

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diare

a. Pengertian diare

Diare dapat didefinisikan sebagai peningkatan jumlah feses dan pengeluaran feses cair yang tidak berbentuk (Thielman dan Guerrant, 2004). WHO (2012) mendefinisikan bahwa, diare merupakan pengeluaran feses lebih dari 3 kali dalam satu hari, yang melebihi pengeluaran dari biasanya.

Diare merupakan gangguan yang mempengaruhi proses pencernaan, absorpsi, dan sekresi didalam saluran gastrointestinal. Isi usus terlalu cepat keluar melalui usus halus dan kolon sehingga, absorpsi cairan tidak dapat berlangsung. Selain itu, iritasi di dalam kolon dapat menyebabkan peningkatan sekresi lendir. Akibatnya, feses menjadi lebih encer sehingga penderita tidak mampu menahan keinginan untuk defekasi (Thielman dan Guerrant, 2004).

b. Klasifikasi Diare

1) Lama waktu diare

a) Diare akut

Diare akut merupakan peningkatan frekuensi dan defekasi lebih dari 3 kali per hari, dan terjadi kurang dari 14 hari (Thielman dan Guerrant, 2004).

b) Diare kronik

Diare kronik terjadi lebih dari 4 minggu (Bunnet and Lingapa, 2006), selain itu diare yang berlanjut sampai 2 minggu atau lebih dengan kehilangan berat badan atau berat badan tidak bertambah selama masa diare tersebut (Suraatmaja, 2005).

2) Mekanisme patofisiologik

a) Diare osmotik

Diare tipe ini disebabkan oleh meningkatnya tekanan osmotik intra lumen dari usus halus yang disebabkan oleh obat-obatan/zat kimia yang hiperosmitik (a.l. $MgSO_4$, $Mg(OH)_2$), malabsorpsi umum dan defek dalam absorpsi mukosa usus misal pada defisiensi disakaridase, malabsorpsi glukosa/galaktosa (Boyle, 2000).

b) Diare sekretorik

Diare sekretorik disebabkan oleh peningkatan sekresi air dan elektrolit dari usus serta menurunnya absorpsi. Diare ini mempunyai ciri secara klinis yang ditemukan dengan volume tinja yang banyak. Diare sekretorik akan tetap berlangsung walaupun dilakukan puasa makan/minum. Penyebab dari diare tipe ini antara lain karena efek enterotoksin pada infeksi *vibrio cholera* atau *Escherichia coli*. Penyakit yang menghasilkan hormon, reaksi ileum (gangguan absorpsi garam empedu), dan efek obat laktasit (*Diocetyl Sodium Sulfosuksina,t dll*) (Suraatmaja, 2005).

c. Etiologi penyebab diare

Diare berdasarkan agen penyebab adalah;

- 1) Bakteri yang menyebabkan diare; *Vibrio cholera*, *Non-cholera vibrio (parahaemolyticus)*, *Escherichia coli*, *Listeria*, *Staphylococcus aureus*, *Basillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Tuberculosis*, *Tropical sprue*, *Tropheryma whippelii*. Bakteri penyebab diare terbanyak *Eschaerichia coli*(20-30%), *Shigella SP.* (1-2%), *vibrio cholarae*, dll (Widoyo, 2005)

- 2) Virus yang menyebabkan diare ; *Rotavirus, Norwalk agent, CMV, HSV, Additional Phathogens : adeno virus, Astrovirus, Calicivirus, Parasite, Giardia lamblia, Cryptosporidia, Microsporidia, Isospora belli, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica*
- 3) Parasit yang menyebabkan diare; *Miscellaneous parasite agent, Entamoeba coli, Entamoeba hartmanni, Endolimax nana, Iodamoeba buetschlii, Blastocystis hominis, Balantidium coli* (Edwards, 2006)
- 4) Keracunan makanan, malabsorpsi: karbohidrat, lemak dan protein. Alergi: makanan, susu sapi. Immunodifisiensi: AIDs. (Widoyono, 2005)

d. Patofisiologi

Diare dapat disebabkan oleh satu atau lebih patofisiologi/patomekanisme sebagai berikut :

- 1) Osmolaritas intraluminal yang meninggi, yang disebut diare osmotik (Suraatmaja, 2005) .
- 2) Sekresi cairan dan elektrolit meninggi, disebut diare sekretorik (Suraatmaja, 2005).
- 3) Malabsorpsi asam empedu, malabsorpsi lemak diare tipe ini di dapatkan pada gangguan pembentukan/produksi micelle empedu

dan penyakit-penyakit saluran bilier dan hati (Suraatmaja, 2005).

- 4) Defek sistem pertukaran anion/transporter elektrolit aktif di enterosit. Diare tipe ini disebabkan adanya hambatan mekanisme transport aktif Na^+K^+ ATPase di enterosit dan absorpsi Na^+ dan air yang abnormal (Suraatmaja, 2005).
- 5) Motilitas dan waktu transit abnormal, diare ini disebabkan hipermotilitas dan irregularitas motilitas usus sehingga menyebabkan absorpsi yang abnormal di usus halus. Penyebab gangguan motilitas antara lain: diabetes mellitus, pasca vagotomi, hipertiroid (Sweetser, 2012).
- 6) Gangguan permeabilitas usus, diare tipe ini disebabkan permeabilitas usus yang abnormal disebabkan adanya kelainan morfologi membran epitel spesifik pada usus halus (Suraatmaja, 2005).
- 7) Inflamasi dinding usus, disebut diare inflamatorik. Diare ini disebabkan adanya kerusakan mukosa usus karena proses inflamasi, sehingga terjadi produksi mucus yang berlebihan dan eksudat air dan elektrolit ke dalam lumen, gangguan absorpsi air-elektrolit. Inflamasi mukosa usus halus dapat disebabkan infeksi (*disentri shigella*) atau non infeksi (colitis ulseratif dan penyakit Crohn) (Suraatmaja, 2005).

8) Infeksi dinding usus disebut diare infeksi. Infeksi oleh bakteri merupakan penyebab tersering dari diare. Dari sudut kelainan usus, diare oleh bakteri dibagi atas non invasif (tidak merusak mukosa) dan invasif (merusak mukosa). Bakteri non-invasif menyebabkan diare karena toksin yang disekresi oleh bakteri tersebut, yang disebut diare toksigenik. Contoh diare toksigenik a.l. kolera (Eltor). Enterotoksik yang dihasilkan kuman *Vibrio cholare/eltor* merupakan protein yang dapat menempel pada epitel usus, kemudian membentuk adenosine monofospat siklik (AMF siklik) di dinding usus dan menyebabkan sekresi aktif anion klorida yang diikuti air, ion bikarbonat dan kation natrium dan kalium. Mekanisme absorpsi ion natrium melalui mekanisme pompa natrium tidak terganggu karena itu keluarnya ion klorida (diikuti ion bikarbonat, air, natrium, ion kalium) dapat dikompensasi dengan meningkatnya absorpsi ion natrium (diiringi oleh air, ion kalium, ion bikarbonat, klorida). Kompensasi ini dapat dicapai dengan pemberian larutan glukosa yang diabsorpsi secara aktif oleh sel usus (Sweetser, 2012).

e. Manifestasi klinis

Sebagai akibat diare baik akut maupun kronik akan terjadi:

1) Kehilangan air (Dehidrasi)

Dehidrasi terjadi Karena kehilangan air (output) lebih banyak dari pada pemasukan air (input) (WHO, 2009).

2) Gangguan keseimbangan asam basa (Metabolik Asidosis)

Metabolik asidosis ini terjadi karena kehilangan Na-bikarbonat bersama tinja. Adanya ketosis, metabolisme lemak tidak sempurna sehingga benda keton tertimbun dalam tubuh. Terjadi penimbunan asam laktat karena adanya anoksia jaringan. Produk metabolisme yang bersifat asam meningkat karena tidak dapat dikeluarkan oleh ginjal (terjadi oliguria/anuria). Pemindahan ion Na dari cairan ektra seluler ke dalam cairan intraseluler (Suraatmaja, 2005).

3) Hipoglekemia

Hipoglemia terjadi pada 2-3% dari anak-anak yang menderita diare. Pada anak-anak dengan gizi cukup/ baik, hipoglekemia jarang terjadi, lebih sering terjadi pada anak yang sebelumnya sudah menderita KKP. Hal ini terjadi karena: Penyimpanan/ persediaan glikogen dalam hati terganggu. Adanya gangguan absorpsi glukosa (walaupun jarang terjadi). Gejala hipoglekemia akan muncul jika kadar glikosa darah menurun sampai 40 mg% pada bayi dan 50 mg% pada anak-anak. Gejala: lemah, apatis,

peka rangsang, tremor, berkeringat, pucat, shok, kejang sampai koma. Terjadinya hipoglikimia ini perlu dipertimbangkan jika terjadi kejang yang tiba-tiba tanpa adanya panas atau penyakit lain yang disertai kejang atau penderita dipuasakan dalam waktu yang lama (Suraatmaja, 2005)

f. Mekanisme daya tahan tubuh

Infeksi virus maupun bakteri tidak selamanya akan menyebabkan terjadinya diare karena tubuh mempunyai mekanisme daya tahan tubuh. Usus adalah organ utama yang berfungsi sebagai pelindung terhadap invasi dari berbagai bahan berbahaya, yang masuk kedalam usus lumen usus. Bahan-bahan ini antara lain mikroorganisme, antigenik toksik dll. Jika bahan-bahan ini dapat menembus barrier mekanisme daya tahan tubuh dan masuk kedalam sirkulasi sistem, terjadi bermacam-macam reaksi seperti infeksi, alergi atau keadaan autoimunitas (Suraatmaja, 2005).

Saluran pencernaan dilengkapi dengan sistem imunologik terhadap penetrasi antigen kedalam epitel usus. Limfosit dan sel plasma terdapat dalam jumlah yang berlebihan dalam usus, baik sebagai bagian dari plaque Peyeri di ileum dan appendix, mungkin tersebar secara difus di dalam lamina propia usus kecil dan usus besar. Reaksi imunologik lokal ini tidak tergantung dari sistem

immonologik sistemik ^RDeaksi ini terjadi karena rangsangan antigen dari permukaan epitel usus (Siedman, 1995 dalam karunia wati, 2010).

Menurut Suratmaja (2005) imunitas non imologik dan imonologik adalah:

- 1) Imunitas non imonologik.
 - a) Flora usus, sekresi usus, pertahanan lambung, gerak peristaltic.
 - b) Filtrasi hepar.
 - c) Lisosim, mempunyai daya bakteriostatik. Garam-garam empedu membantu mencegah perkembangbiakan kuman. Natural antibody : menghambat perkembangbiakan beberapa bakteri pathogen, tetapi tidak mengganggu pertumbuhan flora usus normal. Natural antibody ini mungkin merupakan hasil dari reaksi *cross immunity* terhadap antigen yang sama yang terdapat pula pada beberapa mikro organism

2) imunitas imonologik lokal

Secretory Immunoglobulin A (SIgA). Cell Mediated Immunity (CMI). IgG terdapat dalam jumlah kecil dalam usus dan mudah rusak dalam lumen usus. Mukosa usus mengalami peradangan IgG bersama-sama dengan sel

plasma terdapat dalam jumlah cukup banyak dalam usus dan merupakan proteksi temporer terhadap kerusakan usus lebih lanjut.

IgM dapat menggantikan fungsi IgA bila karena sesuatu sebab terjadi defisiensi IgA.

g. Derajat Diare

Derajat dehidrasi menurut Departemen kesehatan RI (2011), yaitu:

a) Diare ringan

Hilangnya cairan 2-5 % berat badan, gambaran klinis turgor kurang, suara serak, pasien belum jatuh pada presyok.

b) Dehidrasi sedang

Hilangnya cairan tubuh 5-8 % berat badan, dengan tanda-tanda: Turgor buruk, suara serak, pasien jatuh dalam presyok atau syok, nadi cepat, nafas cepat dan dalam.

c) Dehidrasi berat

Hilangnya cairan 8-10% berat badan, tanda dehidrasi sedang di tambah kesadaran menurun (apatis sampai koma), otot- otot kaku, sianosis.

h. Penanganan Diare

Menurut World Gastroenterology Organization practice guideline: Acute diarrhea (2008) penanganan diare meliputi:

1) Rehidrasi

Oral rehydration therapy (ORT) merupakan pemberian cairan melalui oral (mulut), dehidrasi di dapat dari efek diare. ORT merupakan standar penanganan di dunia dan Negara maju karena dapat menghemat biaya.

Oral Rehydration solution (ORS) merupakan cairan yang di kembangkan khusus untuk ORT lebih efektif, karena rendah osmolaritas (mengurangi kadar natrium dan gula, sehingga dapat mengurangi mual.

2) Suplemen zinc

Suplemen zinc dapat menurunkan durasi dari diare 25 % dan juga dapat menurunkan volume cairan feses 30 % (WHO, 2009).

3) Diet

Pemberian makanan lebih dari 4 jam setelah diberikan oralit ataupun cairan melalui intravena. Catatan untuk pemberian makanan untuk dewasa dan anak.

a) Pola makan sesuai dengan umur penderita, terlepas dari cairan yang digunakan ORT/ oralit.

b) Untuk bayi yang sedang menyusui agar sering memberikan ASI.

- c) Memberikan makanan kecil sepanjang hari (enam kali sehari).
 - d) Energy dan makanan yang kaya nutrisi (biji-bijian, daging, buah-buahan, dan sayuran).
- 4) Pemberian antibiotika
- Antibiotika tidak boleh digunakan secara rutin karena kecilnya kejadian diare pada balita yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotika hanya bermanfaat pada penderita diare dengan darah (sebagian besar karena *shigellosis*, suspek kolera).
- 5) Pemberian Nasehat
- a) Cara memberikan cairan dan obat dirumah
 - b) Kapan harus membawa kembali ke petugas kesehatan bila diare lebih sering, muntah berulang, sangat haus, makan atau minum sedikit, timbul demam, tinja berdarah dan tidak membaik dalam 3 hari.

2. Growol

Growol merupakan makanan khas kulon progo dan sekitarnya yang berbahan dasar ketela pohon. Proses pembuatan growol dari umbi ketela pohon yang telah dikupas kulitnya, kemudian direndam selama 3 hari, setelah perendaman, dicuci hingga bersih yang selanjutnya digiling dan dikukus (Lestari, 2009). Berdasarkan penelitian Putri, dkk, (2012)

Lactobacillus plantarum dan *Lactobacillus rhamnosus* merupakan bakteri yang mendominasi selama proses fermentasi pembuatan growol.

Penelitian yang dilakukan oleh Putri, dkk (2012) tentang Isolasi Karakteristik Bakteri Asam Laktat Amolitik selama fermentasi Growol, Makanan Tradisional Indonesia, penelitian ini menguji sampel kasava yang diambil dari produsen penghasil growol di Desa Sangon, Kulon Progo, Yogyakarta. Sampel disimpan untuk dilanjutkan tahap fermentasi pada suhu $29 \pm 2^{\circ} \text{C}$ selama lima hari. Selama fermentasi sampel diambil secara aseptik setiap 12 jam untuk pengukuran pH serta setiap 24 jam untuk analisis mikrobiologi. Sampel untuk uji mikrobiologis diambil dari rendaman dan umbi kasava yang di rendam.

Perendaman kasava pada pembuatan growol yang berlangsung selama 1-5 hari merupakan proses fermentasi yang melibatkan bakteri asam laktat dengan kemampuan amilolitik yang berbeda. Jenis bakteri asam laktat hasil isolasi didominasi oleh *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus rhamnosus* berdasarkan identifikasi menggunakan kit API 50 CHL. Kondisi media dan lama fermentasi terbukti mempengaruhi jenis bakteri asam laktat yang tumbuh dan kemampuannya dalam mendegradasi pati (Putri dkk, 2012).

Probiotik didefinisikan sebagai bakteri hidup, apabila dikonsumsi mempunyai pengaruh yang menguntungkan terhadap kesehatan, dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal. Efek yang menguntungkan dari bakteri tersebut dapat mencegah dan mengobati

kondisi patologik usus bila bakteri tersebut diberikan secara oral (Sanders, 2008)

Probiotik dapat meningkatkan produksi musin mukosa usus sehingga meningkatkan respons imunitas alami (*innate immunity*). Probiotik menghasilkan ion hidrogen yang akan menurunkan pH usus dengan memproduksi asam laktat sehingga menciptakan suasana yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan bakteri patogen. Efek pada respon imunitas nonspesifik seluler berupa peningkatan aktifitas fagositik oleh lekosit dan mononuklear. Beberapa penelitian juga menggambarkan peningkatan fungsi makrofag. Produk bakteri dengan sifat imunomodulator termasuk lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan dan *lipoteichoic acid* (LTA) yang dimiliki oleh *Bifidobakteria* mempunyai afinitas pengikatan yang tinggi terhadap membran sel epitel mukosa dan dapat bertindak sebagai pembawa antigen serta mengikat ke jaringan target sehingga dapat mengaktifasi makrofag untuk membangkitkan respon imun. Peningkatan sekresi enzim lisosom oleh fagosit juga dilaporkan, meliputi oksigen reaktif dan nitrogen spesies. *L. acidophilus*, *B. bifidus*, *L. Rhamnosus*, dan *B. Lactis* semua meningkatkan fagositosis pada manusia, meningkatkan kemampuan netrofil untuk menghasilkan radikal oksigen. Peningkatan ekspresi reseptor yang terlibat pada fagositosis, terutama reseptor komplemen-3 (Vrese and Marteau, 2007)

Probiotik dipercaya menstimulasi sistem imunitas melalui ikatan

berinteraksi secara langsung dengan sel epitel imunokompeten atau secara tidak langsung melalui sel dendrit atau Peyer's patches, yang mengandung makrofag dan *antigen-presenting cell* sel B dan sel T, didesain untuk menangkap mikroba dan partikel lain yang ada di lumen usus halus sehingga sebagai sisi induktif untuk respon imunitas mukosa. Bakteri probiotik ditangkap melalui mukosa usus halus dan kemudian ditangkap oleh makrofag, yang kemudian memproduksi sitokin dan faktor lain, yang memodulasi fungsi *cell-mediated imun*. Probiotik memicu stimulasi sitokin dan mediator lain sebagai peningkatan fungsi *cell-mediated effector*, seperti peningkatan fungsi fagosit dan produksi IFN- γ . Salah satu cara probiotik dapat membantu mengurangi respon inflamasi seperti terlihat pada *Crohn' disease* dan alergi makanan adalah dengan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi sehingga memperkuat barrier mukosa usus (Vrese and Marteau, 2007).

Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dalam mukosa usus diduga dengan cara kompetisi untuk mengadakan perlekatan dengan enterosit, enterosit yang telah jenuh dengan bakteri probiotik tidak dapat lagi mengadakan perlekatan dengan bakteri yang lain. Jadi dengan adanya bakteri probiotik didalam mukosa usus dapat mencegah kolonisasi bakteri patogen. Kemampuan adhesi bakteri probiotik dapat mengurangi atau menghambat adhesi bakteri lain

misalnya *E. Coli* dan *Salmonella* sehingga tak terjadi kolonisasi. (Firmansyah, 2001 dalam Karuniawati, 2010).

Penelitian mengenai kemampuan probiotik dalam mencegah diare. Penelitian secara epidemiologi yang melibatkan sekitar 472 anak berusia 1-5 tahun di Kabupaten Kulonprogo menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara frekuensi konsumsi growol dengan angka kejadian diare. Semakin tinggi frekuensi konsumsi growol, semakin kecil kemungkinan terkena diare. Responden yang tidak mengkonsumsi growol mempunyai kemungkinan menderita diare sebesar 47,4% dibandingkan responden yang mengkonsumsi growol (Eni, dkk., 2010)

Penelitian tentang *Lactobasillus plantarum* terhadap tikus mendapatkan hasil bahwa pemberian probiotik *L. plantarum 2C12* dan *L. acidophilus 2B4* mampu meningkatkan konsumsi rasum pada tikus yang di paparkan EPEC (*E. Coli Enteropatogenik*) dibandingkan dengan tikus tanpa diberikan probiotik. Probiotik ini efektif mencegah diare, serta menurunkan total *E. coli* pada mukosa dan isi sekum (Arif, 2008).

3. *Enteropathogenic E coli* (EPEC)

Echerichia coli merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang dan bersifat anaerob fakultatif. *E. coli* membentuk koloni yang bundar, cembung, dan halus dengan tepi yang nyata. Bakteri ini menjadi pathogen apabila jumlah dalam saluran pencernaan meningkat atau berada diluar usus (Kaper, 2004)

E. coli merupakan bakteri yang di temukan di gastrointestinal manusia dan hewan yang umumnya menyebabkan diare diseluruh dunia. *E. coli* ini diklasifikasikan berdasarkan sifat karakteristik dari virulensinya dan tiap kelompok menyebabkan penyakit dengan mekanisme yang berbeda. Perlekatan pada sel epitel pada usus kecil atau besar sifatnya dipengaruhi oleh gen dalam plasmid. Sama halnya dengan toksin yang merupakan plasmid atau *phage mediated* (Kaper, 2004).

E. coli mempunyai 5 galur yang pathogen salah satunya adalah *Enteropathogenic E. coli* (EPEC), EPEC melekat pada sel mukosa usus kecil. Faktor yang berhubungan dengan kromosom mendukung pelekatan yang erat. Terjadi kehilangan mikrovili , pembentukan *filamentous actin* atau stuktur seperti cangkir, dan biasanya EPEC masuk dalam sel mukosa. Akibat dari infeksi EPEC adalah diare yang cair, yang biasanya susah diatasi namun tidak kronis. (Jawets, 2005)

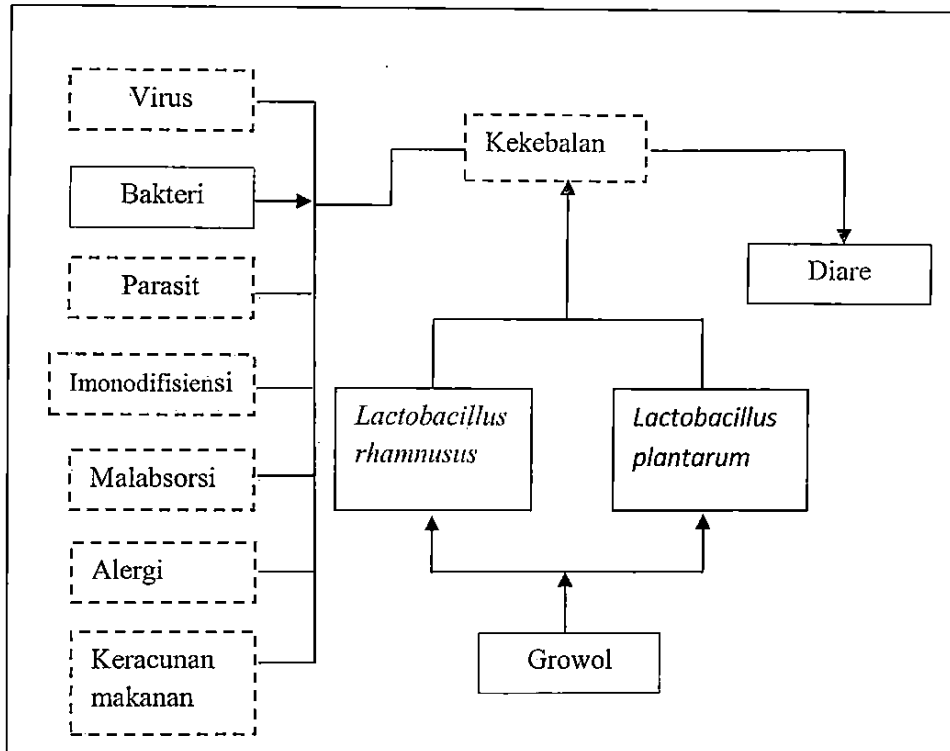
EPEC dapat menyebabkan diare pada manusia dan hewan apabila dikonsumsi pada dosis 10^6 sampai 10^9 cfu/g (Colony-forming units per gram) (FAO, 2011).

4. Obat Kombinasi Sulfamethoxazole-Trimethoprim

Sulfamethoxazole termasuk golongan sulfonamida, digunakan dalam bentuk kombinasi karena sifat sinergiknya (IONI, 2008) dengan PABA, dimana PABA dibutuhkan oleh bakteri dalam hidupnya. Dengan adanya sulfonamida, pertumbuhan bakteri dihambat, karena masuknya PABA ke dalam molekul, sehingga pembentukan asam dihidrofolat terhambat. Trimethoprim menghambat tahap berikutnya dari metabolisme asam folat yaitu konversi asam dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat, dengan jalan menghambat kerja enzim dihidrofolat reduktase (Farmasiku, 2012).

Indikasi obat ini untuk infeksi traktus urinarius seperti pielonefritis dan pielitis oleh kuman yang sensitif (seperti : *E. coli*, *Klebsiela enterobacter* dan *Proteus mirabilis*), infeksi traktus gastrointestinalis, terutama oleh kuman *Salmonella* dan *Shigella* seperti tifoid, paratifoid dan disentri basiler, dan juga infeksi traktus respiratorius seperti bronkitis akut dan kronik oleh kuman influenzae atau *Streptococcus pneumonia* (Farmasiku, 2012).

B. Kerangka Konsep



Gambar 1. Bagan kerangka konsep

Keterangan = Diteliti
 = Tidak diteliti

Diare dapat disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, imonodifisiensi, malabsorsi, alergi, dan keracunan makanan. Penelitian ini penyebab diare adalah bakteri, bakteri yang digunakan adalah *Echerichia coli* galur *Enterophatogenic E. coli* (EPEC).

Kekebalan / imunitas menentukan terhadap bakteri yang masuk, apabila kekebalan dapat melawan maka penyakit tidak masuk. Imunitas tidak mampu melawan EPEC maka terjadi diare. Probiotik dapat meningkatkan produksi musin mukosa usus sehingga meningkatkan respons imunitas alami (*innate immunity*).

C. Hipotesis

H0: Tidak ada pengaruh pemberian growol terhadap diare pada *Rattus norvegicus* yang diinfeksi EPEC.

H1: Ada pengaruh pemberian growol terhadap diare pada *Rattus norvegicus* yang diinfeksi EPEC.