

Peran *Tumor Necrosis Factor-Alpha* Sistemik pada Respons Imun Toksoplasmosis Okuler

I Nyoman Surya Ari Wahyudi, Ovi Sofia

Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

ABSTRAK

Toksoplasmosis okuler (TO) merupakan infeksi paling umum penyebab uveitis posterior di dunia, disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*. Banyak sitokin seperti TNF- α , IL-6, dan IL-10 terlibat dalam perkembangan uveitis. *Tumor necrosis factor* (TNF) adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan terutama selama respons inflamasi makrofag dan sel T, berfungsi memediasi aktivasi dan infiltrasi leukosit dan respons limfosit T helper (Th)1 di dalam jaringan. Peradangan makula akibat TO dapat menyebabkan gangguan penglihatan yang substansial. Pada uveitis, kadar TNF- α tinggi menyebabkan gangguan sawar darah retina. TNF- α memiliki peran sebagai regulator positif respons imun. Kadar TNF- α sistemik pada infeksi okuler terutama TO meningkat, yang dikaitkan dengan peningkatan respons inflamasi, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan koroid dan retina pada pasien TO. Kadar TNF- α jaringan dan cairan intraokuler dapat bervariasi tergantung jenis dan keparahan infeksi. Deteksi TNF- α sistemik dapat menjadi penanda potensial biologis klinis toksoplasmosis okuler.

Kata Kunci: Profil sitokin, TNF- α , toksoplasmosis okuler, *tumor necrosis factor*.

ABSTRACT

Ocular toxoplasmosis (OT) is the most common infection causing posterior uveitis worldwide, caused by the parasite *Toxoplasma gondii*. Many cytokines such as TNF α , IL-6, and IL-10 are involved in the development of uveitis. Tumor necrosis factor (TNF) is a pro-inflammatory cytokine released primarily during inflammatory response of macrophages and T cells, to mediate the activation and infiltration of leukocytes and T helper (Th)1 lymphocyte responses in the tissue. Macular inflammation caused by TO can lead to substantial visual impairment. High level of TNF- α cause disruption of the blood-retinal barrier in uveitis. TNF- α plays a role as a positive regulator of the immune response. Systemic TNF- α levels in ocular infections, particularly TO, increase, which is associated with an increased inflammatory response, contributing to choroidal and retinal tissue damage in TO patients. The TNF- α levels in tissues and intraocular fluid can vary depending on the type and severity of infection. Detection of systemic TNF- α may act a potential clinical biomarker for ocular toxoplasmosis. I Nyoman Surya Ari Wahyudi, Ovi Sofia. The Role of Systemic Tumor Necrosis Factor-Alpha in Immune Response in Ocular Toxoplasmosis

Keywords: Cytokine profile, TNF- α , ocular toxoplasmosis, tumor necrosis factor.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

Toksoplasmosis okuler (TO) merupakan infeksi paling umum penyebab uveitis posterior di dunia, disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*.¹ Sebagian besar infeksi pada manusia akibat mengonsumsi daging mentah atau setengah matang, sayuran, produk susu, atau kontak dengan kotoran kucing yang terinfeksi. Infeksi juga dapat terjadi secara kongenital melalui plasenta dari ibu yang terinfeksi, serta lewat transfusi darah. Pada individu dengan gangguan kekebalan, *T. gondii* dapat mengalami reaktivasi dan menimbulkan penyakit.^{1,2}

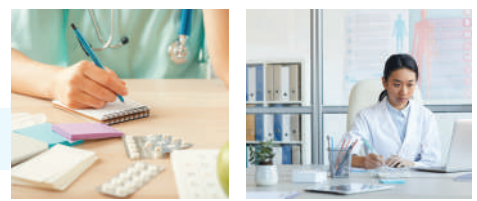
Infeksi toksoplasma sangat umum, pada tahun 2004 lebih dari 1/3 populasi global telah terinfeksi; didapatkan perbedaan besar prevalensi antar wilayah di dunia yaitu antara 10% hingga 80%. Center for Disease Control and Prevention (CDC) pada tahun 2018 memperkirakan 11% populasi usia di atas 6 tahun di Amerika Serikat telah terinfeksi *T. gondii*.³ Di Indonesia, studi retrospektif oleh Sofia, *et al*, di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada Januari 2013 hingga Desember 2015 mencatat 38 kasus TO, bahwa Indonesia memiliki seroprevalensi tinggi yang dilaporkan berkisar antara 43% hingga 88% di beberapa wilayah.⁴

Pada TO terdapat retinitis yang hampir selalu disertai vitritis dan koroiditis. Peradangan makula akibat TO dapat menyebabkan gangguan penglihatan yang substansial.

Toksoplasmosis Okuler

Pada invasi *T. gondii* ke tubuh manusia, takizoit memasuki aliran darah dan getah bening menuju lokasi lain dalam tubuh baik dalam bentuk takizoit bebas maupun di dalam sel dendritik (*Trojan horse*). Bentuk takizoit *T. gondii* dapat masuk ke mata melalui pembuluh darah koroid yang mendarahi lapisan fotoreseptor retina bagian luar, atau melalui pembuluh

Alamat Korespondensi email: dr.ovisofia@ub.ac.id



darah retina yang masuk ke papil saraf optik yang mendarahi retina bagian dalam.^{5,6}

Pada awal infeksi okuler, terjadi nekrosis lapisan serabut saraf dan lapisan ganglion, dapat ditemukan takizoit di lapisan dalam retina khususnya di dekat pembuluh darah retina. Hal ini sesuai dengan perkembangan vaskulitis retina terkait TO. Pada infeksi kongenital, bagian posterior paling sering terlibat karena perkembangan vaskular retina dimulai pada polus posterior, dan infeksi yang diperantarai oleh pembuluh darah hanya bisa menyebar sejauh perkembangan pembuluh darah retina. Hingga saat ini telah diketahui 3 jalur masuk takizoit melewati endotel retina, yakni melalui transpor leukosit, masuknya parasit bebas melalui paraseluler, dan melalui infeksi endotel (Gambar).⁵

Pada beberapa kasus, takizoit dapat masuk ke dalam retina melalui pembuluh darah koroid; untuk cara ini parasit harus melewati sawar darah-retina bagian luar yang dibentuk oleh RPE. Pada kasus ini, terdapat lesi abu-keputihan di retina bagian luar dan RPE.⁷⁻¹⁰

Regulasi Imun Sistemik pada Toksoplasmosis
Toxoplasma gondii adalah parasit obligat intraseluler yang dapat menginfeksi hampir semua sel berinti makhluk berdarah panas termasuk manusia. Infeksi *T. gondii* pada manusia sehat dan hewan dapat asimtomatik karena fungsi imunitas bawaan dan adaptif inang berperan menghambat proliferasi awal dan membasmi sebagian besar parasit. Infeksi monosit oleh takizoit akan menginduksi respons imun bawaan seperti produksi sitokin pro-inflamasi dan mengaktifasi respons imun adaptif yang dimediasi oleh sel T dan B. Aktivasi imunitas adaptif selanjutnya membantu eliminasi takizoit dan menginduksi proses konversi takizoit menjadi bradizoit (bentuk dorman parasit dalam tubuh) yang berpotensi menyebabkan infeksi kronis karena dapat mengalami konversi kembali menjadi takizoit.¹¹

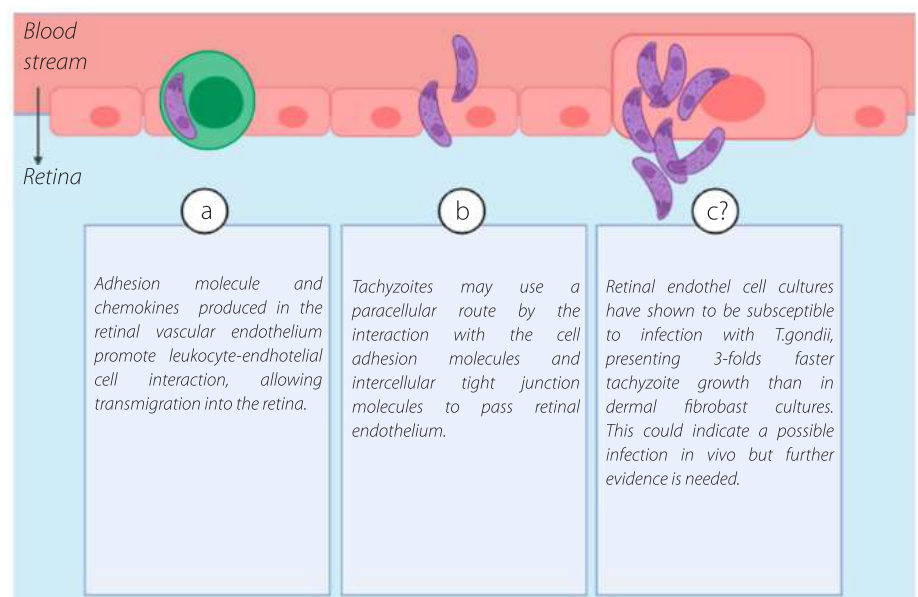
Pada tahap awal infeksi, sel dendritik, makrofag, *natural killer* (NK), dan neutrofil berinteraksi secara terkoordinasi untuk membentuk lini pertahanan pertama dalam bentuk respons imun bawaan yang mengarah ke perkembangan imunitas adaptif. Respons imun bawaan muncul terhadap toksoplasmosis melalui produksi IL-

12 pasca-interaksi dengan antigen. Pelepasan IL-12 oleh makrofag, sel dendritik, dan neutrofil sangat penting untuk pelepasan IFN- γ dari sel NK (respons imun bawaan) dan limfosit T (respons imun adaptif) melalui presentasi antigen. Interferon gamma telah terbukti menginduksi *guanylate binding proteins* (GBPs) pada toksoplasmosis model tikus. Adanya GBPs yang terakumulasi pada permukaan parasit intraseluler berpotensi merusak parasit, menunjukkan peran aktif imunitas otonom intraseluler. Peningkatan kerentanan terhadap infeksi *T. gondii* ditunjukkan oleh deplesi sel NK, makrofag atau dendritik yang terlibat signifikan pada respons imun bawaan terhadap infeksi.¹²

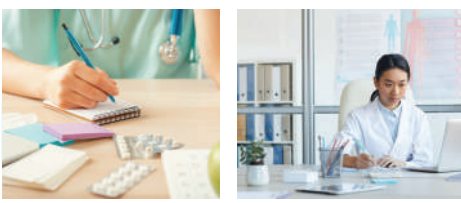
Peningkatan kadar IL-21 inang menghasilkan respons NK yang kuat dan merupakan sumber penting IFN- γ selama infeksi akut. Makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang penting juga turut mensekresi IL-12, dan mampu membentuk *inflammasome* yang berperan dalam mekanisme resistensi alternatif terhadap infeksi. Proses infeksi kronis dapat terjadi akibat terbentuknya kista bradizoit pada jaringan, terutama di otak. Peran monosit sebagai produsen sitokin utama selama infeksi kronis telah dilaporkan, karena potensinya dalam memproduksi TNF- α , IL-1, IL-6, *nitric oxide* serta kemampuan konversinya menjadi sel dendritik atau makrofag.¹³

Pada respons imunitas adaptif terhadap *T. gondii*, sel T CD4+ berperan dalam produksi sitokin Th 1 (IFN- γ dan TNF- α) yang merupakan komponen penting untuk proteksi imun terhadap parasit. Sel tersebut juga berperan membantu pembentukan dan pemeliharaan sel T CD8+.¹³ Respons seluler manusia terhadap infeksi *T. gondii* juga bergantung pada tipe sel dan galur parasit yang menginfeksi. Meskipun sitokin utama yang mengendalikan infeksi *T. gondii* adalah IFN- γ , banyak sitokin lain yang berperan seperti sel-sel mikroglia otak yang mengontrol pertumbuhan *T. gondii* melalui produksi TNF- α dan IL-6. *Tumor necrosis factor-alpha* memiliki peran memediasi eliminasi *T. gondii* pada individu dengan defisiensi *IFN- γ receptor 1* (IFNGR1), dalam upaya mengkompensasi kurangnya responsivitas IFN- γ .^{14,15}

Peran penting TNF- α dibuktikan dalam studi oleh Dupont, *et al*,¹⁶ dan Grigg, *et al*,¹⁷ bahwa netralisasi sitokin ini meningkatkan kerentanan parasit. *Tumor necrosis factor-alpha* diproduksi oleh sejumlah populasi sel termasuk neutrofil, sel dendritik, makrofag, mikroglia, dan sel T sebagai respons terhadap *T. gondii*. Selanjutnya, TNF- α akan bekerja sama dengan IFN- γ untuk mempromosikan mekanisme anti-parasit dalam makrofag serta sel non-hematopoietik.



Gambar. Rute invasi *Toxoplasma gondii* ke dalam retina. Tiga jalur masuk *T. gondii* ke dalam retina; (a) Transpor leukosit (b) Parasit bebas melalui rute paraseluler (c) Infeksi sel endotel retina; studi *in vivo* menunjukkan sel tersebut lebih rentan yang ditunjukkan dengan pertumbuhan takizoit 3 kali lebih cepat dibandingkan di sel endotel manusia lainnya.⁷



Tumor Necrosis Factor- Alpha

Tumor necrosis factor-alpha merupakan sitokin pro-inflamasi poten yang berperan pada imunopatologi berbagai penyakit inflamasi. *Tumor necrosis factor-alpha* merangsang produksi sitokin inflamasi, pertumbuhan sel, kelangsungan hidup sel dan apoptosis.¹⁸ *Tumor necrosis factor-alpha* adalah salah satu sitokin pertama yang ditemukan oleh Carswell pada tahun 1975 dan dinamai sesuai aktivitasnya meregresi tumor yang diinduksi dalam serum tikus yang diberi polisakarida *Serratia marcescens*.¹⁹ Secara struktural, TNF- α adalah protein homotrimer yang terdiri dari 157 asam amino, terutama dihasilkan oleh makrofag aktif, limfosit T, dan sel *natural killer* (NK).²⁰

Tumor necrosis factor-alpha dilepaskan dengan cepat pasca-trauma, infeksi, atau paparan lipopolisakarida (LPS) yang berasal dari bakteri dan telah terbukti menjadi salah satu mediator awal yang banyak ditemukan pada jaringan yang meradang. Peran penting TNF- α adalah produksi kaskade sitokin pro-inflamasi, sehingga dikenal sebagai regulator utama produksi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, TNF- α juga meningkatkan mediator transduksi sinyal lipid seperti prostaglandin dan *platelet activating factor*. Berdasarkan hal tersebut, TNF- α memiliki peran sentral dalam aktivasi dan rekrutmen sel inflamasi dan berperan serta dalam perkembangan kondisi inflamasi kronis. Telah diketahui bahwa TNF- α dapat meregulasi respons biologis secara lokal dan sistemik.^{18,20}

Tumor Necrosis factor-alpha memiliki 2 reseptor permukaan sel, yakni *TNF receptors 1* (TNFR1) dan *TNF receptors 2* (TNFR2). Reseptor TNFR1 diekspresikan secara luas, sedangkan ekspresi TNFR2 terbatas pada sel imun dan endotel.¹⁸ Daerah sitoplasma TNFR1 mengandung *domain* 'kematian' yang bersifat stabil, yang memiliki peran penting untuk memicu apoptosis sel dan aktivasi NF- κ B selanjutnya. Sebaliknya, TNFR2 tidak memiliki *domain* 'kematian' sitoplasma dan terutama dikaitkan dengan kelangsungan hidup sel dan reaksi pro-inflamasi.¹⁸ Secara fisiologis, TNF- α merupakan komponen penting dalam respons imun normal. Produksi TNF- α yang tidak tepat atau berlebihan dapat menyebabkan kondisi patologis.²⁰

Kaitan Respons Imun dan TNF- α Sistemik

pada Toksolasmosis Okuler

Hingga saat ini respons imun terhadap *T. gondii* telah dipelajari secara luas dalam model eksperimental, namun mekanisme yang mendasari penyakit parasit ini pada manusia masih terus diteliti. Mediator inflamasi berperan mengendalikan infeksi dengan mengaktifkan respons imun bawaan dan membantu pengembangan imunitas adaptif.

Banyak sitokin seperti TNF- α , IL-6, dan IL-10 terlibat dalam perkembangan uveitis. *Tumor necrosis factor* adalah sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan terutama selama respons inflamasi makrofag dan sel T dan berfungsi memediasi aktivasi dan infiltrasi leukosit dan respons limfosit Th 1 jaringan. Dalam kasus uveitis, kadar TNF- α yang tinggi mengganggu sawar darah retina dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan inflamasi. Interleukin-6 sebagai salah satu sitokin pro-inflamasi pleiotropik sering terdeteksi dalam jumlah besar dalam cairan intraokuler pasien uveitis, sitokin ini juga diproduksi oleh berbagai jenis sel (makrofag, monosit, dan leukosit) dan dapat diinduksi oleh TNF- α .²¹ Interleukin-6 berperan penting dalam perkembangan sel Th 17 dan merupakan regulator utama fase akut. Sebaliknya, IL-10 memegang peran utama sebagai sitokin anti-inflamasi dan anti-angiogenik pada sebagian besar peradangan okuler. Interleukin-10 menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL 1 β , dan IFN- γ , serta mengatur diferensiasi dan proliferasi sel-sel imun seperti sel T dan B, *antigen presenting cell* (APC), dan granulosit. Peningkatan kadar IL-10 intraokuler sering dikaitkan dengan kondisi uveitis, yang mungkin merupakan upaya untuk mengontrol inflamasi yang berlebihan.²¹ Interleukin-10 diproduksi oleh sejumlah sel, termasuk makrofag, sel NK, sel T dan sel B. Peran Th 17 dalam memproduksi IL-17 juga diduga penting dalam terjadinya TO, karena IL-17 berperan memperkuat respons inflamasi lokal melalui kerjasama dengan mediator lain seperti IL-1, TNF- α , dan IFN- γ . Interleukin-17 berperan dalam pengembangan dan rekrutmen awal neutrofil, yang penting untuk eliminasi parasit khususnya saat tahap awal infeksi.^{22,23} Selain IL-10, dalam tubuh juga terjadi mekanisme umpan balik yang mengontrol proses peradangan yang juga diperantarai oleh *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Sitokin ini memunculkan efek anti-inflamasi langsung dan tidak langsung

yang menyebabkan supresi imun yang selanjutnya menyebabkan infeksi kronis toksoplasmosis termasuk retinokoroiditis. Sel T regulator (*Treg*), sebagai sumber utama TGF- β , diketahui memiliki efek menghambat perkembangan sel Th 17.²⁴

Studi Carneiro, *et al*, yang meneliti sitokin sistemik pada bayi dengan lesi okuler pada kasus infeksi kongenital menunjukkan bahwa profil sitokin intraseluler berhubungan dengan status klinis mata dan dapat digunakan untuk identifikasi derajat keparahan klinis. Profil sitokin pro-inflamasi yang terdiri dari IFN- γ dan IL-17 (yang dihasilkan oleh sel T CD8+ dan CD4+) dapat diamati sebagai karakteristik pasien dengan lesi retinokoroiditis aktif. Selain itu, monosit penghasil IL-1 β terlihat pada fase awal dan sikatrik, demikian pula TNF- α yang diproduksi dari berbagai sumber dapat diamati sejak dini pada kasus kongenital tanpa lesi okuler hingga pada kondisi sikatrik akibat TO. Secara keseluruhan pada bayi terinfeksi *T. gondii* kongenital menunjukkan gabungan produksi sitokin pro-inflamasi intraseluler (TNF- α , IL-12, dan IFN- γ) dan regulator (IL-4 dan IL-10) oleh neutrofil dan monosit, sedangkan sel NK memiliki pola pro-inflamasi eksklusif. Lebih lanjut, respons adaptif menunjukkan profil proinflamasi yang kuat pada sel T CD4+ dan sel T CD8+, diimbangi oleh regulasi IL-10.²⁵ Hal tersebut selaras dengan studi oleh Meira, *et al*, yang menyebutkan sintesis TNF- α yang tinggi berkontribusi pada respons peradangan koroid dan retina pada pasien TO. Pada individu *immunocompromised* akibat *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) timbul respons inflamasi yang tinggi karena sintesis TNF- α tidak terpengaruh mengingat monosit adalah sumber utama sitokin tersebut.²¹

Selain itu, studi kohort oleh Marino, *et al*, menggunakan sampel *whole blood* dari 29 pasien *T. gondii* pada daerah Gouveia, Brazil dan 21 sampel donor sehat seronegatif menunjukkan pasien dengan keterlibatan okuler memiliki kadar sitokin pro-inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa lesi okuler serta pada kelompok kontrol.²⁶

Kadar TNF- α sistemik pada infeksi okuler terutama TO meningkat jika dibandingkan dengan individu sehat. Peningkatan ini dikaitkan dengan peningkatan respons



inflamasi, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan koroid dan retina pada pasien TO. Meningkatnya kadar TNF- α pada pasien TO menunjukkan adanya komponen inflamasi yang signifikan pada penyakit ini.²¹

Polimorfisme genetik TNF- α juga dapat memengaruhi kadar TNF- α . Hal ini telah dibuktikan pada beberapa penyakit mata lain, misalnya glaukoma sudut terbuka primer dan keratokonus.^{27,28} Pengaruh polimorfisme genetik TNF- α pada kasus TO secara spesifik masih terus diteliti. Peran TNF- α dalam memodulasi peradangan dan respons imun menunjukkan bahwa polimorfisme dapat memengaruhi manifestasi klinis, misalnya, peningkatan kadar TNF- α karena polimorfisme tertentu dapat meningkatkan respons peradangan, yang menyebabkan kerusakan okular lebih berat.²⁸

Kadar sitokin baik pada serum maupun cairan intraokular (humor akuos dan vitreous) memiliki peran penting untuk deteksi peradangan mata. Analisis sitokin

serum umumnya memberikan perspektif terhadap peradangan yang bersifat sistemik, sedangkan sitokin humor akuos dan vitreous menunjukkan kondisi langsung peradangan mata lokal.^{29,30} Pada TO, pengukuran kadar sitokin lokal dari cairan intraokular tidak dilakukan pada individu seropositif tanpa manifestasi di mata karena analisis cairan intraokular melibatkan prosedur seperti paracentesis atau vitrektomi, yang memiliki risiko seperti infeksi, perdarahan, dan ablasio retina. Bagi individu seropositif, potensi komplikasi dari prosedur invasif ini lebih besar daripada manfaat untuk memperoleh informasi diagnostik tambahan.³¹ Penelitian kadar sitokin sistemik penting dan perlu terus dikembangkan, mengingat infeksi ini juga merupakan proses sistemik, baik pada infeksi primer maupun reaktivasi.

Analisis sitokin serum, khususnya TNF- α , berpotensi mendeteksi peradangan mata disebabkan TO. Peningkatan TNF- α berkorelasi dengan meningkatnya peradangan dan potensi kerusakan jaringan okuler yang

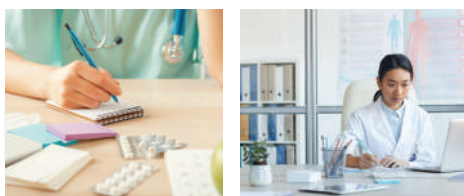
disebabkan gangguan sawar darah retina dan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah, yang menyebabkan peradangan dan kerusakan koroid dan retina pada pasien TO.²¹ Hal ini dapat menjadikannya sebagai prediktor potensial untuk menilai tingkat keparahan dan perkembangan penyakit karena prosedur *sampling* serum yang lebih tidak invasif dibandingkan analisis cairan intraokular dan memungkinkan pemeriksaan berkala.³²

Simpulan

Profil sitokin memiliki peran penting dalam menentukan status imun inang selama infeksi patogen. Pada kasus toksoplasmosis, kadar TNF- α tinggi menyebabkan gangguan sawar darah-retina dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang menyebabkan peradangan. *Tumor necrosis factor-alpha* memiliki peran sebagai regulator positif respons imun. Hal ini menunjukkan potensi TNF- α sistemik sebagai suatu penanda biologis potensial pada infeksi TO, yang dapat dianalisis melalui serum, yang kurang invasif dibandingkan analisis cairan intraokular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith JR, Ashander LM, Arruda SL, Cordeiro CA, Lie S, Rochet E, et al. Pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Prog Retin Eye Res.* 2021;81:1-25. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100882.
2. Yogeswaran K, Furtado JM, Bodaghi B, Matthews J, Smith JR, International Ocular Toxoplasmosis Study Group. Current practice in the management of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(7):973-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2022-321091.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis - epidemiology & risk factors [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>.
4. Sofia O, Hariyono RW. Clinical characteristics and management of ocular toxoplasmosis. *Internat J Retina.* 2019;2(2):1-5. doi: 10.35479/ijretina.2019.vol002.iss002.96.
5. Iqbal J, Al-Awadhi M. Toxoplasmosis: role of cytokines in disease modulation & tissue pathology. *Ann Clin Pathol.* 2016;4(7):1090. doi: 10.47739/2373-9282/1090.
6. Ashander LM, Lie S, Ma Y, Rochet E, Washington JM, Furtado JM, et al. Neutrophil activities in human ocular toxoplasmosis: an in vitro study with human cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(14):4652-60. doi: 10.1167/iovs.19-28306.
7. Rodriguez Fernandez V, Casini G, Bruschi F. Ocular toxoplasmosis: mechanisms of retinal infection and experimental models. *Parasitologia.* 2021;1(2):50-60. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/parasitologia1020007>.
8. Nogueira AR, Leve F, Morgado-Díaz J, Tedesco RC, Pereira MCS. Effect of *Toxoplasma gondii* infection on the junctional complex of retinal pigment epithelial cells. *Parasitology* 2016;143(5):568-75. doi: 10.1017/S0031182015001973.
9. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2013;33:10-27. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.10.002.
10. Sasai M, Pradipta A, Yamamoto M. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. *Int Immunol.* 2018;30(3):113-9. doi: 10.1093/intimm/dxy004.
11. Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. *Nat Immunol.* 2016;17(7):758-64. doi: 10.1038/ni.3482.
12. Sana M, Rashid M, Rashid I, Akbar H, Gomez-Marin JE, Dimier-Poisson I. Immune response against toxoplasmosis—some recent updates RH: *Toxoplasma gondii* immune response. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022;36:03946320221078436. PMID: 35227108.
13. Khan IA, Moretto M. Immune responses to *Toxoplasma gondii*. *Curr Opin Immunol.* 2022;77:1-13. doi: 10.1016/j.coi.2022.102226.
14. Saeij JP, Frickel EM. Exposing *Toxoplasma gondii* hiding inside the vacuole: a role for GBPs, autophagy and host cell death. *Curr Opin Microbiol.* 2017;40:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.021.



15. Cordeiro CA, Vieira ELM, Castro VM, Dutra WO, Costa RA, Orefice JL, et al. T cell immunoregulation in active ocular toxoplasmosis. *Immunol Lett*. 2017;184: 84–91. doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.009.
16. Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol*. 2012;34(6):793–813. PMID: 22955326.
17. Grigg ME, Dubey JP, Nussenblatt RB. Ocular toxoplasmosis: lessons from Brazil. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):999–1001. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.005.
18. Jiang YX, Chen JT, Bi E, Zhao YH, Qin T, Wang Y, et al. TNF- α enhances Th9 cell differentiation and antitumor immunity via TNFR2-dependent pathways. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):28. doi: 10.1186/s40425-018-0494-8.
19. Muhammad M. Tumor necrosis factor alpha: a major cytokine of brain neuroinflammation. *Cytokines*. 2019;1-15. doi: 10.5772/intechopen.85476.
20. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719. doi: 10.3390/ijms22052719.
21. Meira CS, Pereira-Chiocola VL, Vidal JE, de Mattos CCB, Motoie G, Costa-Silva TA, et al. Cerebral and ocular toxoplasmosis related with IFN- γ , TNF- α , and IL-10 levels. *Front Microbiol*. 2014;5:492. doi: 10.3389/fmicb.2014.00492.
22. Alves Silva JL, Rezende-Oliveira K, da Silva MV, Gómez-Hernández C, Peghini BC, Silva NM, et al. IL-17-expressing CD4+ and CD8+ T lymphocytes in human toxoplasmosis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014: 573825. doi: 10.1155/2014/573825.
23. Al-Marsomy HT, Hassan JS, Rashied HJ, Wali T. Role of IL-17 in toxoplasma lymphadenitis. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2015;4(12):142-50.
24. Zare-Bidaki M, Assar S, Hakimi H, Abdollahi SH, Nosratabadi R, Kennedy D, et al. TGF- β in toxoplasmosis: friend or foe? *Cytokine*. 2016;86:29–35. doi: 10.1016/j.cyto.2016.07.002.
25. Carneiro ACAV, Machado AS, Béla SR, Costa JGL, Andrade GMQ, Vasconcelos-Santos DV, et al. Cytokine signatures associated with early onset, active lesions and late cicatricial events of retinochoroidal commitment in infants with congenital toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2016;213(12):1962–70. doi: 10.1093/infdis/jiw041.
26. Marino APMP, dos Santos LI, Henriques PM, Roffe E, Vasconcelos-Santos DV, Sher A, et al. Circulating inflammatory mediators as biomarkers of ocular toxoplasmosis in acute and in chronic infection. *J Leukoc Biol*. 2020;108(4):1253–64. doi: 10.1002/JLB.4MA0420-702R.
27. Yin Z, Gao Y, Tang Y, Tian X, Zheng Y, Han Q. Aqueous humor cytokine levels are associated with the severity of visual field defects in patients with primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):141. doi: 10.1186/s12886-023-02875-8.
28. Arbab M, Tahir S, Niazi MK, Ishaq M, Hussain A, Siddique PR, et al. TNF- α genetic predisposition and higher expression of inflammatory pathway components in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3481–7. doi: 10.1167/iops.16-21400.
29. Guo S, Yin H, Zheng M, Tang Y, Lu B, Chen XY, et al. Cytokine profiling reveals increased serum inflammatory cytokines in idiopathic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):94. doi: 10.1186/s12886-019-1101-6.
30. Guedes MCE, Martins CG, Arroz MJ, Angelo-Dias M, Borrego LM, Proenca RD. Cytokine profiles in the peripheral blood and aqueous humor of patients with herpetic uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2020;10(1):37. doi: 10.1186/s12348-020-00229-9.
31. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, Vartholomatos G, Malamos K, Sreekantam S, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):295-321. doi: 10.1007/s10792-021-01994-9.
32. Wilson S, Siebourg-Polster J, Titz B, Jiang Z, Bartolo F, Lavergne V, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and serum protein levels in patients with retinal diseases. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12(11):9. doi: 10.1167/tvst.12.11.9.