

## ABSTRAK

### Mekanisme Toksigenitas Molekuler dan Potensi Medik Toksin Difteri

Inggreat Limmargo, Pembimbing I: Djaja Rusmana, dr., M.Si  
Pembimbing II: Endah Tyasrini, S.Si., M.Si.

Penyakit difteri adalah suatu penyakit infeksi akut yang terjadi pada saluran pernafasan atas yang disebabkan oleh *Corynebacterium diphtheriae* strain toksigenik. Penyakit difteri sangat menular dan dapat menimbulkan kematian karena hipoksia akibat terjadinya obstruksi saluran pernafasan oleh pseudomembran. Walaupun penyakit difteri di Indonesia sudah berkurang, namun masih tetap harus diwaspadai karena adanya kemungkinan seseorang menjadi karier dan merupakan sumber penularan. Dewasa ini telah diperkenalkan suatu metode baru dalam terapi kanker dengan pemanfaatan toksin difteri.

Tujuan dari penulisan karya tulis ini untuk lebih mengetahui patogenesis dan regulasi *Corynebacterium diphtheriae* serta penggunaan terapeutik toksin difteri.

Patogenesis *Corynebacterium diphtheriae* dimulai dengan kolonisasi di daerah saluran pernafasan atas, kemudian dihasilkan eksotoksin yang akan menginaktifkan EF-2 sehingga sintesis protein terhenti dan berakibat kematian sel. Regulasi terhadap toksin difteri diatur oleh bakteri sendiri melalui gen *dtxR* yang diaktifkan oleh sistem Fe. Untuk tujuan terapeutik, toksin difteri telah mengalami berbagai modifikasi seperti substitusi ataupun mengalami rekayasa *germline* sehingga toksisitasnya hanya tertuju pada sel-sel kanker.

Kesimpulan dari penulisan karya tulis ini adalah bahwa patogenesis penyakit difteri terjadi karena adanya eksotoksin; toksin difteri. Sedangkan regulasinya bergantung pada korelasi antara Fe ekstraseluler dan gen *dtxR*. Toksin difteri juga berguna dalam aplikasi terapeutik seperti untuk sel-sel tumor ataupun sel yang terinfeksi HIV.

## ABSTRACT

### *Molecular Toxigenicity Mechanism and Medical Potention of Diphtheria Toxin*

*Inggreat Limmargo, Tutor I: Djaja Rusmana, dr., M.Si*

*Tutor II: Endah Tyasrini, S.Si., M.Si*

*Diphtheria is an acute infection of upper respiratory tract caused by toxigenic strain Corynebacterium diphtheriae. Diphtheria is very contagious. A characteristic pseudomembrane may cause respiratory obstruction, and can be fatal if not treated. Though diphtheria in Indonesia has decreased, we still need to be aware of it because there is possibility a person would become carrier and might act as a source of infection. Nowadays, diphtheria toxin has been introduced as a new method in cancer therapy.*

*The purpose of this paper is to get more knowledge about pathogenesis and regulation of Corynebacterium diphtheriae and also to know better the application of diphtheria toxin theurapeutically.*

*Pathogenesis of Corynebaterium diphtheriae begins with colonization of the upper respiratory tract, then produces exotoxin which inactivate EF-2 to half protein synthesis completely and irreversibly. This causes the death of the cell. Regulation of diphtheria toxin controlled by dtxR gene in bacteria activated by Fe system. Diphtheria toxin has been through modifications for theurapeutic use, such as substitution or germline engineering so that its toxicity only aimed at cancer cells.*

*Conclusions of this paper are that pathogenesis of diphtheria caused by exotoxin; diphtheria toxin, the regulation depends on corelation between dtxR gene and extracelluler Fe, and diphtheria toxin is useful for therapeutic applications, such as tumor cell or HIV infected cells.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	
Persetujuan Pembimbing	
Pernyataan Mahasiswa	
Abstrak .....	iv
<i>Abstract</i> .....	v
Prakata .....	vi
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	x
Daftar Gambar .....	xi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	2
1.3 Maksud dan Tujuan .....	2
1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah .....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1 Sejarah .....	3
2.2 <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	4
2.2.1 Morfologi bakteri .....	4
2.2.2 Kultur pada medium .....	5
2.2.3 Toksigenitas .....	7
2.2.3.1 Peranan Fe .....	7
2.2.3.2 Peranan $\beta$ -faga .....	8
2.3 Patogenesis Difteri .....	8
2.3.1 Struktur Antigen .....	9
2.3.2 Kolonisasi .....	9
2.3.3 Toksin difteri .....	10
2.3.3.1 Produksi dan Pemutusan Rantai Toksin Difteri .....	10

2.3.3.2 Pengikatan dan Translokasi .....	12
2.3.3.3 Aktivitas Rantai A.....	14
2.3.3.4 Reseptor Sel Hospes untuk Toksin Difteri .....	16
2.4 Regulasi Produksi Toksin.....	17
2.5 Pengobatan dan Pencegahan Difteri.....	19
2.5.1 Pengobatan Difteri .....	19
2.5.2 Pencegahan Difteri.....	20
2.6 Potensi Medik Toksin Difteri .....	21
2.7 Resistensi terhadap Toksin Difteri.....	25
 BAB III PEMBAHASAN .....	 27
 BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....	 33
4.1 Kesimpulan.....	33
4.2 Saran.....	33
 DAFTAR PUSTAKA .....	 34
 RIWAYAT HIDUP .....	 37

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Beberapa penggunaan konjugat yang mengandung rantai A toksin difteri yang terikat pada substitusi tertentu untuk rantai B.....	23
--	----

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	5
Gambar 2.2 Koloni <i>Corynebacterium diphtheriae</i> pada agar Tellurit dan pada agar darah.....	5
Gambar 2.3 Koloni <i>Corynebacterium diphtheriae</i> strain gravis, intermedius, mitis.....	6
Gambar 2.4 Toksin difteri: modifikasi polipeptida tunggal menjadi fragmen A dan B.....	11
Gambar 2.5 Struktur toksin <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	12
Gambar 2.6 Pengikatan, endositosis dan translokasi toksin difteri oleh sel eukariot.....	13
Gambar 2.7 Reaksi katalisis oleh rantai A toksin difteri.....	14
Gambar 2.8 Inhibisi sintesis protein oleh rantai A toksin difteri.....	15
Gambar 2.9 Struktur <i>diphthamide</i> .....	15
Gambar 2.10 Pengikatan DtxR pada segmen DNA sebagai dimer .....	18
Gambar 2.11 Regulasi toksin difteri oleh dtxR dan Fe.....	19
Gambar 2.12 Pembuatan toksin <i>hybrid</i> yang mengandung rantai A toksin difteri dan substitusi ranantai B.....	22
Gambar 2.13 Teknik <i>two-gene cassette</i> untuk melawan kanker prostat.....	24
Gambar 2.14 Struktur kimia <i>diphthamide</i> .....	26
Gambar 3.1 Toksigenitas <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	27
Gambar 3.2 Peranan $\beta$ -faga dalam virulensi <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	27
Gambar 3.3 Peranan Fe terhadap produksi toksin .....	28
Gambar 3.4 Kolonisasi <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	29
Gambar 3.5 Skema singkat mengenai patogenesis <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	30
Gambar 3.6 Regulasi produksi toksin melalui gen <i>dtxR</i> dibantu oleh Fe <sup>2+</sup> .....	30
Gambar 3.7 Resistensi gen EF-2 terhadap toksin difteri.....	32