

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

1. Definisi demam tifoid

Salmonella enterica serotipe typhi, yang juga dikenal sebagai *Salmonella typhi*, adalah bakteri yang menyebabkan demam tifoid akut, sebuah penyakit infeksi sistemik yang akut. Di negara-negara berkembang seperti Indonesia yang terletak di daerah tropis dan subtropis, penyakit ini masih sering ditemui. Tifus sering dikenal sebagai demam tifoid, merupakan penyakit yang mempengaruhi sistem pencernaan. Bakteri tumbuh di dalam sel fagosit mononuklear selama infeksi dan terus-menerus dikeluarkan ke aliran darah. Tifus merupakan salah satu penyakit menular yang disebutkan dalam Undang-Undang Nomor 6 Tahun 1962 tentang wabah adalah demam tifoid. Kelas penyakit menular, dapat mempengaruhi banyak orang, bahkan dapat memicu epidemi. Tifus abdominal, demam tifoid, dan demam enteric adalah nama lain dari Typhus, dinamai dari Bahasa Yunani yaitu typhos yang berarti kabut, karena penyakit ini biasanya menyebabkan kehilangan kesadaran yang ringan hingga parah pada penderita. (Idrus, 2020).

Menurut WHO, ada 3 macam klasifikasi demam tifoid dengan perbedaan gejala klinik :

- a. Demam tifoid akut non komplikasi
Demam berkepanjangan, Gerakan usus yang tidak teratur (sembelit pada orang dewasa dan diare pada anak-anak), sakit kepala, malaise, dan anoreksia adalah ciri khas dari demam tifoid akut. Hingga 25% kasus bronchitis menunjukkan *rose spot* di punggung, perut dan dada pada awal penyakit demam (Idrus, 2020).
- b. Demam tifoid dengan komplikasi
Demam tifoid akut memiliki efek samping yang serius. Hingga 10% pasien mengalami masalah, seperti melena, perforasi, dan nyeri perut pada efektivitas pengobatan dan kondisi klinis (Idrus, 2020).

c. Keadaan karier

1-5% pasien menjadi karier tergantung pada umur pasien. Sekresi *Salmonella typhi* di feces bersifat kronis dalam karier tifoid. Penyakit *Salmonella typhi* diawali dengan masuknya kuman melalui makanan dan minuman terkontaminasi melalui oral-fekal. Kemudian, tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan melalui beberapa proses respon imun, baik local maupun sistemik, spesifik, dan non-spesifik, humoral dan seluler. *Salmonella typhi* di saluran cerna tidak selalu akan memicu infeksi, karena *Salmonella typhi* harus mencapai usus halus. $\text{pH} \leq 3,5$ menjadi salah satu faktor penting yang mencegah *Salmonella typhi* sampai di usus halus. Namun Sebagian besar bakteri *Salmonella typhi* rentan terhadap infeksi karena adanya gen ATR (*acid tolerance response*). Inhibitor pompa proton, reseptor H_2 , gasrektomi, usia, dan obat antasida semuanya dapat menyebabkan hipoklorhidria yang menurunkan dosis efektif yang memungkinkan pathogen masuk ke saluran pencernaan. *Salmonella typhi* akan bertemu dua mekanisme non-spesifik saat memasuki saluran pencernaan dan sampai di usus halus (Idrus, 2020).

2. Pathogenesis Demam thypoid

Demam tifoid adalah penyakit demam akut disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri ini menyerang manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi feces penderita demam tifoid. *Salmonella typhi* masuk melalui mulut dan hanyut ke saluran pencernaan. Tubuh akan berusaha mengeluarkan bakteri ketika masuk ke dalamnya. Namun, jika ada banyak bakteri bertahan dan masuk ke usus halus, bakteri akan mencoba memasuki tubuh menyebabkan gejala seperti demam, lemah, sakit kepala, nafsu makan menurun, nyeri perut, gangguan pencernaan, dan gejala lainnya. Ini karena bakteri akan merangsang sel darah putih untuk memproduksi interleukin. Bakteri masuk ke kelenjar getah bening mesentrium setelah menembus mukosa epitel usus dan berkembang di lamina propria (Imara, 2020).

Selanjutnya, bakteri masuk ke dalam aliran darah, mengakibatkan terjadinya bakteremia asimtomatik pertama.

Setelah itu, bakteri menyebar ke organ lain, terutama hepar, sumsum tulang, dan endotoksin dilepaskan ke dalam aliran darah, menciptakan bakteremia kedua. Beberapa kuman dilepaskan bersama feces dan bakteri di hepar akan masuk kembali ke usus halus dan menyebabkan penyakit (Imara, 2020).

Ketika infeksi ringan, mikroba akan menempel pada epitel mukosa usus dan merusak sel-sel *Microfold cells* (*M cells*) yang menyebabkan sel-sel epitel mengalami deskuamasi, sehingga epitel menembus mukosa usus, masuk ke lamina propria menetap dan berkembang biak. Sel mononuklear adalah tempat kuman berkembang biak sebelum masuk ke aliran darah. Bakteri menyusup ke dalam sel fagosit mononuklear, tumbuh di dalam jaringan limfoid ileum terminal menginfeksi *peyer's patches*. Kuman kemudian mencapai sirkulasi sistemik dengan melewati saluran toraks dan kelenjar limfoid. Bakteremia primer berkembang setelah 24-72 jam, meskipun gejala klinis belum muncul karena jumlah bakteri belum signifikan. Setelah bakteri masuk dan berkembang biak di hepar, limpa, kelenjar getah bening mesentrika, dan jaringan limfoid usus bakteremia primer berhenti. Bakteri memerlukan waktu 10-14 hari untuk diinkubasi organ, bakteri berkembang biak dengan cepat di organ *RES* dan masuk kembali ke aliran darah yang mengakibatkan bakteremia sekunder. Tanda-tanda klinis demam tifoid mungkin terlihat pada kasus bakteremia sekunder (Idrus, 2020). Bakteri tifus menyerang pembuluh darah dan hepar *Salmonella typhi* mampu bertahan dan berkembang biak diantara fagosit mononuklear di folikel limfoid, hepar, dan limpa. Selama fase inkubasi demam tifoid, bakteri perlu berkembang biak selama 1-3 minggu, tetapi bakteri dapat berkembang biak lebih singkat selama 3 hari atau lebih lama selama 3 bulan (Inawati, 2008).

Dua jenis mekanisme pertahanan imun tertentu adalah imunitas humoral dan imunitas seluler. Mekanisme pertahanan ini biasanya melibatkan komplemen, sel B dan T, serta antibody. Demam tifoid dapat sembuh melalui *respons* imun seluler, melibatkan limfosit T berinteraksi dengan fagosit mononuklear untuk mengeliminasi kuman yang tidak dapat ditangani oleh mekanisme mikrobisidal humoral dan fagosit polimorfonuklear. Sel T limfosit distimulasi oleh antigen kuman untuk

memproduksi faktor aktivasi makrofag yang menyebabkan makrofag berkumpul dilokasi invasi kuman (Idrus, 2020).

Sitokin juga mempengaruhi pusat nafsu makan menurun dan mengubah ambang rasa sakit, menyebabkan nyeri sendi, nyeri otot, sakit kepala, serta gangguan gastrointestinal. Sitosin mempengaruhi *peyer's patches*, peradangan mukosa gastrointestinal dan motilitas gastrointestinal berubah, dapat menyebabkan mual, muntah, diare, nyeri perut, perdarahan, perforasi, serta tahap lanjut terjadi konstipasi. Kondisi patologis terkait dengan infeksi meningkatkan aktivasi *RES* dan mengakibatkan pembengkakan limpa dan hepar (Idrus, 2020).

3. Gejala Demam Tifoid

Kondisi ini muncul secara klinis sebagai demam tinggi pada minggu kedua dan ketiga. Biasanya gejala hilang setelah 4 minggu, kadang-kadang bias bertahan lebih lama. Anoreksia, malaise, sakit kepala, batul, bradikarda, dan sembelit adalah beberapa gejala lain yang sering muncul. Selain, itu terdapat pembesaran hepar dan limpa, serta *rose spot* disekitar pusar dan ulserasi pada *payer patches* di ileum mengakibatkan perdarahan akibat perforasi. Demam tifoid memerlukan waktu inkubasi 1-3 minggu, meskipun bisa hanya dalam 3 hari atau 3 bulan. Jumlah bakteri, kualitas inang, dan sifat strain bakteri yang menginfeksi memiliki dampak signifikan terhadap lamanya periode inkubasi (Imara, 2020).

Ada berbagai macam gejala klinis yang mungkin terjadi, mulai dari tanpa gejala hingga presentasi penyakit khas dengan konsekuensi kematian. Gambaran klinis didominasi munculnya gejala mental, seperti stupor, disorientasi, psikosis atau koma. Terkadang sulit untuk membedakan antara apendisitis dan nyeri perut, karena perforasi usus pasien pada tahap lanjut mungkin menunjukkan gejala peritonitis (Idrus, 2020).

Gejala klinis yang biasa diamati :

1. Demam
2. Gangguan saluran pencernaan
3. Gangguan kesadaran

Komplikasi Demam Typoid :

1. Komplikasi Intestinal
2. Komplikasi Ekstraintestinal
 - a. Komplikasi kardiovaskular
 - b. Komplikasi hepar
 - c. Komplikasi ginjal
 - d. Komplikasi paru
 - e. Komplikasi darah
 - f. Komplikasi tulang
 - g. Komplikasi neuropsikiatrik

Demam tifoid disebabkan bakteri *Salmonella typhi* yang hidup dan berkembang biak di usus halus. Biasanya akan mengalami gejala-gejala klinis menyebabkan terjadinya komplikasi dalam waktu 14-20 hari. Pada komplikasi hepar ini menyebabkan penyakit hepatitis. Peradangan disebabkan oleh infeksi dengan bakteri, virus, dan parasite yang menyerang sel-sel hepar disebut hepatitis. Hepatitis dapat disebabkan tidak hanya oleh kuman dan virus, tetapi juga oleh penggunaan alcohol dan gangguan autoimun. Tergantung pada jenis hepatitis pada penderita, terdapat perbedaan cara penularan antar tipe hepatitis.

B. Pengobatan Demam Tifoid

1. Terapi Antibiotika Kloramfenikol

Antibiotik kloramfenikol digunakan untuk mengobati infeksi bakteri diberbagai bagian tubuh. Antibiotik spektrum luas kloramfenikol secara aktif melawan bakteri gram positif dan gram negatif dengan menghentikan kuman dari berkembang biak dan menginvasi jaringan tubuh, dengan mencegah perkembangan bakteri, kloramfenikol membantu sistem kekebalan tubuh melawan infeksi lebih efektif. Demam tifoid, meningitis, penyakit inflamasi, abses, dan gangrene gas dapat diobati dengan kloramfenikol (Imara, 2020).

Kloramfenikol dapat diberikan secara intravena atau secara oral. Dokter akan memilih dosis dan durasi pemberian kloramfenikol berdasarkan usia, berat badan, jenis penyakit infeksi, serta tingkat keparahan infeksi. Kloramfenikol harus digunakan selama 2-4 hari setelah pasien tidak demam untuk mengobati tifus. Pengobatan demam tifoid sebaiknya

berlangsung selama 7-10 hari setelah demam mereda. (Imara, 2020).

2. Terapi Serbuk Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*)

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) merupakan salah satu spesies cacing tanah yang dipercayai untuk mengobati penyakit demam tifoid. Hal tersebut dilakukan karena protein pada cacing tanah mengandung asam amino esensial yang berkualitas tinggi daripada ikan dan daging (Anhar & Amilah, 2018). Ada 4 kateori asam amino non-esensial adalah Sistin, glisin, serin dan tirosin, dan 9 jenis asam amino esensial dalam protein cacing tanah yaitu, arginin, histidine, leusin, isoleusin, valin, metionin, fenilalanin, lisin, dan treonin (Irfan & Darma, 2016).

Lumbricus rubellus mengandung 64-76% protein, 7-10% lemak, 1% fosfor, dan 0,55% kalsium. Pada ekstrak cacing tanah terdapat antipurin, penawar racun, vitamin, asam arakidonat dan antipiretik yang mengandung asam askorbat untuk menurunkan kenaikan suhu tubuh akibat infeksi. Ada pula enzim yaitu *lumbrikinase*, katalase, selulosa, fosfatase, peroksidase, glukoronidase, dan lisozim yang berperan sebagai antimikroba dengan cara merusak dinding sel bakteri, terutama bakteri gram positif. Senyawa hialin, amoebosit granular, dan kloragosit terkandung di dalamnya. Cacing berguna sebagai mekanisme imunitas dalam menghambat bakteri patogen dengan menghasilkan zat sitotoksik dan antibakteri dari produk ekstraseluler. Lumbricin sebuah senyawa bioaktif di dalam cacing tanah adalah peptide antimikroba spektrum luas yang menghambat bakteri gram negatif maupun gram positif, dengan melubangi dinding sel bakteri cacing tanah memodifikasi mekanisme permeabilitas membrane mengganggu aktivitas sel bakteri dan menyebabkan lisis sel ketika sitoplasma terpapar (Gily et al., 2020).

Cacing tanah memiliki kandungan nutrisi yang tinggi. 6 enzim proteolitik adalah enzim yang diisolasi dari cacing tanah disebut sebagai enzim fibrionolitik yang kuat. G-90 glikoprotein, sebuah peptide kompleks adalah agen antibakteri utama yang terdapat pada cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen seperti *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus*

pyogenes. Glikoprotein aktif dikenal sebagai G-90 isolasi jaringan cacing tanah dan memiliki sifat antibakteri serta non-karsinogenik (Nurmansyah, 2017).

C. Hepar (Hati)

1. Definisi Hepar (Hati)

Organ terbesar dalam tubuh adalah hepar, beratnya 1,2-2,3 kg atau sekitar 2,5% dari total berat tubuh. Sebagian besar daerah hipokondrium ditempati oleh hepar, terletak dirongga perut bagian atas dan memiliki struktur halus, lembut, dan fleksibel. Posisi hepar berada dibawah diafragma dan lengkung kostal kanan memisahkan dari pleura, paru-paru, pericardium, dan jantung. Hepar merupakan organ yang mudah diraba dengan palpasi dinding abdomen di bawah arcus costalis kanan, terutama saat inhalasi dalam sehingga tepi bawah hepar dapat dirasakan dan diraba. Kapsul fibrosa *perivascular* yaitu jaringan fibrosa tipis dan tidak elastis, membungkus hepar sebagian tertutup oleh peritoneum. *Ligament* penunjang menghubungkan hepar ke permukaan inferior diafragma terbentuk oleh lipatan peritoneum, karena terdapat banyak darah di hepar ketika masih baru, hepar memiliki warna merah tua atau kecoklatan (Meutia, 2018).

Hepar merupakan organ tubuh mempunyai berbagai fungsi sebagai berikut :

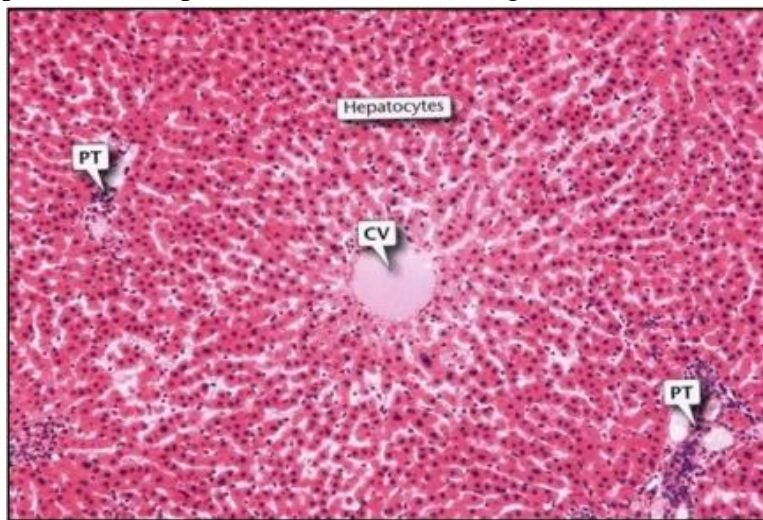
- a. Empedu, diproduksi hepar untuk membantu mengemulsikan dan menyerap minyak.
- b. Penyimpanan, hepar menyimpan beberapa mineral, termasuk tembaga dan besi, serta vitamin yang larut dalam lemak seperti A,D,E,K. Toksin dan obat-obatan yang tidak dapat diproses tubuh juga disimpan dalam cadangan di hepar.
- c. Detoksifikasi, racun dan obat-obatan lainnya dapat didetoksifikasi oleh hepar. 3 langkah terlibat dalam proses ini adalah oksidasi, metilasi, dan konjugasi.

Vena portal hepatica memasok hepar dengan darah kaya nutrisi tetapi kekurangan oksigen, sedangkan arteri hepatica memasok darah yang teroksigenasi. Hepar terbagi menjadi lobus kanan terdiri dari lobus kuadratus, lobus atas kanan dan lobus kuadatus ini lebih besar daripada lobus kiri. Porta hepatis

berfungsi sebagai jalur pembuluh darah, saraf, dan saluran terletak diantara lobus kanan dan kiri dibagi oleh ligamen falciform. Unit mikropis dan fungsional dari hepar disebut lobulus yang ditemukan disetiap lobus. Setiap lobulus merupakan badan heksagonal terdiri atas lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Diantara lempengan sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica (Jannah, 2017).

2. Histologi Hepar (Hati)

Sel hepatosit membentuk sebagian besar struktur hepar. Hepatosit adalah sel-sel berlapis yang memiliki satu atau dua inti berbentuk bulat dan satu inti atau lebih nukleolus yang tersusun di atas satu sama lain. Hepatosit bergabung menjadi unit structural dikenal sebagai lobulus hati melalui jaringan pengaturan yang saling terhubung. Tiga ketgori dapat digunakan untuk mengkategorikan struktur lobulus. Lobulus klasik adalah jenis struktur pertama bentuknya heksagonal dan memiliki vena sentral ditengahnya. Kedua, vena portal berbentuk segitiga dengan segitiga kiernan atau saluran portal berfungsi sebagai pusat dan vena sentral sebagai sudut-sudutnya. Unit terkecil hepar, akinus hepatic berada diurutan ketiga. (Meutia, 2018).

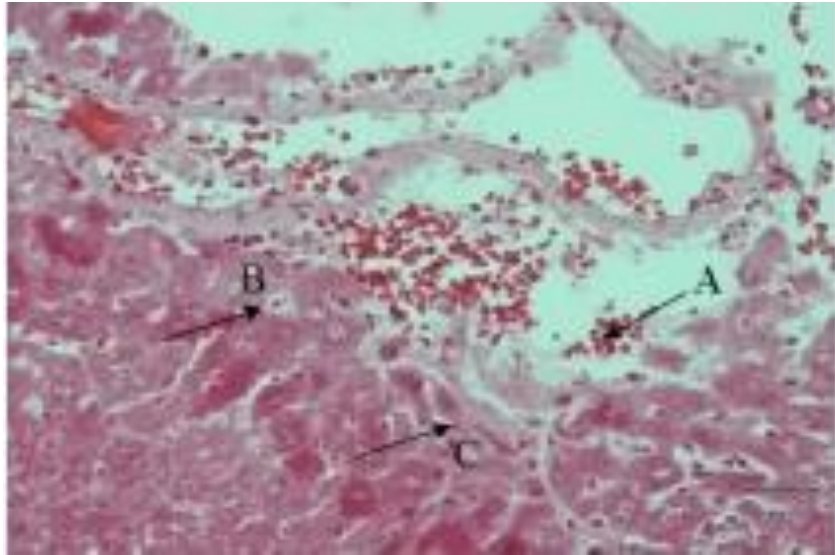


Gambar 1. Lobulus Hepar (Meutia, 2018)

Sel-sel pada asinus hepar dibagi menjadi 3 zona berdasarkan sistem aliran darah di dalam lobulus, yaitu: zona 1

yang menerima darah dari arteri hepatica dan vena porta pertama yang disebut zona perifer atau periportal; zona 3 terletak di sekitar vena sentralis, disebut zona sentrilobuler, zona 2 (midzonal) terletak di antara zona 1 dan zona 3. Sel-sel pada zona 1 merupakan sel yang terdekat dengan pembuluh-pembuluh darah, sehingga sel-sel tersebut kaya akan nutrisi dan oksigen, serta sedikit metabolit-metabolit. Sel-sel pada zona 2 menerima darah dengan kandungan nutrisi dan oksigen yang tidak sebanyak pada zona 1. Sel-sel pada zona 3 adalah sel-sel yang paling dekat dengan vena sentralis, sehingga mendukung sedikit oksigen dan nutrisi serta tinggi konsentrasi metabolitnya, akibatnya daerah sekeliling vena sentralis lebih sering mengalami kerusakan (nekrosis) dibanding daerah perifer (Meutia, 2018).

Hepar merupakan organ yang berperan sebagai pusat metabolisme bagi tubuh. Sel-sel utama yang bertanggung jawab atas fungsi penting hepar dalam metabolisme disebut hepatosit. Peran hepar mencakup memetabolisme obat-obatan dan senyawa beracun lainnya, selain melindungi tubuh dari penumpukan zat berbahaya dari luar dan dalam. Melalui sejumlah karakteristik terkait dengan enzim, metabolisme berkontribusi pada transformasi biokimia. Selain itu, melalui sistem portal hepatica, metabolisme mempengaruhi aliran darah diseluruh tubuh (Jannah, 2017). Obat-obatan dan zat lainnya dapat mempengaruhi perubahan struktural dan fungsional pada hati. Perubahan metabolik yang disebabkan oleh cedera hepar akut pada akhirnya akan mengakibatkan perubahan struktural dan fungsional pada hepar. Hepar adalah organ yang bekerja paling keras untuk menetralkan berbagai aktivitas penting, termasuk pembentukan protein, penyimpanan energi dalam protein, pengelolaan metabolisme kolesterol dan detoksifikasi zat-zat berbahaya, karena hepar sangat rentan terhadap kerusakan akibat zat beracun (Jannah, 2017). Kerusakan-kerusakan hepar meliputi kerusakan struktur maupun gangguan fungsi hepar, meliputi :



Gambar 2. A. Perdarahan, B. Degenerasi Vakuola, C. Nekrosis (Bhirawa et al., 2012)

a. Degenerasi

Gejala awal dari hampir semua jenis kerusakan sel adalah pembengkakan, disebabkan oleh masuknya air ekstraseluler ke dalam sel akibat masalah regulasi ion dan volume. Kekurangan struktur sel normal adalah definisi lain dari degenerasi sel. Degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan degenerasi melemak (*steatosis*) adalah tiga bentuk utama dari degenerasi sel. Degenerasi parenkim adalah jenis degenerasi pertama, sifatnya dapat reversibel dan merupakan jenis paling umum. Menurut Sarjadi (2003), ketika air ekstraseluler masuk ke dalam sel, degenerasi parenkim terjadi. Hepatosit akibatnya tampak lebih besar dari biasanya. Degenerasi hidropik adalah cedera sel hepar sementara disebabkan oleh kekurangan gizi, penuaan sel, atau reaksi adaptif sel-sel hepar terhadap peningkatan metabolisme hepar pada tingkat makroskopis, sel-sel yang mengalami degenerasi hidropik jauh lebih besar dibandingkan sel normal dan tampak memiliki banyak vakuola di sitoplasma. Menurut Sudiono et al., (2003) berlawanan dengan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik adalah kerusakan sel yang dapat dibalik ditandai dengan akumulasi intraseluler yang lebih parah. Trigliserida terakumulasi secara abnormal diparenkim, suatu kondisi yang dikenal sebagai degenerasi lemak atau *steatosis*. Lisosom merupakan inklusi kecil yang terikat pada membrane

dan sangat terkait dengan retikulum endoplasma, mungkin menjadi sumber lemak dalam sel-sel hepar. Di bawah mikroskop cahaya, itu pertama kali muncul sebagai vakuola lemak kecil di sitoplasma disekitar inti. Inti dipaksa ke tepi sel oleh vakuola yang mengembang di fase berikutnya, yang menciptakan area bening (Jannah, 2017).

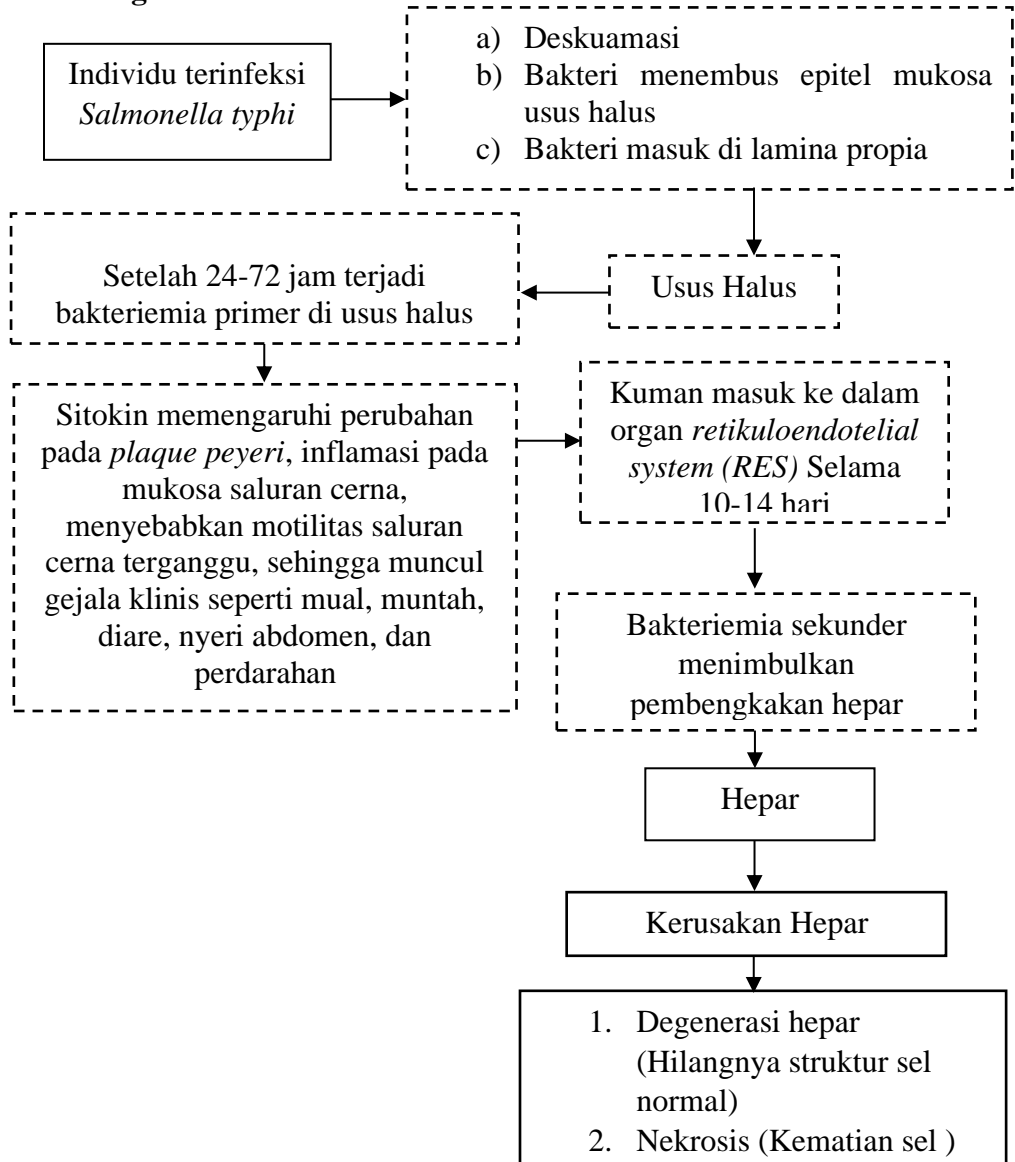
b. Nekrosis

Sebuah organisme hidup mengalami nekrosis ketika sel atau jaringannya mati. Ditandai oleh perubahan morfologis yang disebabkan oleh enzim-enzim sel itu sendiri yang secara bertahap memecah sel-sel yang rusak (Pramono, 2012). Hepatosit tidak dapat kembali ke keadaan semula karena kematian sel adalah cedera yang tidak dapat dipulihkan. Apoptosis dan nekrosis adalah dua proses yang dapat menyebabkan kematian sel. Nekrosis didefinisikan oleh keberadaan sel-sel inflamasi, sedangkan apoptosis adalah proses kematian sel yang disengaja atau dirancang. Berbagai faktor termasuk iskemia, anemia, kekurangan oksigen, radikal bebas, dan gangguan peptide dapat mengakibatkan nekrosis terlokalisasi atau difus. Paparan formalin adalah salah satu faktor yang berkontribusi terhadap nekrosis, karena formalin itu sendiri berbahaya, ketika masuk ke dalam tubuh, ia melepaskan radikal bebas yang menyebabkan nekrosis sel-sel. Hipoksia adalah penyebab tambahan dari nekrosis, karena hipoksia mengganggu pengiriman oksigen dan dapat disebabkan oleh keracunan karbon monoksida serta kegagalan sirkulasi, hal ini merupakan penyebab umum dari kerusakan sel dan kematian sel. Nekrosis ditandai secara mikroskopis oleh tiga inti yang berbeda, satu yang tampak pecah (karioreksis), satu yang tebal dan gelap (piknosis), dan satu yang tampak manghilang akibat hidrolisis kromatin (kariolisis) (Jannah, 2017).

Pada kondisi tersebut kerusakan hepar dapat dilihat secara mikroskopis dengan membuat preparat histopatologi, disebut dengan histoteknik. Metode pembuatan specimen histologis dari sampel tertentu melalui serangkaian langkah agar dapat diperiksa dan dianalisis dikenal sebagai histoteknologi. Pembuatan preparat histologis melibatkan Sembilan langkah. Mengisolasi jaringan organ target adalah langkah pertama. Setelah itu,

jaringan diperbaiki untuk menghentikan autolisis agar tidak terjadi. Dehidrasi dilakukan setelah jaringan diperbaiki untuk menghilangkan melekul air agar proses pembersihan yang berikutnya dapat berjalan dengan baik. Tujuan dari *clearing* adalah untuk membuat jaringan terlihat memungkinkan untuk pemeriksaan yang lebih dekat. Agar jaringan dapat dipotong dengan ketebalan 4-6 μm dilakukan tahapan pengerjaan yaitu penanaman jaringan ke dalam parafin cair (*embedding*) dan pemadatan parafin tersebut (*blocking*). Tertanamnya jaringan dalam parafin padat, akan memudahkan proses pemotongan (*cutting*). Berikutnya dilakukan deparafinisasi yang bertujuan untuk menghilangkan molekul parafin, dilanjutkan dengan dehidrasi kembali, dan terakhir adalah *staining* atau pewarnaan agar sel- sel penyusun jaringan dapat dibedakan pada mikroskop (Prahanarendra, 2015).

D. Kerangka Pikir



Keterangan :

 : variabel tidak diteliti

 : variabel diteliti

Gambar 3. Kerangka Pikir

E. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan signifikan pada gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi*.
2. Terdapat perbedaan signifikan pada gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*).
3. Terdapat perbedaan signifikan pada gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dan kloramfenikol.