

DISERTASI

**KEPEKAAN ENTEROSIT MENCIT BALB/c TERHADAP ADHESI
Shigella flexneri PASCA PEMBERIAN SUPERNATAN KULTUR SEL
L20B YANG DIPAPAR *ORAL POLIO VACCINE* (OPV)
(EXPERIMENTAL LABORATORIS)**



ENNY SUSWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

DISERTASI

**KEPEKAAN ENTEROSIT MENCIT BALB/c TERHADAP ADHESI
Shigella flexneri PASCA PEMBERIAN SUPERNATAN KULTUR SEL
L20B YANG DIPAPAR *ORAL POLIO VACCINE* (OPV)
(EXPERIMENTAL LABORATORIS)**

ENNY SUSWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

**KEPEKAAN ENTEROSIT MENCIT BALB/c TERHADAP ADHESI
Shigella flexneri PASCA PEMBERIAN SUPERNATAN KULTUR SEL
L20B YANG DIPAPAR *ORAL POLIO VACCINE* (OPV)
(EXPERIMENTAL LABORATORIS)**

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Selasa
Tanggal : 9 Juli 2019
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB

Oleh

**ENNY SUSWATI
011217017328**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

LEMBAR PENGESAHAN

**KEPEKAAN ENTEROSIT MENCIT BALB/C TERHADAP ADHESI
SHIGELLA FLEXNERI PASCA PEMBERIAN SUPERNATAN KULTUR SEL L20B
YANG DIPAPAR *ORAL POLIO VACCINE* (OPV)
(EKSPERIMENTAL LABORATORIS)**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 19 JULI 2019

Oleh
Promotor



Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)
NIP : 195102211978021001

Ko Promotor



Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh
NIP. 195910031987011001

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai
Oleh Panitia Penguji Ujian Tahap I (Tertutup)
pada Tanggal 14 Mei 2019**

Panitia Penguji:

Ketua : 1. Prof. Dr. Ismoedijanto , dr., DTM&H, SpA(K)

Anggota : 2. Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)

3. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh

4. Prof. Dr. Sumarno, dr., DMM., Sp.MK(K)

5. Prof. Dr. I Ketut Sudianaⁱ, Drs. , MSi.

6. Prof. Yoes Prijatna Dachlan, dr. MSc. Sp.ParK

7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr.,M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor: 153/UN3.1.1/KD/2019
Tanggal: 16 Mei 2019

UCAPAN TERIMAKASIH

Segala puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan perkenaanNya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi.

Penelitian dan disertasi ini dapat dilaksanakan dan diselesaikan dengan atas bimbingan, arahan, perbaikan dan bantuan dari banyak pihak, oleh karena itu perkenankan saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K), selaku guru, Pembimbing Akademik, Promotor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan jenjang Doktor. Terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada beliau yang selalu memberikan bimbingan, dukungan, arahan selama saya menempuh pendidikan ini, terutama dalam melakukan penelitian dan penulisan disertasi.

Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh. Atas kesediaan beliau menjadi Kopromotor, selalu menyempatkan waktu untuk memberikan bimbingan, dukungan dan arahan di tengah kesibukannya. Terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas wawasan dan kesempatan, pemikiran yang luas serta semangat positif yang diberikan dalam penelitian dan penulisan disertasi.

Pemerintah Indonesia Cq. Kementerian Pendidikan (Kemenristekdikti) yang memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan pasca sarjana jenjang Doktor dan memberikan bantuan untuk mendapatkan Beasiswa.

Rector Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasich, SE., MT., Ak selaku Rector Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt., selaku mantan Rector Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, ijin, dan fasilitas

yang telah diberikan untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Soetojo, dr, SpU(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr. SpPD, MKes. selaku mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K) selaku Wakil Dekan I, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Wakil Dekan II, Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., MS., Sp.MK(K) selaku Wakil Dekan III beserta seluruh jajarannya, atas kesempatan yang telah diberikan untuk menempuh pendidikan ini.

Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., MSc., SpPD-KR sebagai koordinator program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K) SpJP (FIHA) selaku mantan KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang telah memberikan banyak bantuan dan dukungan dalam melaksanakan pendidikan, penelitian, dan setiap tahap ujian yang ditempuh dalam pendidikan.

Rektor Universitas Jember, Moh. Hasan, Drs. M.Sc, P.hD yang telah mengijinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dr. Supangat, M.Kes PhD SpBA dan dr. Enny Suswati MKes. selaku mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta jajarannya yang telah mengijinkan dan memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Para dosen penguji mulai ujian Prakuilifikasi sampai ujian Kelayakan disertasi Prof. Dr. Ismoedijanto, dr., DTM&H, Sp.A(K), Prof. Dr. I Ketut Sudiana,

Drs., MSi., Prof. Yoes Prijatna Dachlan, dr., MSc., Sp.Par(K), Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., MKes, terimakasih atas saran, semangat dan pemikiran serta bimbingan dan masukan dalam penulisan dan penyusunan disertasi ini.

Prof. Dr. Sumarno, dr., DMM., Sp.MK(K), selaku penguji eksternal yang telah bersedia menjadi penguji ditengah kesibukan beliau sehingga dapat memberikan masukan dan bimbingan dalam penulisan disertasi ini.

Dr. H. Abidin, MPH. selaku Kepala Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melakukan penelitian di laboratorium Virologi, Mikrobiologi dan Imunologi BBLK Surabaya. Dr. Adi Pramono H., SpPK selaku Kepala Seksi Laboratorium Klinik dan Uji Kesehatan, dr. Eky Setiyo Kurniawan selaku Kepala Instalasi Imunologi, ibu Sri Wahyuningsih, SSi selaku Kepala Instalasi Virologi, bu Pipit, bu Azmil, bu Wiwik yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Dr. dr. Kohar Hari Santoso, Sp. An. KIC. KAP selaku Kepala Dinas kesehatan Propinsi Jawa Timur yang atas ijinnya telah memberikan bahan penelitian berupa vaksin Polio untuk terlaksananya penelitian ini.

Kepala Bagian Paraklinik Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dr. Rini Riyanti, SpPK dan staf pengajar laboratorium Mikrobiologi dr. Diana Chusna, M.Kes, dr. M. Ali Shodikin SpA, dr. Dini Agustina M.Biomed. dan mbak Lilis Lestari yang telah mengijinkan dan memberikan kesempatan serta dorongan dan semangat kepada saya untuk mengikuti pendidikan jenjang doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih yang tulus saya ucapkan kepada staf pengajar Program Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu

pengetahuan dasar dan terapan yang sangat berharga dan bermanfaat dalam penyusunan disertasi.

Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Slamet, S.Si , terima kasih banyak atas bantuannya dalam menunjang pelaksanaan penelitian ini.

Terimakasih juga saya ucapkan bagi teman-teman di Program studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2011, terutama dr. Rini Riyanti, M.Kes., SpPK, dr. Hairrudin M.Kes, terimakasih atas bantuan dan masukannya dalam penulisan disertasi ini, dan teman-teman lainnya yang tidak bisa saya ucapkan satu persatu tidak mengurangi rasa hormat dan penghargaan saya. Terimakasih atas saran, semangat, dukungan, kebersamaan dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan ini.

Pendidikan Pascasarjana ini tidak dapat saya selesaikan tanpa dukungan, support dan doa dari keluarga, terimakasih yang tulus saya sampaikan kepada kedua orang tua dan mertua saya, Alm. Pawukir, Alm. Marmiati, Alm. Sadeli, dan Alm. Toekemi, serta kepada kakak saya Ir. Joko Mariyono, PhD, Apri Kuntariningsih, SIP., MSi., Adi Aria Negoro, S.AB. terimakasih atas doa-doanya, dukungan, semangat, bantuannya dalam mengerjakan disertasi saya dan dalam proses saya menempuh pendidikan ini.

Terimakasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada suami Edi Sudarmadi, dan ketiga buah hati saya, Annisa Nurul Pratiwi Sudarmadi, S.Ked, Annisa Aulia Maghfirani Sudarmadi, S.Ked, M. Naufal Ammar Sudarmadi atas pengertian, pengorbanan, dukungan, bantuan dan doa selama saya menempuh pendidikan ini.

Semua pihak tanpa mengurangi rasa hormat yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam penelitian dan penulisan disertasi ini.

Besar harapan saya penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan Ilmu Kedokteran khususnya Mikrobiologi Klinik dan Semoga Allah SWT selalu melimpahkan keberkahan dan kekuatan bagi kita sehingga dapat mengemban dan berbagi ilmu pengetahuan untuk kepentingan kemanusiaan.

Aamiin ya Robbal' Alamiin..

Surabaya, 2019

Penulis

**KEPEKAAN ENTEROSIT MENCIT BALB/c TERHADAP ADHESI
Shigella flexneri PASCA PEMBERIAN SUPERNATAN KULTUR SEL
 L20B YANG DIPAPAR *ORAL POLIO VACCINE* (OPV)
 (EXPERIMENTAL LABORATORIS)**

RINGKASAN

Upaya pencegahan penyakit merupakan hal yang sangat penting dalam mewujudkan suatu tingkat kesehatan pada individu dan masyarakat. Ini juga berkaitan dengan tercapainya *The Millennium Development Goals on Health*, salah satunya menurunkan angka kematian anak < 5 tahun menjadi 2/3 pada tahun 2015 dari kematian pada tahun 1990.

Poliomyelitis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus Polio, terutama menyerang anak-anak, yang dapat menyebabkan kelumpuhan dan kematian. Virus Polio telah menyebar di dunia termasuk Indonesia. Pada tahun 1988 WHO mencanangkan dunia bebas Polio pada tahun 2000 akan tetapi sampai saat ini secara global belum bebas dari Polio karena masih ada di beberapa negara seperti Afganistan, India, Pakistan dan Nigeria dll. Negara-negara di wilayah Amerika, Eropa dan Asia Pasifik telah dinyatakan bebas Polio oleh WHO, sedangkan untuk wilayah Asia Tenggara dan Afrika masih belum bebas. Diharapkan pada tahun 2018 dunia bebas virus Polio.

Sebagai upaya mencapai target tersebut WHO menghimbau semua negara untuk melaksanakan Pekan Imunisasi Nasional terhadap Penyakit Polio dengan menggunakan *Oral Polio Vaccine* (OPV). *Oral Polio Vaccine* adalah vaksin Polio yang berasal dari virus Polio yang sudah dilemahkan. Vaksin ini diberikan kepada anak-anak secara per oral. Capaian Cakupan imunisasi pada tahun 2007 sebesar 82%, Australia menyatakan bebas Polio pada tahun 2008 (Australia, 2008), pada tahun 2011 program WHO tentang eradikasi Poliomyelitis mendekati berhasil. Meskipun respon imunogesis OPV berbeda antara negara berkembang dibandingkan dengan negara sedang berkembang lainnya. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh status gizi, sosial ekonomi, hygiene sanitasi di negara sedang berkembang yang masih rendah dibanding negara berkembang. Seiring dengan tercapainya program imunisasi Polio dengan menggunakan OPV diikuti dengan gejala menurunnya prevalensi Shigellosis di beberapa negara seperti Amsterdam, Amerika, Thailand, China, Kenya, India, Greece. Banyak faktor yang berperan pada penurunan prevalensi Shigellosis ini, antara lain karena pengetahuan masyarakat, status gizi, ketersediaan air bersih semakin membaik. Namun sebaliknya resistensi *Shigella* spp. terhadap berbagai antibiotik semakin meningkat di beberapa negara, terutama terhadap kotrimoxazole, ampicilin, tetrasiklin, ciprofloxazin dan ceftriakson. Dua kondisi yang kontradiktif ini semakin memperkuat dugaan peneliti bahwa ada faktor lain yang mempengaruhi menurunnya prevalensi Shigellosis

Data epidemiologi menunjukkan adanya fenomena *non specific effects* (NSEs) atau *non related target* dengan pemberian beberapa vaksin pada bayi baru lahir. Pemberian vaksin BCG di Swedia sejak 80 tahun yang lalu memberi dampak

penurunan angka kematian secara umum, demikian juga di Senegal keberhasilan pemberian vaksin campak diikuti dengan kenaikan angka kematian anak perempuan. NSEs dari pemberian vaksin ini mempunyai makna ganda dapat menguntungkan atau sebaliknya merugikan.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya perbedaan kepekaan adhesi *Shigella flexneri* terhadap enterosit mencit Balb/c pasca pemberian supernatan kultur sel L20B yang dipapar oral polio vaccine (OPV).

Penelitian ini terdiri dari dua tahap yang pertama penelitian eksperimental laboratoris untuk membuktikan bahwa kultur sel L20B mampu mensekresi IFN- γ , IL-12, IL-10, IL-6, dan TNF- α sebagai marker dari respon imun sel yang dipapar OPV. Penelitian tahap dua adalah penelitian eksperimental laboratoris in vitro dengan rancangan *randomized control group post test only* untuk membuktikan bahwa ada perbedaan adhesi *S. flexneri* terhadap enterosit mencit Balb/c pasca pemberian berbagai konsentrasi supernatan kultur sel L20B yang dipapar dengan OPV. Supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan konsentrasi 0%, 12,5%, 25%, 50% dan 100% disalutkan ke enterosit mencit Balb/c kemudian diinfeksi *S. flexneri* dicat dengan pewarnaan Gram diamati dibawah mikroskop dengan lapangan pandang besar dihitung jumlah *S. flexneri* yang menempel pada 100 enterosit. Hasil statistik dianalisis dengan uji T dan Anova.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV hanya IFN- γ , IL-12 dan IL-10 yang memiliki perbedaan bermakna dibanding dengan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang bermakna pemberian supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV antara konsnentra 0% dengan 12.5%, 0% dengan 25% namun ada perbedaan yang bermakna antara pemberian supernatant kultur sel L20B yang dipapar OPV 0% dengan 25%, 50% dan 100%.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah kultur sel L20B dapat mensekresikan IFN- γ , IL-12 dan IL-10 dan ada perbedaan indeks adhesi *S. flexneri* terhadap enterosit mencit Balb/c pasca pemberian supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV antara konsentrasi 0% dengan konsentrasi 25%, 50% dan 100%.

**SENSITIVITY OF MENCIT BALB /c ENTEROCYTE TO *Shigella flexneri*
ADHESION POST SUPPLEMENTATION OF SUPERNATANT OF L20B
CELL CULTURE USING ORAL POLIO VACCINE (OPV)
(EXPERIMENTAL LABORATORIS)**

SUMMARY

Diseases Prevention is the most important thing in consummating health rate on communities and individuals. It also relates by achieving The Millennium Development Goals on Health, one of them is decreasing children mortality by < 5 years to 2/3 in 2015 from death in 1990.

Poliomyelitis is infectious disease caused by Polio virus, especially attacking children that causes paralysis and death. Polio virus has been spreading over the world, including Indonesia. In 1988, WHO proclaimed free-polio world in 2000 but until now the world is still not free of Polio because it still exists in some countries, such as Afghanistan, India, Pakistan, Nigeria, etc. Countries in America, Europe, and Asia-Pacific are stated as Polio free by WHO. In contrast, countries in Southeast Asia and Africa is still not Polio free. In 2018, the world is expected to be free of Polio.

As effort in achieving the target, WHO appeals all countries to held National Immunization on Polio disease by using Oral Polio Vaccine (OPV). OPV is Polio vaccine which is made from weakened Polio virus. The vaccine is given to children each oral. In 2007, immunization cover achievement is 82%, Australia stated as polio free in 2008, in 2011 WHO's Program about Poliomyelitis Eradication approached at successful. Although OPV immunoreceptor response differs between developing countries compared to other developing countries. This might be influenced by nutrition status, economics and social, hygiene, sanitation in developing countries that are still lower than other developing countries.

Together by achieving Polio immunization program by using OPV, followed by decreasingly Shigellosis prevalence symptom in some countries, such as Amsterdam, United States of America, Thailand, China, Kenya, India, and Greece. There are many factors that have roles for decreasing such Shigellosis prevalence, because of growing society's knowledge, nutrition status, clean water supplies to be better. But in contrast, resistance of *Shigella* spp. on various antibiotic is more increasing in some countries, especially on Cotrimoxazole, Ampicillin, Tetrasiklin, Ciprofloxacin, and Ceftriaxone. Two contradictive conditions are strengthening researcher's suspicion that there are other factors that are influencing Shigellosis Prevalence to be decreased.

Epidemiology data shows the existence of non-specific effects (NSEs) phenomenon or non-related target by giving some vaccine to newborn babies. Vaccine that was given in Sweden since 80 years ago gave impact on general reduction, also as well as in Senegal the success of measles vaccination was followed by a rise of female children mortality. NSEs from giving this vaccine has double meaning which can be profitable or harmful.

The purpose of this research is to prove existence of difference between adhesion sensitivity of *S. flexneri* on enterosit mencit Balb/c after giving L20B cell culture supernatant that was displayed by Oral Polio Vaccine (OPV).

This research consists two steps. The first step is explorative research to prove that L20B Cell Culture is able to express IFN- γ , IL-12, IL-10, IL-6, and TNF- α as a marker from immune response cell that was displayed by OPV. The second step is laboratory experimental research in vitro with Randomized Control Group Post Test Only design to prove that there is difference about adhesion *S. flexneri* on Balb/c mice enterocyte after giving a variety of supernatant concentrations of L20B cells displayed with OPV. The L20B Cell culture Supernatant displayed by OPV with concentrations of 0%, 12,5%, 25%, 50% dan 100% is coated to Balb/c mice enterocytes and then is infected with *S. flexneri*, painted with Gram Coloring observed under microscope with large field by counting *S. flexneri* which stickled on 100 enterosit. Statistic results analyzed with T examination and Anova.

Research result shows that the L20B cell culture supernatant which was displayed by OPV is just IFN- γ , IL-12 and IL-10 that have meaningful difference compared to control group. There were meaningful differences on giving L20B cell culture supernatant which was displayed by OPV between 0% with 25%, 50% and 100%.

In conclusion, L20B cell culture could increase secretion of IFN- γ , IL-12 and IL-10 and there were meaningful differences index of adhesion *S. flexneri* on Balb/c mice enterocyte after giving L20B cell culture supernatant 0% with 25 %, 50% and 100%.

**SENSITIVITY OF MENCIT BALB /c ENTEROCYTE TO *Shigella flexneri*
ADHESION POST SUPPLEMENTATION OF SUPERNATANT OF L20B
CELL CULTURE USING ORAL POLIO VACCINE (OPV)
(EXPERIMENTAL LABORATORIS)**

ABSTRACT

Background: Diseases Prevention is the most important thing in consummating health rate on communities and individuals. It also relates by achieving The Millennium Development Goals on Health, one of them is decreasing children mortality by < 5 years to 2/3 in 2015 from death in 1990. Epidemiology data shows the existence of non-specific effects (NSEs) phenomenon or non-related target by giving some vaccine to newborn babies. Vaccine that was given in Sweden since 80 years ago gave impact on general reduction, also as well as in Senegal the success of measles vaccination was followed by a rise of female children mortality. NSEs from giving this vaccine has double meaning which can be profitable or harmful.

Purpose : The purpose of this research is to prove existence of difference between adhesion sensitivity of *Shigella flexneri* on enterocyte mencit Balb/c after giving L20B cell culture supernatant that was displayed by Oral Polio Vaccine (OPV).

Methods: The first step is analytic research to prove that L20B Cell Culture is able to increase IFN- γ , IL-12, IL-10, IL-6, and TNF- α that was displayed by OPV. The second step is laboratory experimental research in vitro with Randomized Control Group Post Test Only design to prove that there is difference about adhesion *S. flexneri* on enterocyte Balb/c mice after giving of supernatant of L20B cells displayed with OPV. The L20B Cell Supernatant Culture displayed by OPV with concentrations of 0%, 12,5%, 25%, 50% dan 100% is coated to enterocytes Balb/c mice and then is infected with *S. flexneri*, painted with Gram staining observed under microscope with large field by counting *S flexneri* which stickled on 100 enterocyte. Statistic results analyzed with T examination and Anova.

Result: Research result shows that the L20B cell culture supernatant which was displayed by OPV is just IFN- γ , IL-12 and IL-10 that have meaningful difference compared to control group. There were no meaningful differences on giving L20B cell culture supernatant which was displayed by OPV between 0% with 12.5%, but there was meaningful differences between giving L20B cell culture supernatant exposed to 0% OPV with 25%, 50% and 100%.

Conclusion: L20B cell culture could increase secretion of IFN- γ , IL-12 and IL-10 and there were index differences of adhesion *S flexneri* on Balb/c mice enterocyte after giving L20B cell culture supernatant which was meaningful differences between giving L20B cell culture supernatant exposed to 0% OPV with 25%, 50% and 100%.

Keyword: OPV, L20B cell, *Shigella flexneri*, Adhesion, Non Specific Effect

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PANITIA PENGUJI	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiii
ABSTRACT	xv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR ARTI LAMBANG /SINGKATAN.....	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	6
1.3.Tujuan penelitian	7
1.3.1. Tujuan Umum	7
1.3.2. Tujuan Khusus	7
1.4.Manfaat Penelitian	7
1.4.1. Manfaat Teoritis	7
1.4.2. Manfaat Praktis	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Virus Polio	9
2.2. Epidemiologi Penyakit Shigelosis	10
2.3. Respon Imun Terhadap Virus	12
2.4. Mekanisme kerja <i>Oral Polio Vaccine</i> (OPV)	13
2.5. Sistem kekebalan Mukosa	18
2.5.1. Sekresi kmmunoglobulin A (sIgA)	19
2.5.2. Sistem kekebalan mukosa traktus gastrointestinal	21
2.5.3. Sistem imun non spesifik anti virus di mukosa usus	23

2.5.4. Sistem imun spesifik anti virus di mukosa usus	30
2.6. Hubungan pemberian OPV dengan shigelosis	35
2.7. Sel L20B	37
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	39
3.1. Kerangka Konseptual	39
3.2. Hipotesis Penelitian	42
BAB 4 METODE PENELITIAN	43
4.1. Jenis Penelitian	43
4.2. Rancangan penelitian	43
4.2.1. Rancangan penelitian Tahap 1.....	43
4.2.2. Rancangan penelitian Tahap 2	43
4.3. Unit Eksperimen dan Replikasi.....	44
4.3.1. Unit Eksperimen	44
4.3.2. Replikasi	44
4.4. Variabel Penelitian	46
4.4.1. Variabel Bebas	46
4.4.2. Variabel Tergantung	46
4.4.3. Variabel Terkendali	46
4.5. Definisi Operasional Variabel	46
4.6. Alat dan Bahan Penelitian	47
4.6.1. Alat	47
4.6.2. Bahan Penelitian	48
4.7. Tempat dan Waktu Penelitian	48
4.8. Prosedur Penelitian	48
4.8.1. Penelitian Tahap 1	48
4.8.2. Penelitian Tahap 2	50
4.9. Analisis Statistik	52
4.10. Kelaikan Etik Penelitian	52
4.11. Kerangka Operasional Penelitian	53
BAB 5 HASIL PENELITIAN	54
5.1. Hasil Kultur Sel L20B Hasil Penelitian	54
5.2. Hasil Pemeriksaan Sekresi IFN- γ , IL-12, IL-10, IL-6 dan TNF- α ...	56

5.3. Hasil Uji Indeks Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Sel Enterosit Mencit Balb/c	60
5.3.1. Pengaruh Konsentrasi dan Waktu Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV Terhadap Indeks Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Enterosit Mencit Balb/c	62
5.3.2. Pengaruh Konsentrasi Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV Terhadap Indeks Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Enterosit Mencit Balb/c	62
5.3.3. Pengaruh Waktu Isolasi Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV Terhadap Indeks Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Enterosit Mencit Balb/c	63
5.3.4. Pengaruh Interaksi Konsentrasi dan Waktu Isolasi Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV Terhadap Indeks Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Enterosit Mencit Balb/c	63
BAB 6 PEMBAHASAN	67
6.1. Kultur Sel L20B yang dipapar OPV	67
6.2. Sekresi IFN- γ Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV	68
6.3. Sekresi IL-12 Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV	69
6.4. Sekresi IL-10 Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV	70
6.5. Sekresi IL-6 Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV	70
6.6. Sekresi TNF- α Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV...	71
6.7. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Supernatan Kultur Sel L20B yang dipapar OPV Terhadap Adhesi <i>S. flexneri</i> pada Sel Enterosit Mencit Balb/c	72
6.8. Temuan Baru	76
6.9. Keterbatasan Penelitian	77
6.10. Implikasi Hasil Penelitian	77
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	79
7.1. Kesimpulan	79
7.2. Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	89

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.	Hasil pemeriksaan sekresi IFN- γ supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA.....	57
Tabel 5.2.	Hasil pemeriksaan sekresi IL-12 supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA	58
Tabel 5.3.	Hasil pemeriksaan sekresi IL-10 supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA	59
Tabel 5.4.	Pengaruh Konsentrasi supernatan Kultur L20B yang dipapar OPV terhadap indeks adhesi <i>S. flexneri</i> pada enterosit mencit Balb/c.....	62
Tabel 5.5.	Pengaruh waktu isolasi supernatan Kultur L20B yang dipapar OPV terhadap indeks adhesi <i>S. flexneri</i> pada enterosit mencit Balb/c	63
Tabel 5.6.	Pengaruh interaksi konsentrasi dan waktu isolasi supernatan Kultur L20B yang dipapar OPV terhadap indeks adhesi <i>S. flexneri</i> pada enterosit mencit Balb/c.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Skema hipotetis patogenesis virus Polio.....	14
Gambar 2.2.	Sistem Kerja Interferon.....	28
Gambar 2.3.	Produksi Interferon oleh Sel yang Terinfeksi.....	29
Gambar.2.4.	Proses Antigen menginduksi respon imun di usus halus.....	32
Gambar 2.5.	Model TLR3 / TLR4-Spesifik Antiviral Gene.....	35
Gambar 3.1.	Kerangka Konseptual.....	40
Gambar 4.1.	Kerangka Operasional Penelitian	50
Gambar 5.1.	Gambaran mikroskopik sel L20B yang dipapar OVP pada pengamatan hari pertama (mikroskop inverted pembesaran 200x pembesaran).....	55
Gambar 5.2.	Pengamatan CPE ¹⁺ jam ke 24 setelah inokulasi (mikroskop inverted pembesaran 200x pembesaran).....	56
Gambar 5.3.	Hasil Analisis sekresi IFN- γ supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA tiap 2 jam setelah inokulasi.....	57
Gambar 5.4.	Hasil Analisis sekresi IL-12 supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA tiap 2 jam setelah inokulasi.....	58
Gambar 5.5.	Hasil Analisis sekresi IL-10 supernatan kultur sel L20B yang dipapar OPV dengan metode ELISA tiap 2 jam setelah inokulasi.....	59
Gambar 5.6.	Hasil pengamatan Adhesi <i>S. flexneri</i> pada sel enterosit mencit Balb/c setelah dislut dengan supernatan kultur sel L20B yang .dipapar OPV dengan berbagai konsentrasi. (Perbesaran 1000x.....	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Kelaikan Etik.....	89
Lampiran 2: Manuscript Jurnal	91
Lampiran 3: Hasil Uji Statistik	96

DAFTAR ARTI LAMBANG/SINGKATAN DAN ISTILAH

ADCC	: <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>
APRIL	: <i>IgA switch factor proliferation-inducing ligand</i>
BAFF	: <i>B Cell-activating Factor of the TNF Family</i>
BALT	: <i>Bronchus Associated Lymphoid Tissue</i>
CXCR5	: <i>CXC Receptor 5</i>
CXCR9	: <i>CXC Receptor 9</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CD ⁴⁰	: <i>Cluster Differentiation 40</i>
CD ⁸⁺	: <i>Cluster Differentiation 8</i>
CD ⁴⁺	: <i>Cluster Differentiation 4</i>
DCs	: <i>Dendritic Cell</i>
CCID	: <i>Cell Culture Infective Dose</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GPE	: <i>Global Polio Eradication</i>
GALT	: <i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>
GC	: <i>Germinal Center</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IL-1	: <i>Interleukine-1</i>
IL-2	: <i>Interleukine-2</i>
IL-6	: <i>Interleukine-6</i>
IL-10	: <i>Interleukine-10</i>
IL-12	: <i>Interleukine-12</i>
ILK	: <i>Integrin Linked Kinase</i>
IpA	: <i>Invasion plasmid Antigen</i>
IRAK	: <i>IL-1R- Associated Kinase</i>
LP	: <i>Lamina Propria</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
M Cell	: <i>Microfold Cell</i>
MALT	: <i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i>
MLN	: <i>Mesenteric Lymph Node</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MyDD88	: <i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NALT	: <i>Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue</i>
NSEs	: <i>Non Specific Effects</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OPV	: <i>Oral Polio Vaccine</i>
Osp	: <i>Outer Shigella Protein</i>
pIgR	: <i>Polimeric Immunoglobulin Receptor</i>
PAMP	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PV	: <i>Polio Virus</i>
PVRCD155	: <i>Polio Virus Receptor CD 155</i>
PPc	: <i>Peyer's Patch Cell</i>

PPIs	: <i>Payer' Patch Lymphocyte</i>
sIgA	: <i>Secretory Immunoglobulin A</i>
TIR	: <i>Toll/IL-1 Receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TSLP	: <i>Thymic Stromal Lymphprotein</i>
Th-1	: <i>T helper 1</i>
Th-2	: <i>T helper 2</i>
Th-17	: <i>T helper 17</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necroting Factor α</i>
TRAF 6	: <i>Tumor Necroting Factor αReceptor Assiciated Factor 6</i>
TRIF	: <i>TIR-Domain-Containing Adaptor Inducing Interferon-β</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>