretori pada bagian ujungnya apicalnya. Organel sekretori ini terdiri atas micronema, rhoptries dan polar ring, yang tersusun atas mikrotubulus. Pada beberapa spesies ditemukan conoid yang terletak diantara polar body (gambar 1)



Gambar 1: morfologi apicomplexa

Sumber: <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/api.htm>

### **Siklus hidup dan cara penularan**

Parasit ini ditularkan melalui 3 cara yaitu secara kongenital yaitu melalui plasenta, termakan bersama makanan yang terkontaminasi kista atau melalui kotoran kucing yang mengandung ookista. Siklus hidup pada phylum Apicomplexa terdiri atas 3 stadium yaitu takizoit, bradizoit kedua stadium ini terbentuk dalam hospes perantara sedangkan stadium ookista terbentuk dalam sel epitel usus hospes definitip yang mana parasit mengalami proliferasi aseksual (skizogoni) dan seksual (gametogoni), kemudian dikeluarkan bersama tinja.

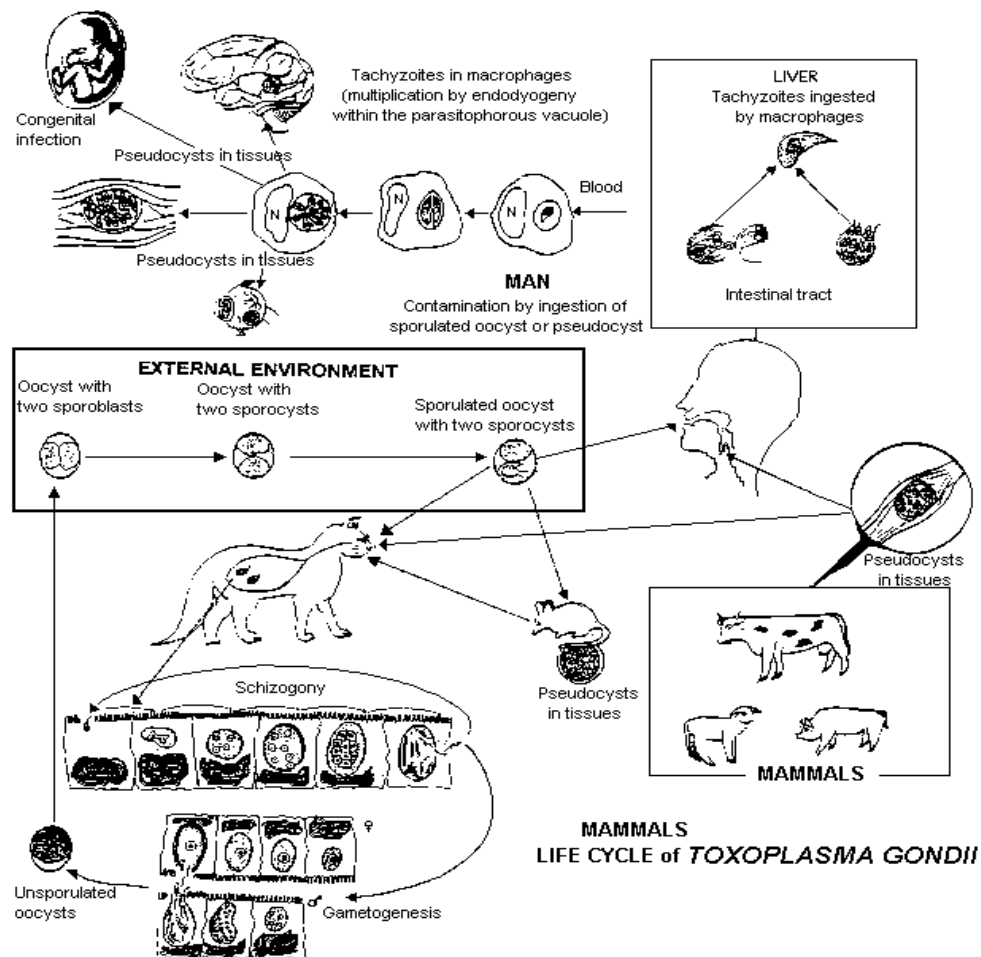
Siklus ini dimulai dengan tertelannya jaringan yang mengandung kista oleh kucing. Parasit menginvasi enterosit dan dalam sel tersebut parasit membentuk mikrogamet dan makrogamet. Zygot atau oocyst yang dihasilkan kemudian keluar bersama feses. Oocyst mengalami meiosis di luar tubuh kucing. Oocyst tahan bertahun-tahun dilingkungan yang lembab.

oocyst selanjutnya tertelan oleh induk semang kedua (induk semang antara) dan didalam saluran pencernaan inang antara ini membentuk takizoit yang mana dapat menyebabkan infeksi akut. Takizoit juga dapat menyebabkan penularan secara kongenital pada anak di inang yang terinfeksi. Pada kebanyakan induk semang, infeksi akut ini dapat berubah menjadi kronis apabila takizoit berubah menjadi bradizoit. Bradizoit masuk ke dalam jaringan dan menetap disana untuk seumur hidup inang dalam keadaan dormant. Bentuk bradizoit atau takizoit termakan oleh induk semang tetap (kucing) akan mengalami perbanyakan (proliferasi) (Coppens dan Keith, 2001).

Proses perubahan takizoit menjadi bradizoit tergantung dari strain *T.gondii*. Galur non-virulen cenderung berubah dari stadium takizoit menjadi bradizoit lalu membentuk kista, Pada galur virulen, perubahan stadium takizoit menjadi bradizoit terjadi dengan lambat. Perubahan stadium takizoit menjadi bradizoit juga tergantung pada kecepatan multiplikasi, pH dan suhu lingkungan, serta keberadaan obat anti mitokondria (NO) dalam tubuh inang (Susanto,1999).

Secara *in vitro* replikasi intraseluler takizoit terjadi setiap 6-9 jam. Setelah terkumpul 64-128 parasit dalam tiap sel parasit akan keluar untuk menginfeksi sel tetangganya. Infeksi mencapai puncak pada fase mid – S dalam siklus mitosis sel (Coppens dan Joiner, 2001)

Jika manusia termakan daging atau air minum terkontaminasi ookist maka bradizoit atau sporozoit yang tahan pH asam dan enzim pencernaan akan mencapai usus, menginvasi sel epitel dan setelah beberapa jam berubah menjadi takizoit. Takizoit mampu menginfeksi semua sel berinti dan berkembang biak secara endogiogeni. Bentuk bradizoit akan berkembang dalam jaringan hospes (otak, jantung, otot dan retina) (Susanto dkk, 1999). Untuk lebih jelas dapat Dilihat pada gambar 2



Sumber : <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/api.htm>

### Proses adesi toxoplasma pada sel hospes.

*Toxoplasma* dan parasit apicomplexa lainnya, menyerang target sel hospes melalui suatu mekanisme yang dinamis. Tidak seperti mikroorganisme

lainnya *T.gondii* secara aktif melakukan penetrasi ke dalam sel hospes dalam suatu proses yang sangat tergantung pada aktin dan myosin. Penetrasi sangat tergantung aktin dan myosin dalam sitoskeleton serta dibantu organel sekretori (micronema, rhoptries dan dense granul) dengan menggunakan energi yang berasal dari ATP. Dalam adesinya *T.gondii* berikatan dengan protein ekstraseluler hospes yaitu laminin berfungsi memediasi perlekatan kepada reseptor yaitu integrin  $\beta_1$  di fibroblast. (Coppens and Joiner, 2001) serta terdapatnya suatu subtrat sulfat proteoglican yang tersebar di permukaan sel hospes sehingga juga mudah dikenal oleh parasit. Ortega-Barria and Boothroyd, (1999) dalam Carruthers *et al* ( 1999) bahwa lectin-like activity yang berikatan dengan sulft polisakarida dapat mengaglutinasi eritrosit sehingga dapat menempel pada glycosaminoglycan (GAG) sel hospes. Ditambahkan lagi oleh Carruthers *et al* ( 1999) bahwa Laminin meningkatkan invasi parasit pada fibroblas dan makrofag. Reseptor dari sel hospes adalah  $\alpha_6\beta_1$  integrin pada fibroblas manusia, sel chinese hamster ovary (CHO) dan laminin-binding protein 32/67k Da. SAG1 yang sangat berperan dalam invasi parasit pada sel hospes.

Pergerakan *Toxoplasma* tergantung pada suatu motor myosin yang disebut dengan TgMyoA terdapat di bawah plasma membran. Kerjanya seperti cargo yang terdapat dalam plasma, selanjutnya TgMyoA ini bergabung dengan filament aktin dari parasit sehingga pergerakannya ditentukan oleh polimerisasi lokal dari filamen aktin baru dibawah membran. (Carruthers *et al* .,1999)

Beberapa protein yang terlibat dalam proses penetrasi adalah enzim kalsium dependent phospholipase  $A_2$  (PL  $A_2$  ), phosphatidylcholine-spesifik phospholipase C (PLC) dan serine phosphatase, aktin depolimerisasi, aktin polimerisasi, myosin ATPase dan light-chain kinase (Coppens and Joiner, 2001). Sekresi protein MIC3 mengandung chitin-binding-like domain berfungsi dalam pengikatan membran plasma hospes dengan permukaan parasit setelah terjadi exocytosis (Coppens and Joiner, 2001).

Reseptor MIC pada vetebrata adalah integrin, thrombospondin, kallikrein dan Epiderma Growth Factor (EGF) (Carruthers , 2002). MIC2 mempunyai single integrin-like I-domain (A domain) dan six thrombospondin type I-like repeat (Carruthers, 2002) Dalam perlekatan digunakan laminin dan HSPG sebagai reseptor. Tipe lain untuk perlekatan akibat fungsi dari MIC adalah TgMIC1

bergandengan dengan TgMIC4 dan TgMIC6 (Carruthers, 2002) TgMIC1 dan TgMIC4 berikatan dengan hosst sel serta bertanggung jawab adesi. TgMIC1 adalah suatu lectin-spesific lactose yang berikatan dengan reseptor pada permukaan sel lactosa-containing glycoprotein. TgMIC6 berfungsi sebagai anchor kompleks adesi pada membrane.

Protein MIC 2 berperan dalam lokomosi sel (Coppens dan Keith, 2001). Adapun ligand pada takizoit berperan penting dalam penempelan termasuk spesifik mayor surface antigen (SAG 1 dan 3), serta protein dari mikronema (MIC 1,2, dan 3). Selanjutnya dikatakan juga bahwa SAG-1, SAG-2, MIC-1 dan MIC-2 adalah ligand parasit yang berikatan dengan reseptor monosit sehingga dapat memicu signal transduction pathway baik pada sel parasit maupun sel inang (Channon *et al* , 1999). MIC-3 mengandung chitin-binding – like domain yang mampu berikatan dengan membran plasma host dan permukaan parasit setelah exocytosis. SAG-1 adalah faktor penentu virulensi dan ekspresinya dapat meningkatkan kemampuan invasi takizoit (Cresbon - Delauw, 1994). Struktur SAG -3 mirip dengan struktur molekul SAG-1 dan mutasi pada gen yang mengkode protein SAG 3 menyebabkan penurunan kemampuan untuk menginvasi sel hospes. (Susanto dkk, 1999)

Menurut Cresbon - Delauw (1994) bahwa kemampuan *T.gondii* untuk menginfeksi berbagai tipe sel karena adanya parasitophorous vacuola (PV), yang berfungsi menghindari keberadaan lysosome. Vacuola terbentuk karena invaginasi membran plasma sel hospes.

### **Proses invasi parasit ke dalam sel**

Proses invasi parasit merupakan kelanjutan dari proses penempelan yang terdiri dari beberapa fase yaitu penonjolan bagian apikal parasit, pembentukan bagian yang bergerak untuk menggerakkan bagian posterior saat invasi (Susanto dkk, 1999), eksositosis rhoptry, eksositosis mikronema dan masuknya parsit ke dalam vakuol parasitoforus. Proses invasi berlangsung secara aktif dan cepat diperlukan 15 – 38 detik untuk masuk kedalam sel hospes sedangkan sel fagosit untuk dapat memfagositosis butuh waktu 2 sampai 4 menit ( <http://www-armm-cbnu.cam.ac.uk/01002277a.pdf>). dengan wujud pergerakan parasit secara spiral (Susanto, 1999). Menurut Hehl *et al* ( 2000) bahwa invasi parasit ke sel hospes

yang merupakan reseptor-mediated dan melibatkan apical kompleks, antigen permukaan dan produk yang dilepaskan oleh organel sekretori (mikronema, rhoptries dan dense granule).

Rhoptry merupakan salah satu organel sekresi yang mengeluarkan substansi aktif atau litik ke membran hospes pada waktu invasi serta berperan penting selama reorientasi dan penetrasi sel. Rhoptri dibentuk dari penonjolan aparatus Golgi dan isi rhoptri berupa protein (ROP-1) pada waktu menetrasi sel hospes dikeluarkan sehingga terbentuk vakuola kosong pada parasit yang baru saja menginvasi sel hospes fungsi untuk membentuk membran vakuol parasitoforous yang berasal dari membran sel hospes ( Susanto dkk., 1999).

Isi rhoptri dikeluarkan ke dalam vakuola dan berperan terutama dalam pembentukan membran vakuol parasitoforous yang berasal dari membran sel hospes. Organel sekretori (rhoptri, mikronema dan granul padat) berinteraksi dengan sek target sehingga terjadi perubahan pada membran sel target akibat proses enzimatik dan ketidak stabilan membran akibat kemasukan molekul hidrofobik ke dalam lipid dwi lapis. (Susanto dkk., 1999)

Isi mikronema yaitu MIC1, MIC2, MIC3 selain berperan dalam proses adesi juga berperan dalam proses invasi. MIC2 dihasilkan dari mikronema selama fase penempelan sebagai suatu protein transmembran ekstraselular pada apikal dari membrane plasma takizoit. Organel lain adalah granul padat mengandung protein dengan berat molekul 20 – 40 kDA yaitu protein GRA. GRA merupakan komponen dinding kista yang sedang berkembang. Protein GRA terdiri atas GRA 1, GRA 2 , GRA 4 dan GRA 6 berhubungan dengan jaringan membrane tubular penghubung membran plasma parasit dan membran vakuol inang. GRA 5 akan bergabung dengan membran vakuola, sedangkan GRA 3 bergabung baik dengan jaringan membran tubular maupun membran vakuola (Susanto, 1999).



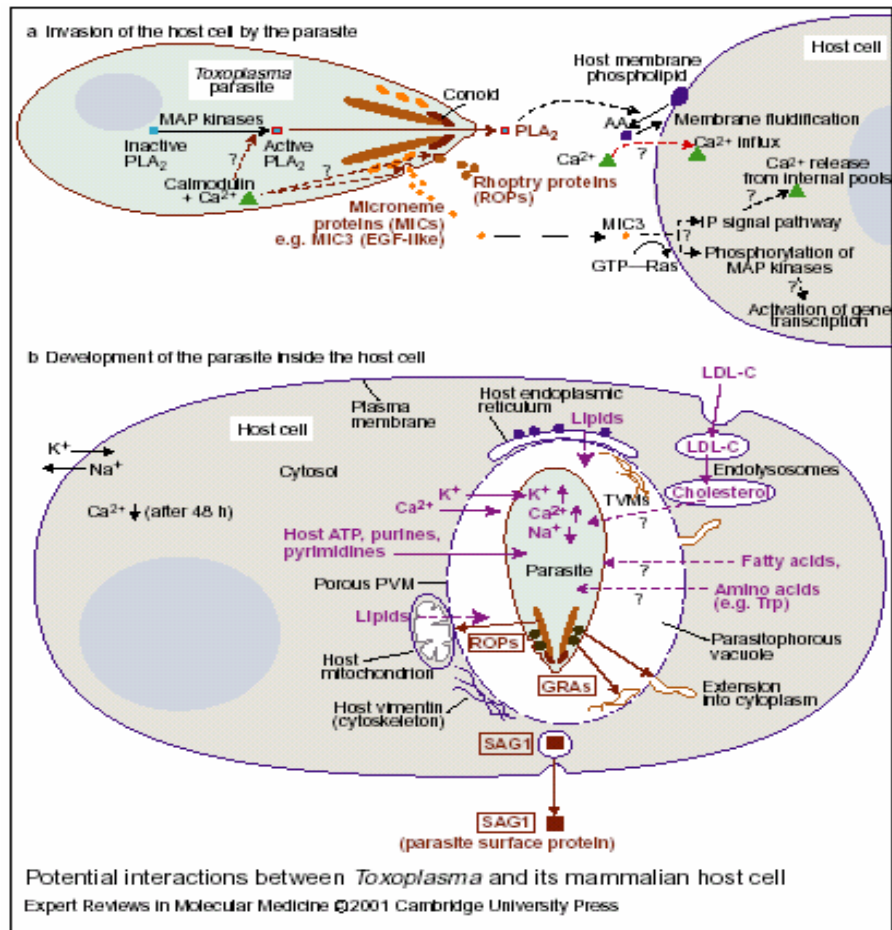


Figure 3. Potential Interactions between *Toxoplasma* and its mammalian host cell (see next page for legend) (fig002kfy).

Gambar 3: Interaksi antara *toxoplasma gondii* dengan sel hospes

Sumber : Coppens dan Keith (2001)

### Tanggap kebal inang

Perubahan stadium dari takizoit ke bradizoit adalah peristiwa yang penting dalam patogenesis. Pada stadium ini dalam perkembangan toxoplasma iditemukan antigen spesifik pada tiap stadium perkembangan. Antigen organel sekresi juga penting dalam patogenesis toxoplasmosis. Penelitian oleh Tomavo S *et al.*, (1991) dalam Susanto dkk., (1999) mewujudkan dengan teknik immunoblotting lysate bahwa bradizoit memiliki berbagai antigen yang dapat dikenali oleh antibodi monoklonal (Mab), dengan imunofloressens tiga diantaranya terletak pada permukaan bradizoit sedangkan takizoit mempunyai 5 protein permukaan utama. Dari hasil penelitian terlihat bahwa Mabs bereaksi

dengan salah satu protein permukaan utama takizoit (P43 dan P 23). Sedangkan 3 Mabs lain yang kurang spesifik tidak bereaksi dengan 3 bradizoit yang lainnya.

Gustafsson *et al* ( 1997) tidak menemukan adanya perbedaan respon humoralawal di antara kelinci liar dan kelinci piara dalam menghasilkan IgG dan IgM. Perbedaan nampak pada respon proliferasi limfosit. Studi *in vitro* mewujudkan bahwa proliferasi limfosit kelinci piara terjadi sedangkan pada kelinci liar tidak terjadi. Hal ini menerangkan bahwa adanya nekrosis fokal dalam jumlah besar yang ditemukan pada kelinci liar pada waktu nekropsis.

Tanggap kebal yang bersifat Innate pada toxoplasmosis tergantung pada kemampuan IL-12 untuk merangsang sel NK menghasilkan IFN- $\gamma$ . Namun pembentukan respon sel NK yang optimal tergantung CD 28, IL-1 dan TNF- $\alpha$  yang akan meningkatkan kemampuan IL-12 dalam menginduksi sel NK untuk menghasilkan IFN  $\gamma$  (Cai, 2000). Karena sel NK untuk mengekspresikan reseptor IL-18 sedangkan IL-18 bekerjasama dengan IL-12 meningkatkan aktivitas sel NK maka diduga bahwa IL-18 terlibat dalam proses regulasi tanggapan kebal yang bersifat innate.

Mengingat proses perubahan takizoit menjadi bradizoit adalah proses yang terjadi secara perlahan-lahan yang disertai ekspresi molekul yang spesifik pada tiap stadium disertai perubahan morfologi pada hospes yang immunokompetens maka parasit ini akan menginduksi kekebalan tipe 1 dari sel T ( Gavrilesco, 2004), sehingga menghasilkan IL -12 dan interferon gamma. Perubahan terjadi secara spontan tanpa mengindahkan tipe sel hospes (Susanto, 1999). Perkembangan parasit diatur oleh gen yang mengkode takizoit (LDH1) atau gen yang mengkode bradizoit (LDH2). Ada 2 mekanisme perubahan stadium yaitu perubahan spontan pada parasit yang diatur oleh sistem imun dan faktor lain yang menginduksi perubahan stadium.

Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) berperan dalam pembentukan kista karena menghambat replikasi takizoit pada makrofag mencit dan menginduksi antigen spesifik untuk bradizoit (Susanto dkk., 1999). Kadar IFN  $\gamma$  yang menurun pada penderita AIDS dapat menyebabkan reaktivasi toxoplasmosis kronis.

Sesudah invasi *T.gondii* ke dalam sel hospes, mitokondria biasanya ditemukan di sekitar vakuol parasitoforus dan berfungsi dalam memberi energi

bagi replikasi parasit, IFN  $\gamma$  menghambat replikasi parasit karena menginduksi pelepasan Noyang mempunyai efek menghambat fungsi mitokondria (Susanto dkk., 1999)

## **KESIMPULAN**

*Toxoplasma gondii* merupakan suatu parasit t intra seluler dan mampu bereproduksi dalam sel. Penularan terjadi karena mengkonsumsi jaringan yang mengandung kista. Penularan juga dapat melalui plasenta atau kontak langsung dengan tanah dan air yang terkontaminasi feses kucing. *Toxoplasma* menyebar secara lokal pada limfoglandula mesenterikus dan kemudian melalui peredaran limfe akan menyebar ke seluruh tubuh. Parasit ini menyebabkan kerusakan pada organ yang ditempatinya karena pada organ tersebut takizoit mengalami multiplikasi intra seluler. Penularan secara kongenital terjadi apabila infeksi terjadi pada saat gestasi. Infeksi seperti ini menyebabkan terjadinya abortus pada semester pertama dari kehamilan. Infeksi pada kehamilan 2 atau 3 dapat mengalami pembesaran kepala (hidrocephalus), atau lesio pada retina mata dan pada otak bayi yang ditularkan.

Infeksi yang bersifat laten terjadi akibat adanya bradizoit yang masuk ke aringan dan menetap untuk waktu yang lama. Apabila terjadi penurunan kondisi tubuh inang seperti pada penderita gangguan tanggap kebal atau kondisi hamil maka reaktivasi dapat terjadi. Bradizoit akan berubah menjadi takizoit kembali. Diferensiasi takizoit menjadi bradizoit terjadi dengan dimulai dengan adanya pembentukan tanggap kebal tubuh inang yang bersifat protektif. Usaha *Toxoplasma* dalam menghindari tanggap kebal tubuh inang adalah dengan membentuk kista. Pada takizoit yang aktif membelah hanya ditemukan SAG-1, sehingga SAG-1 dapat dinyatakan sebagai suatu faktor penentu virulensi dari parasit ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Carruthers, B. V. 2002. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Acta Tropica* 81. p. 111-122

- Carruthers, B. V., Olivia. K.G. & L. D. Sibley. 1999. Secretion of micronema proteins is associated with toxoplasma invasion of host cell. *Cellular Microbiology*, Vol.1 issue 3. p. 225. November 1999.
- Cesbron - Delauw, M.F. 1994. Dense granule organelles of *Toxoplasma gondii*: their role in the host-parasite relationship. *Parasitol Today*: 10: 8: 293 – 296
- Channon, Y. J., E I. Suh., R. M. Seguin and L. H. Kasper. 1999. Attachment ligand of vianle *Toxoplasma gondii* induces soluble immunosuppressive factors in human monocytes. *Infection and Immunity* : 67: 2547-2551.
- Coppens, I and K. A. Joiner. 2001. Parasite-host cell interactions in toxoplasmosis: new avenues for intervention ?. *Exp. Rev. Mol. Med* 15 Januari .  
<http://www.cbcu.cam.ac.uk/01002277h.htm>.
- Dubey, P.J. 1996. Strategies to reduce transmission of *Toxoplasma gondii* to animals and humans. *Vet. Parasitol*:64: 65-70
- Gavrilescu. C.L., B A. Butcher., L D.Rio., G. A. Taylor and E. Y. Denkers. 2004. STAT 1 is essential for antimicrobial effector function but dispensable for gamma interferon producing during *Toxoplasma gondii* infection. *Infect and Immun*: 72 : 3: 1257 – 1263
- Gustafsson. K., E. Watrang., C. Fossum., P.M.H. Heegaard., P.Lind and A. Ugglä. 1997. *Toxoplasma gondii* infection in mountain hare (*Lepus timidus*) and domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). II. early immune reactions. *J. Comp. Pathol* : 117 : 361 – 369.
- Hehl, B. A., C. Lekutis., M. E. Grigg., P. J. Bradley., J-F Dubremetz., E .Ortega-Barria and J.C. Boothroyd. 2000. *Toxoplasma gondii* homologue of *Plasmodium* apical membrane antigen 1 is involved in invasion of host cells. *Infect and Immun* : 68: 12: 7078 – 7086.
- Khan, A.I., William .R. G., Lloyd. H. K., Kathy. A. G and Joseph. D. S. 1999. Immune CD8<sup>+</sup> t cells prevent reactivation of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompromised host. *Infection and immunity*. Vol. 67.no. 11. p. 5869-5876.
- Susanto, L., Srisasi.G., Rusli.M. Invasi *Toxoplasma gondii* ke dalam sel hospes serta diferensiasinya dari takizoit ke bradizoit. 1999. *Maj Kedokteran Indon*. Vol. 49. No. 6. p.208 - 211

<http://www-armm-cbnu.cam.ac.uk/01002277a.pdf>)

<http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/api.htm>