

Analisa Histopatologi dan Histomorfometri Lambung pada Mencit Model Kolibasilosis yang Diinduksi Ekstrak Etanol 96% *Oregano Vulgare*

Histopathological and Gastric Histomorphometry Analysis in Mice Colibacillosis Model Induced by Ethanol 96% Oregano Vulgare Extract

Yuliana Agustin¹, Indah Amalia Amri^{1*}, Fidi Nur Aini Eka Puji Dameanti¹,
Ida Bagus Gde Rama Wisesa¹

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya.

*Corresponding author: indahamaliaamri@ub.ac.id

Abstrak

Kolibasilosis merupakan penyakit yang disebabkan *Escherichia coli* yang merupakan bakteri flora normal pada organ pencernaan manusia dan hewan. *Oregano* memiliki kandungan *carvacrol* dan *thymol* yang berfungsi sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak *oregano* terhadap histopatologi dan histomorfometri organ lambung pada mencit yang diinduksi *E. coli*. Penelitian menggunakan 20 ekor mencit Balb/C jantan berumur 2-3 minggu dengan berat rata-rata 20-25 gram dan terbagi menjadi 5 kelompok dengan 4 ulangan yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP) diberi *streptomycin* dosis 20 mg/ekor dan *E. coli* dosis 3×10^9 CFU secara peroral, (P1) diberi *streptomycin* dosis 20mg/ekor, *E. coli* dosis 3×10^9 CFU, kemudian diberikan ekstrak *oregano* dosis 5 mg/ekor, (P2) diberi *streptomycin* dosis 20mg/ekor, *E. coli* dosis 3×10^9 CFU, kemudian diberikan ekstrak *oregano* dosis 10 mg/ekor, (P3) diberi *streptomycin* dosis 20mg/ekor, *E. coli* dosis 3×10^9 CFU, kemudian diberikan ekstrak *oregano* dosis 20 mg/ekor. Data dianalisa dengan deskriptif komparatif. Hasil penelitian histopatologi pada KP, P1, P2, dan P3, memiliki kerusakan sel epitel yaitu erosi yang disebabkan oleh sel radang. Berdasarkan Uji ANOVA nekropsis hari ke-3 dan 6 pada P1, P2, dan P3 panjang dan lebar vili memiliki panjang yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) bila dibandingkan dengan KP. Kesimpulan Histopatologi adanya erosi epitel dengan dosis 20 mg/ekor ekstrak *oregano* mampu meringankan gejala kolibasilosis. Kesimpulan histomorfometri panjang dan lebar vili pada P1, P2, P3 ($p > 0,05$) sehingga tidak berbeda nyata dengan kontrol positif.

Kata kunci: *Escherichia coli*, lambung, mencit Balb/C, *Oregano*

Abstract

Colibacillosis is a disease caused by *Escherichia coli* which is a normal flora bacterium of the digestive system in humans and animals. *Oregano* contains *carvacrol* and *thymol* which provide an antibacterial. This study was used 20 male Balb/C mice age 2-3 weeks with an average weight of 20-25 grams and were divided into 5 groups with 4 replications: negative control (KN), positive control (KP) given by *streptomycin* dose of 20 mg/head. *E. coli* dose of 3×10^9 CFU, (P1) was given by *streptomycin* dose of 20 mg/head, *E. coli* dose of 3×10^9 CFU, then given *oregano* extract dose of 5 mg/head, (P2) was given by *streptomycin* dose of 20 mg/head, *E. coli* dose of 3×10^9 CFU, then given *oregano* extract dose of 10 mg/head, (P3) was given by *streptomycin* dose of 20 mg/head, *E. coli* dose of 3×10^9 CFU, then *oregano* extract was given dose of 20 mg/head. The data were analyzed by descriptive comparative. The histopathology showed epithelial cell damage or erosion caused by inflammatory cells in KP, P1, P2, and P3. In study group given *oregano* extract dose of 20 mg/head, P3, inflammatory cells and epithelial erosion were lower. Based on the ANOVA test of day 3 and 6 after necropsy, P1, P2, and P3 show insignificant in villi length and width of the vili ($p > 0,05$) compared to KP. The conclusion the result of the histopathology result is epithelial erosion in group with dose of 20mg/head *oregano* extract was able to relieve the symptoms of colibacillosis. The conclusion of histomorphometry of the length and width of the villi at P1, P2, P3 ($p > 0.05$) was not significantly different from the positive control.

Keywords: *Escherichia coli*, gastric, Balb/C mice, *Oregano*

Received: 15 March 2022

Revised: 12 August 2022

Accepted: 14 September 2022



PENDAHULUAN

Escherchia coli merupakan bakteri gram negatif, memiliki bentuk kokobasil, bakteri ini dapat menyebabkan penyakit pencernaan pada manusia dan hewan, melalui makanan yang terkontaminasi (Donnenberg, 2013). *E. coli* dapat menyebabkan diare pada manusia dengan cara melalui makanan yang terkontaminasi masuk dalam tubuh, *E. coli enteropathogenic* merupakan serotip yang memiliki efek toksin yang menyebabkan diare yaitu bakteri jenis ini memiliki fimbria yang sedikit dan eksotoksin tahan panas (ST) serta tidak tahan panas (LT), kemudian menggunakan adhesin untuk mengikat sel inang usus dan menyebabkan radang (Prasetya et al., 2019). *E. coli enteropathogenic* termasuk penyakit *zoonosis* yaitu penyakit yang dapat menular dari hewan ke manusia ataupun sebaliknya (Donnenberg, 2013).

Mencit memiliki lambung monogastrik. Lambung merupakan organ pencernaan yang memiliki fungsi yaitu untuk memecah makanan dan mencampurnya dengan cairan lambung, serta sebagai proses pencernaan protein oleh karena itu perlu dilakukan pencegahan dengan menggunakan ekstrak oregano sebagai herbal karena penggunaan antibiotik dapat menyebabkan resisten. Penelitian ini menggunakan mencit Balb/C jantan sebab mencit Balb/C merupakan mencit yang biasanya digunakan untuk penelitian imunologi, sedangkan menggunakan mencit jantan karena mencit jantan memiliki hormon yang stabil, karena jantan memiliki hormon esterogen yang relatif sedikit atau tidak memiliki hormon esterogen, karena mencit betina relatif memiliki masa estrus, masa kebuntingan, dan masa menyusui, serta mencit betina mudah mengalami stress.

Oregano memiliki kandungan *carvacrol* dan *thymol* yang berfungsi sebagai antibakteri dan antijamur. *Carvacrol* memiliki fungsi untuk menghambat mobilisasi bakteri pada membran mitokondria yang mampu menghasilkan ATP yang diinisiasi oleh proton. *Carvacrol* akan mengurangi produksi ATP yang dapat menghambat pergerakan *flagella* dan menyebabkan berkurangnya patogenitas

bakteri. Sebagai antijamur *carvacrol* dapat mengeliminasi pertumbuhan vegetatif jamur dengan denaturasi protein (Shalihat, 2018). Berdasarkan pemaparan diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak oregano terhadap mencit yang diinduksi *E. coli*.

METODE PENELITIAN

Persiapan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah 20 ekor mencit berkelamin jantan, umur 3-4 minggu dengan berat rata-rata 20-25 gram berjumlah 20 ekor mencit yang bersertifikat sehat berasal dari Laboratorium Biomedik Universitas Muhammadiyah Malang. Peneliti sudah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari. Setiap kelompok mencit ditempatkan satu kandang yang berisi 4 ekor mencit. Kandang mencit berukuran standar, pakan dan minum diberikan secara ad libitum. Alas kandang menggunakan serbuk kayu dan dibersihkan satu hari sekali.

Perlakuan

Rancangan Acak Lengkap (RAL) digunakan apabila ragam satuan percobaan digunakan seragam. Rancangan eksperimental yang digunakan yaitu rancangan eksperimental sederhana, dengan subjek dibagi menjadi 5 kelompok dan terdapat 4 pengulangan di tiap kelompoknya, sehingga mencit yang diperlukan berjumlah 20 ekor.

Kelompok perlakuan tersebut antara lain: (KN) mencit tanpa diberi ekstrak oregano, *streptomycin*, dan bakteri *E. coli*; (KP) mencit diberi *streptomycin* secara peroral menggunakan sonde lambung dengan dosis 20 mg/ekor dan diinfeksi secara peroral *E. coli* 3×10^9 CFU; (P1) mencit yang diinjeksi streptomycin, 20 mg/ekor dan diinfeksi 0,5 ml bakteri *E. coli* 3×10^9 CFU, diberi larutan ekstrak oregano dengan dosis 5 mg/ekor secara peroral; (P2) mencit yang diinjeksi streptomycin, 20 mg/ekor dan diinfeksi 0,5 ml bakteri *E. coli* 3×10^9 CFU, diberi larutan ekstrak oregano dengan dosis 10 mg/ekor; (P3)

mencit yang diinjeksi streptomycin, 20 mg/ekor dan diinfeksi 0,5 ml bakteri *E. coli* 3×10^9 CFU, diberi ekstrak oregano dengan dosis 20 mg/ekor.

Persiapan Bakteri *E. coli*

Bakteri *E. coli* didapatkan dari isolat lapang, peternakan sapi perah pada hewan yang mengalami diare dilakukan reidentifikasi dengan menggunakan media EMBA, dan Urease. Bakteri yang didapat dilakukan pewarnaan gram dengan larutan kristal violet, lugol, aceton alkohol, dan safranin hasil yang didapat yaitu bakteri berwarna merah berbentuk basil. Bakteri kemudian diperbanyak menggunakan media *Nutrient broth*, kemudian dilakukan tingkat kekeruhan dengan menggunakan *Mc Farland 10* atau setara dengan konsentrasi 3×10^9 CFU/ml.

Pembuatan Ekstrak Oregano

Pembuatan ekstrak oregano dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan metode maserasi. Daun oregano kering ditimbang 500 gram, kemudian direndam di dalam toples dengan etanol 96% sebanyak 500ml selama 24 jam dan dilakukan pengadukan. Ekstrak cair yang didapat disaring dengan kain, kemudian dimaserasi dengan *vacum rotary evaporator*, kemudian hasil dari endapan dan cairan dilakukan inkubasi menggunakan oven dengan suhu 40°C untuk menghilangkan sisa etanol.

Pemberian *Streptomycine* dan Bakteri *E. coli*

Mencit setelah diaklimatisasi selama 7 hari dilakukan penimbangan berat badan, kemudian dilakukan sonde lambung *streptomycin* dengan dosis 20 mg/ekor, dengan infeksi bakteri *E. coli* 3×10^9 CFU selama 24 jam *pasca* pemberian *streptomycin* mendapatkan gejala klinis penurunan nafsu makan, berat badan turun, feses memiliki konsistensi lembek padat yang memiliki skor 2, dan berwarna coklat muda.

Pemberian Ekstrak Oregano

Pemberian ekstrak *Origanum vulgare* dengan menggunakan sonde lambung dengan dosis 5 mg/ekor, 10 mg/ekor, dan 20 mg/ekor selama 4 hari untuk meminimalisir kontaminasi

proses sonde dilakukan di *laminar air flow* di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya.

Preparasi Organ

Mencit dieuthanasi dengan cara dislokasi cervical kemudian diletakkan pada nampan bedah segera setelah mati dan diposisikan rebah dorsal. Abdomen mencit dibuka dengan *dissecting set* dan diambil organ gaster. Organ yang diambil dimasukkan kedalam pot organ yang berisi formalin 10%, ditaruh pada suhu ruang 24-48 jam. Organ kemudian dipindahkan kedalam alkohol 70% dan didehidrasi kedalam alkohol 80%-100% secara bertingkat. Organ dijernihkan dengan *xylol* dan ditanam dalam parafin, dipotong blok parafin gaster 5um selanjutnya ditempelkan pada obyek glass dibiarkan selama 24 jam. Organ deparafinisasi dengan *xylol* I dan *xylol* II, kemudian direhidrasi dengan alkohol secara bertingkat dari 100%, 95%, 90%, 80%, 70% selama 1x5 menit. Dicuci dengan aquades mengalir dan dikeringkan. Dilakukan pewarnaan rutin selama 5 menit. Preparat kemudian didehidrasi dengan etanol 70%, 80%, 90%, 95%, 100%. Preparat di *mounting* dengan entelan dan ditutup dengan *cover glass* (Ananda, 2020). Preparat diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x.

Analisis Data

Data dianalisis dengan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Duncan jika ada perbedaan signifikan ($p < 0,05$).

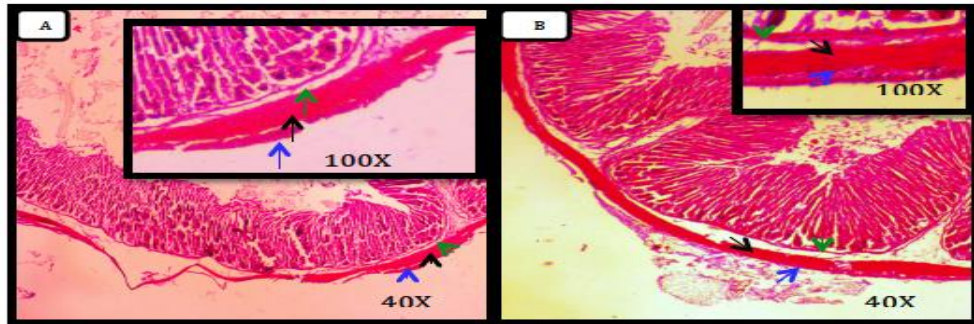
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil histopatologi organ lambung pada kontrol negatif dengan tanpa perlakuan perbesaran 100x, pada Gambar 1. dapat dilihat terdapat vili yang ditunjukkan oleh panah putih, sedangkan pada panah hijau terdapat sub mukosa terlihat normal, pada panah hitam yaitu terdapat muskularis eksterna, dan panah biru yaitu serosa. Perlakuan positif dengan pemberian 20 mg/ekor *streptomycin*, bakteri *E. coli* 3×10^9 tanpa pemberian ekstrak oregano dapat dilihat hasil yaitu pada Gambar 2A dengan nekropsis hari ke-3

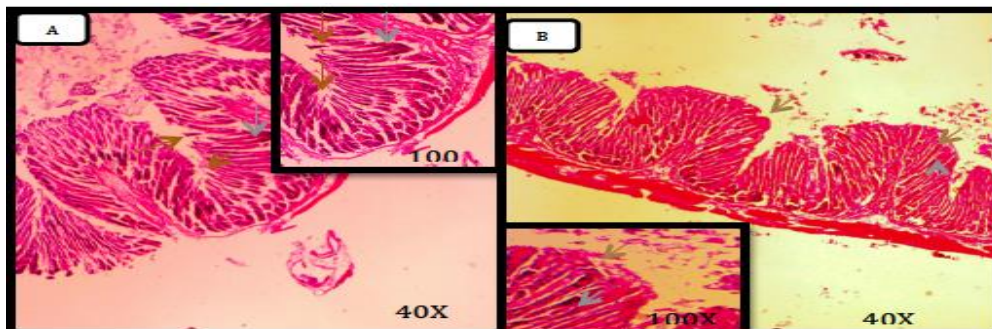
Tabel 1. Hasil histomorfometri panjang dan lebar vili mencit

Perlakuan	Hari ke-3		Hari ke-6	
	Panjang Vili (µm)	Lebar Vili (µm)	Panjang Vili (µm)	Lebar Vili (µm)
KN	333.179 ±46 ^b	28.324±2 ^a	458.309±71 ^a	29.858±5 ^a
KP	187.428 ±48 ^a	32.815±9 ^a	369.908±29 ^a	36.782±6 ^a
P1	189.776 ±39 ^a	31.157±7 ^a	331.864±41 ^a	25.78±7 ^a
P2	228.433 ±22 ^a	32.566±12 ^a	395.175±89 ^a	29.687±10 ^a
P3	277.739±83 ^{ab}	42.296±8 ^a	410.951±114 ^a	30.035±5 ^a

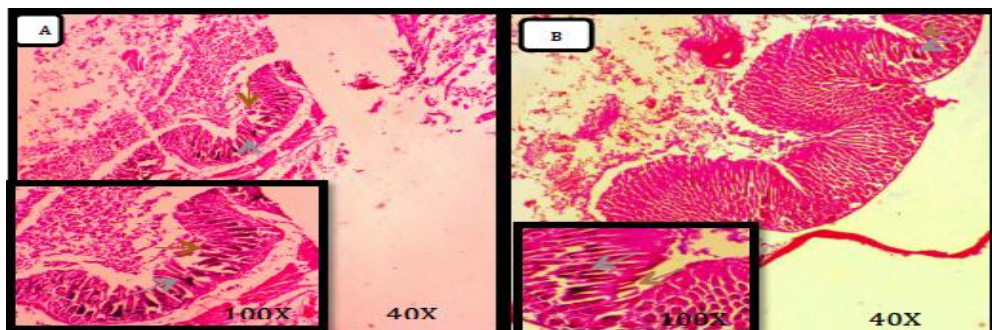
^{abc}notasi berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok perlakuan (p<0,05).



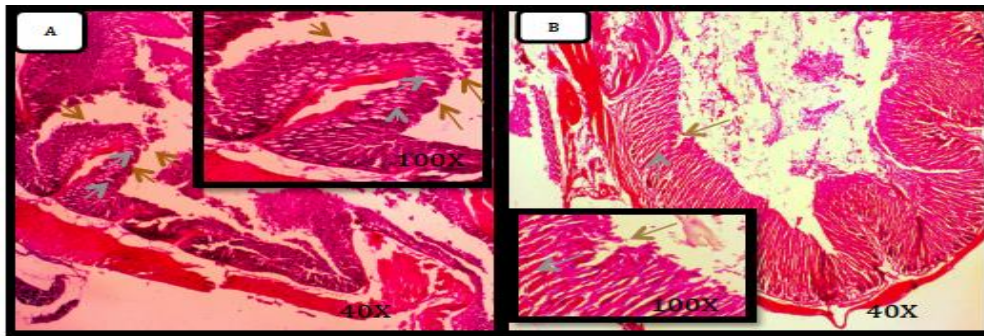
Gambar 1. Hasil histopatologi lambung kontrol negatif dengan pewarnaan HE menggunakan perbesaran 40x dan 100x. Gambar A yaitu nekropsi hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* dan pada Gambar B nekropsi hari ke-6.



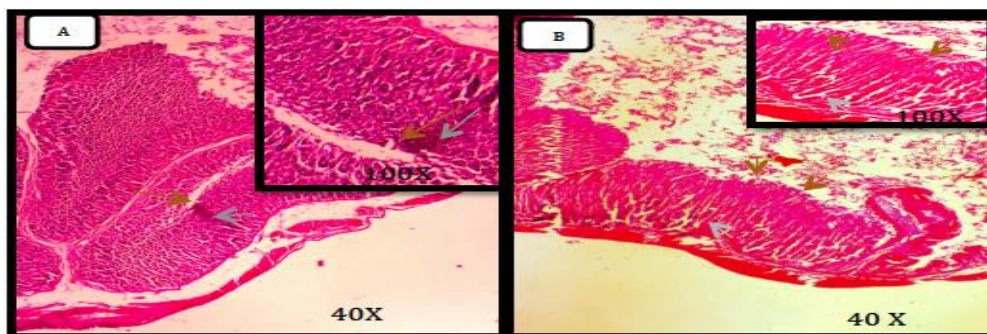
Gambar 2. Hasil histopatologi lambung kontrol positif dengan pewarnaan HE menggunakan perbesaran 40x dan 100x. Gambar A yaitu nekropsi hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* dan pada Gambar B nekropsi hari ke-6.



Gambar 3. Hasil histopatologi lambung perlakuan 1 dengan pewarnaan HE menggunakan perbesaran 40x dan 100x. Gambar A yaitu nekropsi hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* dan pada Gambar B nekropsi hari ke-6.



Gambar 4. Hasil histopatologi lambung perlakuan 2 dengan pewarnaan HE mengguakan perbesaran 40x dan 100x. Gambar A yaitu nekropsi hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* dan pada Gambar B nekropsi hari ke-6.



Gambar 5. Hasil histopatologi lambung perlakuan 3 dengan pewarnaan HE mengguakan perbesaran 40x dan 100x. Gambar A yaitu nekropsi hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* dan pada Gambar B nekropsi hari ke-6.

setelah pemberian bakteri *E. coli* pada panah coklat terdapat erosi epitel vili, pada panah abu – abu terlihat adanya infiltrasi sel radang yang dapat merusak lamina propria. Hasil nekropsis hari ke-6 dapat dilihat pada Gambar 2B yaitu, infiltrasi sel radang yang semakin banyak yang ditunjukkan oleh panah berwarna abu – abu dan erosi epitel semakin banyak, pada kontrol positif terjadinya erosi pada epitel dikarenakan adanya kerusakan yang disebabkan banyaknya infiltrasi sel radang yang disebabkan adanya infeksi bakteri *E. coli* (Fajerria, 2020).

Perlakuan 1 yang ditunjuk pada Gambar 3A dengan dengan pemberian 20 mg/ekor *streptomycin*, bakteri *E. coli* 3×10^9 dan ekstrak oregano dengan dosis 5 mg/ekor dengan nekropsis pada hari ke-3 banyak infiltrasi sel radang pada lamina propria sehingga menyebabkan vili memendek yang ditunjuk oleh panah abu-abu, sehingga menyebabkan erosi pada epitel yang ditunjukkan oleh panah coklat. Nekropsis pada hari ke-6 Sesuai Gambar 3B didapatkan infiltrasi sel radang mengalami penurunan sehingga erosi pada

epitel mengalami penurunan yang disebabkan oleh sel yang mulai melakukan regenerasi (Wiralaga, 2015).

Perlakuan ke-2 dengan pemberian 20 mg/ekor *streptomycin*, bakteri *E. coli* 3×10^9 dan ekstrak oregano dengan dosis 10 mg/ekor dapat dilihat pada Gambar 4A dengan nekropsis hari ke-3 infiltrasi sel radang pada lamina propria mengalami penurunan sehingga kerusakan pada lamina propria menjadi menurun yang ditunjuk oleh panah abu-abu, sehingga menyebabkan erosi pada epitel yang ditunjukkan oleh panah coklat. Gambar 4B dengan nekropsis hari ke-6 hasil yang didapat yaitu infiltrasi sel radang mengalami penurunan sehingga erosi pada epitel menurun. Perlakuan ke-3 pada mencit pemberian 20 mg/ekor *streptomycin*, bakteri *E. coli* 3×10^9 dan ekstrak oregano dengan dosis 20 mg/ekor pada Gambar 5A nekropsis hari ke-3 infiltrasi sel radang pada lamina propria mengalami penurunan mengakibatkan kerusakan pada lamina propria menjadi menurun yang ditunjuk oleh panah abu-abu, sehingga menyebabkan erosi pada epitel

yang ditunjukkan oleh panah coklat. Gambar 5B dengan nekropsis hari ke-6 sehingga hasil yang didapat yaitu infiltrasi sel radang mengalami penurunan sehingga erosi pada epitel mengalami penurunan dapat dilihat bahwa kerusakan yang banyak yaitu terjadi pada perlakuan 1 sedangkan P2 dan P3 mengalami kerusakan yang berkurang pada nekropsis hari ke-3 sedangkan pada nekropsis hari ke-6 pada perlakuan 1 terdapat kerusakan yang disebabkan sel radang namun pada P2 dan P3 mengalami penurunan kerusakan vili yang disebabkan oleh ekstrak oregano yang memiliki kandungan phenolik yang berperan sebagai antioksidan dan sebagai antiinflamasi (Alekseeva *et al.*, 2020).

Penelitian ini menggunakan metode histomorfometri untuk mengukur lambung pada penelitian ini menggunakan software image-j dengan kalibrasi dengan perbesaran 100x. Histomorfometri yang dilakukan dengan mengukur tinggi vili dengan mengukur *apex* vili hingga kript vili dan lebar vili dengan mengukur tepi epitel dengan tepi epitel yang berlawanan. Pengukuran histomorfometri lambung mencit pada setiap perlakuan dirata-rata. Hasil rata-rata histomorfometri lambung didapatkan panjang vili tertinggi pada nekropsis hari ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* pada P3 dan terendah pada kontrol positif yang disebabkan rusaknya vili lambung karena adanya sel radang yang menandakan adanya infeksi bakteri *E. coli*. Lebar vili tertinggi pada perlakuan ke-3 dan terendah pada perlakuan ke-1, sedangkan pada nekropsis hari ke-6 panjang vili tertinggi yaitu pada P3 dan terendah pada Perlakuan ke-1 dengan dosis ekstrak oregano 5 mg/ekor menyebabkan hasil panjang vili masih rendah. Lebar vili tertinggi pada kontrol positif dan terendah pada perlakuan ke-1 lebar vili semakin lebar disebabkan sel radang karena adanya *E. coli* yang menginfeksi. Hasil dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan uji analisa ANOVA dengan uji *Tukey* pemberian ekstrak oregano pada P1, P2, P3 tidak memiliki perbedaan yang signifikan, ($p > 0,05$) yang dibandingkan dengan kontrol positif. Kontrol positif pada hari nekropsis ke-3 setelah pemberian bakteri *E. coli* memiliki panjang vili secara nyata sama dengan P1, P2, P3.

Lebar vili pada hari ke-3 kesamaan secara nyata. Panjang vili pada hari ke-6 pada memiliki kesamaan secara nyata. Lebar vili pada hari ke-6 pada P1 memiliki kesamaan yang nyata, karena ekstrak oregano pada hari ke-6 memiliki pengaruh yang sama memiliki kandungan sebagai antiinflamasi dan senyawa phenol sebagai antioksidan sehingga membantu regenerasi sel yaitu sel yang baru akan menggantikan sel yang mati/ rusak, regenerasi sel berlangsung 1-3 hari yang diperankan oleh sel epitel diregulasi oleh prostaglandin. Hormon gastrin yang disekresikan oleh sel endokrin mendorong pertumbuhan pada mukosa lambung (Wiralaga *et al.*, 2015).

KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa gambaran histopatologi lambung mencit Balb/C pada kontrol positif, P1, P2, dan P3, memiliki kerusakan sel epitel yaitu erosi yang disebabkan oleh sel radang namun dengan pemberian ekstrak oregano dengan dosis 20 mg/ekor mampu meringankan gejala dari infeksi *E. coli*. Secara khusus, pada nekropsis hari ke-3 dan ke-6, panjang dan lebar vili kelompok P1, P2, dan P3 tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) bila dibandingkan dengan KP.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya atas hibah riset yang telah diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alekseeva, M., Tzvetelina, Z., Ivan, A., & Krasimir, R. (2020). *Origanum Vulgare* L. – A Review on Genetic Diversity, Cultivation, Biological Activities and Perspectives for Molecular Breeding. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 26(06).
- Ananda, R. F. (2020). Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Bangun-Bangun (*Plectranthus amboinicus (lour.) Spreng.*) Pada Lambung Tikus Putih Jantan (*Rattus*

- norvegicus*) Yang diinduksi Dengan Metode Stres. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara.
- Aspinall, V., & Cappello, M. (2015). Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook. Third Edition. Edinburgh ; New York: Elsevier.
- Bukovska, A., Cikos, S., & Juhas, S. (2007). Effects of a Combination of Thyme and Oregano Essential Oils on Tnbs-Lnduced Colitis in Mice. *Mediators of Inflammation*. pp: 10.
- Chevallier, A. (2016). Encyclopedia of Herbal Medicine. Third. American: Dorling Kindersley.
- Donnenberg, M. S. (2013). *Escherichia Coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis*. 2nd Edition. Amsterdam: Academic Press.
- Fajeria, A. L. (2020). Pengaruh Preventif Ekstrak Daun Dewandaru (*Eugenia Uniflora. L*) Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) Dan Histopatologi Duodenum Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Model Gastroenteritis Induksi *Escherichia Coli*. *Media Kedokteran Hewan*, 31(2), 74.
- Kaiser, P., Diard, M., Stecher, B., & Hardt, W. D. (2012). The *Streptomycin* Mouse Model For Salmonella Diarrhea: Functional Analysis Of The Microbiota, The Pathogen's Virulence Factors, And The Host's Mucosal Immune Response: *Streptomycin* Mouse Model', *Immunological Reviews*, 245(1), 56–83.
- Kartika, A. A., Siregar, H. C. H., & Fuah, A. M. (2013). Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus Norvegicus*) Dan Mencit (*Mus Musculus*) di Fakultas Peternakan IPB, *Jurnal Ilmu Produksi Dan Teknologi Hasil Peternakan*, 01(3).
- Miladiyah, I. 2010. Toksidinamika Antibiotikka Golongan Aminoglikosida', *Jkki*, 2(5).
- Muhtadi, S., Andi, W., Nurcahyanti, & Sutrisna. (2014). Uji Praklinik Antihiperurisemia Secara In Vivo Pada Mencit Putih Jantan Galur Balb-C Dari Ekstrak Daun Salam (*Syzigium Polyanthum Walp*) Dan Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*)', *Biomedika*, 6(1).
- Muliani, H. (2011). Pertumbuhan Mencit (*Mus Musculus L.*) Setelah Pemberian Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L.*)', 1, 11.
- Nugroho, R. (2018). Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium. Samarinda: Mulawarman University Press.
- París, J. R., Ana, R., & Beltran, N. (2016). Morphological Mouse Phenotyping: Anatomy, Histology and Imaging. Paris: Elsevier.
- Prasetya, Y. A., Yuyun, W. I., Aprilia, P. K., Chorry, H. M., & Nur, R. D. (2019). Deteksi Fenotipik *Escherichia Coli* Penghasil Extended Spectrum Beta-Lactamases (Esbbs) Pada Sampel Makanan Di Krian Sidoarjo', *Life Science*, 8(1).
- Rejeki, P. S., Cahyaning, P. E. A., & Eka, P. R. (2018). Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. Airlangga University Press.
- Riedel, S., Jeffery, H., Steve, M., Stephen, M., & Timothy, M. (2019). Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology, Twenty-Eighth Edition. 28th Edn. United States: Mc. Grawhill.
- Shalihah, H. K. (2018). Potensi Carvacrol Dalam Daun Bangun-Bangun Sebagai Antimikroba dan Imunostimulator, *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(11).

- Tarmudji. (2003). Kolibasilosis Pada Ayam: Etiologi, Patologi Dan Pengendaliannya. *Wartazoa*, 13(02).
- Wiralaga, I. P. A., Wayan, S. I., & Made, K. I. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ashitaba (*Angelica Keiskei*) Terhadap Histopatologi Lambung Mencit (Mus Musculus) Jantan, 7(1), 7.
- Zumrotul, M. (2015). Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Meningkatkan Respon Imun Mencit (Mus Musculus) Terhadap Infeksi Bakteri Staphylococcus Aureus, *Journal of Health Sciences*, 6(2), 34.
