

Tinjauan Pustaka

Infeksi *Toxoplasma gondii* dan Hubungannya dengan Penyakit SkizofreniaIka P. Sari,^{1*} Tanwirotn Ni'mah²¹Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia²Loka Laboratorium Kesehatan Masyarakat Baturaja, Ogan Komering Ulu, Indonesia

*Penulis korespondensi: ika.puspa@ui.ac.id

Diterima 6 Agustus 2024; Disetujui 9 September 2024

<https://doi.org/10.23886/ejki.12.888.221>**Abstrak**

Toksoplasmosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit kelompok sporozoa yaitu, *Toxoplasma gondii*. Toksoplasmosis merupakan zoonosis kosmopolitan, namun banyak ditemukan di negara dengan iklim yang panas, kelembaban tinggi, dan ketinggian yang rendah. Penderita toksoplasmosis sering kali tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik namun individu dengan status imunokompromi dan belum pernah terinfeksi *T. gondii* sebelumnya, gejala seringkali lebih parah. Gejala toksoplasmosis yang timbul dapat berupa rasa lelah, demam, nyeri otot dan sakit kepala. Ibu hamil dengan toksoplasmosis memiliki risiko mempengaruhi janin yang dapat menyebabkan bayi lahir prematur dan mikrosefalus atau hidrocefalus. Infeksi *T. gondii* berhubungan dengan kejadian skizofrenia, infeksi parasit tersebut meningkatkan risiko untuk terkena skizofrenia. Infeksi *T. gondii* dapat menyebabkan penyakit neuropsikiatri termasuk skizofrenia melalui dua cara yaitu *direct effects* dan *neuroimmunological mechanisms*.

Kata kunci: *Toxoplasma gondii*, toksoplasmosis, skizofrenia.

Toxoplasma gondii* Infection and Its Relationship with Schizophrenia*Abstract**

Toxoplasmosis is a disease caused by parasite infection within sporozoan group, namely, *Toxoplasma gondii*. Toxoplasmosis is a cosmopolitan zoonosis but is often found in countries with hot climates, high humidity, and low altitudes. Toxoplasmosis patients often show no symptoms or are asymptomatic, but in individuals who are immunocompromised and have never been infected with *T. gondii* before, symptoms are often more severe. Symptoms of toxoplasmosis may include fatigue, fever, muscle aches, and headaches. Pregnant women with toxoplasmosis have a risk of affecting the fetus which can cause premature birth and microcephaly or hydrocephalus. *T. gondii* infection is associated with schizophrenia, this parasite infection increases the chance of developing schizophrenia. *T. gondii* infection can cause neuropsychiatric diseases, including schizophrenia, in two ways, *direct effects* and *neuroimmunological mechanisms*.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, schizophrenia.

Pendahuluan

Toksoplasmosis merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit kelompok sporozoa yaitu, *Toxoplasma gondii*. *T. gondii* merupakan parasit intraseluler obligat yang pertama kali ditemukan pada tahun 1908 oleh Nicolle dan Manceaux di hati dan limpa hewan rodensia *Ctenodactylus gundi* dan kelinci di Brazil oleh Splendore.^{1,2} Pada tahun 1937 parasit ini dideteksi pada neonatus dengan ensefalitis.² Toksoplasmosis merupakan zoonosis kosmopolitan, namun banyak ditemukan di negara dengan iklim yang panas, kelembaban tinggi, dan dataran rendah, karena parasit memiliki daya tahan yang lebih tinggi di kondisi lingkungan tersebut.³

Diperkirakan prevalensi toksoplasmosis sebesar 30% di seluruh dunia.⁴ Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat sekitar 1 juta kasus toksoplasmosis terjadi setiap tahunnya di wilayah Eropa dan bertanggung jawab menjadi beban penyakit sebanyak 1,2 juta *disability-adjusted life years* (DALYS).⁴ Toksoplasmosis menjadi penyebab kematian pertama *foodborne disease* di Amerika Serikat, dengan jumlah penderita lebih dari 40 juta orang.³ Sementara itu, prevalensi di beberapa negara Asia bervariasi, seperti di Pakistan 65–71%, Bangladesh 50%, India 5–80%.^{5,6} Di Indonesia penelitian mengenai prevalensi toksoplasmosis masih terbatas, diantaranya yaitu di Sulawesi Utara pada tahun 2016 mencapai 58,5%⁷ dan yang terbaru pada tahun 2018 di Jakarta didapatkan prevalensi 26,8% pada pasien HIV/AIDS dengan toksoplasmosis ensefalitis.⁸

Toksoplasmosis dapat menyerang semua golongan umur dan jenis kelamin. Individu yang terinfeksi parasit ini sering kali tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik namun pada penderita dengan status imunokompromis dan belum pernah terinfeksi *T. gondii* sebelumnya, gejala seringkali lebih berat.³ Gejala toksoplasmosis yang timbul dapat berupa rasa lelah, demam, nyeri otot dan sakit kepala. Penyakit ini juga dapat memengaruhi janin yang dapat menyebabkan kelahiran prematur dan lahir hidup dengan mikrosefalus atau hidrosefalus.^{2,9} Saat ini, beberapa penelitian telah mencoba melihat hubungan antara infeksi *T. gondii* dengan penyakit neuropsikiatri seperti skizofrenia. Adanya hubungan signifikan antara infeksi *T. gondii* dengan skizofrenia telah ditunjukkan oleh Burgdorf et al¹⁰ dan Gutierrez-Fernandez et al.¹¹ Penelitian lain Daryani et al¹² dan Yolken et al¹³ juga menemukan kadar antibodi terhadap *T. gondii* pada penderita skizofrenia lebih tinggi dibandingkan kontrol.

Beberapa studi juga telah mencoba menjelaskan bagaimana mekanisme toksoplasmosis dapat mempengaruhi penyakit neuropsikiatri, khususnya skizofrenia. Mekanisme tersebut diduga melalui *direct effect* dan *neuroimmunological mechanisms*.¹ Berdasarkan hal tersebut, tinjauan pustaka ini akan membahas tentang pengaruh infeksi *T. gondii* terhadap penyakit skizofrenia.

Biologi *Toxoplasma gondii*

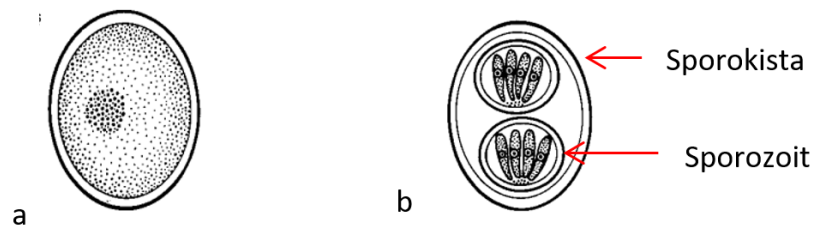
T. gondii adalah spesies dari kelompok protozoa yang merupakan organisme uniseluler. Dalam taksonomi, *T. gondii* masuk dalam filum Apicomplexa, kelas Sporozoa dan ordo Eucoccidiorida.⁵ Meskipun hanya terdiri atas satu sel, *T. gondii* dapat melakukan aktivitas hidupnya sendiri karena memiliki organel-organel yang lengkap termasuk retikulum endoplasma, ribosom, aparatus golgi, nukleus dan mitokondria.¹⁴

Terdapat tiga fase utama dalam siklus hidup *T. gondii*, yaitu takizoit, bradizoit, dan bentuk sporozoit di lingkungan yang terlindungi dalam ookista.^{1,6} Ookista yang tidak bersporulasi berbentuk bulat atau agak bulat, berukuran 10–12 µm. Ookista infeksi *T. gondii* berbentuk oval, berukuran 11–13 µm dan mengandung 2 sporokista (6 x 8 µm) yang masing-masing terdiri dari 4 sporozoit (2 x 6–8 µm). Baik ookista maupun sporokista memiliki dinding bilayer yang berperan penting dalam melindungi sporozoit dari faktor lingkungan yang merugikan sehingga memiliki perlindungan ganda.^{14,15} Ookista *T. gondii* dapat diamati di Gambar 1.¹⁷

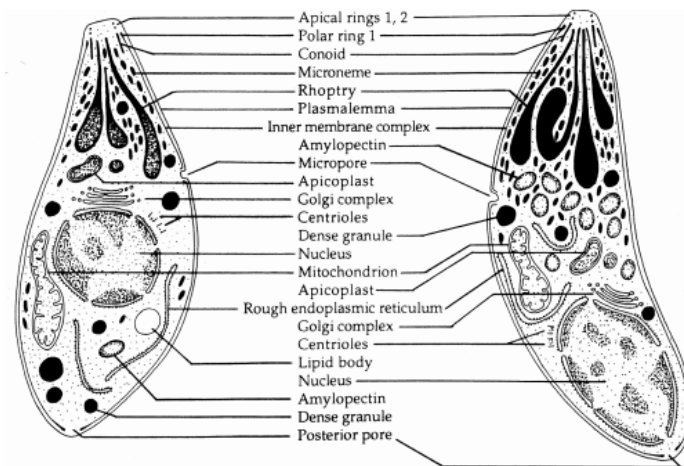
Terdapat perbedaan antara takizoit dan bradizoit yaitu pada takizoit memiliki nukleus terletak di tengah, memiliki sedikit atau tanpa granula PAS (*Periodic-Acid Schiff*) positif dan ditemukan pada infeksi akut. Sedangkan bradizoit memiliki nukleus di ujung, mengandung banyak granula PAS positif, ditutupi oleh dinding kista dan ditemukan pada infeksi kronis. Struktur takizoit dan bradizoit dapat dilihat pada Gambar 2.¹⁷

Patofisiologi *Toxoplasma gondii*

T. gondii memiliki range host dan jenis sel hospes yang luas. Hewan vertebrata berdarah panas, seperti burung dan mamalia termasuk manusia, dapat bertindak sebagai hospes intermediet, yang didalamnya berlangsung reproduksi secara aseksual. Sebaliknya, hospes definitif *T. gondii* yang diketahui saat ini adalah hanya famili dari Felidae seperti kucing, yang mendukung perkembangan seksual parasit.⁴



Gambar 1. Ookista *T. gondii*
 a) Ookista b) Ookista yang Bersporulasi¹⁷



Gambar 2. Struktur Takizoit dan Bradizoit¹⁷

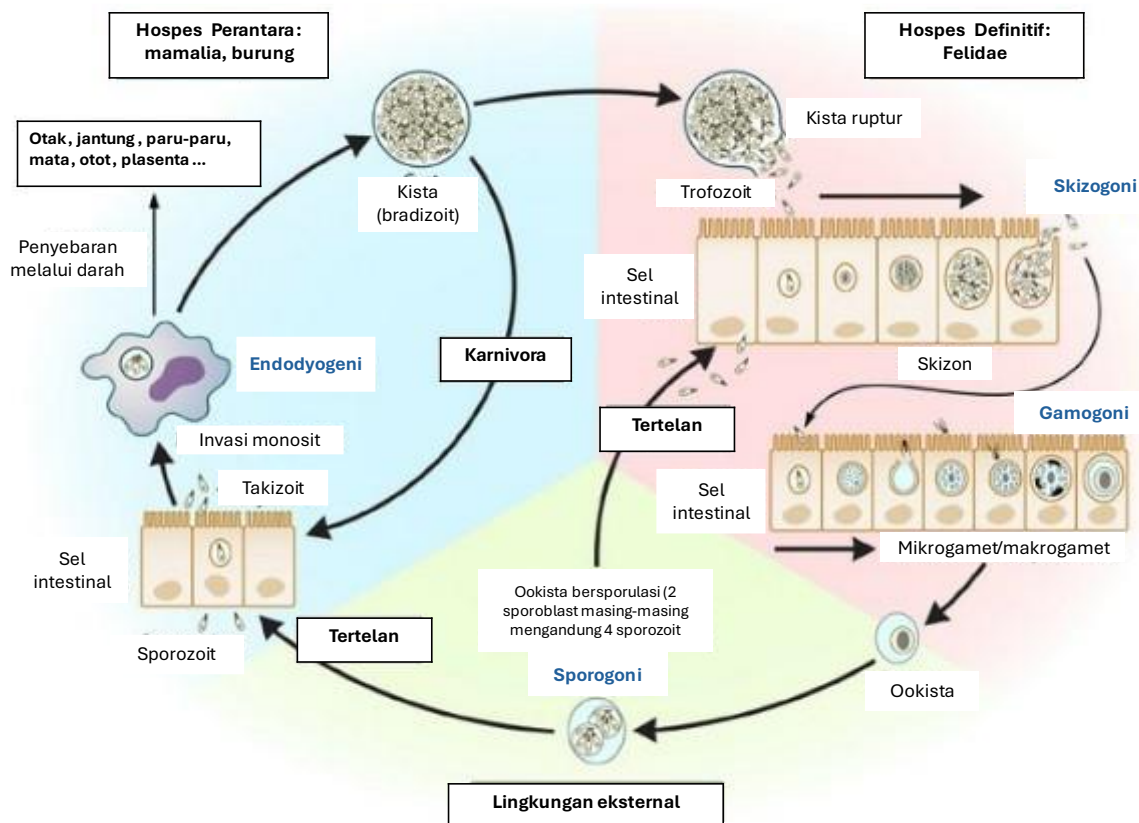
Tinja kucing yang mengandung ookista yang akan menetas menjadi bentuk ookista infeksius 1-5 hari pada lingkungan yang sesuai. Ookista infeksius tersebut dapat mengkontaminasi tanah, air atau tanaman yang selanjutnya dapat tertelan dan menginfeksi hospes intermediet seperti burung dan rodensia ataupun kucing. Penularan ke manusia dapat terjadi melalui beberapa cara, yaitu: 1) Mengonsumsi minuman atau makanan yang mengandung ookista; 2) Kontak dengan kucing yang terinfeksi; 3) Transmisi vertikal selama kehamilan dari ibu ke janin; dan 4) Transfusi darah atau transplantasi organ.³ Siklus hidup *T. gondii* dapat dilihat di Gambar 3.¹⁶

Setelah ookista infeksius tertelan, di jaringan hospes akan membentuk takizot (*tachyzoite* = bentuk yang membelah cepat). Dalam tubuh manusia, takizoit keluar dari epitel usus dan masuk ke sirkulasi darah serta menginvasi sel-sel berinti termasuk makrofag. Parasit yang berhasil masuk dalam sel hospes berada di dalam vakuola

parasitoforus yang terbentuk dari invaginasi membran sel hospes. Vakuola ini mencegah fusi dengan lisosom sehingga parasit mampu terlindungi dari sistem imun hospes sehingga takizoit tetap dapat bereplikasi dan berkembang menghasilkan parasit-parasit yang baru. Bila sel yang terinfeksi telah penuh dengan takizoit, dan perkembangan parasit sempurna, selanjutnya parasit keluar dan menyerang sel yang baru sehingga sel menjadi pecah dan takizoit memasuki sel-sel sekitarnya atau difagositosis oleh sel makrofag.⁷

Kecepatan takizoit membelah akan berkurang secara berangsur dan terbentuk kista yang mengandung bradizoit (*bradyzoite* = membelah dengan perlahan). Kista jaringan akan terbentuk di dalam sel hospes bila telah membentuk dinding dengan ukuran yang berbeda-beda, ada kista yang mengandung hanya beberapa bradizoit hingga 3000 bradizoit.¹⁸ Selanjutnya kista akan menetap di berbagai jaringan tubuh terutama jaringan otot skeletal, miokardium, otak dan mata.³

MRI. Error! Bookmark not defined.



Gambar 3. Siklus Hidup *T. gondii*⁶

Secara umum kategori infeksi *Toxoplasma gondii* yaitu:

1. Toksoplasmosis akuisita

Toksoplasmosis akuisita merupakan toksoplasmosis yang didapat akibat masuknya kista ke dalam tubuh manusia melalui konsumsi makanan atau minuman terkontaminasi, kontak dengan sumber penularan, atau transplantasi organ.^{Error! Bookmark not defined.} Sekitar 80% orang individu imunokompeten biasanya tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Individu yang merasakan gejala biasanya berupa limfadenopati di daerah kepala dan leher, walaupun bisa juga di daerah inguinal, aksilaris, retroperitoneal, dan nodus limfa mesenterik. Limfadenopati bisa diiringi dengan demam, lemas, nyeri tenggorokan, ruam, dan hepatosplenomegali.¹ Pada penderita HIV, sering dijumpai ensefalitis toksoplasmik yang ditandai dengan gejala awal sakit kepala, demam, letargi, perubahan mental dan berlanjut menjadi kelainan neurologik dan kejang serta dapat dijumpai lesi jika dilakukan pemeriksaan CT-scan dan

2. Toksoplasmosis kongenital

Toksoplasmosis kongenital merupakan toksoplasmosis akibat infeksi *T. gondii* selama kehamilan. Manifestasi klinis toksoplasmosis kongenital dapat bermacam-macam antara lain bayi lahir prematur, retardasi pertumbuhan intrauterin, lahir postmatur, retinokoriditis, strabismus, kebutaan, retardasi psikomotor, mikrosefalus atau hidrosefalus, kejang, hipotonus, ikterus, anemia, dan hepatosplenomegali. Beratnya infeksi tergantung usia janin saat terinfeksi pertama kali, makin muda usia janin, makin berat kerusakan organ tubuh, bahkan dapat menyebabkan abortus. Ada pula gejala yang tidak langsung tampak saat bayi lahir, namun baru muncul setelah beberapa minggu atau beberapa tahun kemudian.^{Error! Bookmark not defined.}

3. Toksoplasma okular

Toksoplasma okular dapat diperoleh dari infeksi saat dalam kandungan ataupun

setelah kelahiran. Manifestasi klinis umumnya korioretinitis yaitu peradangan di bagian koroid dan retina mata. Selain itu bisa juga menginfeksi vitreus dan anterior chamber yang ditandai dengan nekrosis retinopati. Hal tersebut mengakibatkan penglihatan menjadi kabur, fotofobia, kehilangan kontrol penglihatan dan bahkan kebutaan.^{Error! Bookmark not defined.}

4. Toksoplasma serebral

Toksoplasma serebral merupakan penyakit oportunistik yang paling umum pada penderita HIV. Toksoplamosis ini menyebabkan lesi unifokal maupun multifokal yang dapat diamati dengan pemeriksaan CT atau MRI. Manifestasi klinis bergantung pada lokasi dan jumlah lesi. Gejala klinis meliputi sakit kepala, demam, kejang, kebingungan, ataksia, lesu, perubahan visual, disfungsi kognitif, peningkatan tekanan intrakranial, dan pergerakan yang tidak disadari.^{Error! Bookmark not defined.} Toksoplamosis serebral saat ini juga dikaitkan hubungannya dengan penyakit-penyakit neuropsikiatri, salah satunya adalah skizofrenia.

Hubungan Toksoplamosis dengan Skizofrenia

Definisi skizofrenia menurut Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III (2001) adalah suatu sindrom dengan variasi penyebab (banyak belum diketahui) dan perjalanan penyakit tak selalu bersifat kronis atau yang luas, serta sejumlah akibat yang tergantung dari pengaruh genetik, fisik, dan sosial budaya.¹⁹ Skizofrenia merupakan salah satu penyakit neuropsikiatri berupa gangguan berpikir, dengan beberapa kriteria seperti proses berpikir dan berbicara yang tidak terorganisasi, logika yang terputus, adanya *derailment* atau inkoheren, halusinasi, perilaku yang tidak teratur atau katatonik, delusi yang tidak logis, *affective flattening*, alogia, dan *avoilition* (kurangnya inisiatif atau motivasi untuk mengerjakan sesuatu).²⁰ Terdapat lebih dari 21 juta orang menderita skizofrenia di seluruh dunia, yang identik dengan disabilitas dan seringkali mendapat stigma negatif dan diskriminasi serta dapat mempengaruhi dalam mendapatkan pendidikan dan pekerjaan.²¹ Hubungan antara infeksi *T. Gondii* dengan skizofrenia telah dilaporkan oleh beberapa studi, yang umumnya dilakukan dengan pemeriksaan

deteksi antibodi terhadap *T. gondii* dalam serum.

Antibodi yang umum digunakan adalah IgM dan IgG. Gutierrez-Fernandez et al¹¹ melaporkan jumlah pasien positif mengandung antibodi imunoglobulin G (IgG) terhadap *T. gondii* lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (39,4% versus 20,4%), dengan odds ratio (OR) sebesar 2,5 yang dapat diartikan

225

bahwa kasus skizofrenia lebih banyak ditemukan 2,5 kali lipat pada kelompok dengan antibodi positif terhadap *Toxoplasma*. Torrey et al²² dalam meta-analisis terhadap 11 hasil penelitian mengungkapkan bahwa prevalensi antibodi terhadap *T. gondii* dalam kelompok skizofrenia lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan OR 2,73.

Yolken et al¹³ menyimpulkan adanya perbedaan yang bermakna kadar IgG dan IgM pada kelompok penderita skizofrenia dibandingkan kontrol yaitu 42,1% berbanding 11,1%. Sutterland et al²³ menganalisis dari 50 studi ditemukan hubungan signifikan antara keberadaan IgG terhadap *T. gondii* pada kelompok skizofrenia dengan OR 1,81. Sementara itu Daryani et al¹² memperoleh hasil kadar IgG anti *T. gondii* pada penderita skizofrenia lebih tinggi dibandingkan kontrol yaitu 72,5% berbanding 61,6%, namun secara statistika perbedaan ini tidak signifikan ($p > 0,05$).

Dari beberapa studi di atas, terlihat bahwa banyak penelitian yang menunjukkan adanya pengaruh infeksi *T. gondii* terhadap kejadian skizofrenia, meskipun yang menjadi keterbatasan penelitian tersebut adalah metode yang digunakan adalah deteksi antibodi, bukan menggunakan deteksi DNA atau materi genetik lain yang benar-benar menunjukkan adanya infeksi yang sedang berlangsung.

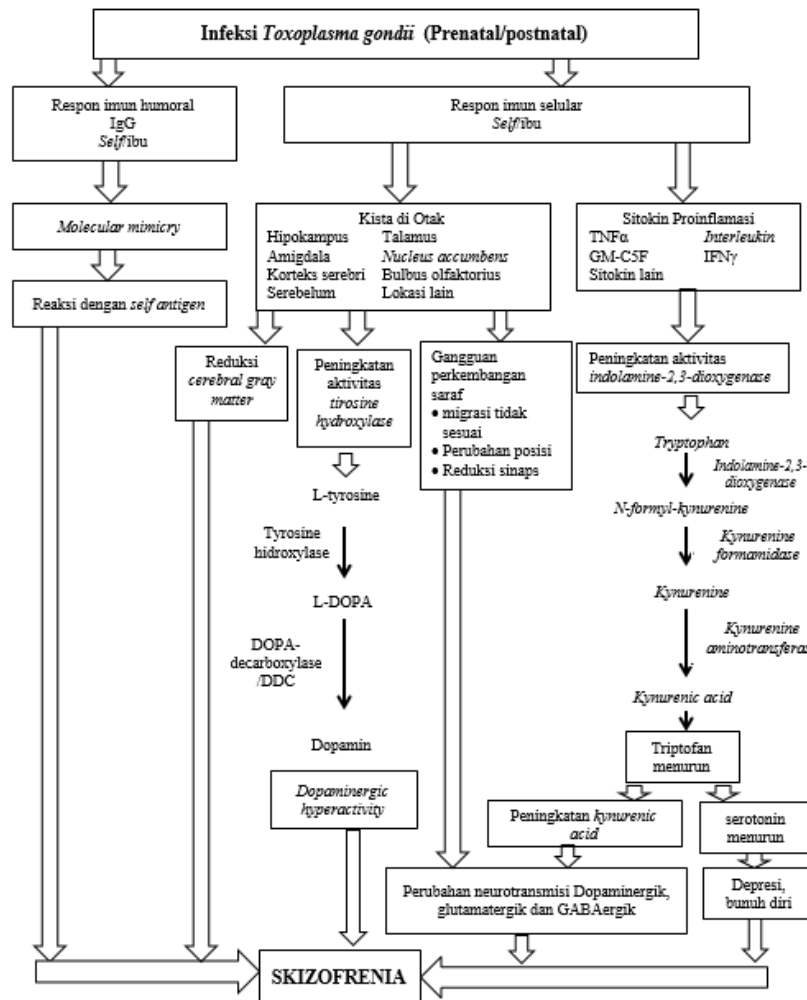
Selain hubungan antara kasus infeksi *T. gondii* terhadap kejadian skizofrenia, mekanisme bagaimana infeksi *T. gondii* tersebut mempengaruhi skizofrenia merupakan hal penting untuk diketahui sehingga dapat memahami etiologi, patofisiologi, pengobatan dan pencegahan. Infeksi *T. gondii* dapat menyebabkan penyakit neuropsikiatri termasuk skizofrenia melalui dua cara yaitu:

1. Direct Effects

Di dalam otak, parasit dapat menginfeksi dan mempengaruhi kerja sel-sel neuron, glia, dan astrosit. Sel otak yang rusak ditandai dengan nekrosis dan nodul.^{Error! Bookmark not defined.} Selain itu otak akan mengalami lesi, perubahan kepadatan serat

(akson dan mielin), materi abu-abu akan berkurang serta membentuk

gen yang mengkode tirosin hidroksilase yang



Gambar 4. Mekanisme Pengaruh Infeksi *T. gondii* terhadap Skizofrenia²⁵

jaringan kista dalam waktu yang lama yang selanjutnya akan mempengaruhi kerja otak.²⁴

2. *Neuroimmunological Mechanisms*

Infeksi parasit akan mengaktifkan sistem imun baik humoral dan seluler melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi oleh astrosit dan mikroglia. Sitokin tersebut selanjutnya akan memodulasi neurotransmitter dopaminergik dan glutamatergik. Astrosit yang teraktivasi juga diduga mempengaruhi produksi *kynurenic acid* (KYNA) yang dapat menghambat reseptor neurotransmitter glutamin dan nikotin yang berlebihan sehingga dapat mengakibatkan menurunnya kemampuan kognitif pada skizofrenia. Parasit memiliki dua

menghasilkan L-DOPA (*l-3, dihydroxyphenylalanine*), sehingga secara langsung dapat mempengaruhi dopamin atau serotonin, neurotransmitter penting dalam gangguan psikotik.^{Error! Bookmark not defined.} Mekanisme lengkap infeksi *T. gondii* mempengaruhi skizofrenia dapat dilihat Gambar 4.²⁵

Infeksi *T. gondii* mengaktifkan sistem imun hospes baik sistem imun humoral dan seluler, namun *T. gondii* mampu memanipulasi respon sistem imun humoral melalui mimikri sehingga dianggap sebagai self antigen oleh sistem imun. Adanya infeksi juga akan memicu hospes untuk menghasilkan sitokin-sitokin proinflamasi yang selanjutnya meningkatkan aktifitas enzim *indolamine-2,3-dioxygenase* yang berperan dalam pembentukan triptofan. Menurunnya sintesis

tryptophan akan mengurangi hormon serotonin yang

dikenal sebagai hormon yang memberikan rasa senang atau bahagia, sehingga dapat menimbulkan rasa cemas dan depresi hingga skizofrenia. Berkurangnya triptofan juga meningkatkan *kynurenic acid* yang selanjutnya memengaruhi perubahan dopamin, glutamat dan GABA. Sementara itu kista yang berada di berbagai lokasi di jaringan otak akan mempengaruhi beberapa hal yaitu berkurangnya *cerebral gray matter*, meningkatnya aktivitas *tyrosine hydroxylase*, dan timbulnya gangguan perkembangan saraf yang ketiganya akan berpengaruh terhadap timbulnya skizofrenia.²⁵

Kesimpulan

Infeksi *T. gondii* berhubungan dengan kejadian skizofrenia, dimana infeksi parasit tersebut meningkatkan peluang untuk terkena skizofrenia. Infeksi *T. gondii* dapat menyebabkan penyakit neuropsikiatri termasuk skizofrenia melalui dua cara yaitu *direct effects* dengan mempengaruhi kerja sel-sel neuron, glia, dan astrosit serta *neuroimmunological mechanisms* melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi oleh astrosit dan mikroglia. Mekanisme infeksi *T. gondii* dalam mempengaruhi skizofrenia merupakan hal penting untuk diketahui sehingga dapat memahami etiologi, patofisiologi, pengobatan dan pencegahan.

Daftar Pustaka

1. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:125-45. doi: 10.1016/B978-0-444-53490-3.00008-X
2. Sutanto I, Ismid IS, Sjarifuddin PK, Sungkar S. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran*. Edisi Keempat. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia: Jakarta; 2008.
3. CDC.gov [Internet] Centers for Disease Control and Prevention. Parasites – Toxoplasmosis; & Juni 2024 [Disitasi 1 Agustus 2024]. Available from: CDC - DPDx - Toxoplasmosis
4. Luder CGK, Seeber F. Toxoplasma. In: Walochnik J, Duchene M. Editors. *Molecular Parasitology*. Vienna: Springer Nature; 2016. p. 217-39
5. Rostami A, Riahi SM, Gamble HR, Fakhri Y, Nourollahpour Shiadeh M, Danesh M, et al. Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:673-83. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.008
6. Khan MU, Rashid I, Akbar H, Islam S, Riaz F, Nabi H,

- et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in South Asian countries. *Rev Sci Tech*. 2017;36:981-97. doi: 10.20506/rst.36.3.2730
7. Tuda J, Adiani S, Ichikawa-Seki M, Umeda K, Nishikawa Y. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in human and pigs in North Sulawesi, Indonesia. *Parasitol Int*. 2017;66:615-8. doi: 10.1016/j.parint.2017.04.011.
 8. Halleyantoro R, Andriyani Y, Sari IP, Kurniawan A. Nested PCR methods for detection *Toxoplasma gondii* B1 gene in Cerebrospinal Fluid of HIV patients. *Journal of Biomedicine and Translational Research [Online]*. 2019;5:62-6. doi: 10.14710/jbtr.v5i2.4840
 9. Wahdini S, Sari IP, Oswari H, Kurniawan A. Unspecific congenital toxoplasmosis in a two-month-old baby. *Acta Biomed*. 2023;94(S1):e2023144. doi: 10.23750/abm.v94iS1.14308.
 10. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, et al. Large-scale study of toxoplasma and cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*. 2019;79:152–8. doi : 10.1016/j.bbi.2019.026
 11. Gutierrez-Fernandez J, Del Castillo JD, Mananes Gonzalez S, Carrillo-Avila JA, Gutierrez B, Cervilla JA, et al. Different presence of *Chlamydia pneumoniae*, *Herpes Simplex Virus Type 1*, *Human Herpes Virus 6*, and *Toxoplasma gondii* in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. *Neuropsychiatric Dis Treat*. 2015;11:843–52. doi: 10.2147/NDT.S79285
 12. Daryani A, Sharif M, Hosseini SH, Karimi SH, Gholami S. Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed*. 2010;27:476-82.
 13. Yolken RH, Bachmann S, Lillehoj E, Ford G, Torrey EF, Schroeder J. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:842-4. doi: 10.1086/319221
 14. Lourido S. *Toxoplasma gondii*. *Trends Parasitology*. 2019;35:944-5. doi: 10.1016/j.pt.2019.07.001
 15. Delgado ILS, Zúquete S, Santos D, Basto AP, Leitão A, Nolasco S. The apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii*. *Encyclopedia* 2022;2:189–211. doi: 10.3390/encyclopedia2010012.
 16. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11
 17. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structure of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:267-99. doi: 10.1128/cmr.11.2.267.
 18. Sena F, Cancela S, Bollati-Fogol'in M, Pagotto R and Francia ME. Exploring *Toxoplasma gondii*'s Biology within the Intestinal Epithelium: intestinal-derived models to unravel sexual differentiation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1134471. doi: 10.3389/fcimb.2023.1134471
 19. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan*

Jiwa di Indonesia III. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik. 1993.

20. Brust JCM. Current Diagnosis and Treatment Neurology. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Companies;2019.
21. WHO.int. [Internet]. Fact-sheet Schizophrenia. 10 Januari 2022. [Disitasi 2 Agustus 2024]. Available from: Schizophrenia (who.int).
22. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2007;33:729-36. doi: 10.1093/schbul/sbl050.
23. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132:161-79. doi: 10.1111/acps.12423.
24. Tyebji S, Seizova S, Hannan AJ, Tonkin CJ. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorder. *Neurosci and Biobehav Rev.* 2019;96:72-92. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.012.
25. Sorlozano-Puerto A, Gutierrez-Fernandez J. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: A relationship that is not ruled out [Internet]. *Schizophrenia Treatment - The New Facets.* InTech; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/66018>.