

Peranan Fibrinogen terhadap Kejadian Abortus pada Wanita Hamil Penderita Toksoplasmosis

The Role of Fibrinogen in Abortion Incidence in Pregnant Women with Toxoplasmosis

Jessica Levina^{1,2*}, Sri Wahdini²

¹Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, Indonesia

²Prodi Sp1 Parasitologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Korespondensi Penulis :

Jessica Levina

Email: jessicalevina95@gmail.com

Abstrak

Toxoplasma gondii merupakan penyebab penyakit toksoplasmosis. Lebih dari 60% populasi di dunia sudah terinfeksi *T. gondii*. Prevalensi toksoplasmosis akut pada perempuan hamil adalah 4,8 per 1000 perempuan. Risiko infeksi janin hingga 13 minggu kehamilan sekitar 15% dan setelah itu risiko infeksi meningkat serta mencapai 72% pada minggu ke 36 kehamilan. Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut terpenting wanita hamil. Secara fisiologis terjadi peningkatan kadar prokoagulan darah (termasuk fibrinogen), namun kadar antikoagulan dalam darah berkurang selama kehamilan serta kinerja sistem fibrinolitik melemah. Di kondisi ini, jika wanita terinfeksi toksoplasmosis selama kehamilan, peningkatan faktor koagulatif berlebihan dapat meningkatkan risiko tromboemboli. Infeksi *T.gondii* diketahui meningkatkan sekresi IFN- γ pada hewan coba domba dan tikus kemudian mensekresi *fibrinogen-like protein 2* (fgl2) yang berperan dalam deposisi fibrin dan trombosis. Fgl2 sebuah protrombinase transmembran yang secara langsung membelah protrombin menjadi trombin. Aktivitas protrombinase dari Fgl2 diobservasi pada kejadian abortus. Secara keseluruhan, sistem koagulasi makin kuat pada wanita hamil. Namun proses inflamasi akibat toksoplasmosis mengakibatkan terjadinya situasi *prothrombic state* yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen. Peningkatan fibrinogen meningkatkan lagi inflamasi. Peningkatan fibrinogen yang berlebihan meningkatkan risiko tromboemboli yang menyebabkan infark pada plasenta dan menyebabkan abortus.

Kata Kunci: Toksoplasmosis, Kehamilan, Fibrinogen, Abortus

Abstract

Toxoplasma gondii is the cause of toxoplasmosis. More than 60% of the world's population is infected with *T. gondii*. The prevalence of acute toxoplasmosis in pregnant women is 4.8 per 1000 women. The risk of fetal infection until 13 weeks of gestation is about 15% and after that the risk of infection increases and reaches 72% at 36 weeks of gestation. Fibrinogen is one of the most important acute phase proteins in pregnant women. Physiologically, there is an increase in blood procoagulant levels (include fibrinogen), but anticoagulant levels in the blood decrease during pregnancy and the performance of the fibrinolytic system weakens. In this condition, if the woman is infected with toxoplasmosis during pregnancy, the excessive elevation of coagulation factors may increase the risk of thromboembolism. *T. gondii* infection is known to increase IFN- γ secretion in sheep and rat experimental animals, then secrete fibrinogen-like protein 2 (fgl2) which plays a role in fibrin deposition and thrombosis. Fgl2 is a transmembrane prothrombinase that directly cleaves prothrombin to thrombin. The prothrombinase activity of Fgl2 was observed in abortion. Overall, the coagulation system gets stronger in pregnant women. However, the inflammatory process due to toxoplasmosis results in a prothrombic state situation associated with increased fibrinogen levels. Increased fibrinogen further increases inflammation. Excessive increases in fibrinogen increase the risk of thromboembolism that causes placental infarct and causes abortion.

Keywords: *Toxoplasmosis, Pregnancy, Fibrinogen, Abortion*

Pendahuluan

Toksoplasmosis merupakan infeksi yang disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii* yang bersifat obligat intraselular.¹ Infeksi menahun *T.gondii* terjadi pada sepertiga penduduk dunia.² Prevalensi toksoplasmosis di berbagai daerah Indonesia yaitu antara 2 - 51%.³ Penelitian di Iran terhadap 240 wanita hamil yang mengalami abortus, terdeteksi 47,5% positif anti-toxoplasma IgG dan 3,3% positif anti-toxoplasma IgM.⁴ Penelitian di Brazil menunjukkan bahwa prevalensi toksoplasmosis akut pada perempuan hamil adalah 4,8 per 1000 perempuan, sedangkan prevalensi bayi yang dilahirkan dengan toksoplasmosis kongenital adalah sebesar 0,6 per 1000 bayi.⁵ Risiko infeksi janin hingga 13 minggu kehamilan sekitar 15% dan setelah itu risiko infeksi meningkat serta mencapai 72% pada minggu ke 36 kehamilan.²

Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut terpenting.⁶⁻⁷ Pada wanita hamil, secara fisiologis terjadi peningkatan kadar prokoagulan darah, termasuk fibrinogen namun kadar antikoagulan dalam darah berkurang selama kehamilan serta kinerja sistem fibrinolitik melemah. Di kondisi ini, jika wanita terinfeksi toksoplasmosis selama kehamilan, peningkatan faktor koagulatif berlebihan dapat

meningkatkan risiko tromboemboli. Jika trombosis terjadi di pembuluh darah plasenta, maka berisiko terjadinya infark di daerah ini, sehingga menyebabkan abortus. Dengan demikian, ibu dan janin berisiko mengalami tromboemboli.⁶

Kajian literatur ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai peran fibrinogen terhadap kejadian abortus pada wanita hamil penderita toksoplasmosis. Dalam tulisan ini dibahas mengenai respons imun terhadap toksoplasmosis pada kehamilan yang berkaitan dengan kadar fibrinogen dan kejadian abortus.

Kajian Literatur

Toxoplasma gondii merupakan penyebab penyakit toksoplasmosis. Lebih dari 60% populasi di dunia sudah terinfeksi *T. gondii*. Infeksi lebih tinggi pada iklim lembab dan dataran rendah karena ookista dapat bertahan pada lingkungan tersebut.⁸ Hospes definitif *T.gondii* adalah famili Felidae (misalnya kucing). Ookista imatur keluar bersama feses kucing. Ookista imatur memakan waktu 1 – 5 hari menjadi matur (infektif) di lingkungan. Hospes perantara di alam (termasuk burung dan tikus) menjadi terinfeksi setelah menelan tanah, air atau tanaman yang terkontaminasi ookista. Ookista kemudian menjadi takizoit

setelah tertelan. Takizoit terlokalisir di jaringan saraf dan otot serta berkembang menjadi kista jaringan (bradizoit). Kucing menjadi terinfeksi setelah mengonsumsi hospes perantara yang mengandung kista jaringan.^{1,9}

Toksoplasmosis ditularkan melalui makanan, transmisi dari hewan ke manusia, transmisi ibu ke janin, menerima transfusi darah, menerima transplantasi organ, dan kecelakaan kerja di laboratorium saat menangani spesimen. Penularan melalui makanan dapat terjadi ketika manusia mengonsumsi daging kurang matang yang mengandung kista jaringan *T.gondii* (terutama daging babi, domba, dan rusa) atau kerang. Selain itu alat – alat yang digunakan untuk mengolah daging atau kerang terkontaminasi *T.gondii* (misalnya pisau, talenan) kemudian kontak dengan makanan lain dapat juga mengontaminasi makanan tersebut. Meminum susu kambing yang tidak dipasteurisasi dapat juga mentransmisikan takizoit *T.gondii* pada manusia.^{1,8}

Penularan melalui hewan yaitu kucing (famili Felidae) yang terinfeksi *T.gondii*, ookista dikeluarkan bersama dengan feses kucing. Kucing dapat mengeluarkan jutaan ookista dari feses selama 3 minggu setelah infeksi. Manusia dapat terinfeksi ketika tidak

sengaja tertelan ookista setelah membersihkan wadah kotoran kucing peliharaan yang mengandung *T.gondii*. Ookista yang mengontaminasi tanah dapat juga tertelan ketika manusia tidak mencuci tangan setelah berkebun atau memakan sayur / buah tanpa dicuci dahulu.⁸

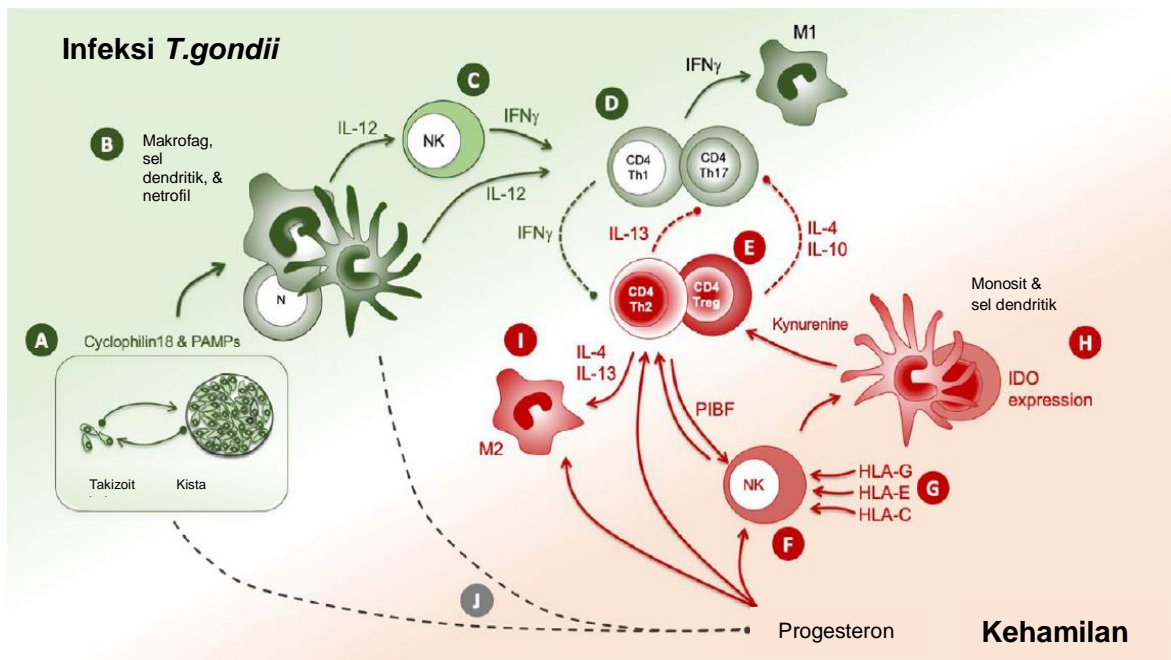
Penularan melalui transmisi dari ibu ke janin dapat terjadi saat infeksi primer terjadi saat kehamilan.¹ Ibu yang terinfeksi biasanya asimtomatik, namun takizoit *T.gondii* dapat ditransmisikan ke janin. Pada individu imunokompeten, infeksi *T.gondii* kebanyakan bersifat asimtomatik yang merupakan infeksi laten dengan adanya kista jaringan pada manusia, tetapi 10 – 20% mengalami korioretinitis, limfadenitis, miokarditis atau polimiositis.¹⁰ Toksoplasmosis simtomatik biasanya terjadi pada kelompok tertentu seperti infeksi kongenital pada janin dan pada gangguan imunologi.¹⁰

Toksoplasmosis pada kehamilan dapat mengakibatkan abortus ataupun infeksi kongenital di susunan saraf pusat dan mata janin.^{8,11} Risiko transmisi makin rendah ketika infeksi maternal terjadi pada awal kehamilan tetapi meningkat lebih dari 70% di akhir kehamilan. Kebalikannya, keparahan infeksi kongenital terjadi paling tinggi pada awal kehamilan dibandingkan akhir kehamilan. Beberapa infeksi

kongenital terjadi ketika seorang wanita terinfeksi *T.gondii* sebelum konsepsi. Mayoritas kasus infeksi tersebut merupakan reaktivasi pada infeksi lampau selama kehamilan pada ibu yang immunokompromais.¹¹

Diagnosis toksoplasmosis dibutuhkan untuk membedakan infeksi akut dan kronik. Pentingnya diagnosis toksoplasmosis yaitu untuk menentukan waktu mulainya terapi. Pada individu immunosupresi atau wanita hamil, diagnosis toksoplasmosis akut

memerlukan pengobatan secepatnya. Beberapa metode sudah diterapkan seperti pemeriksaan mikroskopis serta isolasi parasit dari spesimen klinis (*liquor cerebrospinal*, cairan amnion, *aqueous humor*, dan darah). Pemeriksaan serologi dilakukan untuk deteksi serum IgM dan IgG anti-*Toxoplasma* maupun antigen. Identifikasi DNA *T. gondii* dapat dilakukan dengan pemeriksaan molekuler dengan *polymerase chain reaction* (PCR).¹²



Gambar 1. Respon imun pada infeksi akut *Toxoplasma gondii* (hijau); Perubahan respons imun selama kehamilan berkerja antagonis (merah); Perubahan fisiologi (abu – abu).¹³

Respons Imun terhadap Toksoplasmosis pada Kehamilan

Infeksi *T.gondii* pada individu immunokompeten biasanya akan sembuh

sendiri dengan respon imun sistemik yang dikendalikan tetapi tidak mengeliminasi infeksi sehingga terbentuk kista jaringan. Namun, ketika

individu tersebut mengalami penyakit imunodefisiensi, akan terjadi reaktivasi kista jaringan. Selain itu, kelainan kongenital dan abortus dapat terjadi pada wanita yang terinfeksi *T.gondii* pertama kali saat kehamilan.¹³

Gambar 1. menjelaskan **(A)** *T.gondii* memiliki sejumlah *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yaitu *heat shock protein 70* (HSP70), *glycosylphosphatidylinositol -anchored proteins* (GIPLS) dan profilin yang bisa berligasi dengan *toll-like receptors* (TLRs) di sel *host* dan *cyclophilin 18* (suatu *chemokine mimic*) yang berikatan dengan C-C *chemokine receptor type 5* (CCR5) untuk menginduksi aktivasi netrofil, sel dendritik, dan makrofag; **(B)** Sel netrofil, sel dendritik, dan makrofag menghasilkan IL-12 yang berperan di sel natural killer (NK) sehingga memproduksi IFN- γ ; **(C)** IL-12 bersama IFN- γ menginduksi perubahan sel – sel Th1; **(D)** Sel Th1 mensekresi IFN- γ dan mengaktivasi makrofag M1; **(E)** Sel Th2 dan sel Treg memainkan peran penting dalam menurunkan inflamasi selama infeksi *T.gondii*; **(F)** Kehamilan berhubungan dengan peningkatan produksi progesteron yang menstimulasi sel NK dan sel T untuk memproduksi *progesterone-induced blocking factor* (PIBF). Aktivitas sel NK dan ekspansi sel Th2 dihambat oleh

PIBF; **(G)** Interaksi sel NK dengan HLA atipikal (HLA-C, E dan G) di permukaan maternal – fetus menghambat aktivasi sel NK; **(H)** Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) menginduksi monosit dan mengakibatkan degradasi triptofan dan produksi *kynurenine* yang mengembangkan sel Treg; **(I)** Sel Treg memproduksi IL-4 dan IL-13 yang mengaktivasi makrofag M2; **(J)** Kadar progesteron diketahui mengalami *downregulate* selama infeksi *T.gondii* walaupun tidak diketahui apakah melalui efek langsung atau tidak langsung dari inflamasi. Interaksi antara kehamilan dan perkembangan respon imun terhadap infeksi *T.gondii* tergantung kapan infeksi terjadi saat kehamilan.¹³

Fibrinogen, Inflamasi dan Toksoplasmosis

Fibrinogen adalah glikoprotein yang disintesis oleh sel hepar dan merupakan salah satu dari 13 faktor koagulasi yang berfungsi dalam pembekuan darah normal. Berat molekul fibrinogen yaitu 340-kDa dan larut dalam air. Pada fase akut, fibrinogen dihasilkan sebagai respon terhadap sitokin proinflamasi. Peningkatan fibrinogen yang bersirkulasi menggambarkan adanya inflamasi lokal atau sistemik. Mekanisme selular dan molekular untuk

fungsi fibrinogen pada jaringan diidentifikasi secara luas termasuk menyebabkan trombosis, koagulasi, perlindungan terhadap infeksi dan peradangan yang luas.¹⁴⁻¹⁵

Aktivasi koagulasi darah dalam keadaan normal yaitu trombin yang berperan dalam perubahan fibrinogen menjadi serat polimer fibrin. Serat fibrin tersebut mudah lepas dengan mekanisme fibrinolitik. Namun dalam keadaan kadar fibrinogen yang meningkat, pembekuan darah menjadi abnormal yang membentuk endapan kusut yang padat dan tidak dapat dilepaskan dengan fibrinolisis sehingga membutuhkan antikoagulan. Pada proses inflamasi, terjadi *prothrombic state* yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen. Peningkatan fibrinogen meningkatkan lagi inflamasi.¹⁶⁻¹⁷

Metode pengukuran fibrinogen yang sering digunakan adalah metode *von Clauss* dengan menggunakan plasma yang dilakukan dilusi 10 kali. Selanjutnya, trombin ditambahkan sampel dan waktu untuk pembentukan bekuan (*clot*) diukur (waktu pembekuan berhubungan dengan konsentrasi fibrinogen). *Thrombelastograph* mengukur viskositas bekuan. Sampel darah (360 µl) yang diletakkan pada cangkir plastik dimasukkan ke dalam *pin* lalu disuspensi. Cangkir dipanaskan

pada suhu 37°C, diletakkan pada cekungan dengan sudut 4° selama 45 menit. *Pin* ditempelkan pada kawat yang dipantau gerakannya. Ketika darah sepenuhnya cair, gerakan cangkir tidak memengaruhi pin. Ketika bekuan mulai terbentuk, viskositas darah meningkat dan *pin* menjadi terikat dengan gerakan cangkir dan puntiran kawat menimbulkan sinyal elektrik. Setelah proses komputerisasi terbentuk kurva penelusuran (kurva *thromboelastographic*).¹⁸

Pada hewan coba mencit, respon terhadap sitokin proinflamasi seperti IFN- γ terhadap trofoblas akan mensekresi *fibrinogen-like protein 2* (fgl2) yaitu faktor protrombik yang berperan dalam deposisi fibrin dan trombosis.¹⁹ Fgl2 sebuah protrombinase transmembran yang secara langsung membelah protrombin menjadi thrombin.²⁰ Diketahui bahwa inokulasi *excreted-secreted antigens* (ESA) dari *T.gondii* menyebabkan peningkatan kadar IFN- γ serum dan abortus pada tikus, tanpa perlu adanya replikasi parasit. Hipotesis menyatakan bahwa fgl2 memainkan peran dalam terjadinya trombosis plasenta dan ditemukan pada fase akut abortus, serta memiliki hubungan dengan peningkatan IFN- γ karena infeksi.¹⁹ Aktivitas protrombinase dari fgl2 diobservasi pada kejadian abortus di

mencit. Ekspresi fgl2 yang bergantung pada sel T menjelaskan terjadinya abortus spontan pada mencit yang dapat menggambarkan juga proses abortus yang terjadi pada seorang wanita.²¹

Permatahayu *et al*, melakukan penelitian potong lintang pada subyek ibu hamil yang mengalami *missed abortion*. Diagnosis klinis *missed abortion* ditetapkan berdasarkan tidak adanya tanda-tanda kehidupan janin (aktifitas jantung janin) pada usia kehamilan lebih dari 6 minggu dan kurang dari 20 minggu. Usia kehamilan dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT) dan pengukuran *Crown Rump Length* (CRL) / biometri sonografi trans-abdomen atau trans-vaginal. Kemudian darah ibu diambil sebanyak 3 ml dan jaringan plasentanya 1 ml dikirim masing – masing ke laboratorium Patologi Klinik (mengukur fibrinogen plasma) dan Patologi Anatomi (memeriksa infark plasenta). Hasil penelitian tersebut didapatkan 24 ibu hamil yang memiliki kadar fibrinogen plasma meningkat (≥ 375 mg/dL) dan 19 diantaranya mengalami abortus.²²

Peranan Fibrinogen terhadap Kejadian Abortus

Secara fisiologi, kadar prokoagulan, termasuk fibrinogen meningkat dan kadar antikoagulan

menurun di darah selama kehamilan. Secara keseluruhan, sistem koagulasi makin kuat pada wanita hamil. Namun, peningkatan fibrinogen yang berlebihan meningkatkan risiko tromboemboli yang menyebabkan infark pada plasenta dan menyebabkan abortus. Abortus imminens (AI) adalah adanya perdarahan/bercak dari vagina tanpa adanya dilatasi dan atau penipisan serviks sebelum 20 minggu. Sering terjadi selama 12 minggu pertama kehamilan (trimester pertama). Abortus imminens berhubungan juga dengan abortus spontan pada minggu – minggu kehamilan berikutnya. Walaupun penting secara klinis, patofisiologi AI masih belum diketahui.^{14,23}

Penelitian yang dilakukan Usta *et al*, membandingkan antara kelompok: (1) kontrol, (2) abortus imminens (AI) tanpa abortus spontan (SA), dan (3) abortus imminens (AI) dengan abortus spontan (SA). Abortus imminens dinyatakan dengan adanya perdarahan pervaginam yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan spekulum serta dengan USG transvaginal didapatkan ostium servikal internal dan eksternal tertutup. Subyek penelitian diambil darah vena antecubiti sebanyak 5ml yang dikumpulkan pada saat didiagnosis abortus imminens (kelompok AI) dan darah diambil pada kelompok kontrol saat pemeriksaan antenatal. Sampel

darah yang diperiksa sebanyak 2,5ml yang diletakkan di tabung biru muda dengan buffer sodium sitrat 0,109M (3,2%) untuk pengukuran fibrinogen (mg/dL). Sampel disentrifugasi dengan kecepatan 4000rpm selama 10 menit dan disimpan pada suhu -80°C sampai waktunya dianalisis.¹⁴

Kadar fibrinogen darah menggunakan metode *Clauss* dengan mengukur fibrinogen *clotting time*. Sampel plasma dilakukan dilusi 1/10 dan larutan thrombin ditambahkan. *Clotting time* sampel didokumentasikan dan konsentrasi fibrinogen plasma dari seluruh sampel dihitung dengan grafik standar. Kadar fibrinogen plasma normal antara 200 – 400 mg/dL.¹⁴

Fibrinogen yang merupakan suatu penanda inflamasi dan faktor pembekuan yang dapat dipertimbangkan menjadi marker pada ibu hamil akan risiko terjadinya abortus akibat infeksi. Infeksi *T.gondii* selama kehamilan penting untuk dicegah mengingat respon inflamasi terhadap infeksi tersebut.¹⁴⁻¹⁵ Karena kebanyakan keluhan ibu bersifat asimtomatik, sehingga untuk mengetahui status infeksi toksoplasmosis dilakukan skrining sebelum kehamilan dan selama kehamilan.²⁴ Pemeriksaan rutin yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan

serologi IgG, IgM antitoksoplasma serta aviditas IgG untuk mengetahui apakah infeksi bersifat akut atau kronik. IgG dan IgM sebaiknya dilakukan pada masa prakonsepsi dan kunjungan prenatal pertama (seawal mungkin pada trimester pertama kehamilan) supaya apabila terjadi infeksi primer atau infeksi akut (reaktivasi) dapat diprediksi waktu infeksi serta menetapkan terapi untuk mencegah komplikasi terutama pada janin.²⁴

Pada analisis subgrup penelitian Usta *et al* menunjukkan fibrinogen plasma lebih tinggi pada kelompok AI yang mengalami SA dibandingkan AI yang tidak mengalami SA ($p=0.001$). Penelitian ini mengindikasikan perdarahan pada kehamilan awal berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen. Pada kehamilan normal, terdapat respon inflamasi sistemik ringan yang mengakibatkan progresifitas kehamilan dan puncaknya pada trimester ketiga. Respons inflamasi fisiologis ini ditandai oleh peningkatan konsentrasi sitokin yang bersirkulasi seperti aktivasi sel darah putih: netrofil, limfosit, monosit, granulosit. Di kehamilan, intensitas respons inflamasi sistemik lebih kuat daripada kehamilan normal selama peningkatan sitokin proinflamasi di sirkulasi maternal sehingga

menyebabkan abortus atau ancaman abortus.¹⁴

Kesimpulan

Secara fisiologi kadar fibrinogen meningkat dan kadar antikoagulan menurun di darah selama kehamilan. Secara keseluruhan, sistem koagulasi makin kuat pada wanita hamil. Tetapi, adanya infeksi *T. gondii* memicu inflamasi yang mengakibatkan terjadinya situasi *prothrombic state* yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen. Peningkatan fibrinogen yang berlebihan meningkatkan risiko tromboemboli yang menyebabkan infark pada plasenta dan menyebabkan abortus.

Daftar Pustaka

1. Susanto L, Gandahusada S. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran - *Toxoplasma gondii*. 4th ed. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2011. 162–170 p.
2. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2020 Oct 21];154(4):357–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11495859/>
3. Dharmana E. Toksoplasma gondii musuh dalam selimut. Pidato pengukuhan Guru Besar Parasitologi. Semarang; 2007.
4. Kheirandish F, Ezatpour B, Fallahi S, Tarahi MJ, Hosseini P, Rouzbahani AK, et al. *Toxoplasma* serology status and risk of miscarriage, a case-control study among women with a history of spontaneous abortion. *Int J Fertil Steril*. 2019 Oct 1;13(3):184–9.
5. Varella IS, Canti ICT, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):383–8.
6. Sadeghi M, Akhlaghi L, Rahimi-Esboei B, Tabatabaie F. Evaluation of the Plasma Level of Fibrinogen in the First Trimester in Mothers with Toxoplasmosis. *J Arch Mil Med*. 2018 Mar 31;6(1).
7. Egorov AI, Converse R, Griffin SM, Styles J, Klein E, Sams E, et al. Environmental risk factors for *Toxoplasma gondii* infections and the impact of latent infections on allostatic load in residents of Central North Carolina. *BMC Infect Dis*. 2018 Aug 23;18(1).

8. CDC - Toxoplasmosis - Epidemiology & Risk Factors. 2019;
9. CDC - DPDx - Toxoplasmosis [Internet]. [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>
10. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol* [Internet]. 2009;39(8):895–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>
11. Simon L, Trastour C, Soler A, Jeannet F, Durieux MF, Passebosc-Faure K, et al. A case of congenital toxoplasmosis-associated miscarriage with maternal infection four months prior to conception. *Parasitol Int* [Internet]. 2020;79(June):102165. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102165>
12. Ramírez M de la LG, Orozco LVS, Ramírez CGT. The Laboratory Diagnosis in Toxoplasma Infection. *Toxoplasmosis*. 2017;
13. Borges M, Magalhães Silva T, Brito C, Teixeira N, Roberts CW. How does toxoplasmosis affect the maternal-foetal immune interface and pregnancy? *Parasite Immunol*. 2019;41(3):1–11.
14. Usta CS, Atik TK, Ozcaglayan R, Bulbul CB, Camili FE, Adali E. Does the fibrinogen/albumin ratio predict the prognosis of pregnancies with abortus imminens? *Saudi Med J*. 2021;42(3):255–63.
15. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):43–62.
16. Pretorius E, Kell DB. Diagnostic morphology: Biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. *Integr Biol (United Kingdom)*. 2014;6(5):486–510.
17. Shojaie M, Pourahmad M, Eshraghian A, Izadi HR, Naghshvar F. Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: A case control study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(May 2014):673–6.
18. Fluger I, Maderova K, Simek M, Hajek R, Zapletalova J, Lonsky V. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von clauss method. *Biomed Pap*. 2012;156(SUPPL. 3):260–1.
19. Castaño P, Fuertes M, Ferre I, Fernández M, Ferreras MDC, Moreno-Gonzalo J, et al. Placental thrombosis in acute phase abortions during experimental

- Toxoplasma gondii infection in sheep. *Vet Res.* 2014 Jan 29;45(1).
20. Rabizadeh E, Cherny I, Lederfein D, Sherman S, Binkovsky N, Rosenblat Y, et al. The cell-membrane prothrombinase, fibrinogen-like protein 2, promotes angiogenesis and tumor development. *Thromb Res* [Internet]. 2015;136(1):118–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.023>
21. Hu J, Yan J, Rao G, Latha K. The Duality of Fgl2 - Secreted Immune Checkpoint Regulator The Duality of Fgl2 - Secreted Immune Checkpoint Regulator Versus Membrane-Associated Procoagulant: Therapeutic Potential and. 2015 ;(September 2014).
22. Permatahay D, Lukas E, Tahir AM. Correlation Between Fibrinogen Level with Placenta Infarct to Missed Abortion. *Res J Obstet Gynecol.* 2019 Jan 1;12(1):11–6.
23. Craven CM, Chedwick LR, Ward K. Placental basal plate formation is associated with fibrin deposition in decidual veins at sites of trophoblast cell invasion. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):291–6.
24. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. *Pathogens.* 2019;8(1):1–15.