



TINJAUAN PUSTAKA

SUBTIPE *DIARRHEAGENIC ESCHERICHIA COLI* DAN KETERKAITANNYA DENGAN *TRAVELER'S DIARRHEA*

Putu Adrian Mahadi Wibawa¹, Stephanus Rahardian Hersacra Nudu¹, Helena Angeline Darwis¹, I
Putu Bintang Pradita Kirana¹

ABSTRAK

Pendahuluan: *Traveler's diarrhea* adalah penyakit diare yang dialami oleh turis, baik selama perjalanan atau ketika sudah kembali ke tempat asalnya. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti higienitas bahan konsumsi turis dan perbedaan flora normal saluran pencernaan turis.

Pembahasan: Kontaminasi makanan dan minuman oleh feses yang mengandung patogen enterik *Escherichia coli* menjadi salah satu penyebab terbesar terjadinya *traveler's diarrhea*. Penyakit ini ditransmisikan secara fekal-oral dan dapat sembuh dengan sendirinya, tetapi dapat mengganggu liburan atau aktivitas yang akan dilakukan akibat gejala yang ditimbulkan. Bakteri *Escherichia coli* memiliki karakteristik berbentuk batang, gram negatif dan bersifat fakultatif anaerob. Adapun gejala utama yang ditimbulkan adalah diare, tetapi juga dapat disertai dengan mual, demam, kram perut, muntah, dan pendarahan. Terdapat beberapa sub tipe yang dapat ditemukan pada bakteri E.coli sehingga gejala klinis yang timbul cukup luas. Namun sebesar 15% pada kasus *traveler's diarrhea* yang diakibatkan oleh *Escherichia coli* berasal dari sub tipe *Enterotoxigenic Escherichia coli*, dimana diare berair tanpa adanya darah atau demam menjadi ciri khasnya. ETEC memiliki dua keluarga peptida, yaitu *heat-stable toxin* (ST) dan *heat-labile toxin* (LT), yang dapat mengganggu penyerapan cairan usus sehingga menyebabkan diare.

Simpulan: ETEC menjadi penyebab utama *traveler's diarrhea* dengan menimbulkan gejala diare cair ringan hingga berat. Kajian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk perkembangan penelitian dan tindakan pencegahan ke depannya.

Kata kunci: *Traveler's diarrhea*, *Diarrheagenic Escherichia coli*, *Subtypes of Escherichia coli*, ETEC

ABSTRACT

Introduction: *Traveler's diarrhea* is the common term used for diarrheas experienced by tourists during the trip or after they return to their respective hometowns. There are several factors contributing to this disease, for instance, food and beverage hygiene, and differences in normal flora.

Discussion: Most cases found are caused by foods and beverages contaminated by faeces with *Escherichia coli*. The disease itself is self-limiting, however, its clinical manifestation may cause inconvenience during the trip and interfere with their vacation plans or other activities. Therefore, knowledge of *traveler's diarrhea*, which is mainly caused by *Escherichia coli*, is needed. The results showed that *Escherichia coli* is a rod-shaped, facultative anaerobe and gram-negative bacteria, which is the leading cause of *traveler's diarrhea*. Its main clinical manifestation is diarrhea which may be accompanied by other symptoms, such as nausea, fever, abdominal cramps, vomiting and bleeding. *Escherichia coli* has a number of subtypes that cause a variety of symptoms. Out of the high incidence rate of *traveler's diarrhea* caused by *Escherichia coli*, the subtype *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC) makes up 15% of the whole percentage. Watery diarrhea with no blood or fever became its classic manifestation. ETEC has two peptide groups, which are *heat-stable toxin* (ST) and *heat-labile toxin* (LT), that interfere with water absorption inside the intestine, leading to diarrhea.

Conclusion: The main cause of *traveler's diarrhea* is ETEC, whereas mild to heavy watery diarrhea is its common symptom. This review may be used as the foundation for further research and preventive actions.

Keywords: *Traveler's diarrhea*, *Diarrheagenic Escherichia coli*, *Subtypes of Escherichia coli*, ETEC

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

PENDAHULUAN

Traveler's diarrhea merupakan penyakit terkait dengan perjalanan. *Traveler's diarrhea* merupakan masalah kesehatan paling umum dilaporkan oleh wisatawan yang mengunjungi negara berkembang.^[1] Berdasarkan penelitian Steffen *et al.*, ditemukan bahwa *traveler's diarrhea* sering disebabkan oleh

Escherichia coli enterotoksigenik (ETEC), yaitu sebanyak 15% total kasus.^[2]

Traveler's diarrhea ditularkan/disebarkan secara fekal-oral. Lalat menjadi vektor utama dari *Traveler's diarrhea*. *Traveler's diarrhea* sering terjadi di negara dengan sanitasi yang buruk. Asia Tenggara merupakan daerah risiko tinggi terhadap *Traveler's Diarrhea*

dengan tingkat kejadian diatas dua puluh persen.^[1]

Manifestasi klinis dari Traveler's diarrhea pada orang dewasa dideskripsikan sebagai keluarnya lebih dari tiga tinja tidak terbentuk per hari, dengan gejala tambahan seperti kram perut, demam, dan muntah. Namun, pada usia anak, manifestasi klinis dari traveler's diarrhea dideskripsikan sebagai peningkatan dua kali lipat atau lebih dalam frekuensi tinja, serta adanya gejala tambahan seperti kram perut, demam, dan muntah.^[3]

Gejala dari *traveler's diarrhea* bervariasi, tergantung patogen penyebab *traveler's diarrhea*. Sebagai contoh, gejala utama oleh infeksi adalah diare berair tanpa darah dan tidak disertai demam.^[1] Penyebab dari *traveler's diarrhea* didominasi oleh bakteri, yaitu mencapai hingga 90%. *Escherichia coli* merupakan patogen yang berkontribusi paling banyak sebagai penyebab *traveler's diarrhea*.^[4] Persentase patogen penyebab lainnya telah disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Persentase patogen yang dilaporkan sebagai penyebab *traveler's diarrhea*.^[1]

Organisme	Patogen yang dilaporkan (%)			
	Amerika Latin dan Karibia	Afrika	Asia Selatan	Asia Tenggara
<i>Enterotoxigenic E. Coli</i>	≥ 35	25-35	15-25	5-15
<i>Enteroaggregative E. Coli</i>	25-35	< 5	15-25	Tidak ada data
<i>Campylobacter sp.</i>	< 5	< 5	15-25	25-35
<i>Salmonella sp.</i>	< 5	5-15	< 5	5-15
<i>Shigella sp.</i>	5-15	5-15	5-15	< 5

PEMBAHASAN

Patofisiologi Traveler's Diarrhea

Traveler's diarrhea disebabkan oleh peningkatan sekresi dan/atau penurunan penyerapan cairan dan elektrolit. Hal tersebut terjadi di epitel usus. Infeksi oleh patogen seperti *Escherichia coli* dapat menyebabkan sekresi neurotransmitter (misalnya, 5-hidroksitriptamin) dari sel enteroendokrin dan aktivasi neuron aferen yang merangsang saraf *secretomotor* submukosa sehingga terjadi pengeluaran cairan dan elektrolit ke dalam lumen usus.^[5]

Escherichia coli

Escherichia coli merupakan bakteri penghuni komensal di saluran pencernaan manusia dan hewan. Sebagai bakteri komensal, *Escherichia coli* hidup dalam hubungan saling menguntungkan dengan inangnya dan jarang menyebabkan penyakit. Namun, *Escherichia coli* merupakan salah satu patogen manusia dan hewan yang paling umum. Beberapa *strain* memiliki faktor virulensi, yang diduga memungkinkannya beradaptasi dengan relung lingkungan baru dan menyebabkan spektrum infeksi yang luas.^[6,7]

Escherichia coli adalah penyebab utama penyakit menular yang menyebar dari saluran pencernaan ke lokasi ekstraintestinal.

Penyakit-penyakit ekstraintestinal ini contohnya infeksi saluran kemih (ISK), sepsitemia, meningitis pada neonatus dan sistem saraf pusat, dan infeksi sistem pernapasan.^[8] *Escherichia coli* patogenik merupakan agen dari infeksi pencernaan yang merupakan penyebab signifikan wabah diare di seluruh dunia.^[6]

Morfologi *Escherichia coli*

Escherichia coli adalah bakteri gram negatif yang berbentuk batang (*bacillus*), dimana terdapat sebuah silinder pada bagian tengah dan dua buah bentuk setengah bola pada masing-masing ujung silinder. *Escherichia coli* memiliki lebar 0,7µm dan panjang 3,5 µm.^[9] Bakteri ini bersifat fakultatif anaerob yang berarti memerlukan oksigen untuk tumbuh dan berkembang secara optimal, tetapi juga dapat hidup dalam keadaan tanpa oksigen. *Escherichia coli* secara umum dapat tumbuh secara optimal pada lingkungan dengan suhu 37°C dan pH 7, meski begitu pada *strain* tertentu memiliki kebutuhan lingkungan yang berbeda untuk dapat tumbuh. Perpaduan kedua hal tersebut dan ditambah dengan aerasi yang baik, *Escherichia coli* dapat tumbuh dalam media kaldu cair yang kaya akan nutrisi.^[10] Pada media ini, *Escherichia coli* dapat mencapai densitas diatas 1 x 10³ hingga 1 x 10⁷ CFU/ml dalam waktu semalam.^[11] *Escherichia coli*

pada umumnya tersusun seperti rantai yang terdiri dua atau lebih bakteri. Selain itu, *E. coli* yang memiliki karakteristik gram negatif akan menunjukkan warna merah muda.

Karakteristik-karakteristik tersebut dapat terlihat secara makroskopis dari proses kultur bakteri dengan menggunakan media agar dan cair. Namun, dengan adanya variasi *strain* membuat karakteristik dari koloni *Escherichia coli* berbeda-beda. Beberapa karakteristik yang ditemukan diantaranya adalah pinggiran yang halus ireguler, permukaan yang rata dan mencembung, dan ukuran yang besar dan kecil.^[12] Penggunaan media *Endoagar*, *Eosin Methylene Blue* (EMB) *agar*, agar darah dan media *Sulfide Indol Motility* (SIM) adalah beberapa contoh media yang dapat digunakan untuk menumbuhkan bakteri tersebut. EMB dapat digunakan untuk membedakan bakteri gram positif dan negatif.^[13] Zat warna yang ada pada agar EMB menghambat pertumbuhan bakteri gram positif. Selain itu, media ini juga mengandung laktosa dan sukrosa, tanpa adanya glukosa. Hal ini dapat membedakan bakteri gram negatif yang memiliki kemampuan untuk melakukan fermentasi laktosa, di mana bila bakteri tersebut bisa melakukan fermentasi terhadap laktosa, maka media akan semakin asam dan zat warna pada media tersebut akan menghasilkan zat kompleks ungu yang disertai dengan warna hijau metalik. Warna ini yang menjadi indikator dari adanya proses fermentasi laktosa. Di sisi lain, bila bakteri tersebut adalah *non-lactose fermenter*, maka koloni bakteri tersebut terlihat translusen atau berwarna merah muda.^[14]

***Diarrheagenic Escherichia coli* (DEC)**

Diarrheagenic Escherichia coli (DEC) adalah patogen enterik umum yang menyebabkan infeksi pencernaan (*gastrointestinal*) dengan spektrum yang luas, terutama di negara berkembang. DEC merupakan penyebab utama penyakit bawaan makanan yang terkait dengan penyakit usus yang penyebarannya biasanya melalui rute fekal-oral.^[15,16]

Sebelum identifikasi faktor virulensi spesifik pada *strain* patogen, *Escherichia coli* diklasifikasikan berdasarkan identifikasi serologi antigen O lipopolisakarida (LPS) dan H (*flagellar*).^[17] Berdasarkan faktor virulensi dan sifat fenotipe, *strain* dari DEC umumnya diklasifikasikan menjadi delapan patotipe *enteric Escherichia coli* dan tiga patotipe *extraintestinal Escherichia coli* (ExPEC).^[18]

Enteric Escherichia coli

Patotipe dari *enteric Escherichia coli* adalah: *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC), *Enteroaggregative Escherichia coli* (EAEC),

Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC), *Enterohemorrhagic Escherichia coli* (EHEC)/*Shiga Toxin-Producing Escherichia coli* (STEC), *Diffuse Adherent Escherichia coli* (DAEC), *Enteroinvasive Escherichia coli* (EIEC), dan *Adherent-Invasive Escherichia coli* (AIEC).^[19] Secara ringkas, patotipe dari *enteric Escherichia coli* dengan karakteristik diare beserta komplikasi atau kondisi terkait terdapat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik diare dan komplikasi atau kondisi yang terakhir dengan patotipe DEC.^[19,20]

Patotipe <i>Enteric E. Coli</i>	Karakteristik Diare	Komplikasi atau Kondisi Terkait
ETEC	Berair; akut	<i>Traveler's diarrhea</i> ; Dehidrasi
EAEC	Berair; akut atau persisten	<i>Traveler's diarrhea</i> ; malnutrisi pada anak-anak
EPEC	Berair; akut atau persisten	Malnutrisi pada anak-anak
STEC	Berdarah; akut	sindrom <i>hemolytic-uremic</i> (HUS)
DAEC	Berair; akut atau persisten	Infeksi Saluran Kemih (ISK)
EIEC	Berdarah/Berair; akut	Malnutrisi pada anak-anak
AIEC	Berair; akut atau persisten	<i>Crohn's disease</i>

***Extraintestinal Escherichia coli* (ExPEC)**

ExPEC merupakan penghuni usus dengan gen virulensi yang berbeda dari *strain Escherichia coli* lain yang merupakan enteropatogen atau organisme komensal usus. *Escherichia coli* patogen ekstraintestinal dapat diisolasi dari kotoran banyak hewan sehat, terutama anjing dan kucing.^[21] Patotipe dari *extraintestinal Escherichia coli* (ExPEC) adalah *UroPathogenic Escherichia coli* (UPEC), *Neonatal Meningitis Escherichia coli* (NMEC), dan *Avian pathogenic Escherichia coli* (APEC).^[22]

Enterotoxigenic Escherichia coli

Enterotoxigenic Escherichia coli atau ETEC dapat menyebabkan diare pada semua umur. ETEC adalah penyebab paling umum dari *traveler's diarrhea* dengan bentuk diare cair

ringan hingga berat dengan gejala khas lainnya berupa demam, kram perut, rasa mual, dan muntah. Komplikasi dari diare tersebut dapat menyebabkan dehidrasi. ETEC dapat dikaitkan dengan wabah diare yang disebabkan oleh bencana alam di negara-negara berkembang dan merupakan penyebab umum diare yang dialami bayi di negara berkembang. Di seluruh dunia, lebih dari dua ratus juta kasus diare ETEC dan diperkirakan terdapat antara 50.000 hingga 90.000 kematian. Dosis menular berkisar antara 10^6 dan 10^8 CFU, dengan waktu inkubasi satu sampai dua hari. ETEC mengeluarkan dua racun utama: enterotoksin yang bersifat *heat-stable* dan *heat-labile*. Kedua enterotoksin ini dikodekan dalam plasmid.^[20,23]

Patofisiologi ETEC

Patogenesis diare ETEC melibatkan kolonisasi usus yang diikuti oleh elaborasi enterotoksin diaregenik. *Heat-stable toxin* (ST) dan *heat-labile toxin* (LT) merupakan keluarga peptida beracun yang panjangnya berkisar antara 18 hingga 50 asam amino. Terdapat 2 jenis ST, yaitu STa dan STb. STa dapat merangsang *guanylate cyclase* usus, sebuah enzim yang mengubah GTP menjadi cGMP. Peningkatan cGMP intraseluler menghambat penyerapan cairan usus, menghasilkan sekresi cairan bersih. STb menyebabkan diare dengan mekanisme yang berbeda dengan STa.^[24]

LT merupakan protein antigenik yang memiliki mekanisme kerja mirip dengan enterotoksin *Vibrio cholerae* dan urutan asam amino primernya serupa. LT terdiri dari dua jenis subunit. Salah satu jenis subunit (subunit B) mengikat toksin ke sel target melalui reseptor spesifik yang telah diidentifikasi sebagai *Gm1 ganglioside*. Jenis subunit lainnya (subunit A) kemudian diaktifkan oleh pembelahan ikatan peptida dan diinternalisasi. Hal tersebut akan mengkatalisis *ADP-ribosylation* (transfer ADP-ribose dari *nicotinamide adenine dinucleotide*) dari subunit pengatur adenilat siklase yang terikat membran (enzim yang mengubah ATP menjadi cAMP). Maka dari itu, adenilat siklase teraktivasi, yang menghasilkan cAMP intraseluler berlebih, sehingga menyebabkan hipersekresi air dan elektrolit ke dalam lumen usus.^[25]

SIMPULAN

Traveler's diarrhea merupakan penyakit terkait perjalanan yang paling umum dialami. *Traveler's diarrhea* ditularkan melalui transmisi fekal-oral. Bakteri mencakup 90% penyebab dari *traveler's diarrhea* yang sebagian besarnya disebabkan oleh *Escherichia coli*. Subtipe ETEC merupakan

agen penyebab *traveler's diarrhea* paling umum yang menimbulkan gejala diare cair ringan hingga berat dengan gejala lainnya berupa demam, kram perut, mual, dan muntah. *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang yang bersifat fakultatif anaerob yang dapat menyebabkan sekresi cairan dan elektrolit berlebih.

SARAN

Dalam beberapa tahun ke depan diperlukan pembuatan kajian pustaka yang membahas keterkaitan antara agen patogen penyebab *traveler's diarrhea* lainnya dengan penyakit *traveler's diarrhea*, sekaligus membahas langkah-langkah preventif yang dapat diambil untuk mengurangi kasus *traveler's diarrhea*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Leung, A.K.C., Leung, A.A.M., Wong, A.H.C., and Hon, K.L. *Traveler's Diarrhea: A Clinical Review*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2019;13:38–48. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190514105054>.
2. Steffen, R., Hill, D.R., and DuPont, H.L. *Traveler's Diarrhea: A Clinical Review*. JAMA 2015;313:71. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17006>.
3. Steffen, R. *Epidemiology of Travellers' Diarrhea*. J Travel Med 2017;24:S2–5. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw072>.
4. Duplessis, C.A., Gutierrez, R.L., and Porter, C.K. *Review: Chronic and Persistent Diarrhea with a Focus in the Returning Traveler*. Trop Dis Travel Med Vaccines 2017;3:9. <https://doi.org/10.1186/s40794-017-0052-2>.
5. Stoney, R.J., Han, P. V, Barnett, E.D., Wilson, M.E., Jentes, E.S., Benoit, C.M., MacLeod, W.B., Hamer, D.H., and Chen, L.H. *Traveler's Diarrhea and Other Gastrointestinal Symptoms Among Boston-Area International Travelers*. Am J Trop Med Hyg 2017;96:1388–93. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0447>.
6. Allocati, N., Masulli, M., Alexeyev, M., and Di Ilio, C. *Escherichia coli in Europe: An Overview*. Int J Environ Res Public Health 2013;10:6235–54. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>.
7. Kim, H.J., Koo, M., Jeong, A.-R., Baek, S.-Y., Cho, J.-I., Lee, S.-H., and Hwang, I.-G. *Occurrence of Pathogenic Escherichia coli in Commercially Available Fresh Vegetable Products in Korea*. J Korean Soc Appl Biol Chem 2014;57:367–70.

- <https://doi.org/10.1007/s13765-014-4073-5>.
8. Croxen, M.A., Law, R.J., Scholz, R., Keeney, K.M., Wlodarska, M., and Finlay, B.B. *Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 2013;26:822–80. <https://doi.org/10.1128/CMR.00022-13>.
 9. Hassan, M., Abou-Zeid, R., Hassan, E., Berglund, L., Aitomäki, Y., and Oksman, K. *Membranes Based on Cellulose Nanofibers and Activated Carbon for Removal of Escherichia coli Bacteria from Water*. Polymers (Basel) 2017;9:335. <https://doi.org/10.3390/polym9080335>.
 10. Tang, Y., Li, Z., Luo, Q., Liu, J., and Wu, J. *Bacteria Detection based on Its Blockage Effect on Silicon Nanopore Array*. Biosens Bioelectron 2016;79:715–20. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.12.109>.
 11. Reshes, G., Vanounou, S., Fishov, I., and Feingold, M. *Cell Shape Dynamics in Escherichia coli*. Biophys J 2008;94:251–64. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.104398>.
 12. Hasman, H., Schembri, M.A., and Klemm, P. *Antigen 43 and Type 1 Fimbriae Determine Colony Morphology of Escherichia coli K-12*. J Bacteriol 2000;182:1089–95. <https://doi.org/10.1128/JB.182.4.1089-1095.2000>.
 13. Gurtler, J.B. *Evaluation of Plating Media for Recovering Salmonella from Thermally Treated Egg Albumen*. J Appl Poult Res 2009;18:297–309. <https://doi.org/10.3382/japr.2008-00109>.
 14. Leininger, D.J., Roberson, J.R., and Elvinger, F. *Use of Eosin Methylene Blue Agar to Differentiate Escherichia Coli from Other Gram-Negative Mastitis Pathogens*. J Vet Diagnostic Investig 2001;13:273–5. <https://doi.org/10.1177/104063870101300319>.
 15. Taha, Z.M. and Yassin, N.A. *Prevalence of Diarrheagenic Escherichia coli in Animal Products in Duhok Province, Iraq*. Iran J Vet Res 2019;20:255–62.
 16. Aijuka, M. and Buys, E.M. *Persistence of Foodborne Diarrheagenic Escherichia coli in the Agricultural and Food Production Environment: Implications for Food safety and Public Health*. Food Microbiol 2019;82:363–70. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.03.018>.
 17. Elder, J.R., Fratamico, P.M., Liu, Y., Needleman, D.S., Bagi, L., Tebbs, R., Allred, A., Siddavatam, P., Suren, H., Gujjula, K.R., DebRoy, C., Dudley, E.G., and Yan, X. *A Targeted Sequencing Assay for Serotyping Escherichia coli Using AgriSeq Technology*. Front Microbiol 2021;11:1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.627997>.
 18. Durand, D., Mercado, E., Riveros, M., Ochoa, T.J., Ruiz, J., García, W., and García, C. *Molecular and Phenotypic Characterization of Diarrheagenic Escherichia coli Strains Isolated from Bacteremic Children*. Am J Trop Med Hyg 2017;97:1329–36. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0066>.
 19. skari Badouei, M., Jajarmi, M., and Mirsalehian, A. *Virulence Profiling and Genetic Relatedness of Shiga Toxin-producing Escherichia coli Isolated from Humans and Ruminants*. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2015;38:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2014.11.005>.
 20. Cabrera-Sosa, L. and Ochoa, T.J. *Escherichia coli Diarrhea*. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TPBT-HTM and EID (Tenth E, editors. Hunter's Trop. Med. Emerg. Infect. Dis., London: Elsevier; 2020, p. 481–5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00046-6>.
 21. Gelberg, H.B. *Alimentary System and the Peritoneum, Omentum, Mesentery, and Peritoneal Cavity*. In: Zachary JFBT-PB of VD (Sixth E, editor. Pathol. Basis Vet. Dis. 6th ed., Elsevier; 2017, p. 324-411.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00007-2>.
 22. Mellata, M. *Human and Avian Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli: Infections, Zoonotic Risks, and Antibiotic Resistance Trends*. Foodborne Pathog Dis 2013;10:916–32. <https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1533>.
 23. Harro, C., Louis Bourgeois, A., Sack, D., Walker, R., DeNearing, B., Brubaker, J., Maier, N., Fix, A., Dally, L., Chakraborty, S., Clements, J.D., Saunders, I., and Darsley, M.J. *Live attenuated enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) vaccine with dmLT adjuvant protects human volunteers against virulent experimental ETEC challenge*. Vaccine 2019;37:1978–86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.025>.
 24. Laxmi, S., Jianyi, Y., Magdalena, K., Katia, K., James, K., James, F., and Mark, D. *Mechanical Stimuli Affect Escherichia coli Heat-Stable Enterotoxin-Cyclic GMP Signaling in a Human Enteroid Intestine-Chip Model*. Infect Immun 2020;88:e00866-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00866-19>.

25. Mirhoseini, A., Amani, J., and Nazarian, S. *Review on Pathogenicity Mechanism of Enterotoxigenic Escherichia coli and Vaccines against It*. *Microb Pathog* 2018;117:162–9.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.02.032>.