

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Shigellosis

*Shigellosis* endemik di seluruh dunia dimana ia bertanggung jawab pada sekitar 120 juta kasus disentri yang parah dengan darah dan lendir dalam tinja, mayoritas terjadi di negara berkembang dan melibatkan anak-anak kurang dari lima tahun (Niyogi, 2005). Sekitar 1,1 juta orang diperkirakan meninggal akibat infeksi *Shigella* setiap tahun, dengan 60% dari kematian yang terjadi pada anak di bawah 5 tahun. Perkiraan yang lebih baru menyebutkan penyakit *Shigella* menjadi beban di 90 juta episode dan 108.000 kematian per tahun. Selain itu, sekitar 500.000 kasus *shigellosis* dilaporkan setiap tahun pada personil militer dan wisatawan dari negara-negara industri (Prabowo, 2011).

*Shigellosis* adalah penyakit inflamasi mukosa akut di epitel kolon dan rektum oleh *Shigella spp* yang melibatkan dua bagian dari usus, yaitu usus halus bagian proksimal dan 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 kram perut, bahkan sampai terjadi diare dengan feses mukoid berdarah bila bakteri penyebabnya adalah *Shigella 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, 2009; Jennison *et al.*, 2004).

*Shigella dysenteriae* (serotipe I), umumnya dikenal sebagai *shiga bacillus*, menyebabkan epidemi disentri berdarah yang mematikan. *Shigella 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. *Shigella sonnei* menjadi endemik di negara maju. Sementara itu, *Shigella boydii* menjadi penyebab paling sering di India dan negara-negara tetangganya (Torres, 2004; Jennison dan Verma, 2004).

*Shigellosis* ditransmisikan melalui manusia-ke-manusia dengan rute fekal-oral melalui makanan atau air yang telah terkontaminasi (Levine *et al.*, 1991). Infeksi umum terjadi di kalangan *travelers* ataupun militer yang sedang berada di perkemahan yang higienitasnya kurang (Coker *et al.*, 2002).

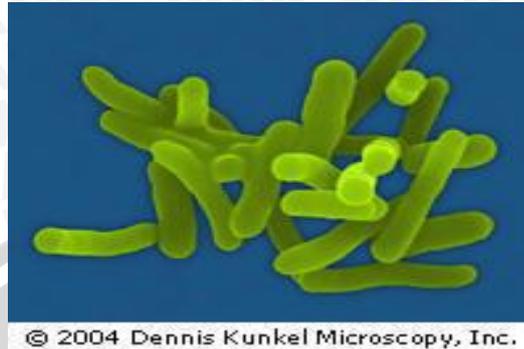
## 2.2 *Shigella sonnei*

### 2.2.1 Klasifikasi

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gamma proteobacteria
Order	: Enterobacteriales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: <i>Shigella</i>
Spesies	: <i>Shigella sonnei</i>

(Jawets *et al.*, 2005)

## 2.2.2 Morfologi dan Karakteristik



**Gambar 2.1** *Shigella sp*

(Sumber: Dennis, 2004)

*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. Ada empat spesies berbeda dari *Shigella*, dibagi berdasarkan perbedaan antigen O dari lipopolisakarida dan beberapa reaksi biokimia, seperti indole produksi atau fermentasi manitol. *Shigella dysenteriae* (serogrup A, terdiri dari 13 serotipe), *Shigella flexneri* (serogrup B, yang terdiri dari 15 serotipe), *Shigella Boydii* (serogrup C, yang terdiri dari 18 serotipe), dan *Shigella sonnei* (serogrup D, yang terdiri dari satu serotipe). Secara umum, *Shigella dysenteriae* merupakan epidemik mematikan di negara berkembang, *Shigella flexneri* dan *Shigella sonnei* bertanggung jawab pada penyakit endemik, dan *Shigella boydii* berkontribusi pada sebagian besar kasus infeksi di India dan negara-negara tetangga (Lee Lerner dan Lerner, 2003; Torres, 2004).

Berdasarkan pada beberapa jurnal penelitian juga menyebutkan bakteri ini masih memiliki hubungan erat dengan Strain *Eschericia coli* pada kenyataannya mereka semua termasuk dalam species *Eschericia coli*. Sebagai perbandingan patogen strain *Eschericia coli*, fitur karakteristik *Shigella spp* dan strain EIEC

keberadaan virulensi plasmid 220 kb . *Shigella* menghasilkan koloni berwarna pink jika dikembang biakkan di media XLD. *Shigella spp* memiliki sifat oksidase-urease negative dan tidak memetabolisme decarboxylate lysin kecuali *Shigella dysentryae*. Species juga dapat dibedakan dengan tes biokimia dan serologi dari lipopolisakaridanya. Kebanyakan *Shigella* kecuali *Shigella flexneri* dan *Shigella boydii* 13 dan 14 menyebabkan fermentasi gula tanpa menghasilkan gas (Dzen *et al.*, 2003).

*Shigella* melepaskan sitotoksin yang bernama shigatoksin, produksi toksin ini adalah secara signifikan bertanggung jawab terhadap manifestasi klinis *shigellosis* yang 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).

### 2.3 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 menghasilkan 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 *Escherichia coli* (Torres, 2004). Ketika *Shigella* menyentuh kolon, dimulailah proses invasi ke mukosa kolon, penetrasi, replikasi kemudian dengan cepat menyebar ke mukosa sel epitel tetangga.

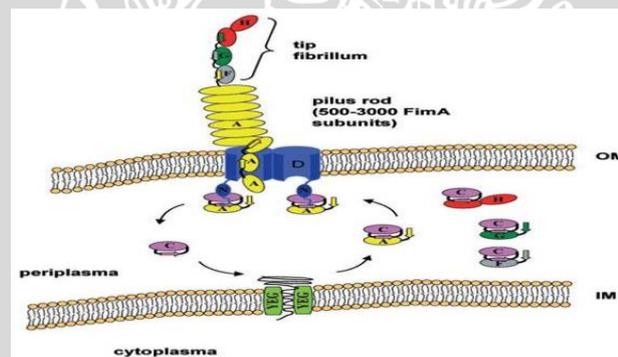
Tahapan proses ini ditambah dengan respon inflamasi pada sel hospes yang terjadi berikutnya akan merusak lapisan epitel kolon dan mendorong munculnya gejala-gejala klinis *shigellosis* (Jennison dan Verma, 2004). Invasi dan penyebaran infeksi *Shigella* dapat dibagi setidaknya menjadi empat tahap: (1) 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 genetic 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 *Shigella sonnei*, meskipun jumlah paling besar dimiliki oleh *Escherchia 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 Da (pillin) serta memungkinkan perlekatan bakteri ke eritrosit, sel epitel atau ragi (Snellings *et al.*, 1997). Pili yang dapat dideteksi dengan *mannose-sensitive hemmagglutination* (MSHA) ini dapat dibedakan dengan tipe lainnya karena memiliki kemampuan meng-aglutinasi eritrosit *guinea pig* (Buchanan *et al.*, 1985). Selain itu, tipe ini menyebabkan *Shigella* dapat bertahan hidup pada lingkungan air, seperti danau atau kolam, dengan membentuk pelikel (Snellings *et al.*, 1997). *Shigella* yang tidak memiliki pili melakukan perlekatan ke sel epitel kolon dengan mekanisme  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent, *fucose-(and glucose-) sensitive*, dan yang paling penting adalah sel hospes sendiri yang menyediakan substansi adhesi sebagai tempat berikatan dengan bakteri (Izhar *et al.*, 1982).



**Gambar 2.2 Model Type 1 Pili *Shigella sp***

(Sumber: Proft *et al.*, 2009)

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Guhathakurta *et al.*, 1992), protein adhesi berikatan dengan reseptor glikolipid/glikoprotein pada permukaan epitel secara *lock-and-key* dan menimbulkan *sugar moieties*. Protein hemagglutinin, yang memiliki substansi aglutinasi dan adhesi, juga berperan penting dalam inisiasi dan perkembangan gejala klinis dan komplikasi *shigellosis* (Prabowo, 2011). Protein hemagglutinin diduga sebagai molekul adhesi *Shigella sonnei* (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 (Sansonetti, 2001; Torres, 2004). Ketika terekspos pada temperature hangat tubuh pertama kali, *Shigella* mengaktifasi transkripsi gen 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 IpaA-D 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 bakterisel 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 pin 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 melisis 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. 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 *et al.*, 1999).

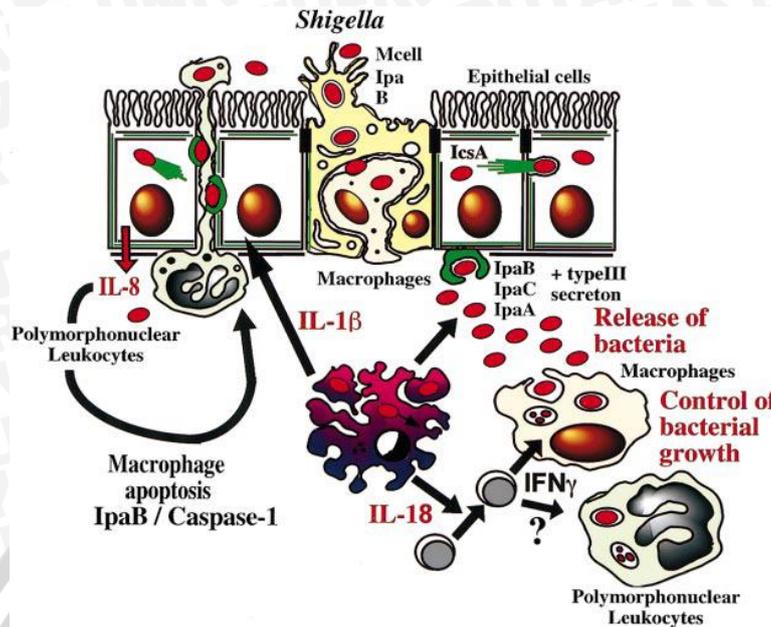
#### 2.3.4 Peran imunitas tubuh awal (*innate immune system*) terhadap infeksi *Shigella*

Infeksi *Shigella* ditandai oleh degenerasi epitel dan radang propria lamina yang disebabkan oleh invasi sel inang dan penetrasi. Setelah mencapai daerah yang ditempati oleh makrofag dan sel dendritik, *Shigella* mengekspresikan fenotip invasi yang menyebabkan kematian makrofag fagositosis dengan mengaktifkan proses alami kematian sel (apoptosis) (Zychlinsky *et al.*, 1992).

Protein IpaB bakteri menyebabkan apoptosis makrofag, yang memungkinkan kelangsungan hidup dari bakteri setelah persimpangan FAE dan mengarah ke stimulasi awal peradangan. Proses apoptosis juga berpartisipasi dalam pecahnya inflamasi dari epitel penghalang dan memfasilitasi penyebaran bakteri.

Invasi *Shigella* dari sel-sel epitel merangsang pelepasan kemokin, seperti IL-8 dan sitokin pro-inflamasi. Pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin mengarah ke perekrutan leukosit polimorfonuklear (PMN) melalui transmigrasi melewati epitel terhadap tempat yang terinfeksi dan menyebabkan kerusakan jaringan utama (Sansonetti *et al.*, 1999; Philpott *et al.*, 2000).

*Shigella* 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, 2004).



**Gambar 2.3** *Shigella sonnei* Menginvasi Lapisan Mukosa Usus dengan Menghambat Proses Fagositosis oleh Makrofag dan Mengaktifkan berbagai Komplemen-komplemen (Sumber : Sansonetti, 2001)

## 2.4 Diagnosis

Diagnosis Shigellosis dibuat secara klinis berdasarkan ciri khas disentri basiler dengan darah dan lendir dalam tinja meskipun beberapa kasus mungkin awalnya muncul diare berair dari ringan sampai berat. Dehidrasi biasanya bukan ciri yang mencolok. Pemeriksaan mikroskopis pewarnaan feses dengan yodium menunjukkan adanya banyak leukosit feses (> 10/high power field). Konfirmasi dibuat oleh kultur tinja, serologi dan tes biokimia (misalnya Hektoenenterik agar) (Niyogi 2005).

## 2.5 Manajemen Terapi

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 besar, biasanya resisten terhadap 'first-line' antibiotic yang paling umum (ampicillin, tetracycline, sulfonamides, chloramphenicol, asam nalidixat, 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, 2009; Jawetz *et al.*, 2007).

## 2.6 Pencegahan dan Kontrol

Karena jalur utama penularan *Shigellosis* adalah melalui air, makanan dan juga kontak orang-ke-orang, strategi pencegahan dan pengendalian pada dasarnya meliputi penyediaan pasokan air bersih dan fasilitas sanitasi yang memadai, pemeliharaan kebersihan pribadi yang baik dan keamanan pangan. Mencuci tangan dengan banyak air dan sabun adalah strategi yang paling penting pencegahan tunggal yang efektif terhadap *Shigellosis* (Sircar *et al.* 1987). Ditekankan bahwa tangan harus dicuci sebelum makan, sebelum memberi makan anak, setelah buang air besar dan setelah pembuangan tinja anak-anak. Langkah-langkah ini lebih diperkuat dalam situasi epidemi, karena dosis infeksi sangat rendah dari organisme dan potensinya untuk menyebar dengan cepat, langkah-langkah pengendalian yang ketat perlu digalakkan melalui pesan

pendidikan kesehatan yang sederhana namun efektif kepada media masa (Ram *et al.*, 2008).

## 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 dan Verma, 2004).

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, 1991). 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 *Shigella flexneri* dan *Shigella sonnei* yang dilemahkan. 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 *Shigella flexneri* 2a, *Shigella dysenteriae* tipe 1, dan *Shigella sonnei* (Torres, 2004). 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 dan Verma, 2004).