

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

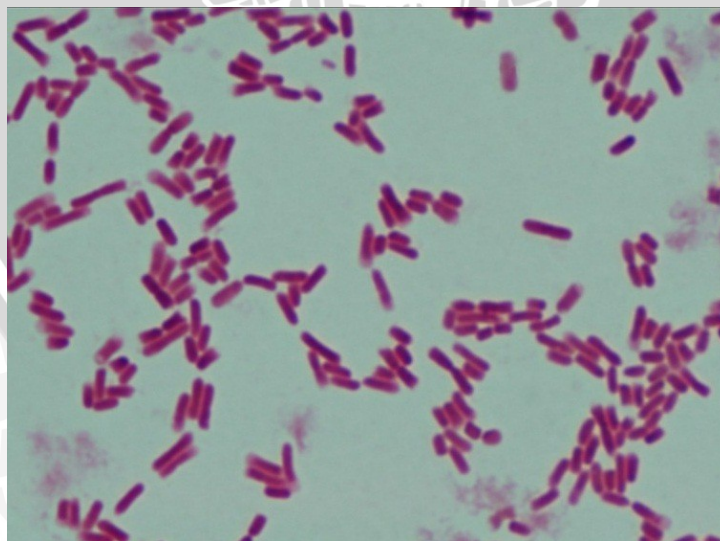
2.1 *Shigella flexneri*

2.1.1 Klasifikasi

- Kingdom : Bacteria
- Phylum : Proteobacteria
- Class : Gamma proteobacteria
- Order : Enterobacteriales
- Family : Enterobacteriaceae
- Genus : *Shigella*
- Species : *Shigella flexneri*

(Jawets et al, 2005 )

2.1.2 Morfologi dan Karakteristik



Gambar 2.1 : Ilustrasi *Shigella* spp  
(Sumber: Todar, 2011)

*Shigella* ditemukan oleh ahli mikrobiologi dari Jepang bernama Kiyoshi Shiga tahun 1989. Bakteri ini termasuk bakteri gram negatif, basil dan tidak membentuk spora. Di dinding selnya terdapat fimbriae yang juga mirip dengan pili. *Shigella* diklasifikasikan menjadi 4 serotype yaitu serotype A (*S. Dysenteriae*), serotype B (*S. Flexneri*), serotype C (*S. sonnei*), serotype D (*S. boydi*). Setiap spesiesnya kemudian diklasifikasikan lagi secara biokimia berdasarkan perbedaan serologis dan variasi antigen-O yang dimilikinya. *S. dysenteriae* memiliki 13 serotipe, *S. flexneri* memiliki 15 serotipe, *S. boydii* memiliki 18 serotipe, sementara *S. sonnei* hanya memiliki 1 serotipe (Todar, 2011).

Berdasarkan pada beberapa jurnal penelitian juga menyebutkan bakteri ini masih memiliki hubungan erat dengan strain *Escherichia coli* pada kenyataannya mereka semua termasuk dalam species *Escherichia coli*. Sebagai perbandingan patogen strain *E. coli*, fitur karakteristik *Shigella spp* dan strain EIEC keberadaan virulensi plasmid 220 kb. *Shigella* menghasilkan koloni berwarna pink jika dikembangkan biakkan di media XLD. *Shigella spp* memiliki sifat oksidase-urease negative dan tidak memetabolisme decarboxylate lysin kecuali *shigella dysenteriae*. Species juga dapat dibedakan dengan tes biokimia dan serologi dari lipopolisakaridanya. Kebanyakan *shigella* kecuali *Shigella flexneri* dan *Shigella boydi* menyebabkan fermentasi gula tanpa menghasilkan gas (Dzen dkk, 2003).

*Shigella* melepaskan sitotoksin yang bernama shigatoksin, Produksi toksin ini adalah secara signifikan bertanggung jawab terhadap manifestasi klinis *shigellosis* merupakan protein utuh seberat 70 kDA (Guhathakurta et al, 1999). Shigatoksin ini mempunyai mekanisme mengganggu sintesis protein, dengan

membawa gen toksin ke dalam kromosom melalui proses endositosis, mempunyai efek neurotoksik, sitotoksik, dan enterotoksik (Jawets et al, 2007).

## 2.2 Shigellosis

*Shigellosis* adalah penyakit inflamasi mukosa akut di epitel kolon dan rektum oleh *Shigella spp* yang melibatkan dua bagian dari usus, yaitu usus distal usus halus dan bagian proksimal kolon. Infeksi *Shigella spp*. ini menyebabkan kerusakan jaringan yang serius pada lapisan superfisial dari kolon, diikuti oleh abses dan ulserasi. *Shigellosis* menyebabkan diare berair, demam, sakit dan keram perut, bahkan sampai terjadi diare dengan feses mukoid berdarah bila bakteri penyebabnya adalah *S. dysenteriae*. Biasanya gejala-gejala terjadi dalam satu atau dua hari setelah infeksi dan dapat sembuh sendiri setelah lima sampai tujuh hari kemudian, namun pada beberapa orang tertentu, seperti anak kecil dan orang tua, penyakit ini dapat menyebabkan penderitanya sampai harus dirawat di rumah sakit. Anak dibawah dua tahun dengan *shigellosis* berat dapat mengalami demam tinggi yang diikuti dengan kejang (Todar, 2011; Jennison and Verma, 2003).

*S. dysenteriae* (serotipe 1), umumnya dikenal sebagai *shiga bacillus*, menyebabkan epidemi disentri berdarah yang mematikan. *S. flexneri* menjadi endemik di negara berkembang, insidennya yang tinggi diakibatkan oleh sanitasi buruk, kurangnya sumber air bersih, malnutrisi, serta harga antibiotik yang tinggi sehingga banyak penderita yang memilih untuk tidak menggunakan terapi antibiotik. *S. sonnei* menjadi endemik di negara maju. Predominan serotipe *S. flexneri* di negara berkembang adalah 1b, 2a, 3a, 4a, dan 6, sedangkan predominant di negara maju adalah serotipe 2a. Sementara itu, *S. boydii* menjadi

penyebab paling sering di India dan negara-negara tetangganya (Torres, 2004; Jennison and Verma, 2004).

Manusia adalah satu-satunya hospes natural bagi *Shigella*. Transmisi penyakit ini terjadi melalui manusia-ke-manusia dengan rute fekal-oral melalui makanan atau air yang telah terkontaminasi. Infeksi umumnya terjadi di kalangan *travelers* ataupun militer yang sedang berada di perkemahan yang higienitasnya kurang. Kemiskinan dengan higienitas yang buruk telah berkembang menjadi faktor utama terjadinya shigellosis (CDC, 2012).

### 2.3 Patogenesis Shigellosis

Patogenesisnya terdiri dari proses multi langkah, namun kuncinya adalah kemampuan bakteri untuk menginvasi dan mengkolonisasi epitelium usus melalui sel M yang berasosiasi dengan *Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue (GALT)*. Invasi yang dilakukan bakteri dapat kemudian memprogram sel ini untuk menghasikan mediator-mediator pro-inflamasi, seperti Interleukin 8 (IL-8), yang memainkan peran besar di dalam respon inflamasi kuat terhadap invasi bakteri lanjutan. Kebanyakan faktor virulensi yang bertanggung jawab terhadap invasi sel epitel ini terkode sebagai plasmid 213 kilobase (kb) yang khusus menjadi rantai virulensi bagi *Shigella* dan *E. coli* (Torres, 2004). Ketika *Shigella* menempel pada reseptor di kolon, dimulailah proses invasi ke mukosa kolon, penetrasi, replikasi kemudian dengan cepat menyebar ke mukosa sel epitel tetangga, Tahapan proses ini ditambah dengan respon inflamasi pada sel hospes yang terjadi berikutnya akan merusak lapisan epitel kolon dan mendorong munculnya gejala-gejala klinis *shigellosis* (Jennison, 2003). Invasi dan penyebaran infeksi *Shigella* dapat dibagi setidaknya menjadi empat tahap: (1) invasi sel; (2) multiplikasi intrasel; (3) penyebaran intraselular dan interselular;

dan (4) kematian sel hospes (Niyogi, 2005).

### 2.3.1 Perlekatan pertama *Shigella*

Tidak seperti kebanyakan *enterobacteriaceae* lainnya yang melakukan adhesi ke usus halus, *Shigella* menyebabkan infeksi melalui adhesi ke epitel kolon dan rektum. Hasil penelitian yakni perlekatan antara *Shigella*-epitel sel usus halus (enterosit) hospes tidak dapat dihambat dengan kehadiran monosakarida menunjukkan bahwa reseptor adhesi *Shigella* bukanlah gula sederhana. Proses perlekatan pertama diduga diperantarai oleh ikatan antara protein pada *Shigella* dengan reseptor yang terletak di mukosa kolon dan rektum manusia (Torres, 2004).

Perlekatan pertama *Shigella* ke sel mamalia (hospes) ini terjadi dengan bantuan struktur pada permukaan bakteri, yaitu pili. Beberapa diantaranya memiliki *mannose-binding substance* yang dinamakan *adhesin* (molekul adhesi) (Izhar et al., 1982). Pili adalah *adhesive hair-like organelles yang kaku dan* yang membentuk tonjolan dari permukaan bakteri. Karena pili dapat digunakan sebagai media transfer materi genetik selama konjugasi bakteri, kata *fimbriae* lebih umum digunakan untuk menjelaskan pili yang mempunyai fungsi melekatkan bakteri pada permukaan sel hospes. Pili atau *fimbriae* tipe I merupakan prevalensi diantara *Enterobacteriaceae*, juga terdapat pada *S. flexneri*, meskipun jumlah paling besar dimiliki oleh *E. coli*. Pili tipe I berbentuk kecil dan rigid dengan tebal 6.9 nm dan panjang 1,2  $\mu\text{m}$ , tersusun atas subunit protein berjumlah 17.000 (pillin) serta memungkinkan perlekatan bakteri ke eritrosit, sel epitel atau ragi (Snellings dkk., 1997). Pili yang dapat dideteksi dengan *mannose-sensitive hemmagglutination* (MSHA) ini dapat dibedakan

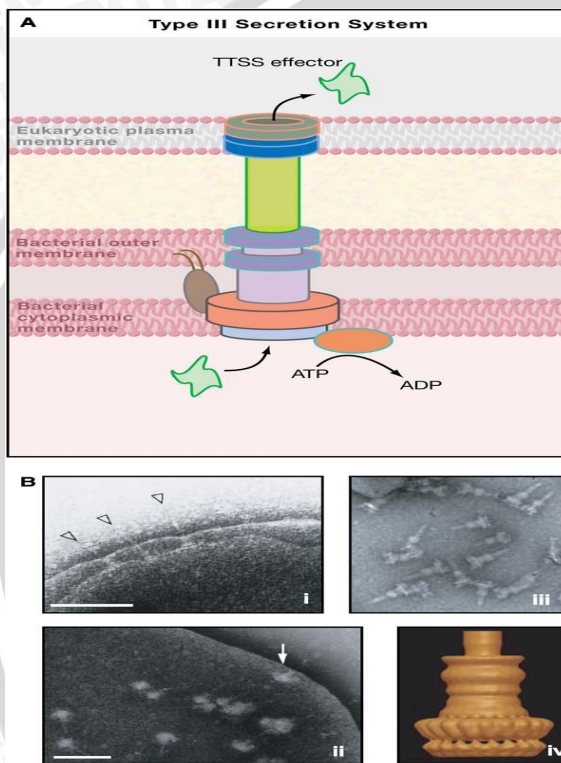
dengan tipe lainnya karena memiliki kemampuan meng-aglutinasi eritrosit *guinea pig* (Jennison and Verma, 2003). Selain itu, tipe ini menyebabkan *Shigella* dapat bertahan hidup pada lingkungan air, seperti danau atau kolam, dengan membentuk kumpulan (Snellings dkk., 1997). *Shigella* yang tidak memiliki pili melakukan perlekatan ke sel epitel kolon dengan mekanisme *Ca<sup>2+</sup>-dependent*, *fucose-(and glucose-) sensitive*, dan yang paling penting adalah sel hospes sendiri yang menyediakan substansi adhesi sebagai tempat berikatan dengan bakteri (Izhar dkk., 1982).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Guhathakurta dkk, 1999), protein adhesi berikatan dengan reseptor glikolipid / glikoprotein pada permukaan epitel secara *lock-and-key* dan menimbulkan *sugar moieties*, walaupun kekuatan adhesi *S. flexneri* tidak sebaik *S. dysenteriae* tipe I. Protein hemaglutinin, yang memiliki substansi aglutinasi dan adhesi, juga berperan penting dalam inisiasi dan perkembangan gejala klinis dan komplikasi *shigellosis*. Protein hemaglutinin diduga sebagai molekul adhesi *S. flexneri* (Anam, 2012).

### 2.3.2 Pintu masuk *Shigella*

Sebagai langkah pertama, *Shigella* memasuki lapisan epitel melalui *Follicle-Associated Epithelium* (FAE), tepatnya pada sel M, yang berada di bawah *mucosa-associated lymph nodes* di mukosa kolo-rektal. Ekspresi fenotip invasif *Shigella* membutuhkan kehadiran plasmid virulen 213-kb yang mengkode efektor virulensi bakteri. *coding sequences* ini mengandung kumpulan kurang lebih 100 gen dan banyak *insertion sequences*. Lebih dari 25 gen yang berbeda diperlukan agar *Shigella* dapat memasuki sel hospes dan kebanyakan dari gen tersebut dapat ditemukan pada dua operon yang berlokasi di area bernama *entry*

region. Salah satu dari dua operon ini, operon Mxi-Spa, mengkode *type III secretion system* (T3SS) yang memiliki struktur seperti jarum yang diciptakan khusus untuk translokasi dan sekresi protein efektor *Shigella* (terutama protein Ipa) dari sitoplasma bakteri ke sitosol dan membran sitoplasma sel hospes. Ada setidaknya 25 protein disekresi oleh T3SS (Sansone 2001; Torres, 2004).



**Gambar 2.2 :** *Ilustrasi Type III Secretion System* (diadaptasi dari Pizzaro dkk., 2006)

Ketika terekspos pada temperature hangat tubuh pertama kali, *Shigella* mengaktivasi transkripsigen yang mengkode protein Ipa dan Mxi-Spa. Saat bergerak melalui traktus gastrointestinal menuju kolon, bakteri ini memproduksi protein Ipa dan Mxi-Spa; protein Mxi-Spa yang baru disintesis kemudian dirakit pada permukaan bakteri untuk membentuk translokon inaktif. Kontak awal antara *Shigella* dengan sel hospes mengaktifkan protein Mxi-Spa yang mensekresi protein Ipa lalu diakumulasikan di sitoplasma bakteri, Kompleks IpaB-IpaC

nantinya berinteraksi dengan membran sel M untuk menginisiasi perubahan *cell-signaling pathways* melalui proses yang melibatkan sitoskeleton sel hospes.

Kehadiran protein IpaD sangat penting dalam proses masuknya *Shigella* ke sel epitel dan termasuk ke dalam produk yang disekresi dalam jumlah besar oleh T3SS. Sekresi protein Ipa diinduksi oleh sel epitel dan dikontrol oleh IpaB dan IpaD, yang mencegah sekresi protein sebelum kontak antara bakteri-sel hospes terjadi. Mxi-Spa sampai saat ini dianggap sebagai *Shigella Pathogenicity Island (PAI)* utama. PAI lebih gampang memasuki kutub basolateral sel M daripada kutub apikalnya. PAI memasuki sel epitel target melalui makropinositosis, apoptosis makrofag, dan aktivasi sel *Polimorphonuclear Leucocytes (PMN)* (Sansonettil, 2001; Torres, 2004).

### 2.3.3 Invasi

Ketika *Shigella* pertama kali melakukan penetrasi, terjadi sekumpulan aksi yang telah dibahas pada subbab sebelumnya, menciptakan formasi membran plasma tambahan yang berbentuk seperti jari (filopod) yang akan menyelimuti *Shigella* kemudian memasukkannya ke dalam vakuola. Setelah di-internalisasi, filopod dengan cepat diubah menjadi lamellipod, hasilnya adalah sebuah vakuola endositik yang mengurung *Shigella* di dalamnya. IpaB dan IpaC bertugas melisiskan vakuola endositik dengan cepat lalu melepaskan *Shigella* ke sitoplasma sel epitel hospes. *Shigella* kemudian bergerak secara aktif melewati sitoplasma sel M yang terinfeksi melalui proses nukleasi polar dan polimerisasi ekor filamen aktin yang dihasilkan oleh kerja protein IcsA. Pergerakan ini menyebabkan bakteri bisa menyebar dari sel-ke-sel yang kemudian memainkan peran besar dalam invasi epitel (Jennison dan Verma., 2004; Torres, 2004).



Untuk mencapai hal tersebut, IcsA mendorong *Shigella* bergerak melewati sitoplasma menuju permukaan sel M (Microfold). Langkah berikutnya ditentukan dari permukaan sel M mana yang dituju oleh *Shigella*. Berikut ini adalah macam-macam pergerakan *Shigella*:

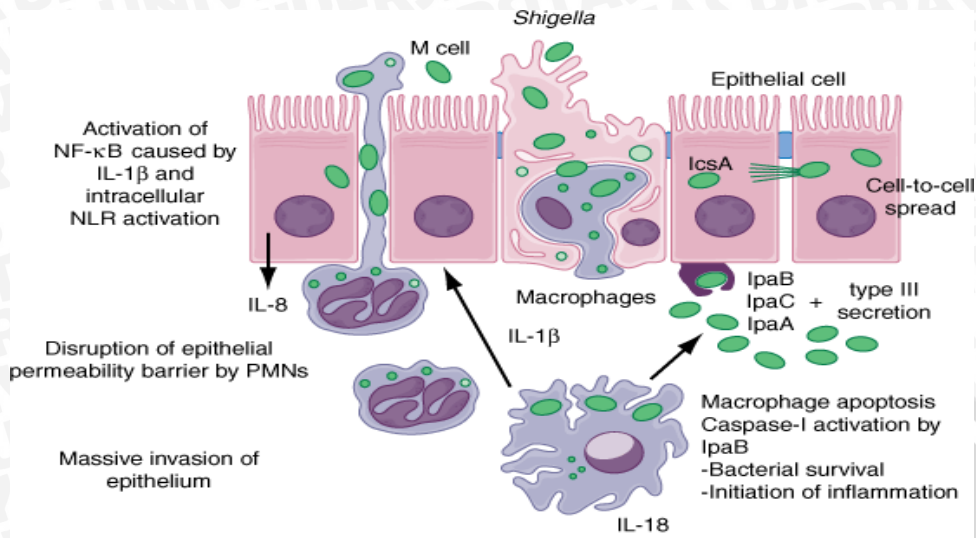
- Pergerakan *Shigella* ke permukaan basal sel M → *Shigella* keluar dari permukaan basal sel M kemudian menyebabkan infeksi dengan memasuki permukaan basolateral *colonic columnar epithelial cell* (CCEC).
- Permukaan basal sel M → *Shigella* melarikan diri ke jaringan sub-mukosa. *Shigella* akan berinteraksi dengan makrofag di bawah sel M dan menimbulkan inflamasi (dimediasi oleh membran lipopolisakarida *Shigella*).
- Penyebaran interselular ke CCEC tetangga → Protein IcsA mendorong *Shigella* melewati sitoplasma sel M sampai menyentuh membran plasmanya, daya dorong oleh protein IcsA menimbulkan tonjolan ke sel epitel tetangga. Kedua membran dilisiskan oleh kompleks IpaB-IpaC, kemudian *Shigella* dikeluarkan ke CCEC tetangga. Awalnya *Shigella* diselimuti oleh double membrane bound closure di CCEC, namun *Shigella* melarikan diri ke sitoplasma CCEC dan berakhir di permukaan basolateral CCEC tersebut. Penyebaran interselular memiliki keuntungan, yaitu memungkinkan penyebaran *Shigella* (setidaknya sampai respon imun selular yang efektif terjadi) dari sel-ke-sel pada epitelium kolon tanpa ada paparan apapun terhadap lingkungan luar yang mungkin mengandung sel imun hospes (McClane, 2007).

#### 2.3.4 Peran imunitas tubuh awal (*innate immune system*) terhadap infeksi

### ***Shigella***

Sel M endositik men-transitosis *Shigella*, kemudian *Shigella* melarikan diri dari vakuola endositik dan dilepaskan ke kantung intraepitel yang terisi dengan limfosit B dan T serta makrofag. *Shigella* melakukan multiplikasi di dalam sitoplasma sel M. Setelah melarikan diri dari sitoplasma sel M ke jaringan sub-epitel, terjadi interaksi antara *Shigella* dan makrofag dan monosit infiltrat. Makrofag memfagositosis *Shigella* namun *Shigella* melepaskan diri dari fagosom, proses ini mengaktifasi kaspase-1 dan menginduksi apoptosis makrofag. Apoptosis ini terjadi melalui interaksi antara protein IpaB dengan kaspase-1. Makrofag yang mengalami apoptosis mengeluarkan IL-1 $\beta$  dan *Shigella* intraselular menginduksi sel epitel yang terinfeksi (melalui LPS-dependant mechanism) untuk mengeluarkan IL-8. Kedua sitokin ini merupakan mediator inflamasi dan bersifat kemotaksis bagi sel PMN sehingga sel PMN akan bermigrasi ke situs infeksi (Sasakawa, 1997).

*Shigella flexneri* dapat memanipulasi protein *tight-junction* yang diekspresikan oleh sel epitel usus, memungkinkan pergerakan paraselular bakteri ke dalam sub-mukosa. Di dalam sub-mukosa ini, kehadiran sel PMN (yang direkrut oleh IL-8 dan IL-1 $\beta$  sebagai respon invasi *Shigella*) mengganggu integritas sel epitel silindris kolon sehingga menyebabkan membran basolateral sel epitel ini terekspos dan *Shigella* ekstraselular bisa menginvasi sel epitel kapan saja. Peristiwa ini memperparah invasi *Shigella* ke lapisan epitel (Torres, 2004; Jennison and Verma., 2003).



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Gambar 2.3** *Shigella flexneri* menginvasi lapisan mukosa usus dengan menghambat proses fagositosis oleh makrofag dan mengaktifkan berbagai komplemen-komplemen (Harrison, 2010)

## 2.4 Diagnosis



**Gambar 2.4 & 2.5** MacConkey & Shigella-Salmonella agar (Gaurav et al, 2013)

Diagnosis membutuhkan identifikasi patogen dengan kultur, untuk kultur primer wajib mengkombinasi medium differensial (*MacConkey's* atau *EMB* agar)

dan selektif (*Hektoen Enteric* atau *Salmonella-Shigella agar*). Tindakan ini bertujuan untuk mensupresi pertumbuhan bakteri non-patogen sekaligus meningkatkan kontras *Shigella*. Serovar ditentukan dengan antisera spesifik dalam *slide agglutination test*. Spesimen yang bisa dipakai meliputi feses baru dan *rectal swab* yang akan digunakan untuk kultur bakteri. Sampel feses lebih baik daripada *swab*, sampel ini hendaknya diambil dengan menggunakan *cotton-tipped swabs* kemudian dimasukkan ke tabung Cary-Blair, didiamkan di kulkas baru dikirim ke laboratorium (bila dibutuhkan untuk bertahan lebih dari 48 jam, sampel dibekukan terlebih dahulu pada suhu  $-7^{\circ}\text{C}$ ). Spesimen yang diambil dengan metode *swabs* seharusnya melewati *anal canal*. Sampel makanan yang dicurigai disimpan di dalam kulkas (bukan dibekukan) dan membutuhkan lebih dari 72 jam untuk melihat hasilnya. Sangat penting untuk memakai kedua jenis spesimen di atas (Jawetz et al., 2007; Markum).

## 2.5 Manajemen

Dibutuhkan penggantian cairan dan elektrolit karena umumnya pasien mengalami dehidrasi. Antibiotik diberikan untuk mengurangi durasi dan tingkat keparahan gejala yang dialami serta mensupresi serangan disentri akut, biasanya diberikan selama lima hari. Karena *shigellosis* yang ringan sampai sedang dapat sembuh sendiri, maka antibiotik diberikan hanya untuk kasus yang berat saja. Terapi antibiotik efisien, meskipun *multidrug resistance* yang sekarang menjadi prevalensi di Asia, Afrika dan Amerika Selatan menjadi permasalahan besaar, terutama bagi *S. flexneri* and *S. dysenteriae 1*. Kedua jenis ini biasanya resisten terhadap 'first-line' antibiotic yang paling umum (ampicillin, tetracycline, sulfonamides, chloramphenicol, asam nalidiksate, sulfamethoxazole-

trimethoprim), menyebabkan penggunaan antibiotik generasi baru yang tentunya lebih mahal seperti fluoroquinolon (ciprofloxacin atau norfloxacin). Ada beberapa obat yang tidak boleh diminum, yaitu agen anti-diare seperti loperamide dan diphenoxylate dengan atropine (karena membuat penyakit bertambah berat), agen anti-motilitas (karena dapat memperpanjang periode simptomatik), serta opioid (Todar, 2011; Jawetz et al., 2007).

## 2.6 Pencegahan dan Kontrol

*Shigella* ditransmisikan melalui 4F “*food, fingers, feces, and flies*” melalui orang ke orang. Kemoprofilaksis sudah dicoba diberikan kepada kelompok orang tertentu (misalnya personel militer), tetapi rantai *Shigella* yang resisten tetap menyebar dengan cepat. Karena manusia merupakan hospes natural bagi *Shigella*, maka usaha kontrol dan pencegahan yang harus dilakukan adalah:

### 1. Mengontrol sanitasi:

- Menjaga kebersihan makanan (diperlukan cara memasak dan penyimpanan makanan yang baik), air, dan susu.
- Mencuci tangan sebelum makan, setelah buang air kecil dan defekasi sangat efektif bila dilakukan dengan benar. Balita yang tidak dibiasakan mencuci tangan memiliki risiko yang sangat tinggi .
- Pembuangan limbah (hasil defekasi) yang baik.
- Mengontrol jumlah lalat, sebagai vector pembawa penyakit, terutama di daerah sekitar tempat tinggal.

### 2. Mengisolasi penderita dan feses yang terinfeksi

### 3. Mendeteksi kasus dan karier subklinis, terutama pemegang makanan.

Contoh karier adalah anak-anak yang membutuhkan *monitoring* pada

individu yang terinfeksi sampai terbukti hasil test feses-nya negative

4. Pelancong yang mendatangi negara endemi dalam jangka waktu pendek membutuhkan profilaksis terhadap diare.

Melihat semakin tingginya angka kejadian dan kematian yang ditimbulkan oleh *shigellosis*, maka WHO menyadari pentingnya pengembangan vaksin untuk penyakit ini (Who int, 2011).

## 2.7 Vaksin

Selama lebih dari 50 tahun, *Shigella*, yang menyebabkan masalah kesehatan dunia berupa *shigellosis*, dilaporkan menunjukkan kemajuan pesat dalam kasus resistensi terhadap antibiotik lini pertama sehingga alternatif penanggulangan penyebaran penyakit ini harus dilakukan dengan cara lain. Pengembangan dan uji coba berbagai jenis vaksin baru untuk *Shigella* telah dilakukan dan saat pertemuan akbar yang diselenggarakan WHO telah diutarakan bahwa isu *cost-effectiveness* menjadi fokus utama. Hal ini disebabkan biaya pengobatan *shigellosis* dengan antibiotik di negara berkembang menjadi tidak realistis. Vaksin yang cocok untuk *shigellosis* setidaknya memenuhi beberapa kriteria antara lain: sistem imun mukosa harus teraktivasi dan dapat bertahan lama; murah dan gampang diaplikasikan; serta memiliki efek samping minimal mengingat pemakainya adalah anak-anak (Jennison and Verma, 2003).

Pengembangan vaksin dihambat oleh tiga faktor: (1) ketidakefektifan vaksin parenteral yang mengandung *whole cell*; (2) kurangnya model hewan coba yang sesuai; (3) pada manusia hanya ada bukti mekanisme imun secara tidak langsung. Sampai saat ini, belum ada vaksin yang terbukti aman dan efektif (Niyogi, 2005). *Parenteral heat-vaccines* atau *acetone-killed whole-cell vaccines*

yang awalnya dikembangkan ternyata menginduksi antibodi bebas namun sedikit atau bahkan tidak sama sekali menyediakan proteksi (Hale, 1992). Dua dari sekian banyak vaksin yang terlihat menjanjikan adalah *live attenuated vaccine* dan vaksin aselular yang dibuat dari antigen lipopolisakarida (LPS) (Torres, 2004). Perkembangan vaksin masa kini terkonsentrasi pada *live attenuated vaccine* berdasarkan serotipe-serotipe *S. flexneri* dan *S. sonnei* yang dilemahkan, *S. flexneri* yang sudah mati ataupun polisakarida sintesis yang spesifik menunjukkan hasil yang cukup aman dan imunogenik pada model hewan coba. Beberapa vaksin yang telah memasuki uji coba menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan bagi pencegahan *shigellosis* (Niyogi, 2005).

Tujuan utama pemberian vaksin adalah pencegahan dan proteksi terhadap *shigellosis* dengan manfaat tambahan mengganggu proses infeksi dan kolonisasi bakteri. Spesies yang paling penting sebagai target vaksin adalah *S. flexneri 2a*, *S. dysenteriae* tipe 1, dan *S. sonnei* (Torres, 2004). Kehadiran kelima belas serotipe *S. flexneri* menjadi barrier karena terjadi reaksi silang serologis pada manusia serta proteksi-silang diantara *S. flexneri* pada hewan coba (Kotloff et al., 1999). Karena imunitas terhadap *S. flexneri* bersifat *serotype-specific*, maka vaksinasi terhadap satu serotipe saja hanya akan menghasilkan proteksi terhadap infeksi oleh serotipe yang sama, padahal serotipe dominan untuk *S. flexneri* berbeda sesuai dengan distribusi di daerah endeminya. Vaksin yang ideal seharusnya dapat memproteksi seluruh serotipe prevalen pada wilayah geografis tertentu. Beberapa serotipe berbagi tipe dan atau grup antigen di dalam LPS masing-masing. Karena respon imun secara primer tertuju secara langsung ke LPS, beberapa antibody yang kontak dengan grup atau satu tipe antigen dari satu serotipe menjadi *cross-reactive* terhadap serotipe lainnya. Masih

belum jelas apakah antibody yang bersifat reaktif-silang tersebut dapat menyediakan proteksi terhadap infeksi oleh serotipe yang heterolog. Maka dari itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menemukan vaksin yang dapat menyediakan proteksi terhadap multi-serotipe *Shigella* (Jennison and Verma, 2003).

