

Indeks adhesi *Shigella dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/ pasca pemaparan protein pili 42 kDa

Enny Suswati, Dian H. Purnamasari, Desie D. Wisudanti, Diana C. Mufida

Fakultas Kedokteran-Universitas Jember, Jawa Timur
Email: ennysuswati.fk@unej.ac.id

Abstrak. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa protein pili *Shigella dysenteriae* dengan berat molekul 42 kDa merupakan protein adhesi dari *S. dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris yang dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, melalui beberapa tahap yaitu isolasi dan identifikasi *S. dysenteriae*, kultur *S. dysenteriae*, isolasi pili, SDS-PAGE, pemurnian protein pili, uji hemaglutinasi, isolasi enterosit mencit galur BALB/c, dan uji adhesi. Pada penelitian ini dibentuk 6 kelompok perlakuan dan 1 kontrol negatif. Keenam kelompok perlakuan tersebut meliputi konsentrasi protein pili 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, dan 1/32. Data dianalisis menggunakan program statistik SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 16, jenis regresi linier sederhana dan *one way Anov*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa mampu menghambat perlekatan *S. dysenteriae* terhadap enterosit mencit galur BALB/c. Pada uji regresi linier sederhana diperoleh nilai *R square* 0,897 yang berarti nilai indeks adhesi dipengaruhi oleh konsentrasi protein pili sebesar 89,7%, dan 10,3% dipengaruhi oleh faktor lain. Hasil uji *one way Anova* menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi protein pili berpengaruh terhadap indeks adhesi bakteri dengan nilai Sig. = 0,000 (*p value* < 0,05). Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini sesuai dengan hipotesis, yaitu protein pili dengan berat molekul 42 kDa merupakan protein adhesi dari *Shigella dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c.

Kata kunci: *Shigella dysenteriae*, protein pili 42 kDa, indeks adhesi

Abstract. The aim of this study was to prove that the protein pili *Shigella dysenteriae* with a molecular weight of 42 kDa is an adhesion protein from *S. dysenteriae* in enterocytes of BALB / c mice. This research is a laboratory experimental research carried out at the Microbiology Laboratory of the Faculty of Medicine, University of Jember, through several stages, namely the isolation and identification of *S. dysenteriae*, culture of *S. dysenteriae*, isolation of pili, SDS-PAGE, purification of pili protein, hemagglutination test, isolation of enterocyte strain mice. BALB / c, and adhesion test. In this study, 6 treatment groups and 1 negative control were formed. The six treatment groups included protein concentrations of pili 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, and 1/32. The data obtained were analyzed using the statistical program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) version 16, simple linear regression and one way Anov. The results showed that the 42 kDa *S. dysenteriae* pili protein was able to inhibit the attachment of *S. dysenteriae* to enterocytes of the BALB / c mice. In the simple linear regression test, it was obtained that the *R square* value was 0.897, which means that the adhesion index value was influenced by the pili protein concentration of 89.7%, and 10.3% was influenced by other factors. The one way Anova test results showed that the difference in pili protein concentration had an effect on the bacterial adhesion index with the Sig. = 0.000 (*p value* < 0.05). The conclusion obtained from this study is in accordance with the hypothesis, namely pili protein with a molecular weight of 42 kDa is the adhesion protein of *Shigella dysenteriae* in enterocytes of BALB / c mice.

Key words: *Shigella dysenteriae*, 42 kDa pili protein, adhesion index

Pendahuluan

Disentri merupakan salah satu penyakit endemik dunia. Terjadi 120.000.000 kasus per tahun dengan sebagian besar pasien berasal dari negara berkembang dan terjadi pada anak di bawah lima tahun. Ada beberapa mikroorganisme yang dapat menyebabkan disentri, antara lain: *Shigella sp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Campylobacter jejuni*, dan *Entamoeba histolytica*. Namun 60% kasus disentri dan sebagian besar kasus berat disebabkan oleh *Shigella sp.* (Dharma, 2001).

Infeksi *Shigella sp.* pada manusia dapat menyebabkan beberapa keadaan yang secara

klinis dapat dikategorikan ringan, sedang, atau berat yang sampai dirawat di rumah sakit. Genus *Shigella* terdiri dari empat spesies yaitu *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, dan *S. sonnei*. Di daerah tropis, kasus yang paling sering ditemukan adalah infeksi *S. dysenteriae*, sedangkan spesies yang lainnya lebih sering dijumpai di daerah subtropis atau daerah industri. Ada beberapa mikroorganisme yang dapat menyebabkan disentri, salah satunya *Shigella dysenteriae* (1)(2). *Shigella dysenteriae* adalah penyebab disentri basiler atau shigelosis.(3)(4) *S. dysenteriae* dapat bertahan dalam makanan atau air yang terkontaminasi dan memiliki dosis

infeksi yang sangat rendah yaitu 10-100 mikroorganisme.(3,5)

Shigelosis dimulai dengan infeksi akut pada sekum dan diikuti oleh invasi bakteri ke mukosa kolon menyebabkan gejala kram perut, diare dan demam. Jika tidak diobati terutama pada anak kecil dan pasien dengan defisiensi imun, 10-15% kasus terjadi kematian.(6) Terkait dengan besarnya upaya pencegahan dan pengobatan shigelosis, diperkirakan 1,1 juta kematian per tahun. Diikuti dengan timbulnya resistensi obat yang sangat cepat dari spesies *Shigella* terhadap berbagai jenis antibiotik menjadikan shigelosis menjadi masalah yang lebih serius(4,7-9). Di Indonesia prevalensi diare pada anak sebesar 11% (10), sedangkan prevalensi shigelosis di Jakarta 11,4% dengan sebaran *Shigella flexneri* (6,7%), *Shigella sonnei* (2,7%) 75-100% resisten terhadap , *Shigella boydi* (1,7%) dan *Shigella dysenteriae* (0,76%). Hasil uji kepekaan antibiotik menunjukkan *S. flexeri* sebesar dengan 80-90% resisten terhadap ampicilin, tetrasiklin, kloramfenikol, trimethoprim-sulfametosazol. *S sonnei* dan *S boidy* hampr 75%-100% resisten terhadap tetrasiklin dan trimethoprim-sulfamethosazol. Sedangkan semua isolat *S dysenteriae* (100%) resisten terhadap klorampenikol dan trimetoprim-sulfamethoxazol(11).

Patogenesis *S dysenteriae* diawali dengan masuknya *S dysenteriae* ke dalam tubuh inang melalui oral menuju mukosa saluran cerna. Adhesi adalah tahap awal yang sangat penting dalam, diikuti dengan amplifikasi pada inang, invasi bakteri, cedera jaringan dan penyebaran ke jaringan lain(12-15). Adhesin adalah komponen permukaan sel dari bakteri yang berhubungan dengan virulensi, dapat berupa flagella, fimbria, pili dan *outer membrane protein* (OMP)(16). Pili merupakan salah satu protein adhesi yang terdapat pada *S. dysenteriae*. Pili tersusun dari struktur protein berbentuk batang atau rambut yang terdapat pada permukaan sel bakteri (Todar, 2009). Pili menjadi faktor yang paling menentukan perlekatan spesifik sel bakteri dengan sel inang. Dalam proses infeksi, pili berperan sebagai determinan mayor virulensi bakteri karena mampu memfasilitasi perlekatan dan kolonisasi bakteri.

Ada dua tahap patogenesis dari *S. dysenteriae* untuk menimbulkan penyakit. Tahap pertama, *S. dysenteriae* melakukan perlekatan dengan sel inang. Perlekatan awal ini diperankan oleh pili, dengan sifat perlekatan *anchoring*. Setelah itu dilanjutkan perlekatan oleh *outermembrane*, dengan sifat perlekatan *docking*. Sebagian besar komponen dari *outer membrane* adalah *outer membrane protein* (OMP). Tahap kedua, *S. dysenteriae* mengadakan replikasi pada sel epitel kolon hingga mencapai 10^8 kuman/ml. Selain mengadakan replikasi, bakteri tersebut juga memproduksi bahan-bahan metabolisme yang dapat merugikan sel inang (Suswati dan Mufida, 2010).

Penelitian pendahuluan telah berhasil mengisolasi protein pili *S dysenteriae* dengan berat molekul 42 kDa. Berdasarkan mortalitas dan morbiditas *S. dysenteriae* serta peran protein sebagai faktor yang berperan pada adhesi bakteri pada sel inang oleh karena itu perlu dilakukan uji OMP *S dysenteriae* 42 kDa sebagai protein adhesin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris yang dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahap yaitu isolasi dan identifikasi *S. dysenteriae*, kultur *S. dysenteriae*, isolasi pili, SDS-PAGE, pemurnian protein pili, uji hemaglutinasi, isolasi enterosit mencit galur BALB/c, dan uji adhesi. Hasil uji adhesi yang berupa indeks adhesi membuktikan protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa merupakan protein adhesi pada enterosit mencit galur BALB/c. Variabel bebas dari penelitian ini adalah konsentrasi protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa, sedangkan variabel terikatnya berupa jumlah bakteri *S. dysenteriae* yang menempel pada 100 enterosit mencit galur BALB/c (indeks adhesi). Pada penelitian ini dibentuk 6 kelompok perlakuan dan 1 kontrol negatif. Keenam kelompok perlakuan tersebut meliputi konsentrasi protein pili 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, dan $\frac{1}{32}$. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program statistik SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 16, jenis regresi linier sederhana dan *one way Anova*.

Hasil

Uji hemaglutinasi merupakan langkah awal sebelum melakukan uji adhesi, berdasarkan adanya kesamaan antara reseptor eritrosit dan reseptor enterosit pada hewan coba dengan jenis yang sama. Uji hemaglutinasi bertujuan untuk mengetahui potensi suatu protein dalam menghambat aglutinasi eritrosit. Protein tersebut akan berikatan dengan reseptor eritrosit sehingga reseptor eritrosit penuh dan tidak mampu berikatan dengan eritrosit lainnya. Dengan demikian, aglutinasi akan terhambat dan tidak terbentuk bekuan (dot) pada saat uji hemaglutinasi. Uji hemaglutinasi dilakukan dua kali, yaitu pada hasil pencukuran pili dan pada protein pili yang telah melewati tahap elektroforesis (SDS-PAGE) dan pemurnian berat molekul dominan. Hasil uji hemaglutinasi yang pertama terdapat pada Tabel 1.

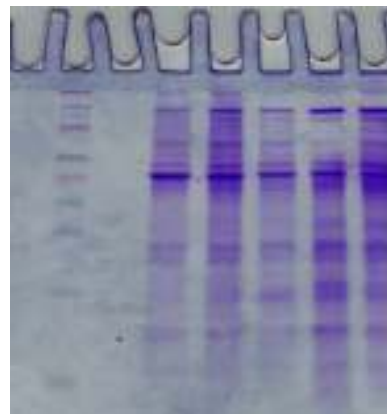
Hasil uji hemaglutinasi menunjukkan pada Pili 1 tidak terjadi aglutinasi hanya pada sumur pertama atau konsentrasi satu. Pada Pili 2 tidak terjadi aglutinasi pada konsentrasi 1 dan $\frac{1}{2}$. Pada Pili 3, Pili 4, dan Pili 5 tidak terjadi aglutinasi pada konsentrasi 1, $\frac{1}{2}$, dan $\frac{1}{4}$. Penelitian dilanjutkan dengan metode SDS-PAGE untuk memprediksi berat molekul protein. Hasil SDS-PAGE dapat dilihat pada Gambar 1.

Profil protein pada hasil SDS-PAGE dari lima pencukuran bertingkat pada pili *S. dysenteriae* menunjukkan adanya beberapa protein yang dominan, antara lain protein dengan berat molekul 135 kDa, 95 kDa, 70 kDa, 42 kDa, 22 kDa, dan 19 kDa. Pada penelitian ini, yang digunakan adalah protein dengan berat molekul 42 kDa karena pada hasil SDS-PAGE tampak paling dominan (garisnya tampak paling tebal). Gel hasil proses SDS-PAGE tersebut dipotong pada berat molekul 42 kDa, lalu dimurnikan melalui proses elektroforesis dan dialisis untuk memperoleh protein murni dari pili *S. dysenteriae* dengan berat molekul 42 kDa. Protein yang dihasilkan dari proses tersebut diuji hemaglutinasi pada enterosit mencit galur BALB/C, hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Protein pili *S. dysenteriae* dengan berat molekul 42 kDa mampu menghambat proses hemaglutinasi sampai pengenceran dengan konsentrasi $\frac{1}{32}$. Hasil di atas menunjukkan bahwa protein tersebut mempunyai kemampuan

adhesi terhadap eritrosit mencit galur BALB/c dari konsentrasi awal (1) sampai konsentrasi $\frac{1}{32}$. Uji adhesi *S. dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c dilakukan secara in vitro dengan variabel bebas konsentrasi protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa yang diencerkan secara serial sehingga didapatkan konsentrasi 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, dan $\frac{1}{32}$. Pada keenam kelompok perlakuan ini, enterosit disalut terlebih dahulu dengan konsentrasi protein bertingkat, lalu ditambahkan suspensi kuman *S. dysenteriae* ke dalam masing-masing tabung perlakuan. Sebagai kontrol negatif, diberikan konsentrasi 0 protein pili atau dengan kata lain, enterosit kelompok kontrol tidak disalut dengan protein terlebih dahulu sebelum suspensi kuman *S. dysenteriae* dimasukkan ke dalam tabung kontrol. Dari masing-masing tabung perlakuan dan tabung kontrol, diambil 20 μ l untuk dibuat hapusan pada obyek glass, dicat menggunakan pengecatan gram, lalu dihitung indeks adhesi *S. dysenteriae* menggunakan mikroskop dengan perbesaran 1000x.

Keterlibatan protein pili dengan berat molekul 42 kDa dalam menghambat perlekatan *S. dysenteriae* terhadap enterosit mencit galur BALB/c dapat dilihat pada Gambar 4.2 sampai Gambar 4.8. Semakin kecil konsentrasi protein pili yang disalutkan pada enterosit, semakin besar indeks adhesi *S. dysenteriae* pada enterosit. Semakin besar konsentrasi protein pili yang disalutkan pada enterosit, semakin kecil indeks adhesi *S. dysenteriae* pada enterosit. Fenomena ini menunjukkan bahwa protein pili 42 kDa dapat menghambat bakteri untuk melakukan perlekatan. Hasil perhitungan indeks adhesi *S. dysenteriae* dapat dilihat pada Tabel 3.



Hasil penelitian menunjukkan bahwa protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa mampu menghambat perlekatan *S. dysenteriae* terhadap enterosit mencit galur BALB/c. Hal ini terjadi karena dengan meningkatnya konsentrasi protein pili, makin banyak protein yang menjenuhi reseptor

enterosit sehingga makin sedikit *S. dysenteriae* yang mampu menempel pada enterosit. Pada uji regresi linier sederhana diperoleh nilai *R square* 0,897 yang berarti nilai indeks adhesi dipengaruhi oleh konsentrasi protein pili sebesar 89,7%, dan 10,3% dipengaruhi oleh faktor lain. Berdasarkan hasil uji regresi linier didapatkan hubungan yang kuat antara perlakuan konsentrasi pili terhadap indeks adhesi *S. dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c. Hasil uji *one way Anova*

menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi protein pili berpengaruh terhadap indeks adhesi bakteri dengan nilai Sig. = 0,000 (*p value* < 0,05) yang artinya terdapat perbedaan indeks adhesi secara bermakna antar kelompok konsentrasi protein pili yang berbeda. Dengan demikian terbukti bahwa protein pili dengan berat molekul 42 kDa merupakan protein adhesi dari *Shigella dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c.

Tabel 1 Uji hemaglutinasi pili *S. dysenteriae* pada enterosit mencit galur BALB/c

Materi	Konsentrasi									
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
Pili 1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pili 2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Pili 3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Pili 4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Pili 5	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

Keterangan: (-) tidak terjadi aglutinasi; (+) terjadi aglutinasi

Tabel 2 Uji hemaglutinasi protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa pada enterosit mencit galur BALB/c

BM	Konsentrasi									
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
42 kDa	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

Keterangan: (-) tidak terjadi aglutinasi; (+) terjadi aglutinasi



a



b



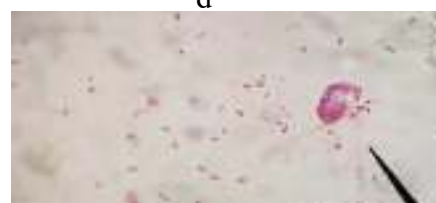
c



d



e



f



- (a) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1
- (b) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1/2
- (c) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1/4
- (d) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1/8
- (e) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1/16
- (f) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 1/32
- (g) Perlekatan *S. dysenteriae* pada enterosit saat disalut protein pili 42 kDa konsentrasi 0%

Tabel 3 Hasil perhitungan indeks adhesi *S. dysenteriae* per 100 enterosit mencit galur BALB/c yang disalut dengan protein pili 42 kDa

Ulangan	Indeks Adhesi pada Konsentrasi						
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	0 (Kontrol)
I	76	15	398	577	65	672	745
		4			2		
II	105	12	485	511	64	775	770
		0			3		
III	113	17	476	408	68	626	709
		7			9		
Rata-rata	98	15	453	499	66	691	741
		0			1		

Pembahasan

Uji hemaglutinasi merupakan langkah awal sebelum melakukan uji hambat adhesi, berdasarkan adanya homolog reseptor antara sel darah merah dan enterosit hewan. Pada penelitian ini dilakukan uji hemaglutinasi dan uji adhesi pada enterosit mencit galur balb/c. Hasil yang diperoleh protein OMP *S. dysenteriae* berat molekul 237 kD mampu menghambat aglutinasi pada sel darah merah mencit. Dasar dilakukannya uji hambat adhesi adalah karena adanya homolog reseptor pada sel darah merah dan enterosit mencit Balb/c. Hasil uji hemaglutinasi menunjukkan protein OMP 237 kDa dapat menghambat aglutinasi eritrosit pada konsentrasi 1/32 sesuai dengan hasil peneliti sebelumnya terhadap OMP *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* (16,19–24). Kemampuan OMP menggumpalkan sel darah merah ada dua tipe, yaitu manosa resisten (MRHA) dan manosa sensitive hemaglutinasi (MSHA). MRHA akan berubah menjadi MSHA apabila sel darah merah diberi asam tanat 0,01%. Protein

hemagglutinin bakteri dapat berasal dari fimbria dan atau OMP. Adhesin pada beberapa bakteri berupa protein yang dapat mengaglutinasi eritrosit yang dikenal sebagai protein hemagglutinin (17,25)

Peran protein pili 42 kDa *S. dysenteriae* sebagai protein adhesin pada enterosit mencit galur balb/c ditunjukkan dengan jumlah perlekatan bakteri pada 100 enterosit mencit galur balb/c. Jumlah perlekatan bakteri pada 100 enterosit mencit disebut dengan indeks adhesi. Hasil uji hambat adhesi telah menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa yang disalutkan ke enterosit maka akan semakin sedikit jumlah *S. dysenteriae* yang menempel ke enterosit mencit Balb/c. Hal ini bisa terjadi karena reseptor permukaan enterosit mencit Balb/c sudah dipenuhi oleh protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa. Dengan demikian adhesi dapat dicegah dan proses pathogenesis tidak berlanjut lagi (15,25). Protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa mampu memediasi terjadinya adhesi, mekanisme ini menunjukkan interaksi antara protein pili *S. dysenteriae* 42 kDa dengan sel inang yang kuat.

Faktor adhesi memberikan target inovatif dan peluang terapi baru dan strategi baru untuk mengendalikan dan mencegah infeksi *Shigella* (25,26)

Kesimpulan

Protein pili *S. dysenteriae* dengan berat molekul 42 kDa merupakan protein adhesin pada enterosit mencit galur Balb/c.

Daftar pustaka

- Shakya G, Acharya J, Adhikari S, Rijal N. Shigellosis in Nepal: 13 years review of nationwide surveillance. *J Health Popul Nutr.*2016;35(1):36.
- National antimicrobial resistance monitoring system (NARMS).2015 human isolates surveillance report. 2015;cdc.gov/narms/pdf/2015-NARMS-Annual-Report-cleared_508.pdf (2020,diakses 20 September 2020).
- Murray R.M, Rosenthal KS PM. Medical microbiology 8th edition. Elsevier.2016.1–805p.
- Anderson M, Sansonetti PJ, Marteyn BS. *Shigella* diversity and changing landscape: Insights for the twenty-first century. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6(APR):1–9.
- Casabonne C, González A, Aquili V, Balagueá C. Prevalence and virulence genes of *Shigella* spp. Isolated from patients with Diarrhea in Rosario, Argentina. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(6):477–81.
- Mattock E, Blocker AJ. How do the virulence factors of shigella work together to cause disease? *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7(MAR):1–24.
- Al-Dahmoshi HOM, Al-Khafaji NSK, Al-Allak MH, Salman WK, Alabbasi AH. A review on shigellosis: Pathogenesis and antibiotic resistance. *Drug Invent Today.* 2020;14(5):793–8.
- Wallace MJ, Fishbein SRS, Dantas G. Antimicrobial resistance in enteric bacteria: current state and nextgenerationsolutions.343554545_Antimicrobial_resistance_in_enteric_bacteria_current_state_and_next-generation_solutions.(2020,diakses 1 September 2020).
- Lima IFN, Havt A, Lima AAM. Update on molecular epidemiology of *Shigella* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(1):30–7.
- Kementerian kesehatan RI badan penelitian dan pengembangan. Hasil utama riset kesehatan dasar. Kementerian kesehatan republik indonesia. 2018;1100./resources/download/infoterkini/hasil-risikesdas-2018.pdf (2020, diakses 20 September 2020).
- Meiyanti M, Salim OC, Herwana E, Kalumpiu J V, Lesmana M. Antibiotic susceptibility of *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio* isolated from diarrhea patients in Jakarta, Indonesia. *J Kedokt dan Kesehat Indones.* 2016;7(3):95–101.
- Barlag B, Hensel M. The giant adhesin SiiE of salmonella enterica. *Molecules.*2015;20(1):113450. (2020,diakses 20 September 2020).
- Qin Y, Lin G, Chen W, Xu X, Yan Q. Flagellar motility is necessary for *Aeromonas hydrophila* adhesion. *Microb Pathog.* 2016;98:160–6.
- Patel S, Mathivanan N, Goyal A. Bacterial adhesins, the pathogenic weapons to trick host defense arsenal. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:763–71.
- Bakhshi B, Barzelighi HM, Daraei B. The anti-adhesive and anti-invasive effects of recombinant azurin on the interaction between enteric pathogens (invasive/non-invasive) and Caco-2 cells. *Microb Pathog.* 2020;147:104246. (2020, diakses 20 September 2020).
16. Wang X, Teng D, Guan Q, Mao R, Hao Y, Wang X, et al. *Escherichia coli* outer membrane protein F (OmpF): an immunogenic protein induces cross-reactive antibodies against *Escherichia coli* and *Shigella*. *AMB Express.* 2017;7(1).
- Mahmoud RY, Stones DH, Li W, Emara M, El-domany RA, Wang D, et al. The Multivalent Adhesion Molecule SSO1327 plays a key role in *Shigella sonnei* pathogenesis. *Mol Microbiol.* 2016;99(4):658–73.
- Whelan R, McVicker G, Leo JC. Staying out or going in? The interplay between type 3 and type 5 secretion systems in adhesion and invasion of enterobacterial pathogens. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):1–33.
- Suswati E, Mufida DC. Protein Haemagglutinin Outer Membran Protein (OMP) 35 kDa sebagai Protein Adhesin *Proteus mirabilis* pada Vesika Urinaria Kelinci. *J Natur Indones.* 2010;12(2):136.
- Milliana A, Noorhamdani AS, Poeranto S, Handono K, Prawiro SR, Fitriainingsih AA, et al. Antibodies against shigella flexneri adhesion molecule outer membrane protein (OMP) can cross-react with OMPs of some shigella species. *Trop J Pharm Res.* 2017;16(2):255–62.(2020, diakses 20 September 2020).
- Prasad KP. Comparative Protective Antigenicity of 37 Kda Major Outer Membrane Protein (Omp) and 61 Kda whole Cell Extracted Protein of *Edwardsiella tarda* in Rohu (*Labeo rohita*). *Vaccines Vaccin Open Access.* 2016;1(1).
- Reddy PN, Makam SS, Kota RK, Yatung G, Urs

- RM, Batra H, et al. Functional characterization of a broad and potent neutralizing monoclonal antibody directed against outer membrane protein (OMP) of *Salmonella typhimurium*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(6):2651–61.
23. Agustina D, Nadyatara K, Mufida DC, Elfiah U, Shodikin MA, Suswati E. Faktor Virulensi Outer Membrane Protein 20 kDa *Klebsiella pneumoniae* sebagai Protein Hemagglutinin dan Adhesin. *eJournal Kedokt Indones*. 2019;7(3):200–4.
24. Prawiro SR, Veteran J, Java E. Hemagglutinin protein 35.7 kDa acts as an adhesion molecule in the outer membrane protein (omp) of *shigella dysenteriae*. *Int J Pharm Sci Res*. 2017;8(10):4180–5.
25. Stones DH, Krachler AM. Against the tide: The role of bacterial Adhesion in host colonization. *Biochem Soc Trans*. 2016;44(6):1571–80.
26. Rachael B. Chanin, a, b * Kourtney P. Nickerson, a, b * Alejandro Llanos-Chea, a B, * Jeticia R. Sistrunk C, * David A. Rasko C, Deepak Kumar Vijaya Kumar D, John de la Parra, e* Jared R. Auclair, e Jessica Ding A, Kelvin Li A, et al. *Shigella flexneri*. *Definitions*. 2020;4(6):1–23.