

BAB III

PEMBAHASAN

Ini merupakan *literature review* yang telah mempertimbangkan kesimpulan atau hasil dari metode analisis data anotasi bibliografi guna untuk mencari tahu etiologi patogen penyebab diare anak dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

3.1 Kelompok Patogen Penyebab Diare Pada Anak

Didapatkan 12 referensi untuk *literature review* yang dikaji. Dari 4 kelompok jenis patogen penyebab diare, hanya ditemukan 3 kelompok yaitu:

Virus	Bakteri	Parasit
-Rotavirus	- <i>Shigella spp</i>	- <i>Giardia lamblia</i>
-Norovirus	- <i>Salmonella spp</i>	- <i>Cryptosporidium spp</i> - <i>Entamoeba histolytica</i>
-Adenovirus	- <i>Campylobacter spp</i>	
-Sapovirus	- <i>Escherichia coli</i>	
-Astrovirus	- <i>Clostridium difficile</i>	

Tabel 3.1 Kelompok Patogen Diare yang ditemukan pada Jurnal Penelitian

Kelompok patogen fungi tidak didapatkan pada 12 literatur ini, namun menurut sumber lain R Arya (2020) menyebutkan bahwa penyebab diare pada kelompok fungi yaitu *Candida albicans*. *Candida albicans* jarang ditemukan dikarenakan lebih sering mengakibatkan sariawan dari pada infeksi pada gastroinstetinal. *Candida albicans* lebih mudah menginfeksi ketika kekebalan tubuh yang normal terganggu.

Jenis virus terbanyak ditemukan dari 6 jurnal adalah Rotavirus. Pada kelompok bakteri, 4 jurnal menyebutkan *Escherichia coli* sebagai patogen bakteri

penyebab diare terbanyak. Sedangkan jenis parasit terbanyak ditemukan dari 5 jurnal adalah *Cryptosporidium spp.*

3.2 Usia Anak Diare

Rentang usia anak yang menjadi sampel tersering penelitian adalah 0-5 tahun. Dari 11 penelitian memakai sampel berusia 0-5 tahun. hanya 1 penelitian yang memakai sampel usia 0-17 tahun.

Menurut WHO (2013) batas usia anak adalah kurang dari 19 tahun. Pada usia lebih dari 19 tahun dikatakan telah memasuki usia dewasa. Neonatal dini ketika bayi pada usia 0-28 hari. Bayi adalah kategori usia 0-1 tahun. Pada anak-anak rentang usianya adalah 2-10 tahun. Sedangkan remaja berkisar 11-19 tahun.

Sampel penelitian dominan usia kurang dari 5 tahun. Kasus diare banyak ditemukan pada usia ini disebabkan oleh sistem imunitas pada bayi dan balita (bawah lima tahun) masih belajar mengenali dan melindungi tubuh dari patogen yang masuk sehingga lebih rentan terinfeksi penyakit. Sedangkan pada anak remaja dan orang dewasa, sistem imunitas tubuhnya telah mengenali jenis patogen dan segera merespon ketika patogen akan menginfeksi tubuh. Oleh karena itu pola asuh anak, kebersihan makanan, dan gizi anak berperan penting dalam pencegahan penyakit diare (Takele, 2019; Ygberg, 2012).

3.3 Pemeriksaan Laboratorium

Untuk membuktikan keberadaan etiologi patogen penyebab diare membutuhkan pemeriksaan akurat. Pada 12 jurnal penelitian hanya ditemukan 3 jenis pemeriksaan laboratorium yang digunakan yaitu, Polymerase chain reaction (PCR), biakan/kultur, dan tes serologis.

Jenis pemeriksaan secara mikroskopis tidak digunakan dikarenakan pada pemeriksaan mikroskopis hanya dapat melihat adanya parasit dan ovum (telur, kista) pada feses. Hal ini menjadikan pemeriksaan mikroskopis feses memiliki subjektifitas tinggi yaitu hanya pada kelompok patogen parasite saja, sehingga jarang digunakan untuk mencari patogen penyebab diare (Amin, 2015)

Dari ke 12 jurnal penelitian mengidentifikasi menggunakan PCR. Terdapat 6 jurnal penelitian yang hanya menggunakan PCR untuk mengidentifikasi virus, bakteri dan parasit sekaligus. Pada 4 jurnal penelitian pemeriksaan PCR dikombinasikan dengan pemeriksaan Kultur dan 3 jurnal penelitian mengkombinasikan PCR dengan pemeriksaan serologis. Hal tersebut menjadikan PCR lebih efisien dalam mengidentifikasi kelompok patogen penyebab diare.

Berikut disajikan pembahasan kajian referensi tentang pemeriksaan laboratorium untuk membuktikan keberadaan jenis-jenis patogen.

3.3.1 Polymerase Chain Reaction

Secara garis besar polymerase chain reaction (PCR) dapat digunakan untuk mengidentifikasi patogen kelompok virus, bakteri, parasit dan fungi. Oleh karena itu PCR sering digunakan untuk mencari patogen penyebab diare dan juga banyak digunakan sebagai penelitian.

Metode pemeriksaan PCR yaitu mengacu pada teknik yang digunakan secara luas dalam ilmu dasar dan biomedis. PCR adalah teknik laboratorium yang digunakan untuk memperkuat segmen DNA tertentu untuk berbagai aplikasi laboratorium dan / atau klinis. Komponen utama PCR adalah template, primer, basa nukleotida bebas, dan enzim DNA polimerase. PCR memanfaatkan pasangan basa komplementer, sifat beruntai ganda, dan suhu leleh molekul DNA. Proses ini melibatkan siklus melalui 3 putaran sekuensial reaksi yang bergantung pada suhu: peleburan DNA (denaturasi), anil, dan replikasi DNA yang digerakkan oleh enzim (elongasi) (Ghannam, 2018).

Sejak penemuannya pada awal 1980-an, PCR telah menjadi alat yang sangat diperlukan untuk mendeteksi agen mikrobiologi. Dengan perbaikan selanjutnya, seperti polimerase termotabil dan instrumen khusus, PCR menjadi tersedia secara luas untuk laboratorium mikrobiologi klinis. Kegunaan klinis PCR berkembang dengan pengembangan PCR kuantitatif (qPCR), yang memungkinkan tidak hanya deteksi tetapi juga kuantifikasi asam nukleat yang ditargetkan dalam spesimen klinis. Dalam qPCR, dimasukkannya pewarna

selingan DNA fluoresen atau probe berlabel pewarna fluoresen di dalam PCR memungkinkan pemantauan terus menerus dari reaksi amplifikasi (PCR Real-Time) (Kuypers,2017).

Sejak kemunculannya, teknologi PCR telah dikembangkan secara kreatif, dan reverse-transcription PCR (RT-PCR) adalah salah satu kemajuan terpenting. PCR-Real-Time sering kali disalahartikan sebagai Reverse-Transcription PCR, tetapi keduanya merupakan teknik yang terpisah. Dalam RT-PCR, DNA yang diamplifikasi berasal dari mRNA dengan menggunakan enzim reverse-transcriptase, DNA polimerase diekspresikan oleh retrovirus yang mengandung RNA, untuk menghasilkan perpustakaan DNA komplementer (cDNA). Dengan menggunakan urutan primer untuk gen yang diinginkan, metode PCR tradisional dapat digunakan dengan cDNA untuk mempelajari ekspresi gen secara kualitatif. Saat ini, PCR transkripsi balik umumnya digunakan dengan PCR waktu nyata, yang memungkinkan seseorang mengukur secara kuantitatif perubahan relatif dalam ekspresi gen di seluruh sampel yang berbeda (Ghannam, 2018).

3.3.2 Kultur

Pada pemeriksaan laboratorium untuk mengidentifikasi patogen bakteri dan fungi dapat menggunakan metode kultur/biakan. Kultur feses sendiri dilakukan dengan membiakan mikrobia di laboratorium dan memerlukan media yang berisi zat hara serta lingkungan pertumbuhan yang sesuai bagi mikroba. Syarat media yang baik untuk pertumbuhan mikroba adalah lingkungan kehidupannya harus sesuai dengan lingkungan pertumbuhan mikroba tersebut, yaitu: susunan makanannya (media harus mengandung air untuk menjaga kelembaban dan untuk pertukaran zat/metabolisme, juga mengandung sumber karbon, mineral, vitamin dan gas), tekanan osmose yaitu harus isotonik, derajat keasaman/pH umumnya netral tapi ada juga yang alkali, temperatur harus sesuai dan steril (Humphries, 2015)

Kultur feses pemeriksaan terdiri dari memeriksa media kultur untuk koloni bahwa sifat-sifat tampilan fenotipik konsisten dengan patogen enterik (misalnya, laktosa negatif, H₂ produsen S, dll). Koloni-koloni ini kemudian secara tradisional disaring lebih lanjut menggunakan tes biokimia terpilih dan, jika menghasilkan reaksi yang konsisten dengan enteropatogen, diidentifikasi dengan pengujian biokimia dan / atau antigenik lebih lanjut dengan berbagai algoritma. Pada akhirnya, metode tradisional ini menghasilkan identifikasi yang tepat, tetapi memakan waktu dan tenaga (Humphries, 2015).

3.3.3 Tes Serologi

Tes serologi digunakan untuk mengidentifikasi spesifik patogen tertentu saja. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) adalah tes yang biasa digunakan untuk mengukur antibodi, antigen, protein dan glikoprotein dalam sampel biologis. Antigen yang dites dapat mencakup antigen terhadap parasit seperti *Cryptosporidium spp.*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. Virus yang dapat diidentifikasi mencakup rotavirus, astrovirus, norovirus, dan sapovirus. Sementara bakteri yang bisa diidentifikasi mencakup *Campylobacter spp.*, *C. difficile*, dan *Salmonella spp.* Pada pemeriksaan antigen parasite digunakan untuk mendeteksi struktur protein pada parasite, sehingga lebih sensitif dan spesifik untuk parasit tertentu daripada pemeriksaan mikroskopis (Kotgire, 2012).

3.4 Klasifikasi dan Patogenesis Patogen Diare

Mikroorganisme tidak saja terdapat dan hidup di lingkungan, akan tetapi juga di tubuh manusia. Mikroorganisme yang secara alamiah terdapat di tubuh manusia disebut flora normal. Usus kecil bagian atas (atau usus dua belas jari) mengandung beberapa bakteri, sebagian besar adalah kokus dan basilus gram positif. Didalam jejunum atau usus halus kosong kadang kala dijumpai spesies-spesies *Enterococcus*, *Lactobasilus*, *difteroid* dan *Candida albicans*. Pada kolon atau usus besar, mengandung populasi flora normal yang terbanyak. basilus gram negatif anaerobik yang ada meliputi spesies *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B.*

melaninogenicus, *B. Oralis*) dan *Fusobacterium*. Basilus gram positif diwakili oleh spesies-spesies *Clostridium* serta spesies-spesies lactobacillus. Flora normal saluran pencernaan berperan dalam sintesis vitamin K dan B12, konversi pigmen empedu dan asam empedu, absorpsi zat makanan serta antagonis mikroba patogen (Davis, 1996; Budiyanto, 2005).

Pada flora normal usus dapat berubah menjadi patogen penyebab diare disebabkan oleh jika terdapat luka pada usus (atau kondisi patologis lain) dan kemudian dihuni oleh mikroorganisme tertentu dan berkolonisasi sehingga menyebabkan infeksi. Juga ketika mikroorganisme tertentu pada usus berkolonisasi menjadi berlebihan dibandingkan mikroorganisme lainnya juga dapat menjadi penyebab diare (Davis, 1996; Budiyanto, 2005).

Selanjutnya pembahasan berisi tentang jenis-jenis patogen penyebab diare anak, berdasar kelompoknya, klasifikasi, patogenesis dalam menimbulkan penyakit diare.

3.4.1 Virus

a. Rotavirus

Rotavirus merupakan *family* Reoviridae. berbentuk virion ikosahedral dengan diameter 60-80 nm. Komposisi rotavirus terdiri dari 15% RNA dan 85% protein. Genom rotavirus memiliki RNA untai ganda, linear, bersegmen. Rotavirus memiliki 9 protein struktural dan core yang berisi beberapa enzim (LeClair, 2020).

Rotavirus menginfeksi 2/3 proksimal ileum dengan terikat pada eritrosit matur pada ujung-ujung vili. Didalam sel virus akan mengambil alih materi genetik dan mengubahnya menjadi tempat produksi virus untuk memperbanyak diri. Karena pada keadaan normal sel-sel ini berfungsi untuk pencernaan karbohidrat serta absorpsi cairan dan elektrolit. Infeksi rotavirus akan menyebabkan terjadinya malabsorpsi karbohidrat dan kehilangan cairan dari pencernaan karena kematian sel-sel enterosit akan melepaskan sitoplasma ke lumen usus. Selain itu perubahan fungsi di vili yang disebabkan oleh virus juga

menginduksi peningkatan motilitas usus yang memeparah keadaan (LeClair, 2020).

Uji laboratorium untuk mendeteksi rotavirus diperkenalkan di Lithuania 20 tahun yang lalu, dan statistik resmi telah tersedia selama 8 tahun. Puncak morbiditas tercatat pada tahun 2003, dan virus ini paling banyak menyerang anak-anak di bawah 3 tahun (Narkeviciute, 2008). Kesulitan penyakit ini sangatlah tinggi di negara-negara berkembang, di mana sanitasi yang masih buruk dan tempat tinggal yang berdekatan, sangat berkontribusi terhadap penyebaran penyakit menular ini. Rotavirus hanya memerlukan sedikit virion infeksi untuk menyebabkan penyakit pada inang yang rentan (Nicholas J, 2016; Gosselin, 2017).

b. Norovirus

Norovirus merupakan *family Caliciviridae*. Berbentuk nukleokapsid bulat dan menunjukkan simetri ikosahedral, dan tidak ada amplop. kelompok genetik beragam tunggal RNA, memiliki genom RNA linier 7,5kb, untai tunggal dengan polaritas positif yang mengkodekan tiga kerangka baca terbuka (ORFs). Kapsid dari norovirus terdiri dari 90 dimer protein kapsid, membentuk cangkang yang darinya 90 dimer mirip lengkungan menonjol. Kebanyakan norovirus yang menginfeksi manusia milik genogroups GI dan GII (Capece G, 2020).

Studi menunjukkan bahwa infeksi norovirus memiliki banyak aspek, dengan keterlibatan berbagai jenis sel di usus manusia. Norovirus menginfeksi pada usus halus. Jenis sel utama yang melapisi usus manusia adalah satu lapisan sel epitel usus yang disebut enterosit. Di sebelah dalam enterosit terdapat banyak sel imun. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa norovirus menginfeksi dan bereplikasi dalam sel kekebalan termasuk makrofag, sel dendritik, dan sel B. Disebutkan bahwa norovirus memiliki cara melewati enterosit untuk memasuki tubuh manusia. Mekanismenya masuk melalui sel M, jenis sel khusus di usus yang menutupi bercak Peyer dan folikel limfoid di usus. Sel M kekurangan mikrovili dan tidak mengeluarkan lendir, sehingga

memudahkan norovirus untuk memasuki inang, menyerang sel imun dan menyebabkan luka pada mikrovili (Capece G, 2020).

Publikasi pada tahun 2014 menunjukkan bahwa Norovirus telah menyusul rotavirus sebagai penyebab utama kunjungan medis terkait dengan gastroenteritis virus di Amerika Serikat, dengan perkiraan 1 juta kunjungan perawatan kesehatan setiap tahunnya (Guarino, 2014). Norovirus diperkirakan menyebabkan sekitar 90% wabah virus gastroenteritis dan 50% wabah gastroenteritis dari semua penyebab di seluruh dunia. (Godim, 2018). Hal ini menjadikan Norovirus sebagai penyebab pertama wabah penyakit bawaan di makanan dan sering kali ditemukan pada wisatawan (Ajami, 2010). Norovirus sangat menular dengan penularan dari orang ke orang yang terjadi melalui kontak langsung atau melalui permukaan lingkungan yang terkontaminasi, dan melalui rute yang ditularkan melalui makanan dan melalui air (Larry, 2011).

Beberapa faktor menyebabkan mudahnya penyebaran norovirus yaitu dikarenakan norovirus memiliki dosis infeksi yang sangat rendah yaitu kurang dari 100 partikel virus, dan dapat bertahan lama di permukaan yang telah terkontaminasi, sejumlah besar partikel virus diekskresikan dengan infeksi, juga dapat bertahan selama berminggu-minggu bahkan setelah gejala sembuh. Norovirus ekskresikan dalam tinja dan juga dapat ditemukan dalam muntah orang yang terinfeksi (Jacob, 2016; Larry, 2011).

c. Adenovirus

Human adenovirus (HAdVs) termasuk *family adenoviridae*. Struktur kapsidnya iksohedral atau berbentuk kubik, berdiameter 80-110nm. Merupakan virus DNA beruntai ganda. Adenovirus memiliki struktur atau ciri-ciri sebagai berikut, struktur kapsidnya iksohedral atau berbentuk kubik, berdiameter 80-110nm Genom virus terdiri dari DNA double strain. Komposisi DNA (13%) dan protein (87%), untuk proteinnya adalah antigen (hexon, penton, fibrin) (Binder, 2017; Usman, 2020).

Adenovirus akan menginfeksi pada usus halus yang mengakibatkan rusaknya microvili. Proses penginfeksian ini dimulai dengan perlekatannya ke reseptor sel melalui protein fiber virus yang kemudian berlanjut mengalami replikasi dan pada akhirnya mengalami viremia. Manifestasi klinis yang terkait dengan infeksi HAdV yaitu demam, penyakit pernapasan akut, gastroenteritis, dan konjungtivitis. Infeksi HAdV bisa menjadi parah, terutama pada pasien yang mengalami gangguan sistem imun, dan dapat menyebabkan gagal napas, infeksi yang menyebar, sistitis hemoragik, penyakit neurologis, dan kematian. Penyakit cenderung terjadi secara sporadis dan tanpa menunjukkan musim (Binder, 2017; Usman, 2020). Masa inkubasi rata-rata sekitar 5-12 hari, tetapi periode menular dapat berlangsung selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Vaksin terhadap HAdVs saat ini tidak tersedia untuk populasi umum, tetapi setelah beberapa tahun hiatus, digunakan kembali dalam militer di Amerika Serikat (Mennechet, 2019)

d. Astrovirus

Human astrovirus (HAtVs) merupakan *family Astroviridae*. Strukturnya yaitu ikosahedral, berdiameter 28-41 nm. adalah virus RNA untai tunggal gram positif. HAtV klasik mengandung 8 serotipe dan merupakan 2 hingga 9% dari semua gastroenteritis nonbakterial akut pada anak-anak di seluruh dunia. Memiliki genom molekul tunggal ssRNA positif-sense yang menular, 6,4–7,7 kb, dengan ekor poli (A) (Bosch, 2014; Rodriguez, 2002).

Astrovirus hanya menginfeksi enterosit matang di vili usus kecil dan makrofag (virus terlihat pada lisosom) di lamina propria. Enterosit yang terinfeksi dapat diamati mengelupas ke dalam usus. Biasanya, infeksi HAtV menyebabkan diare ringan dan encer yang berlangsung selama 2 sampai 3 hari, berhubungan dengan muntah, demam, anoreksia, dan sakit perut. (Bosch, 2014). Di daerah beriklim sedang, infeksi dikaitkan dengan wabah musiman di rumah sakit, pusat penitipan anak, kapal pesiar, dan hotel. Di daerah tropis dengan infrastruktur air dan sanitasi yang buruk, astrovirus berkontribusi pada beban

diare pada masa kanak-kanak, yang menyebabkan hilangnya banyak nyawa dan potensi manusia di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Maribel, 2018).

e. Sapovirus

Sapovirus merupakan *Family Caliciviridae*. Terdapat empat genus Sapovirus, Norovirus, Lagovirus dan Vesivirus, yang meliputi virus Sapporo (SaV), virus Norwalk (NoV), virus penyakit hemoragik kelinci (RHDV) dan Feline calicivirus (FCV). SaV adalah agen penyebab gastroenteritis pada anak-anak dan orang dewasa. SaV dapat dibagi menjadi lima genogroup (GI-GV), di antaranya GI, GII, GIV dan GV diketahui menginfeksi manusia. Sapovirus memiliki struktur ikosahedral. Diameter kapsid antara 27–40 nm. Sapovirus adalah virus RNA untai tunggal yang tidak terbungkus, positif, berukuran sekitar 7,7kb. Virus ini memiliki ekor poli (A) ujung 3-ujung tetapi tidak memiliki tutup 5 kaki (Hansman, 2007).

Sapovirus menginfeksi pada usus halus dan bereplikasi sehingga mengakibatkan kerusakan pada mikrovili. Metode deteksi virus ini dengan ELISA, RT-PCR dan RT-PCR *real-time*. Namun, sebagian besar penelitian sepakat bahwa infeksi SaV lebih sering terjadi pada anak-anak daripada orang dewasa dan bahwa infeksi pada anak-anak hampir selalu terjadi pada usia 5 tahun. Selain itu, anak-anak di pusat penitipan anak dan lembaga berada pada risiko terbesar infeksi dan penularan terkait SaV (Hansman, 2007).

3.4.2 Bakteri

a. *Shigella spp*

Shigella adalah *Family Enterobacteriaceae*. Terdiri dari 4 spesies (dengan > 40 serotipe), termasuk *Shigella sonnei*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, dan *Shigella boydii*. *Shigella* adalah gram-negatif, non-motil, bakteri endospor berbentuk-tongkat (Nicholas, 2016).

Shigella spp akan masuk melalui mulut ke saluran pencernaan. Bakteri ini memiliki sistem proton-consumption yang membuatnya tahan terhadap peptida

lambung. Selain itu *Shigella* sp juga dapat berkompetisi dengan flora normal yang ada di usus. Di rektum, *Shigella* sp akan menghasilkan mucinase sehingga dapat menginvasi lapisan mukosa pada saluran pencernaan dan menyebabkan inflamasi dan kerusakan pada mukosa (Anderson, 2016).

Di Amerika Serikat, ini adalah penyebab paling umum ketiga gastroenteritis bakteri dan sering menyebar di pusat penitipan anak dan daerah lain di mana orang berada dalam kontak dekat. (Lucy, 2014). *Shigella* spp adalah penyebab paling umum dari diare berdarah pada anak-anak. Hanya 10 hingga 100 organisme yang diperlukan untuk penularan dari orang ke orang melalui rute fecal-oral. Anak-anak yang terinfeksi *Shigella* sp umumnya mengalami demam, malaise, diare encer, tenesmus, dan nyeri perut kram (Nicholas, 2016; Gosselin, 2017; Lucy, 2014).

b. *Escherichia coli*

Bakteri *E. coli* merupakan *family Enterobacteriaceae*, dengan *genus Escherichia* dan *spesies Escherichia coli*. *E. coli* adalah satu jenis spesies utama bakteri gram negatif fakultatif anaerobic yang mempunyai alat gerak berupa flagel dan tersusun dari sub unit protein yang disebut flagelin, yang mempunyai berat molekul rendah dengan ukuran diameter 12-18 nm dan dengan panjang 12 nm, kaku dan berdiameter lebih kecil dan tersusun dari protein, pili dapat berfungsi sebagai jalan pemindahan DNA saat konjugasi. Selain itu, mempunyai kapsul atau lapisan lendir yang merupakan polisakarida tebal dan air yang melapisi permukaan luar sel (Ameer, 2020).

Evolusi *E. coli* patogen yang telah menghasilkan pembentukan pathotypes berbeda yang mampu berkolonisasi di saluran gastrointestinal, saluran kemih atau meninges menggambarkan bagaimana strain genetik dapat beradaptasi ke lingkungan host yang berbeda. Proses evolusi telah menghasilkan spesies yang sangat yang mampu mampu berkolonisasi, melipatgandakan, dan merusak lingkungan yang beragam. Aktivitas sel inang yang dipengaruhi oleh strain patogen *E. coli* ini mencakup spektrum fungsi yang luas, termasuk transduksi

sinyal, sintesis protein, fungsi mitokondria, fungsi sitoskeletal, pembelahan sel, sekresi ion, transkripsi dan apoptosis. Kemampuan berbagai faktor virulensi *E. coli* untuk mempengaruhi berbagai fungsi seluler telah menyebabkan penggunaan berbagai toksin, efektor dan struktur permukaan sel sebagai alat untuk lebih memahami proses-proses eukariotik mendasar ini. Peningkatan pemahaman kita tentang mekanisme *E. coli* yang dapat menyebabkan penyakit telah secara dramatis mengubah pandangan kita tentang spesies ini yang pernah dikenal sebagai bagian yang tidak berbahaya dari saluran usus (Ameer, 2020).

Escherichia coli adalah bagian dari mikrobiota usus besar normal manusia dan patogen penting yang terkait dengan penyakit diare di seluruh dunia. Strain diare *E. coli* memiliki faktor virulensi yang menghasilkan presentasi klinis yang berbeda (Nicholas, 2016). *Escherichia coli* dapat mencemari persediaan makanan dan air dan menyebabkan penyakit diare serius dengan potensi kematian yang tinggi pada bayi, terutama di negara berkembang. Diklasifikasikan sebagai patogen pengikat/penghilangan karena kemampuannya untuk melekat pada epitel usus, eface mikrovili, dan menginduksi karakteristik, alas membran penuh aktin. Dalam penelitian yang telah dipublikasi pada tahun 2014, diperkirakan bahwa Oligosakarida susu manusia yang sangat berlimpah dalam ASI manusia akan melindungi bayi yang diberi ASI dari infeksi *E. coli*, sehingga memberikan penjelasan untuk insiden infeksi yang lebih rendah pada ASI dibandingkan dengan bayi yang diberi susu formula (Manthey, 2014).

c. *Campylobacter* spp

Bakteri *Campylobacter* merupakan *family Campylobacteraceae*. Terdapat spesies, 3 mewakili sumber utama infeksi manusia: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, dan *Campylobacter lari*. *C. jejuni* adalah spesies yang paling sering terlibat. *Campylobacter* adalah batang gram negatif spiral, berbentuk batang, atau melengkung dengan flagel polar tunggal, flagela bipolar, atau tanpa flagel, tergantung pada spesiesnya. Ukurannya berkisar dari 0,5 hingga 5 mikron dengan lebar 0,2 hingga 0,9 mikron. (Fischer, 2020).

Bakteri ini menginfeksi lebih sering terjadi pada usus halus dan menyebabkan inflamasi dan kerusakan pada usus. Sehingga pada manusia, spesies *Campylobacter* telah dikaitkan dengan berbagai kondisi gastrointestinal, termasuk penyakit radang usus (IBD). Penyakit yang disebabkan oleh *Campylobacter spp* ini dapat berkisar dari keparahan diare ringan hingga disentri terus terang. Demam, malaise, mual, dan sakit perut sering terjadi. Kultur tinja adalah gold standar untuk diagnosis. Sebagian besar anak sembuh dalam 1 minggu tanpa terapi antimikroba khusus (Nicholas J, 2016; Larrosa, 2010). Seperti di banyak negara maju dan beberapa negara berkembang, *Campylobacter spp* adalah bakteri enteropatogenik yang paling sering diperoleh dari kultur tinja (Amieva, 2005).

d. *Clostridium difficile*

C. difficile (CD) merupakan family *Peptostreptococcaceae*, dengan genus *Clostridioides*. *C. difficile* adalah basil gastrointestinal penghasil endospore, anaerob, gram-positif, toksin, yang pertama diisolasi dari tinja neonatus sehat pada tahun 1935. (Borali, 2016). Seperti diketahui bakteri *C. difficile* menginfeksi dengan menempel pada dinding usus. *C. difficile* yang toksigenik dapat menghasilkan toksin A (enterotoksin) dan toksin B (cytotoxin). Toksin A terdiri dari protein dengan berat molekul sekitar 400.000-600.000, dan mempunyai sifat enterotoksik yang dapat mengikat sel pada membran brush border. Akibat perlekatan ini terjadi erosi pada mukosa usus dan merangsang pengeluaran cairan dari usus, selain itu toksin ini juga dapat menyebabkan perdarahan. Meskipun anak-anak sebelumnya tidak diketahui memiliki risiko tinggi untuk infeksi *C. difficile* (CDI), namun pada penelitian telah menunjukkan bahwa CDI saat ini sedang meningkat pada anak-anak di pengaturan rawat inap dan rawat jalan. Tingkat dan faktor risiko untuk infeksi *C. difficile* berulang (rCDI) pada anak-anak belum ditetapkan dengan baik (Nicholson, 2015).

e. *Salmonella spp*

Salmonella merupakan *family Enterobacteriaceae*. Taksonomi saat ini membagi *genus Salmonella* dan menjadi 2 *spesies* (*Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori*) dengan persetujuan untuk spesies ketiga (*Salmonella subterranea*). *Salmonella* adalah bakteri Gram negatif berbentuk batang non spora. Pada nontyphoidal *Salmonella* (NTS) biasanya menyebabkan gastroenteritis, sedangkan *S. typhi* menyebabkan penyakit sistemik melalui penggunaan faktor virulensi. Salah satu jenis faktor virulensi yang dihasilkan oleh *S. typhi* dan bukan NTS termasuk antigen Vi, yang merupakan kapsul polisakarida yang mencegah fagositosis dan kerusakan dari sel kekebalan. Faktor virulensi lain yang spesifik untuk *Salmonella* tifoid termasuk toksin tifoid (Ajmera,2020).

Toksin tifoid dibuat ketika bakteri *Salmonella* berada di intraseluler dan disekresikan melalui vesikel ke ruang ekstraseluler yang menyebabkan berkurangnya neutrofil yang bersirkulasi, kelesuan, dan komplikasi neurologis lainnya. Faktor virulensi penting lainnya termasuk flagela, yang membantu meningkatkan motilitas bakteri dan sistem sekresi tipe III, yang memungkinkan proses perlekatan dan penyisipan ke dalam sel nonfagositik manusia. Melalui penggunaan faktor virulensi ini, *Salmonella* memasuki epitel usus melalui sel M sebelum mencapai sel limfoid dari patch Peyer. Setelah melewati epitel usus, *Salmonella* memasuki makrofag dan menyebar ke seluruh sistem retikuloendotelial sebelum menyebabkan infeksi sistemik (Ajmera,2020).

3.4.3 Parasit

a. *Cryptosporidium spp*

Cryptosporidium merupakan *family Cryptosporidiidae*, Parasit *Cryptosporidium* hanya menginfeksi batas sikat epitel usus, bukan jaringan yang lebih dalam. Merupakan parasit patogen obligat intraseluler. Ookista *Cryptosporidium spp* berukuran 4–6 μm berbentuk bulat telur. Infeksi manusia telah dilaporkan terkait dengan lebih dari 15 spesies *Cryptosporidium*. Dua strain utama *Cryptosporidium* yang menyebabkan penyakit adalah *Cryptosporidium hominis* dan *Cryptosporidium parvum* (Janssen, 2020; Ryan, 2015).

Cryptosporidium dapat bertahan di lingkungan sebagai ookista yang mengandung empat sporozoit, yang merupakan bentuk parasit yang menular. Setelah pemaparan, masa inkubasi berkisar antara dua hingga sepuluh hari, dengan rata-rata tujuh hari. Setelah tertelan, ookista bergerak ke usus kecil, dan eksistasi melepaskan sporozoit. Sporozoit mengendap di dalam dinding usus kecil dan menjalani multiplikasi aseksual dalam vakuola parasitofor ekstracytoplasmic. Setiap sel berkembang biak dalam jumlah besar, menghasilkan ookista berdinding tebal yang dapat dibuang ke tinja dan bertahan di lingkungan. Sel-sel tersebut juga menghasilkan ookista berdinding tipis yang dapat menginfeksi pasien secara otomatis. Infeksi otomatis ini dianggap bertanggung jawab atas peningkatan keparahan penyakit yang terlihat pada pasien immunocompromised. Gejala disebabkan oleh tiga mekanisme yang diusulkan: 1) infiltrasi lamina propria oleh sel inflamasi; 2) peningkatan permeabilitas epitel, atrofi vili, dan kematian sel; dan 3) malabsorpsi akibat hilangnya arsitektur usus. *Cryptosporidium* dapat memodifikasi respon imun inang untuk menghindari apoptosis dari sel yang terinfeksi, sehingga infeksi tetap bertahan. (Ryan, 2015; Chalmers, 2019; Janssen, 2020).

b. *Giardia lamblia*

Giardia lamblia merupakan family *Hexamitidae*. Bentuk replikatif adalah berbentuk buah pir motil yang hanya bertahan di usus kecil inang yang disebut trofozoit. Giardiasis disebabkan oleh patogen protozoa uniseluler flageluler *Giardia lamblia* (*G. duodenalis*, *G. intestinalis*). *Giardia* dapat menyebar dengan menelan sedikitnya 10 kista dan oleh karena itu mudah menular antara kontak dekat dan di tempat-tempat di mana sanitasi di bawah optimal, seperti di pusat penitipan anak. Siklus reproduksi giardia termasuk kista nonmotil dan trofozoit motil. Sama seperti parasit lainnya, kista bertanggung jawab atas penularan *Giardia enteritis*. Mereka segera menular ketika dilepaskan ke lingkungan melalui tinja dan dapat tetap menular hingga hampir 3 bulan, berkembang dan berkembang biak di daerah yang sejuk dan lembab, terutama air

sungai. Trofozoit bertanggung jawab atas gastroenteritis dan gejala penyakit lainnya. Keduanya dapat dikeluarkan melalui tinja, tetapi hanya kista yang bertahan dalam jangka waktu lama (Rumsey, 2020).

Giardiasis adalah penyakit multifaktorial, dengan interaksi yang kompleks antara inang dan parasit. Ketika inang mencerna kista Giardia, mereka dapat berkembang menjadi bentuk trofozoikum karena kombinasi pH lambung yang rendah dan pelepasan enzim pankreas di duodenum. Trofozoit kemudian membelah dan menempel erat pada enterosit usus halus tetapi tidak menyerang usus halus. Kombinasi peningkatan apoptosis enterosit, disfungsi pelindung penghalang usus, respon limfositik dan sitokinetik host, pemendekan mikrovili batas sikat, defisiensi enzim, hipersekresi anion, dan waktu transit gastrointestinal (GI) yang lebih cepat semuanya dianggap sebagai bagian dari proses patofisiologis yang terlibat di Giardia enteritis (Rumsey, 2020)

c. *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica termasuk dalam family *Entamoebidae* yang merupakan jenis parasit golongan protozoa. Dalam hal ini manusia merupakan hospes dari *Entamoeba histolytica* yang dapat menjadi patogen pada manusia. Ada dua bentuk yang dapat diambil *E. histolytica*: bentuk kista yang dapat bertahan di lingkungan dalam waktu lama dan tahap trofozoit, yaitu bentuk aktif dan invasive berukuran 20-40 mikron endoplasma berbutir halus dan eksoplasma bening. Setelah menelan bentuk kista, dapat terbentuk trofozoit yang dapat menyerang dan menembus mukosa usus sehingga terjadi kerusakan sel epitel dan sel inflamasi (Chou, 2020).

Patogenesis infeksi oleh trofozoit disebabkan oleh ikatan sel epitel kolon melalui lektin galaktosa-N-asetilgalaktosamin tertentu. Melalui kepatuhan langsung trofozoit ke sel epitel kolon, sel epitel kolon mati melalui sitolisis dan apoptosis yang menghasilkan pelepasan interleukin-1 α dan prekursor interleukin-1 β . IL-1 β mengaktifkan NF- κ B di sel distal untuk menghasilkan sitokin dan mediator inflamasi lainnya seperti COX-2, interleukin-1, dan interleukin-

8. Sistein proteinase amuba juga dapat mengubah prekursor IL-1 β menjadi IL-1 β aktif yang selanjutnya dapat memfasilitasi proses tersebut. Sitokin dan mediator inflamasi ini kemudian menarik neutrofil dan makrofag. Neutrofil dapat rusak karena kontak langsung dengan trofozoit yang dapat menyebabkan lebih banyak kerusakan pada sel epitel kolon yang mengakibatkan pelepasan lebih banyak mediator. Makrofag melepaskan mediator lain seperti TNF α yang selanjutnya berkontribusi pada inflamasi. Kisaran patologis termasuk peradangan mukosa, penebalan, ulkus, dan nekrosis yang selanjutnya dapat menyebabkan perforasi (Chou, 2020).

Faktor risiko infeksi sebagian besar terkait dengan penularan feses-oral dan disebabkan oleh kebersihan tangan yang buruk, buang air besar ke sumber air seperti sungai, dan berada di dekat hewan. Di negara maju seperti Amerika Serikat, infeksi amebiasis jarang terjadi yang menyebabkan setidaknya 5 kematian per tahun dan biasanya terlihat pada individu yang pernah terpapar ke daerah endemik seperti imigran atau pelancong baru (Chou, 2020).

