

**EFEK SERBUK CACING TANAH *Lumbricus rubellus* PADA HISTOPATOLOGI USUS
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) PASCA INFEKSI *Salmonella typhi***

^KDewi Sulistyawati¹, Ratna Herawati²

^{1,2} Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi, Jl. Letjen Sutoyo Mojosongo Surakarta, Indonesia,
57127

Info Artikel:

Disubmit: 14-05-2024

Direvisi: 21-11-2024

Diterima: 11-12-2024

Dipublikasi: 31-12-2024

Penulis Korespondensi:

Email: dewi.s@setiabudi.ac.id

Kata kunci:

Lumbricus rubellus, *Rattus norvegicus*, *Salmonella typhi*

DOI: 10.47539/gk.v16i2.447

ABSTRAK

Cacing tanah *Lumbricus rubellus* mengandung *lumbricin* yang berfungsi sebagai zat antimikroba dan imunomodulator serta diyakini mampu menyembuhkan penyakit demam tifoid. Serbuk cacing tanah diduga bersifat enteroprotektif dengan memperbaiki mukosa usus yang rusak. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) terhadap gambaran histopatologi usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) pasca infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Merupakan penelitian eksperimen laboratorium menggunakan 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kontrol positif, kontrol negative, perlakuan 1 (diberi serbuk cacing *Lumbricus rubellus* dosis 1,6 g/0,2 KgBB) dan perlakuan 2 (diberi serbuk cacing *Lumbricus rubellus* dosis 1,6 g/0,2 KgBB dan khloramfenikol). Pada hari ke-20 dibuat preparat histologi usus halus dan dianalisa secara descriptive untuk mengetahui ada tidaknya kerusakan atau kelainan jaringan. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa pada tikus kontrol positif mengalami kerusakan usus halus berupa kerusakan lamina propria, desquamasi sel epitel dan pendarahan. Pada tikus perlakuan 1 maupun perlakuan 2 sudah terjadi perbaikan jaringan usus. Epitel usus halus tikus perlakuan 1 maupun 2 sudah rapat kembali dan tidak ada pendarahan. Hasil penelitian menunjukkan serbuk cacing tanah mempunyai efek meningkatkan regenerasi sel usus dan sekaligus sebagai antibakteri. Serbuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* mempunyai efek memperbaiki kerusakan usus halus tikus putih (*Rattus norvegicus*) pasca infeksi *Salmonella typhi*.

ABSTRACT

The earthworm *Lumbricus rubellus* contains *lumbricin*, which functions as an antimicrobial and immunomodulator and is believed to cure typhoid fever. Earthworm powder is thought to be enteroprotective by repairing damaged intestinal mucosa. This study aims to determine the effect of earthworm powder (*Lumbricus rubellus*) on the histopathological appearance of the intestines of white rats (*Rattus norvegicus*) after infection with *Salmonella*-type bacteria. This is a laboratory experimental study using 20 male white rats (*Rattus norvegicus*), which were divided into four groups, namely positive control, negative control, treatment 1 (given *Lumbricus rubellus* worm powder at a dose of 1.6 g/0.2 KgBW) and treatment 2 (given *Lumbricus rubellus* worm powder dose 1.6 g/0.2 KgBW and chloramphenicol). On the 20th day, a histology preparation of the small intestine was made and analyzed descriptively to determine whether there was tissue damage or abnormalities. The data showed that positive control mice experienced damage to the small intestine through damage to the lamina propria, desquamation of epithelial cells, and bleeding. In mice in treatment one and treatment 2, intestinal tissue repair occurred. The small intestinal epithelium of mice treated 1 and 2 was dense again, and there was no bleeding. The results of the research show that earthworm powder has the effect of increasing intestinal cell regeneration and is also antibacterial. *Lumbricus rubellus* earthworm powder repairs damage to the small intestine of white rats (*Rattus norvegicus*) after *Salmonella typhi* infection.

Keywords: *Lumbricus rubellus*, *Rattus norvegicus*, *Salmonella typhi*

PENDAHULUAN

Penyakit tifus atau demam tifoid adalah penyakit yang menginfeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan yang kurang mendapat perhatian sehingga kasusnya terus menerus terjadi di lingkungan masyarakat hingga saat ini. Kasus demam tifoid tercatat 33 juta kasus per tahun dengan jumlah kematian sebanyak 600 ribu. Kejadian demam tifoid ditemukan secara luas di sebagian besar negara berkembang yang terletak di daerah tropis dan subtropis. Tingginya kejadian demam tifoid disebabkan oleh lingkungan dan sanitasi yang buruk. Feses *carrier* penderita demam tifoid dapat mencemari lingkungan akibat membuang feses sembarangan sehingga feses tersebut dapat menyebarkan bibit penyakit (Musthoza et al, 2023; Susanto, 2020; Bedah *et al.*, 2019).

Proses terjadinya infeksi diawali dengan masuknya bakteri *Salmonella typhi* melalui makanan atau minuman yang telah terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi*. Sebagian bakteri mati karena adanya asam lambung dan sisanya lagi memasuki usus halus dan berkembang biak. Saat respon imunitas humoral mukosa IgA usus memburuk maka bakteri menembus sel epitel dan menuju lamina propia, kemudian difagosit oleh sel-sel fagosit terutama makrofag. Bakteri dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan berakhir di kelenjar getah bening. Bakteri yang berada di makrofag akan masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga menyebar ke organ hati dan limpa. Faktor virulensi dari bakteri *Salmonella typhi* yang menyebabkan infeksi yaitu lipopolisakarida dan pili. Lipopolisakarida berperan sebagai endotoksin yang terletak di lapisan luar tubuh bakteri *Salmonella typhi*. Endotoksin menyebabkan pelepasan zat pirogen dari sel-sel makrofag dan sel polimorfonuklear sehingga menimbulkan gejala demam (Suwandi *et al.*, 2017).

Dampak yang ditimbulkan dari bakteri *Salmonella typhi* yang tidak segera ditangani dapat mengakibatkan pendarahan karena adanya luka pada usus penderita yang dapat menyebabkan syok dan kematian, sehingga pentingnya upaya pencegahan bahaya dari dampak penyakit yang ditimbulkan oleh bakteri tersebut dengan memberikan antibiotik yang tepat dalam proses penyembuhan (Patimah *et al.*, 2015). Penggunaan antibiotik untuk demam tifoid apabila penggunaannya tidak tepat dapat menyebabkan bakteri menjadi lebih resisten. Akhir-akhir ini resistensi antibiotik menjadi masalah yang cukup serius karena masih banyak antibiotik yang dijual bebas dan penggunaannya tidak sesuai aturan. Oleh karena itu banyak dilakukan pengembangan untuk meningkatkan kualitas dan keamanan produk obat, termasuk obat tradisional. Perkembangan pengobatan tradisional diupayakan agar dapat sejalan dengan pengobatan modern (Nasution *et al.*, 2021).

Beberapa negara termasuk Indonesia telah memanfaatkan cacing tanah sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan penyakit demam tifoid. Cacing tanah yang sering ditemukan yaitu spesies *Lumbricus rubellus* dan *Pheretima aspergillum*. *Lumbricus rubellus* adalah cacing yang banyak ditemukan di Indonesia. Sejak jaman dahulu cacing tanah dipercayai sebagai obat tradisional untuk demam tifoid, menurunkan kadar kolestrol, meningkatkan daya tahan tubuh dan menurunkan tekanan darah. Cacing tanah *Lumbricus rubellus* mengandung 64-76% protein yang berarti lebih tinggi

dibanding dengan daging ayam yang hanya memiliki kandungan protein sebesar 65%, kandungan lain pada cacing tanah yaitu 7-10% lemak, 1% fosfor dan 0,55% kalsium (Anhar & Amilah, 2018; Gily *et al.*, 2020). Kandungan bioaktif *Lumbricin* pada cacing tanah *Lumbricus rubellus* memiliki aktivitas antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun gram negatif. *Lumbricin* merupakan antibiotika berupa senyawa peptida yang berasal dari protein sehingga termasuk anti bakteri bakteriosin. Bakteriosin berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri lain dengan cara absorpsi ke dalam permukaan dinding sel bakteri, secara *in vitro* mampu menghambat bakteri gram negatif salah satunya bakteri *Salmonella sp.* Cacing tanah tersebut memiliki protease yang berfungsi sebagai antikoagulan atau sebagai penghancur bekuan fibrin. Induksi cacing tanah *Lumbricus rubellus* telah terbukti meningkatkan regenerasi sel saraf (Nasution *et al.*, 2021). Cacing tanah *Lumbricus rubellus* juga berfungsi sebagai imunomodulator yang berperan menyeimbangkan sistem imunitas tubuh dengan mengembalikan dan memperbaiki fungsinya (Susanto, 2020).

Cacing tanah *Lumbricus rubellus* mengubah mekanisme permeabilitas membran dengan membangun pori-pori pada dinding sel bakteri sehingga aktivitas sel bakteri terganggu akibat hilangnya metabolit sel dan sitoplasma yang terpapar oleh lingkungan luar yang bisa menyebabkan lisis sel. Dalam usus cacing tanah terdapat streptomycetes yang termasuk dalam kelompok actinomycetes yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid. Streptomycetes menghasilkan senyawa antimikroba yang sering digunakan dalam bidang kedokteran salah satunya streptomycin (Gily *et al.*, 2020)

Cacing tanah digunakan sebagai obat antidote, yaitu berupa substansi untuk melawan keracunan atau penangkal racun, selain itu hewan tersebut juga digunakan sebagai obat antipyretic dan antipyrin (Soedjoto, 2012). Kandungan asam arakidonat pada cacing tanah digunakan sebagai obat antipyretic yang bermanfaat untuk menurunkan suhu tubuh saat terkena infeksi serta tidak menimbulkan efek samping dan tidak beracun sehingga aman untuk dikonsumsi (Suryani *et al.*, 2015). Cacing tanah biasanya dipasarkan dalam bentuk serbuk. Serbuk cacing tanah adalah produk berupa bubuk yang berasal dari tubuh cacing tanah yang telah dikeringkan dan diolah. Serbuk ini dikenal kaya akan nutrisi seperti protein, asam amino, enzim, dan mineral, yang sangat bermanfaat bagi kesehatan manusia maupun hewan. Jenis serbuk cacing tanah yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Lumbricus rubellus* karena jenis ini banyak terdapat di Indonesia dan efek antimikroba serta imunomodulator yang lebih baik dibanding jenis lain.

Penelitian Yuliasuti *et al.* (2019) menyatakan bahwa pengamatan histopatologi usus bebek yang terinfeksi *Salmonella sp* mengalami perdarahan dan deskuamasi epitel. Penelitian Patimah (2015) menyatakan bahwa air rebusan tepung cacing tanah *Lumbricus rubellus* dapat berdampak positif pada sistem imunitas tubuh dengan ditandai oleh adanya peningkatan jumlah sel darah putih. Penelitian ini bertujuan untuk melengkapi penelitian-penelitian sebelumnya yaitu mengamati lebih lanjut apakah serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) secara tunggal dapat memperbaiki kerusakan jaringan usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang ditimbulkan oleh infeksi *Salmonella thypi*. Pada penelitian ini

dilakukan pengamatan efek serbuk *Lumbricus rubellus* yang diberikan secara tunggal dan dibandingkan dengan pemberian serbuk *Lumbricus rubellus* bersamaan dengan khloramfenikol. Harapannya hasilnya bisa sama sehingga bisa diaplikasikan secara tunggal pada infeksi *Salmonella thypi* untuk menghindari efek samping dari antibiotik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris. Penelitian dilakukan pada bulan Februari sampai April 2023, di laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dan laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada. Ijin etik penelitian didapatkan dari Komite Etik Peneliti Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Bahan yang diperlukan pada penelitian ini antara lain 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*), biakan bakteri *Salmonella thypi*, pakan tikus, formalin, pewarna hematoxylin eosin. Tikus yang digunakan dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol positif, kontrol negative, perlakuan 1 (diberi serbuk cacing) dan perlakuan 2 (diberi serbuk cacing dan khloramfenikol). Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain sonde, thermometer, *tissue processor*, mikrotom, hot plate, *embedding centre*, mikroskop.

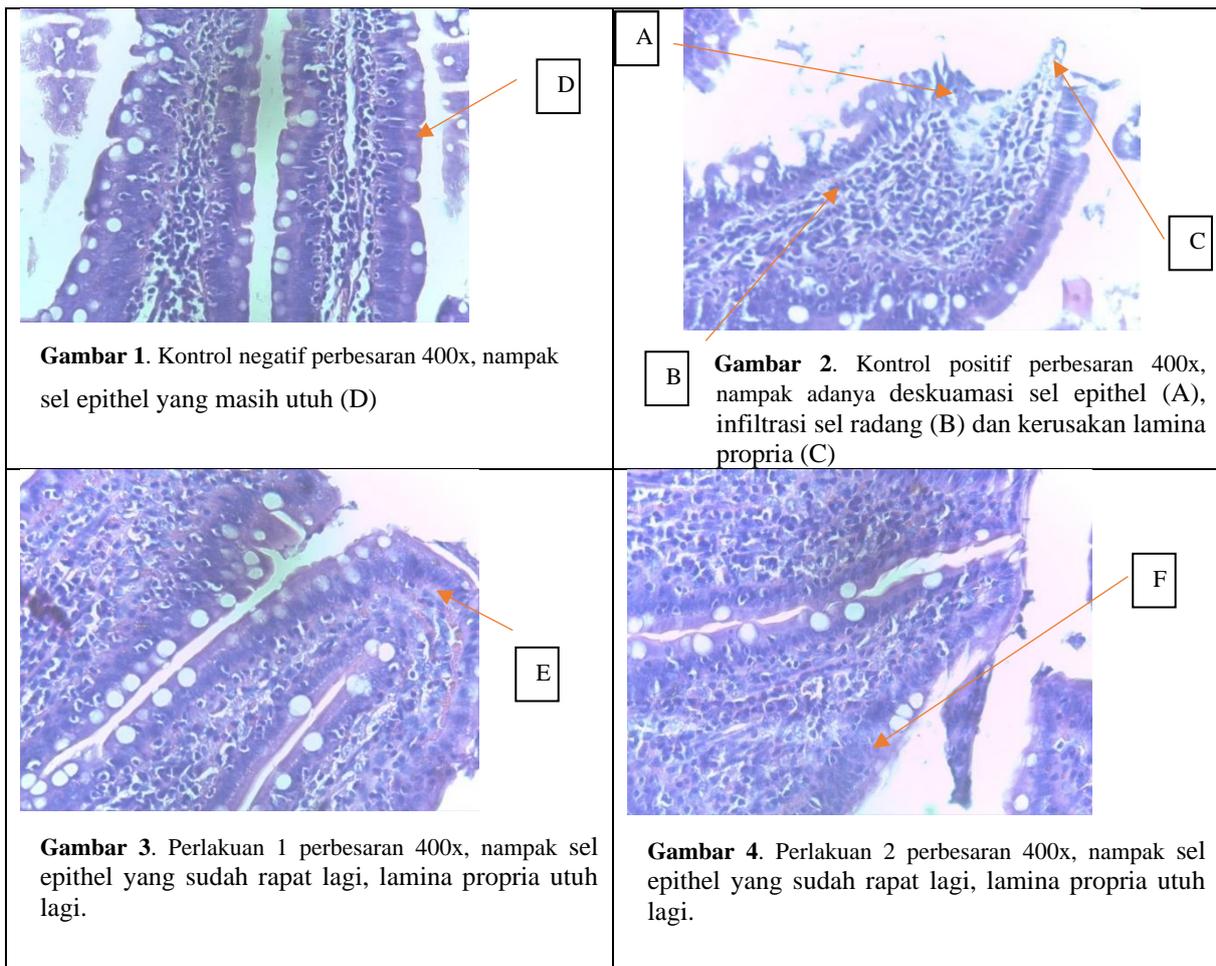
Tahapan Penelitian :

Serbuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* yang digunakan dalam penelitian ini dibeli dari pusat herbal di Yogyakarta. Dosis yang dipakai adalah 1,6 g/0,2 KgBB. Dosis ini diperoleh dari penelitian pendahuluan yang sudah dilakukan sebelumnya. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari kemudian diinfeksi dengan *Salmonella thypi* pada hari ke-8 kecuali kelompok kontrol negative. Perlakuan selanjutnya yaitu pada kelompok perlakuan 1, tikus diinfeksi *S. thypi* kemudian diinduksi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dengan dosis 1,6 g/0,2 KgBB. Kelompok perlakuan 2, tikus diinfeksi *S. thypi* kemudian diinduksi kloramfenikol dosis 0,018 g/0,2 KgBB dan serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) 1,6 g/0,2 KgBB. Kelompok kontrol positif, tikus diinfeksi *S. Thypi* dan tidak diberi serbuk cacing. Kelompok kontrol negative, tikus tidak diinfeksi *S. thypi*. Pemberian serbuk cacing dan khloramfenikol dilakukan sampai hari ke-20.

Pada hari ke-20, semua tikus dieuthanasi dan diambil organ usus halus nya untuk dibuat preparat histologinya menggunakan pengecatan Hematoxylin eosin. Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Pembacaan preparat dilakukan dengan bantuan dokter spesialis Patologi Anatomi.

Analisis data dilakukan dengan membandingkan secara deskriptif gambaran histologi usus halus dari kelompok kontrol dan perlakuan. Pengamatan dilakukan dengan melihat ada tidaknya kerusakan lamina propria, desquamasi sel epitel dan pendarahan. Pengamatan dilakukan dengan perbesaran 400x.

HASIL



Keterangan :

- Kontrol - : Tikus *Rattus norvegicus* yang tidak diinfeksi *S. thypi*
- Kontrol + : Tikus *Rattus norvegicus* yang diinfeksi *S. thypi*
- Perlakuan 1 : Tikus *Rattus norvegicus* yang diinfeksi *S. thypi* dan diberi serbuk cacing tanah
- Perlakuan 2 : Tikus *Rattus norvegicus* yang diinfeksi *S. thypi* dan diberi serbuk cacing tanah dan khloramfenikol

Pengamatan histologi usus halus tikus putih *Rattus norvegicus* dapat dilihat pada Gambar (1, 2, 3, dan 4). Gambaran histologi usus halus tikus kontrol positif yang diinfeksi *Salmonella thypi* (Gambar 2), menunjukkan deskuamasi sel-sel epitel dimana sel-sel epitel terpisah dari membran basal. Epitel yang hilang atau menipis karena deskuamasi menyebabkan perdarahan dan kerusakan pada lamina propria. Pada lamina propria terdapat infiltrasi sel radang. Selain itu juga ditemukan proliferasi sel goblet yang lebih banyak karena sel goblet menghasilkan lendir untuk melindungi epitel dari bakteri *S. thypi*.

Pada tikus kontrol negatif yang tidak diinfeksi *S. thypi* (Gambar 1), terlihat tidak ada kelainan jaringan usus, epitel masih utuh dan tidak terjadi infiltrasi sel radang. Gambaran usus halus tikus perlakuan 1 yang diberi serbuk cacing *Lumbricus rubellus* menunjukkan perbaikan pada jaringan usus halus dimana tidak nampak kerusakan sel epitel dan infiltrasi sel radang berkurang. Gambaran serupa tidak jauh bedanya dengan tikus perlakuan 2 yang diberi serbuk cacing dan khloramfenikol (Gambar 4)

yang memperlihatkan jaringan epitel yang tidak banyak mengalami kelainan, epitel tidak mengalami deskuamasi, dan infiltrasi sel radang yang menipis.

BAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efek serbuk cacing tanah (*L. rubellus*) pada histopatologi usus halus tikus putih *R. norvegicus* yang diinfeksi bakteri *S. thypi*. Serbuk cacing tanah secara empiris sudah banyak dipakai oleh masyarakat untuk pengobatan suportif pada demam tifoid. Invasi bakteri *Salmonella thypi* menyebabkan kerusakan jaringan epitel usus dan lamina propria. Kondisi ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Yulihastuti *et. al.* (2019) yang meneliti gambaran usus dan sel darah putih itik yang diinfeksi *S. thypi*. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Arya (2012) yang meneliti pengaruh pemberian pegagan terhadap gambaran mikroskopis usus halus mencit yang diinfeksi *S. thypi*. Menurut Sunarno (2007), gambaran seperti di atas disebabkan oleh karena *S. thypi* menginvasi jaringan usus halus dan bertahan tinggal di jaringan usus. Bakteri ini merusak permukaan penghubung yang menyatukan sel epitel dan melakukan penetrasi ke barrier epitel melalui radang interseluler. Menurut Musthoza (2023), *S. thypi* setelah masuk ke jaringan usus, langsung menyebar secara sistematis mengakibatkan peradangan dan pelebaran *Peyer's patch*. Adanya infeksi akibat dari bakteri *Salmonella typhi* menyebabkan mobilisasi neutrofil menuju tempat terjadinya infeksi sebagai pertahanan imun utama dalam melawan infeksi bakteri (Kartikadewi *et al.*, 2019).

Pada tikus kontrol negatif terlihat tidak ada kelainan jaringan usus, epitel masih utuh dan tidak terjadi infiltrasi sel radang. Hal ini disebabkan karena tidak ada gangguan pada jaringan usus tikus. Permukaan penghubung sel epitel tidak terganggu sehingga ikatan antar sel epitel tidak terlepas. Pada tikus kontrol positif, yang diinfeksi *S. thypi* nampak kelainan jaringan usus dimana sel-sel epitel yang lepas karena deskuamasi, lamina propria yang mengalami kerusakan, dan adanya infiltrasi sel-sel radang. Selain itu juga terdapat adanya proliferasi sel goblet. Keadaan ini disebabkan karena bakteri *S. thypi* yang menginvasi mukosa usus dan berkembang biak di sana menyebabkan rusaknya permukaan penghubung antar epitel sehingga menimbulkan pendarahan dan kerusakan lamina propria.

Pada tikus yang diberi perlakuan seruk cacing tanah, sel epitel sudah utuh kembali dan tidak ada kerusakan lamina propria karena serbuk cacing mengandung lumbricin yang berperan sebagai antibiotik bakteriosin sehingga menghambat pertumbuhan *S. thypi*. Bakteriosin berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri lain dengan cara absorpsi ke dalam permukaan dinding sel bakteri, secara *in vitro* mampu menghambat bakteri gram negatif salah satunya bakteri *Salmonella sp.* Cacing tanah juga memiliki protease yang berfungsi sebagai antikoagulan atau sebagai penghancur bekuan fibrin. Menurut Gily *et al.*, (2020), senyawa yang terkandung dalam cacing tanah *Lumbricus rubellus* mengubah mekanisme permeabilitas membran dengan membangun pori-pori pada dinding sel bakteri sehingga aktivitas sel bakteri terganggu akibat hilangnya metabolit sel dan sitoplasma yang terpapar oleh lingkungan luar yang bisa menyebabkan lisis sel. Pada usus cacing tanah terdapat *streptomyces* yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid. *Streptomyces*

menghasilkan senyawa antimikroba salah satunya streptomycin. Menurut Nasution *et al.* (2021) induksi cacing tanah *Lumbricus rubellus* telah terbukti meningkatkan regenerasi sel. Hal ini yang membantu regenerasi sel epitel usus. Cacing tanah *Lumbricus rubellus* juga memiliki sifat imunomodulator yang berperan menyeimbangkan sistem imunitas tubuh dengan mengembalikan dan memperbaiki fungsinya (Susanto, 2020).

Gambaran histologi usus halus tikus yang hanya diberi serbuk cacing sama dengan tikus perlakuan yang diberi serbuk cacing dan khloramfenikol dimana jaringan usus tidak banyak mengalami kelainan, epitel tidak mengalami deskuamasi, dan infiltrasi sel radang yang menipis. Hal ini kemungkinan disebabkan serbuk cacing tanah mengandung lumbricin dan beberapa asam amino esensial yang mempunyai peranan sebagai antibiotik sekaligus enteroprotektif membantu memperbaiki mukosa usus yang rusak akibat berbagai kondisi, seperti infeksi atau inflamasi, dengan mengurangi kerusakan epitel dan mendukung regenerasi sel-sel usus.

Hasil penelitian ini memberikan bukti secara ilmiah bahwa serbuk cacing tanah dapat memperbaiki kerusakan pada mukosa usus halus yang diakibatkan infeksi bakteri *Salmonella thypi*. Pemberian serbuk cacing secara tunggal tidak jauh berbeda dengan pemberian secara bersamaan dengan khloramfenikol. Oleh karena itu pasien yang mempunyai gejala demam tifoid dapat menggunakan serbuk cacing secara tunggal dengan mengikuti dosis yang dianjurkan tanpa disertai antibiotik karena lebih aman dan terhindar dari resiko resistensi antibiotik.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang masih terbatas sehingga pengamatan hanya dilakukan secara descriptive. Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan jumlah sampel yang diperbanyak sehingga dapat dilakukan analisa secara statistik. Selain itu perlu diamati perbedaan efek penggunaan serbuk cacing secara tunggal dengan efek serbuk cacing dikombinasikan dengan khloramfenikol pada gambaran organ lain seperti hati dan ginjal serta efeknya secara mikrobiologis.

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa serbuk cacing tanah *Lumbricus rubellus* dapat memperbaiki kelainan usus halus tikus putih *Rattus norvegicus* pasca infeksi *Salmonella thypi* berupa regenerasi sel epitel dan lamina propria serta mengurangi peradangan. Pemberian serbuk cacing secara tunggal mempunyai efek yang sama dengan pemberian kombinasi serbuk cacing dan khloramfenikol.

Saran untuk peneliti selanjutnya yaitu perlu dilakukan penelitian pengaruh serbuk cacing tanah terhadap gambaran histologi pada organ-organ lain seperti hati dan ginjal.

RUJUKAN

Anhar, C. A., & Amilah, S. (2018) 'Perbedaan Sensitivitas Terapi Antibiotik Dengan Ekstrak Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap *Salmonella typhi*', *STIGMA: Jurnal Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Unipa*, 11(01), 37–51. Available at: <https://doi.org/10.36456/stigma.vol11.no01.a1507>.

- Arya, C., Piraksa, W., Besung, NK., dan Suwiti, NK. (2012) 'Pengaruh Pemberian Pegagan (*Centell asiatica*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Usus Halus Mencit yang diinfeksi *Salmonella typhi*', *Buletin veteriner Udayana. Vol.4 no.2.73-79*.
- Bedah, S., Mahmudah, M., & Putri, U. (2019) 'Gambaran Titer CRP Pada Demam Akut Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) Dan Demam Tifoid Pada Usia 3 Tahun Periode Januari 2017-Juni 2018 Di Rumah Sakit Hermina Kemayoran', *Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*, 5(2), 175–182. Available at: <https://doi.org/10.37012/anakes.v5i2.345>.
- Deni, F. (2015). Uji Daya Hambat Ekstrak Air Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi* Secara In Vitro. (Tesis, Universitas Sanata Dharma). Available at: <http://repository.usd.ac.id/id/eprint/2283>.
- Gily, P., Gulo, Y., Lailani, D., Soraya, A., Wardhani, F. M., & Nasution, S. W. (2020) 'Analyze Effectiveness Extract of Worm *Lumbricus Rubellus* and *Pheretima* Based on Bacteria *Salmonella typhi* and St. Analyze Effectiveness Extract of Worm *Lumbricus rubellus* and *Pheretima* Based on Bacteria *Salmonella typhi* and *Staphylococcus aureus*', *International Journal of Scientific Engineering and Science*, 4(2), 1–5. Available at: <https://ijses.com/wp-content/uploads/2020/02/44-IJSES-V4N1.pdf>.
- Husairi, H, Sanyoto, DD., Yuliana I., Panghiyangan R., Asnawati dan Triawanti. (2020). *Sistem Pencernaan - Tinjauan Anatomi, Histologi, Biologi, Fisiologi dan Biokimia*. CV. IRDH. Malang.
- Kartikadewi, A., Jaludamascena, A., Anatomi, D., & Semarang, U.M. (2019) 'Pengaruh Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L), Merr) terhadap Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) pada Mencit Balb / C yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*', *Prevalen. Medica Arteriana*, 2(L), 20–25. Available at: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/MedArt/article/view/4629>.
- Musthoza, FS., Qurrotu A'yun, Fikriyah N., Zakinah C. dan Darmanto W. (2023) 'Effect of *Euphorbia hirta* Ethanol Ekstrak on *Salmonella typhimurium*-Infected Typhoid Fever in BALB/c Mice', *Research Journal of Pharmacy and Technology*. Available at: <https://www.rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2023-16-4-15>.
- Nasution, W., Nasution, A. N., Lestari, S., & Nasution, R. (2021) 'Earthworm Extract *Lumbricus rubellus* and *Pheretima* sp. Against *Salmonella typhi* and *Staphylococcus aureus* Bacteria', A Literature Review. *Journal of Community Health Provision*, 1(3), 1–6. Available at: <https://doi.org/2776-1169>.
- Patimah, Kusumawati, E., & Nugroho, R. A. (2015) 'Pengaruh Air Rebusan Tepung Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap Titer Antibodi, Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit Mencit (*Mus musculus* L.) Yang Diinfeksi *Salmonella enterica* Serovar Typhi', *Bioprospek*, 10 (2)(2), 1–10. Available at: <https://jurnal.fmipa.unmul.ac.id/index.php/bioprospek/article/view/139>.
- Soedjoto, L. (2012) 'Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi*', *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 2(2). Available at: <https://doi.org/2597-3681>
- Sunarno. (2007) 'Efek *Phyllanthus niruri*, L Pada Prosentase Neutrofil, Koloni Bakteri, Limpa, Histopatologi Mencit Balb C Yang Diinfeksi *Salmonella typhimurium*', *Veterinary Immunology. An Introduction. 6th ed. WB Saunders Company*. Philadelphia. Pp. : 26-34. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/18429/>
- Suryani, Y., Sophia, L. W., & Kinasih, I. (2015) 'Uji Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan Infusum Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* dengan Tambahan Kitosan Udang Pada *Salmonella typhi*', *Jurnal Istek*, IX(2). Available at:

<https://journal.uinsgd.ac.id/index.php/istek/article/view/199/214>

Susanto, A. (2020). *Buku Ajar Bakteriologi (Carrier Penyakit Typus)*. Available at: <https://ejournal.stikesmajapahit.ac.id/index.php/EBook/article/view/663>

Suwandi, J. F., Sandika, J., Mikrobiologi, B., Kedokteran, F., Lampung, U., Dokter, J. P., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2017) 'Sensitivitas *Salmonella type* Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik Sensitivity Test of *Salmonella thypi* as causative of Typhoid Fever to Several Antibiotics,' *Majority*, 6(1). Available at: <http://repository.lppm.unila.ac.id/2625/1/SENSITIVITAS%20SALMONELLA%20THYPI%20PENYEBAB%20DEMAM%20TIFOID%20TERHADAP%20BEBERAPA%20ANTIBIOTIK.pdf>

Syafrizal, AT. (2017) 'Pengaruh Ekstrak Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan *Salmonella typhi*', (Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Wijayakusuma Surabaya, 2017). Available at: <https://erepository.uwks.ac.id/2993/1/ABSTRAK.pdf>.

Yulihastuti, DA., Suarni, R., Kawuri, R. (2019) 'Gambaran Histologi Usus dan Jumlah Sel Darah Putih Itik Setelah Pemberian Bakteri *Salmonella sp.* Yang Disinari Ultra Violet', *2nd International Conference On Science Technology and Humanities ICoSTH 2019*. Available at: <erepo.unud.ac.id/id/eprint/33915/1/6283ee24370cdea1f28e848f46095b4.pdf>