

SKRIPSI

**PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus wistar*) SEBELUM
DAN SESUDAH DIINGESTIKAN KUMAN *Salmonella typhi***



Oleh :

**AYU MEIZA WULANDARI
NIM : 1713353010**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2021**

**PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus wistar*) SEBELUM
DAN SESUDAH DIINGESTIKAN KUMAN *Salmonella typhi***

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains Terapan

Oleh :
AYU MEIZA WULANDARI
NIM : 1713353010

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2021**



a). Tempat/Tanggal Lahir : Kerinci/22 Mei 1999; b). Nama Orang Tua : (Ayah) Surwaidi,S.Pd (Ibu) Yurnalis; c). Program Studi : D.IV Analis Kesehatan/TLM; d). Fakultas : Ilmu Kesehatan; e). No NIM : 1713353010; f). Tanggal Lulus : 09 Agustus 2021; g). Predikat Lulus : Sangat Memuaskan; h). IPK : 3,42; i). Lama Studi : 4 Tahun; j). Alamat : Jl. Lubuk Buaya Simpang Kalumpang No 3 Kecamatan Koto Tangah Padang

PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR TIKUS PUTIH JANTAN (RATTUS NOVERGICUS WISTAR) SEBELUM DAN SESUDAH DIINGESTIKAN KUMAN SALMONELLA TYPHI

SKRIPSI

Oleh : Ayu Melza Wulandari

Pembimbing: 1. Renowati,M.Biomed 2. Dr. Tofrizal, Sp.PA.,M.Biomed.,PhD

Abstrak

Demam tifoid atau thypus abdominalis merupakan penyakit infeksi akut yang menyerang saluran pencernaan atau tanpa gangguan kesadaran, bahkan juga bisa menyebabkan kematian yang dapat berakibat fatal, penyebab umum kematian adalah perdarahan usus atau perforasi usus yang selanjutnya akan menimbulkan peritonitis. Masuk secara fecal-oral melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, bakteri Salmonella yang tiba di usus akan menginduksi proliferasi plak payer dengan mendatangkan sel-sel mononuklear yang pada tingkat lanjut akan menginduksi nekrosis jaringan usus dan berakhir dengan komplikasi berupa ulserasi usus. Tujuan penelitian untuk menentukan perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*. Jenis penelitian eksperimental laboratorik dengan desain penelitian *post test design only* dan dengan jumlah sampel sebanyak 16 blok paraffin. Pemeriksaan jumlah makrofag dapat ditentukan menggunakan metode pewarnaan immunohistokimia. Kemudian didapat hasil rata-rata kelompok negatif 24,7 Perlapangan Pandang dan kelompok positif 92,1 Perlapangan Pandang, didapatkan hasil yang berbeda dari rata-rata tersebut. Kemudian dari uji statistik didapatkan hasil yang signifikan $0,001 < 0,005$. Kesimpulannya adalah adanya perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

Kata Kunci : *Salmonella typhi*, Usus Besar tikus, Immunohistokimia, jumlah makrofag

Skripsi ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada 09 Agustus 2021 Abstrak telah disetujui oleh penguji

Ayu Melza Wulandari	Renowati, M.Biomed	dr. Tofrizal, Sp.PA.,M.Biomed.,PhD	Dr. Almurdi, DMM. M.Kes

Mengetahui

Ketua Program Studi : Renowati, M.Biomed



a). Tempat/Tanggal Lahir : Kerinci/22 Mei 1999; b). Nama Orang Tua : (Ayah) Surwaidi,S.Pd (Ibu) Yurnalis; c). Program Studi : D.IV Analisis Kesehatan/TLM; d). Fakultas : Ilmu Kesehatan; e). No NIM : 1713353010; f). Tanggal Lulus : 09 Agustus 2021; g). Predikat Lulus : Sangat Memuaskan; h). IPK : 3,42; i). Lama Studi : 4 Tahun; j). Alamat : Jl. Lubuk Buaya Simpang Kalumpang No 3 Kecamatan Koto Tengah Padang

DIFFERENCES IN THE NUMBER OF MACROPHAGES OF THE COLON ORGANS OF MALE WHITE RATS (*RATTUS NOVERGICUS WISTAR*) BEFORE AND AFTER THE REMOVAL OF *SALMONELLA TYPHI* GERMS

SKRIPSI

by: Ayu Meiza Wulandari

Pembimbing: 1. Renowati,M.Biomed 2. Dr. Tofrizal, Sp.PA.,M.Biomed.,PhD

Abstract

Typhoid fever or thypus abdominalis is an acute infectious disease that attacks the digestive tract or without impaired consciousness, can even cause death that can be fatal, the common cause of death is intestinal bleeding or intestinal perforation which will further cause peritonitis. Entering fecal-orally through contaminated food and beverages, Salmonella bacteria that arrive in the intestines will induce the proliferation of payer plaque by bringing in mononuclear cells that at an advanced level will induce necrosis of intestinal tissue and end up with complications in the form of intestinal ulceration. The purpose of the study was to determine the difference in the number of macrophages of male white rats(*Rattus novergicus wistar*)before and after the salmonella *typhi* germ was suspected. This type of experimental research laboratorik with *post test design only* research design design and with a sample number of 16 blocks of paraffin. Examination of the number of macrophages can be determined using immunohistochemical staining methods. Then obtained the average result of negative group 24.7 Per field view and positive group 92.1 Perlapangan Pandang, obtained results that are different from the average. Then from the statistical test obtained a significant result of $0.001 < 0.005$. The conclusion is that there is a difference in the number of macrophages of the male white rat's colon organs(*Rattus novergicus wistar*)before and after the salmonella *typhi* germ is suspected.

Keywords : *Salmonella typhi*, Rat Colon, Immunohistochemistry, macrophage count.

Skripsi ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada 09 Agustus 2021 Abstrak telah disetujui oleh penguji

Ayu Meiza Wulandari	Renowati, M.Biomed	dr. Tofrizal, Sp.PA.,M.Biomed.,PhD	Dr. Almurdi, DMM. M.Kes

Mengetahui

Ketua Program Studi : Renowati, M.Biomed

(.....)

LEMBAR PERSETUJUAN

Judul : Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.

Nama Mahasiswa : Ayu Meiza Wulandari

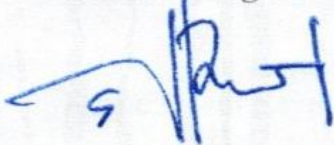
NIM : 1713353010

Program Studi : Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis

Skripsi ini telah disetujui oleh Pembimbing untuk diajukan dihadapan dalam ujian kompehensif skripsi, yang merupakan salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis.

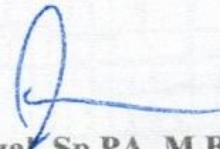
Menyetujui
Komisi Pembimbing

Pembimbing I



Renowati, M.Biomed
NIDN : 1001077301

Pembimbing II



dr. Tofrizal, Sp.PA., M.Biomed., PhD
NIDN : 0016097802

**PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR TIKUS
PUTIH JANTAN (*RATTUS NOVERGICUS WISTAR*) SEBELUM DAN
SESUDAH DIINGESTIKAN KUMAN *SALMONELLA TYPHI***

Disusun oleh :
Ayu Meiza Wulandari
NIM: 1713353010

Telah diujikan di depan penguji SKRIPSI
Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia
Pada tanggal, 09 Agustus 2021

LULUS

Pembimbing I

Renowati, M.Biomed
NIDN : 10011077301

Pembimbing II

dr.Tofrizal,Sp.PA.,M.Biomed.,PhD
NIDN : 0016097802

Penguji

Dr.Almurdi, DMM. M.Kes
NIP :0023086209

Ketua Prodi Sarjana Terapan TLM

Renowati, M.Biomed
NIK: 10103573040

Ketua Jurusan TLM

Endang Suriani, M.Kes
NIK : 10103576021

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan

Dr. Rer. Nat. Ikhwan Resmala Sudji, M.Si
NIK : 10103579145

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ayu Meiza Wulandari

NIM : 1713353010

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi yang ditulis dengan judul **“Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*”** adalah kerja / karya sendiri dan bukan merupakan duplikat dari hasil karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan ini tidak benar maka status kelulusan menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, 09 agustus 2021

menvatakan



Ayu Meiza Wulandari

BIODATA



I. IDENTITAS PRIBADI

Nama : AYU MEIZA WULANDARI
Nim : 1713353010
Tempat/Tanggal Lahir : Kerinci, 22 Mei 1999
Jenis Kelamin : Perempuan
Nama Orang Tua :
Ayah : Surwaidi S.Pd
Ibu : Yurnalis
Anak Ke : Kedua dari tiga bersaudara
Status : Mahasiswa
Agama : Islam
Alamat : Air panas baru rt 003, Kec. Air Hangat Barat, Kab.
Kerinci, Prov. Jambi
Email : ayumeizawulandari63@gmail.com

II. RIWAYAT PENDIDIKAN

- Tahun 2004 – 2005 : TK PERTIWI Koto Dua Baru
- Tahun 2005 - 2011 : SDN 31/III Muara Semerah
- Tahun 2011 – 2014 : SMP Negeri 1 Kerinci
- Tahun 2014 - 2017 : SMAN 2 Kerinci
- Tahun 2017-2021 : Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medik Universitas Perintis Indonesia

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat tuhan yang maha esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih (*Rattus novergicus Wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*”**.

Tujuan penulisan skripsi ini adalah Untuk mengetahui apakah ada Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus Wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.

Dalam skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan baik materil maupun moril dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Yohandes, SH, MH selaku Ketua Yayasan Perintis Padang.
2. Bapak Yendrijal Japri, S.Kp, MH selaku Rektor Universitas Perintis Indonesia.
3. Bapak Dr.rer.nat. Ikhwan Resmala Sudji, M.Si selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
4. Ibu Endang Suriani, M.Kes selaku Ketua Jurusan Analis Kesehatan / TLM.
5. Ibu Renowati, M.Biomed, Ketua Program Studi Diploma IV Analis Kesehatan/TLM STIKes Perintis Padang, sekaligus sebagai pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan saran untuk mengarahkan penulis dalam menyusun skripsi ini.

6. Bapak dr. Tofrizal, Sp.PA,M.Biomed,Ph.D, sebagai dosen pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, saran, motivasi, dan arahan yang sangat luar biasa kepada penulis.
7. Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada papa tercinta (Surwaidi, S.Pd) dan mama tercinta (Yurnalis), abang dan kakak tercinta (Reza Pahlevi Yuanda Putra S.Pd dan Erika Rahayu, S.Pd), adek tersayang (Farel Hidayat), Ponakan Tersayang (Alfahri Syahreza) dan seluruh keluarga besar atas dukungannya hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, semoga ini mampu menjadi persembahan yang terbaik.
8. Terimakasih teman-teman seperjuangan atas dukungan dan semangatnya serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut berpartisipasi dalam penyusunan skripsi ini.
9. Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quitting, for just being me at all times.

Akhir kata, penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan skripsi ini dan penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca.

Padang, 09 agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL	i
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
HALAMAN PERNYATAAN.....	vi
BIODATA	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Demam Tifoid	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi	6
2.1.3 Epidemiologi	7
2.1.4 Patogenesis	9
2.1.5 Respon Imun Terhadap Infeksi <i>Salmonella typhi</i>	9
2.2 Salmonella.....	10
2.3 Uji Widal.....	13
2.4 Faktor-Faktor Widal.....	14
2.5 Makrofag	15
2.6 Usus Besar	17
2.7 Imunohistokimia	19
2.8 Mekanisme Makrofag Terhadap Kuman <i>Salmonella</i>	19
2.9 Kerangka Teori	20
2.10 Hipotesis	21
BAB III METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis dan Penelitian.....	22
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	22

3.3	Populasi dan Sampel	22
3.3.1	Populasi	22
3.3.2	Sampel	22
3.3.3	Besar Sampel	22
3.3.4	Kriteria Sampel	23
3.3.5	Teknis Sampling	23
3.4	Variabel Penelitian	23
3.4.1	Variabel Independen	23
3.4.2	Variabel Dependen	24
3.5	Definisi Operasional	24
3.6	Alat dan Bahan	24
3.6.1	Alat	24
3.6.2	Bahan	24
3.7	Pengolahan Data dan Analisa Data	25
3.7.1	Pengolahan Data dan Analisa Data	25
3.8	Prosedur Kerja	25
3.8.1	Pengambilan Spesimen	25
3.8.2	Prosedur Pemeriksaan	26
3.9	Alur Penelitian	28
BAB IV HASIL PENELITIAN		29
4.1	Karakteristik Umum Subyek Penelitian	29
4.1.1	Pemeriksaan Jumlah Makrofag	29
4.1.2	Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (<i>Rattus novergicus wistar</i>) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman <i>Salmonella typhi</i>	31
BAB V PEMBAHASAN		32
5.1	Pembahasan	32
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		35
6.1	Kesimpulan	35
6.2	Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		36
LAMPIRAN		39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.5 Defenisi Operasional.....	24
Tabel 4.1 Jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (<i>Rattus novergicus wistar</i>) sebelum dan sesudah diingestikan kuman <i>Salmonella typhi</i>	30
tabel 4.2 Hasil Uji Statistik Dependen T test	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bakteri <i>Salmonella thypi</i>	11
Gambar 2.2 Sel Makrofag	15
Gambar 2.3 Histologi Usus Besar	17

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....	39
Lampiran 2. Surat Balasan Penelitian	40
Lampiran 3. Data Hasil Penelitian Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (<i>Rattus novergicus wistar</i>) sebelum dan sesudah diingestikan Kuman <i>Salmonella typhi</i>	41
Lampiran 4. Hasil sampel setelah dilakukan pewarnaan Immunohistokimia..	42
Lampiran 5. Hasil SPSS	43
Lampiran 6. Dokumentasi.....	44

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam tifoid atau thypus abdominalis merupakan penyakit infeksi akut yang menyerang saluran pencernaan dengan gejala demam lebih dari 7 hari, gangguan pada saluran pencernaan atau tanpa gangguan kesadaran, jika tidak segera di tangani dengan baik dan benar akan sangat berbahaya, bahkan juga bisa menyebabkan kematian yang dapat berakibat fatal, penyebab umum kematian adalah perdarahan usus atau perforasi usus, selanjutnya akan menimbulkan peritonitis (Israr, 2008 ; Tjipto, 2009).

Diperkirakan berkisar 11 sampai 21 juta kasus dan sekitar 128.000 sampai 161.000 kematian setiap tahun. Sebagian besar kasus ini terjadi di Asia Tenggara/ Selatan, dan juga Afrika Sub-Sahara (WHO, 2018). Di Indonesia sendiri prevalensi demam tifoid berkisar antara 358 hingga 810 per 100.000 penduduk pada tahun 2007, dimana 64% kasus ini dialami penduduk kelompok usia 3-19 tahun. Angka mortalitas yang ada pada pasien demam tifoid yang dirawat di fasilitas kesehatan bervariasi antara 3,1-10,4%. Prevalensi tifoid klinis nasional diperkirakan sebesar 1,6%, sedangkan prevalensi analisa hasil lanjutan ini sebesar 1,5% yang artinya ada 1.500 kasus tifoid per 100.000 penduduk indonesia. Di kota padang jumlah kasus demam tifoid pada tahun 2011 dilaporkan sebanyak 212 kasus (Hatta M, 2008 ; BLDK RI, 2007 ; Dinkes Kota Padang, 2013).

Manusia terinfeksi bakteri *Salmonella typhi* secara fecal-oral melalui makanan dan minuman yang sudah terkontaminasi. Bakteri masuk ke usus halus melalui saluran cerna bagian atas, apabila sistem imunitas humoral mukosa

imunoglobulin A (IgA) usus kurang baik maka bakteri ini akan menembus sel epitel terutama mikrofoid. Agregasi makrofag (*typhoid nodules*) terjadi ketika ada penampakan secara histologi yang menunjukkan infiltrasi jika mengandung bakteri, sehingga pada sel limfosit dan eritrosit mengalami kemunduran. Bakteri masuk ke sirkulasi darah yang menyebabkan bakterinemia setelah menyebar ke kelenjar getah bening, kemudian bakteri akan menyebar ke limpa dan hati. *Salmonella typhi* keluar melalui duktus torasikus setelah periode inkubasi dan masuk ke sirkulasi sistemik hati, limpa, sum-sum tulang, kandung empedu dan Peyer's patch dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu bisa menginvasi ulang dinding usus maupun dikeluarkan melalui feses (Irianto, 2014 ; Ito, dkk., 2000 ; Cita, 2011).

Dengan terbentuknya fagolisosom makrofag mampu menghancurkan bakteri yang terfagosit. Dengan adanya ikatan antara mikroba dengan reseptor fagosit, maka reseptor akan mengirim sinyal yang mengaktifasi beberapa enzim dalam fagolisosom yang penting untuk terjadinya *respiratory burst* (Kaufmann, 2001). *Salmonella* mampu bertahan hidup dalam makrofag, sehingga makrofag perlu diaktivasi untuk membunuh bakteri yang masih ada di dalam fagosom. Untuk melawan bakteri intraseluler yang bisa bertahan di dalam sel makrofag, diperlukan imunostimulan untuk meningkatkan kemampuan makrofag dalam mengeliminasi bakteri.

Makrofag adalah sel fagosit mononuklear utama di jaringan pada proses fagositosis terhadap mikroorganisme serta kompleks molekul asing. Makrofag di produksi pada sumsum tulang belakang dari sel induk mieloid yang mengalami

proliferasi serta dilepaskan ke dalam darah setelah atau satu periode melalui fase monoblas, fase promonosit, fase monosit. Monosit yang sudah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan buat kemudian menetap pada jaringan menjadi makrofag (Abbas & Lichmant, 2003).

Pemeriksaan serologi merupakan pemeriksaan yang paling sering digunakan untuk menegakkan diagnosis, yaitu pemeriksaan Widal. Widal merupakan pemeriksaan penunjang diagnosis demam tifoid yang masih sering diusulkan hingga saat ini. Prinsip pemeriksaan Widal relatif lebih mudah untuk dikerjakan sehingga dapat dilakukan di berbagai sarana kesehatan. Selain itu, Widal juga memiliki kelebihan lain, yaitu mendeteksi infeksi *Salmonella typhi* (WHO, 2011).

Hasil penelitian yang telah dilakukan Renowati *et al.*, (2018) menunjukkan adanya pengaruh setelah pemberian gel lidah buaya terhadap titer widal tikus putih yang diingestikan bakteri *Salmonella typhi* dengan 2 perlakuan yang berbeda yaitu pemberian dosis gel lidah buaya 1,8 ml/200 g/BB selama 7 hari kadar dari antibodi berkurang dari 373,3 menjadi $106,7 \pm SD$ dan pemberian gel lidah buaya sebesar 3,6 ml/200 g/BB per hari mampu menurunkan antibodi bakteri *Salmonella typhi* dari 373,3 menjadi negatif.

Penelitian ini merupakan penelitian berjudul yang telah dilakukan sebelumnya pada tahun lalu. Berdasarkan dari uraian diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui perbedaan jumlah makrofag pada usus besar tikus putih (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menentukan perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menentukan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum diingestikan kuman *Salmonella typhi*
- b. Untuk menentukan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*
- c. Untuk menentukan perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana penelitian bagi penulis untuk membuat suatu karya ilmiah dan untuk melatih keterampilan teknik laboratorium medik khususnya immunohistokimia, menambah pengetahuan tentang pemeriksaan laboratorium

yang berhubungan dengan jumlah makrofag, Meningkatkan keterampilan dan melaksanakan pemeriksaan imunoserologi khususnya kuman *Salmonella typhi*, Menambahkan pengetahuan tenaga laboratorium tentang pemeriksaan jumlah makrofag pada kuman *Salmonella typhi*.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Bisa memberikan informasi kepada masyarakat banyak tentang peningkatan jumlah makrofag di organ usus besar dan sistem pertahanan tubuh ketika terinfeksi kuman *Salmonella typhi*.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan Universitas Perintis Indonesia

Sebagai rujukan untuk mahasiswa dan peneliti berikutnya untuk melakukan penelitian dengan topik yang sama.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid atau thypus abdominalis merupakan penyakit infeksi akut yang menyerang bagian saluran pencernaan dengan gejala demam yang lebih dari 7 hari, gangguan pada saluran pencernaan dengan atau tanpa gangguan kesadaran (Israr, 2008). Di masyarakat penyakit ini disebut juga dengan thypus atau tipes, akan tetapi dalam dunia kedokteran disebut dengan Typhoid fever atau thypus abdominalis karena ini berhubungan dengan usus dalam perut. Penyakit demam tifoid ditularkan melalui makanan dan juga minuman yang sudah tercemar bakteri *Salmonella typhosa*. Dimana penderita penyakit tifus ditandai dengan sering mengonsumsi makanan ataupun minuman yang terkontaminasi bakteri ini (Akhsin Zulkoni, 2010: 42).

2.1.2 Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh infeksi kuman *Salmonella typhosa* atau sering juga disebut *ebethella typhosa* yang merupakan kuman gram negatif, tidak menghasilkan spora, dan motil. Kuman ini juga bisa hidup baik sekali pada suhu tubuh manusia ataupun suhu yang sedikit rendah, serta akan mati pada suhu 70% ataupun antiseptic (T.H. Rampengan, 2007: 47).

Kuman ini tahan terhadap natrium deoksilat dan juga selenit yang dapat membunuh bakteri enterik lain, menghasilkan endotoksin, MRHA (Mannosa Resistant Haemagglutinin) dan protein invasin. *S. typhi* dapat bertahan hidup

apabila melekat pada tinja, susu, mentega, keju dan air beku selama beberapa bulan dan bisa sampai setahun. Bakteri ini bisa bertahan beberapa minggu didalam air, es, sampah kering, debu dan pakaian, mampu juga bertahan di sampah mentah selama satu minggu (Tri Atmodjo dan Triningsih, 1998 ; Zhu, *et al.*, 1996 ; Soegeng S, 2002: 2).

Salmonella mempunyai daya tahan berbeda-beda pada setiap habitatnya. Seperti pada feses atau tinja, Salmonella bisa bertahan hidup selama 8 hari sampai 5 bulan umumnya 30 hari, di air steril bisa bertahan 15 sampai 25 hari, saluran air 4 sampai 7 hari, air sungai 1 sampai 4 hari, air selokan 2 hari, pada bahan makanan sayuran dan buah bisa 15-40 hari umumnya bisa bertahan 20 hari (Unus Suriawiria, 1993).

2.1.3 Epidemiologi

Tifoid banyak ditemukan dinegara berkembang, ini berhubungan erat dengan tingkat hiegienis individu, sanitasi lingkungan, dan penyebaran kuman itu sendiri dari karier ataupun penderita tifoid (Edmond, 2015). Diperkirakan berkisar 11 sampai 21 juta kasus dan sekitar 128.000 sampai 161.000 kematian setiap tahun. Sebagian besar kasus ini terjadi di Asia Tenggara/ Selatan, dan juga Afrika Sub-Sahara (WHO, 2018).

Di Indonesia sendiri prevalensi demam tifoid berkisar antara 358 hingga 810 per 100.000 penduduk pada tahun 2007, dimana 64% kasus ini dialami penduduk kelompok usia 3-19 tahun. Angka mortalitas yang ada pada pasien demam tifoid yang dirawat di fasilitas kesehatan bervariasi antara 3,1-10,4%. Prevalensi tifoid klinis nasional diperkirakan sebesar 1,6%, sedangkan prevalensi

analisa hasil lanjutan ini sebesar 1,5% yang artinya ada 1.500 kasus tifoid per 100.000 penduduk Indonesia. Di Kota Padang jumlah kasus demam tifoid pada tahun 2011 dilaporkan sebanyak 212 kasus. Pada tahun 2012 terjadi penurunan kasus menjadi 110 kasus dengan 56 pasien laki-laki dan 54 pasien perempuan (Hatta M, 2008 ; BLDK RI, 2007 ; Dinkes Kota Padang, 2013).

Di negara maju, tifoid ini bersifat sporadis ini berhubungan dengan kegiatan wisata ke negara-negara berkembang. Dilaporkan 75% insiden tifoid terjadi pada umur kurang dari 30 tahun. Pada anak-anak 1 tahun keatas atau 5 tahun dan manifestasi klinik lebih ringan (Depkes RI, 2006).

Demam tifoid adalah salah satu penyakit endemik di Indonesia. Penyakit menular yang tercantum dalam Undang-Undang Nomor 6 tahun 1962 tentang wabah. Kelompok dari penyakit menular ini yaitu penyakit-penyakit yang sangat rentan menular dan bisa menyerang orang banyak, sehingga menimbulkan wabah. Di Indonesia sendiri demam tifoid ini jarang dijumpai secara epidemik, akan tetapi sering bersifat sporadis, terpencar disuatu daerah, dan lebih jarang menimbulkan satu kasus pada orang yang serumah. Pada remaja dan dewasa merupakan insiden tertinggi yang didapatkan. Sumber penularan *Salmonella typhi* ini ada dua yaitu pasien demam tifoid dan lebih seringnya carrier orang tersebut mengekskresi 10^9 sampai 10^{11} kuman dalam tinja per gramnya. Pada daerah endemik transmisi penularan terjadi melalui air tercemar. Sumber penularan yang sering terjadi pada daerah non endemik ini adalah makanan yang sudah terjamah (Sjaifoellah Noer, dkk., 1999; 435).

2.1.4 Patogenesis

Manusia terinfeksi *Salmonella typhi* secara fekal-oral. Tidak selalu *Salmonella typhi* yang masuk saluran cerna bisa menyebabkan infeksi karena untuk menimbulkan infeksi, *Salmonella typhi* harus bisa mencapai usus halus. Kuman mengadakan invasi ke dalam jaringan limfoid usus halus (terutama *plak payer*) dan jaringan limfoid mesenterika. Setelah peradangan yang disebabkan dan nekrosis setempat kuman akan melewati pembuluh limfe masuk ke dalam darah (bakteremia primer) menuju organ RES (Retikuloendotelial system) terutama hati dan limpa. Ditempat tersebut, kuman difagosit oleh sel-sel fagosit terutama makrofag dan yang tidak difagosit akan berkembang biak. Akhir masa inkubasi yang berkisar 5-9 hari, kuman ini kembali masuk darah dan menyebar ke seluruh tubuh (Bakteremia sekunder), sebagian lagi kuman masuk ke dalam organ tubuh terutama limfa, kandung empedu dan selanjutnya kuman ini dikeluarkan kembali dari kandung empedu masuk rongga usus dan menyebabkan infeksi usus. Selama masa bakteremia, kuman akan mengeluarkan endotoksin yang kandungan kimianya sama dengan lipopolisakarida (antigen somatic) (Salyers dan Whitt, 2002 ; T.H Rampengan, 2007: 47).

2.1.5 Respon Imun Terhadap Infeksi *Salmonella typhi*

Respon imun merupakan reaksi yang dikoordinasi oleh sel-sel dan molekul-molekul pada mikroba atau agen lainnya. Sehingga pada kondisi imun yang turun, pertahanan tubuh bisa memudahkan terserang penyakit kemudian mengakibatkan sakit. Fungsi sistem imun yang tertekan bisa menyebabkan meningkatnya kerentanan seseorang terhadap terjadi penyakit-penyakit infeksi. 80% daya tahan

tubuh dibangun di dalam usus. Usus bukan saja berfungsi untuk penyerapan dan pencernaan makanan, tetapi juga bagian sistem imun terbesar dalam tubuh yang mengatasi zat berbahaya dan juga mengatasi antigen yang masuk (Hardiono, 2004).

Pada umumnya sistem imun spesifik terjalin kerjasama antara y-komplemen-fagosit dan sel T-makrofag. Apabila respon imunitas humoral IgA usus yang kurang baik, bakteri akan menembus sel-sel epitel terutama sel M dan lamina propia. Dalam lamina propia bakteri berkembang biak dan sel-sel fagosit akan difagosit terutama oleh makrofag. Selanjutnya akan dibawa ke *plaque peyeri ileum distal*, kemudian menuju kelenjar getah bening mesenterika. Melalui duktus torasikus bakteri yang ada di makrofag masuk ke sirkulasi darah dan menyebar di seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama limpa dan hati serta memiliki tempat sembunyi dimana tidak terdeteksi oleh antibodi dalam sirkulasi, sehingga proses eliminasi membutuhkan sistem imun selular yaitu imunitas alamiah dan imunitas adaptif (Prasetyo, 2006 ; Irianto, 2014 ; Baratawidjaja, 2014).

2.2 Salmonella

2.2.1 Definisi

Salmonella merupakan genus bakteri enterobacteria gram-negatif yang berbentuk tongkat penyebab tifoid dan paratifoid. Umumnya penyebab penyakit pada usus dan pencernaan adalah serotipe Salmonella. Penyakit ini disebarkan melalui makanan. Penyakit yang disebabkan Salmonella disebut Salmonellosis.

2.2.2 Klasifikasi

Kingdom	:	<i>Plantea</i>
Filum	:	<i>Prateobacteria</i>
Kelas	:	<i>Gamma Prateobacteria</i>
Ordo	:	<i>Enterobacteriales</i>
Family	:	<i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	:	<i>Salmonella</i>
Spesias	:	<i>Salmonella typhi</i>

2.2.3 Morfologi



Gambar 2.1 Bakteri *Samonella typhi* (Sumber : internet)

Bakteri *Salmonella typhi* ataupun *Salmonella paratyphi* dari genus *Salmonella*. Bakteri ini merupakan bakteri berbentuk batang, tidak berspora, gram negatif, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut bergetar). Bakteri ini bisa hidup beberapa minggu di alam bebas seperti dalam es, air, sampah dan debu. Bakteri ini bisa mati dengan pemanasan (suhu 60°C) selama 15-20 menit, pendidihan, pasteurisasi dan juga khlorinisasi (Jawetz, 2008).

2.2.4 Struktur Antigen

Salmonella typhi merupakan bakteri enterik bersifat gram negatif, yang bersifat aerobik dan umumnya bergerak dengan flagel.

Salmonella typhi memiliki sedikitnya 5 antigen, yaitu :

1. Antigen O (Antigen Somatik) terletak pada lapisan luar dari tubuh bakteri. Yang tersusun dari struktur kimia lipopolisakarida atau sering disebut endotoksin. Antigen ini tidak tahan terhadap formaldehid akan tetapi tahan terhadap panas dan juga alkohol.
2. Antigen H (Antigen Flagella) terletak pada flagella, pili atau fimbriae dari bakteri yang mempunyai struktur kimia suatu protein. Antigen ini tidak tahan terhadap alkohol atau panas tapi tahan terhadap formaldehid.
3. Antigen Vi terletak pada kapsul (envelope) dari bakteri yang bisa melindungi bakteri terhadap fagositosis.
4. Antigen OMP (Outer Membran Protein) *Salmonella typhi* terletak pada bagian dari sel yang diluar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel terhadap lingkungan sekitar, yang berfungsi sebagai barier fisik yang mengendalikan masuknya zat dan cairan terhadap membran sitoplasma.
5. Heat Shock Protein (HSP) yaitu protein yang diproduksi oleh jasad renik dalam lingkungan yang terus berubah, terutama yang menimbulkan stres pada jasad renik tersebut dalam usahanya dapat mempertahankan hidupnya (Handojo, 2004).

2.3 Uji Widal

Uji Widal merupakan suatu pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi ada atau tidak adanya antibodi penderita terhadap antigen *Salmonella typhi* yaitu antibodi terhadap antigen dari tubuh kuman (O), antigen flagel kuman (H), dan antigen kapsul kuman (Vi). Diantara tiga antibodi, hanya antibodi terhadap antigen O dan H yang memiliki nilai diagnostik demam tifoid (Kulkarni, 1994). Sedangkan menurut Herawati dkk dalam (Renowati, 2019) tes Widal adalah tes aglutinasi yang digunakan untuk diagnosis serologi penyakit demam tifoid atau enterik. Tes Widal ini mengukur level aglutinasi antibodi terhadap antigen somatik (O) dan antigen flagellar (H). Level itu diukur dengan dilusi ganda serum pada tabung tes, antibodi O biasanya terlihat pada 6-8 hari dan antibodi H biasanya terlihat pada 10-12 hari setelah gejala penyakit demam tifoid muncul. Tes dilakukan biasanya pada serum akut (serum pertama diambil saat pertama kali kontak dengan pasien).

Prinsip pemeriksaan Widal relatif mudah dikerjakan sehingga bisa dilakukan di berbagai sarana kesehatan. Selain itu, Widal juga memiliki kelebihan lain, yaitu bisa mendeteksi infeksi kuman salmonella non typhi. Kelemahan uji Widal ini adalah rendahnya spesifisitas dan sensitivitas serta sulit untuk melakukan interpretasi hasil membatasi penggunaan dalam penatalaksanaan penderita demam tifoid (WHO, 2011).

Hasil uji serologi Widal harus diinterpretasikan dengan bijak, tanda-tanda klinis harus diutamakan daripada reaksi positif dari uji Widal karena sebagian besar anak di Indonesia mempunyai hasil positif tanpa menderita demam tifoid

(Darmansjah, 2001). Hal ini adalah fenomena proteksi yang unik karena imunitas pada demam tifoid didapatkan dari kebiasaan jajan makanan di pinggir jalan, yang kemungkinan besar telah terkontaminasi *S. typhi*. Pemberian anti-tifus pada anak usia di atas 2 tahun bisa juga menyebabkan hasil serologi Widal yang positif (Bahn Mk, dkk., 2003 ; Connor BA, 2006).

2.4 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Widal

Faktor-faktor yang mempengaruhi Widal, yaitu :

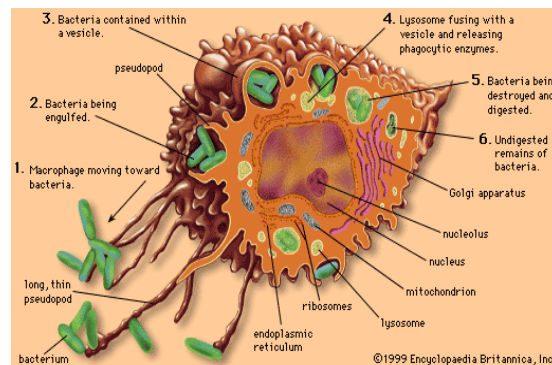
1. Faktor yang berhubungan dengan penderita
 - a. Keadaan umum gizi penderita, gizi buruk dapat menghambat terbentuknya antibodi.
 - b. Waktu pemeriksaan, setelah mengalami sakit selama satu minggu dan puncak pada minggu kelima ataupun keena aglutinin baru akan dijumpai.
 - c. Pengobatan dini dengan antibiotik dapat menghambat pembentukan antibodi
 - d. Pada beberapa penyakit yang menyertai demam tifoid tidak terjadi pembentukan antibodi, seperti pada penderita karsinoma lanjut dan leukemia.
 - e. Pemakaian obat kortikosteroid atau immunosupresif bisa menghambat terbentuknya antibodi.
 - f. Vaksinasi, orang demam tifoid yang divaksinasi, titer aglutinin O dan H meningkat.
 - g. Infeksi klinis ataupun subklinis oleh salmonella sebelumnya, ini bisa menyebabkan pemeriksaan widal positif, meski titer aglutinin rendah.

2. Faktor-faktor teknis

- a. Aglutinasi silang, pada beberapa spesies salmonella mengandung antigen O dan H yang sama, maka reaksi aglutinasi satu spesies juga dapat menimbulkan reaksi aglutinasi pada spesies lain.
- b. Kosentrasi suspensi antigen yang digunakan pada saat pemeriksaan widal akan sangat berpengaruh pada hasilnya.
- c. Strain salmonella yang digunakan untuk suspensi antigen daya aglutinasi dari strain salmonella setempat lebih baik dari suspensi antigen strain lain (Handojo, 2004).

2.5 Makrofag

2.5.1 Definisi



Gambar 2.2 Sel Makrofag (Sumber : Internet)

Makrofag merupakan sel fagosit mononuklear utama di jaringan dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan kompleks molekul asing. Pertama tubuh akan melakukan pertahanan terhadap bakteri maupun benda asing yang merupakan respon imun non spesifik, yang mempertahankan diri terhadap masuknya antigen melalui proses fagositosis, salah satu sel fagositosis antigen ialah sel makrofag (Abbas & Lichmant, 2003).

Makrofag di produksi di sumsum tulang belakang dari sel induk mieloid yang mengalami proliferasi dan dilepaskan ke dalam darah sesudah atau satu periode melalui fase monoblas, fase promonosit, fase monosit. Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag (Abbas & Lichmant, 2003).

2.5.2 Aktifitasi Makrofag

Aktivasi makrofag terjadi karena adanya kontak dengan reseptor, fagositosis maupn partikel antigen. Selanjutnya makrofag di aktivasi yang dipacu oleh sitokin yang dilepaskan oleh sel Th dan mediator respons inflamasi. Fungsi dari makrofag ada 2 yaitu sebagai fagosit profesional dan sebagai APC (Baratawidjaja, 2014).

Makrofag mampu menghancurkan bakteri yang terfagosit dengan membentuk fagolisosom. Dengan adanya ikatan antara mikroba dengan reseptor fagosit, maka resepor akan mengirim sinyal yang mengaktifasi beberapa enzim dalam fagolisosom yang penting untuk terjadinya *respiratory burst* (Kaufmann, 2001). Salmonella mampu bertahan hidup dalam makrofag, sehingga makrofag perlu diaktivasi untuk membunuh bakteri yang masih ada di dalam fagosom. Untuk melawan bakteri intraseluler yang bisa bertahan di dalam sel makrofag, diperlukan imunostimulan untuk meningkatkan kemampuan makrofag dalam mengeliminasi bakteri (Abbas & Lichmant, 2003).

2.5.3 Marker Makrofag

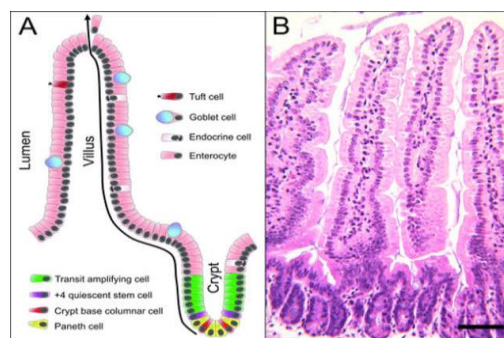
Makrofag masuk ke dalam beberapa jaringan selama proses inflamasi, CD¹⁴, CD⁶⁸ dan EMRI-F4/80 digunakan untuk membedakan makrofag yang mengandung jaringan dan sel lain. Penilaian garis sel adiposti tikus dan makrofag

dilakukan dengan CD¹⁴ yang terkonjugasi alexa 488, atau antibodi CD⁶⁸ terkonjugasi alexa 647 dan anti-tikus ani-F4/80 plus antibodi sekunder terkonjugasi FITC (Khazen *et al.*, 2005).

Pada jaringan makrofag dapat diidentifikasi dengan beberapa marker, CD⁶⁸ merupakan marker pada manusia (Nucera, 2011). Makrofag pada manusia berdiameter sekitar 21 mikrometer (0,00083) yang diproduksi oleh diferensiasi monosit pada jaringan. Makrofag diidentifikasi dengan pewarnaan imunohistokimia atau aliran cytometry dengan ekspresi protein spesifik mereka seperti CD¹⁴, CD^{11b}, CD⁴⁰, F4/80 (tikus)/EMR1 (manusia), Isozyme M, MAC-1/MAC-3 dan CD⁶⁸ (Khazen *et al.*, 2005).

2.6 Usus Besar

2.6.1 Definisi



Gambar 2.3 Histologi Usus Besar (Sumber : Internet)

Usus besar adalah organ proksimal yang berasal dari *midgut* dan distal dari *hindgut*. Fungsi utama usus besar yaitu konservasi cairan yang mengubah kimus cair menjadi feses setengah padat (Raharjaningtyas, 2013). saluran pencernaan usus berpenampang luas, berdiameter besar dengan panjang kurang lebih 1,5-1,7 m dengan penampang 5-6 cm, yang merupakan kelanjutan dari usus halus yang

tersusun seperti huruf U terbalik dan mengelilingi usus halus yang terbentang dari valvula ileocaecalis sampai ke anus (Niman, 2013).

2.6.2 Histologi Usus Besar

Diameter usus besar kira-kira tiga kali lipat dari usus halus, dinding yang tipis. Karakteristik utama usus besar yaitu kurangnya vili, sel goblet yang melimpah, dan adanya kelenjar usus khas. Kriptus dari usus besar lebih dalam dari usus halus, dan didominasi oleh sel goblet. Kantong mukus dikenal sebagai kriptus Lieberkuhn, atau kelenjar usus. Sekresi kelenjar usus terjadi memicu refleksi rangsangan lokal yang melibatkan plexus saraf lokal, sehingga produksi jumlah mukus menjadi berlebih. Nodul limfoid besar tersebar di seluruh lamina propria dan meluas ke submukosa. Muskularis eksterna berbeda dari daerah usus lainnya karena lapisan membujur telah dikurangi menjadi band otot taeniae coli. Namun kontraksi pencampuran dan pendorong dari usus besar mirip dengan usus halus (Raharjaningtyas, 2013).

Secara umum struktur histologi dari usus besar tersusun atas tunika mukosa, submukosa, muskularis dan serosa. Tunika mukosa terdiri dari lamina epitelia, lamina propria, dan muskularis mukosa. Tunika submukosa terdiri dari jaringan ikat padat yang tidak beraturan, saraf, pembuluh darah, limfe dan ditandai adanya kelenjar. Tunika muskularis memiliki lapisan otot polos yang tersusun longitudinal dan transversal, sedangkan tunika serosa ini terdiri atas jaringan ikat longgar, pembuluh darah, dan sel adiposa (Eroschenko, 2012).

2.7 Imunohistokimia

Imunohistokimia adalah proses untuk mendeteksi antigen sel asal jaringan dengan prinsip reaksi antibodi yang berikatan terhadap antigen pada jaringan. Imunohistokimia seringkali digunakan untuk mengukur serta mengidentifikasi proses proliferasi sel dan apoptosis sel dan juga seringkali digunakan dasar untuk mengetahui distribusi dan lokasi biomarker atau protein tereksresi pada aneka macam jaringan pada tubuh (Ramos-vara, 2005).

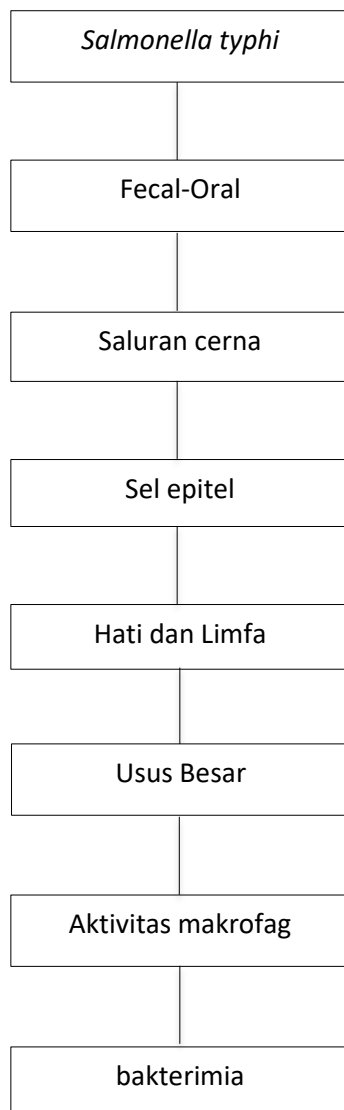
Teknik imunohistokimia (IHK) merupakan suatu metode yang bertujuan untuk mengidentifikasi sel-sel khusus sesuai komponen antigenik atau produk selulernya dengan reaksi kompleks antigen-antibodi. kata lainnya, imunohistokimia digunakan menjadi dasar penegakan diagnosis serta identifikasi tipe sel sesuai detail sitomorfologi, terutama tak jarang dipergunakan pada kasus-kasus tumor dan keganasan. Pada teknik ini bisa dibedakan tehnik ini dapat dibedakan tehnik imunofluoresensi dan imunoenzim (Baratawidjaya, 2000 ; Leong, 1993).

2.8 Mekanisme Makrofag Terhadap Kuman Salmonella

Bakteri *Salmonella typhi* masuk ke usus halus melalui saluran cerna bagian atas, apabila sistem imunitas humoral mukosa imunoglobulin A (IgA) usus kurang baik maka bakteri ini akan menembus sel epitel terutama mikrofolds. Agregasi makrofag (*typhoid nodules*) terjadi ketika ada penampakan secara histologi yang menunjukkan infiltrasi jika mengandung bakteri, sehingga pada sel limfosit dan eritrosit mengalami kemunduran. Bakteri masuk ke sirkulasi darah yang menyebabkan bakterinemia setelah menyebar ke kelenjar getah bening, kemudian

bakteri akan menyebar ke limpa dan hati. *Salmonella typhi* keluar melalui duktus torasikus setelah periode inkubasi dan masuk ke sirkulasi sistemik hati, limpa, sum-sum tulang, kandung empedu dan Peyer's patch dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu bisa menginvasi ulang dinding usus maupun dikeluarkan melalui feses (Irianto, 2014 ; Ito, dkk., 2000 ; Cita, 2011).

2.9 Kerangka Teori



2.10 Hipotesis

Adanya perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian ekperimental laboratorik dengan desain penelitian *post test design only*, yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur pengaruh perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kontrol.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Desember 2020 – Juni 2021. Dilaksanakan di Laboratorium Universitas Perintis Indonesia dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Sampling

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah blok paraffin tersimpan dari organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*)

3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah 16 buah blok paraffin bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan rumus dari federer (1963), yaitu :

$$\{(2 - 1)(n - 1)\} \geq 15$$

Dimana : n = jumlah blok paraffin coba tiap kelompok

t = jumlah kelompok

banyaknya sampel yang dibutuhkan dalam kelompok :

$$\{(2 - 1)(n - 1)\} \geq 15$$

$$1n \geq 15 = 1$$

$$n \geq 16$$

Dari rumus di atas dibutuhkan 8 blok paraffin sebelum perlakuan ingesti kuman *Salmonella typhi* dan 8 blok paraffin sesudah perlakuan ingesti kuman *Salmonella typhi*.

3.3.4 Kriteria Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang mempunyai kriteria inklusi dan eksklusif yaitu :

1. Kriteria inklusi

Blok paraffin yang masih baik, masih bisa dipotong.

2. Kriteria eksklusif

Blok paraffin yang tidak bisa dipotong, rusak, retak, ataupun terlalu tipis.

3.3.5 Teknis Sampling

Sampel penelitian diperoleh dengan cara mengelompokkan sampel secara acak (*Simple random sampling*).

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Independen

Variabel Independen dari penelitian ini adalah *Salmonella typhi*

3.4.2 Variabel Dependen

Variabel Dependen dari penelitian ini adalah jumlah makrofag

3.5 Definisi Operasional

Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
<i>Salmonella typhi</i> merupakan bakteri gram negatif, bersifat anaerob fakultatif, memiliki flagel, berkapsul dan tidak membentuk spora.	Hitung koloni	Visual	CFU	Rasio
Makrofag merupakan sel fagosit mononuklear utama di jaringan dalam proses fagositosis terhadap mikroorganisme dan kompleks molekul asing.	Immunohi stokimia	Mikrosk op	Jumlah sel	Rasio
Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut yang menyerang bagian saluran pencernaan.	aglutinasi	makrosk opis	Titer Widal	Rasio

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Objek glass, humid chamber overnight, pipet pasteur, mikropipet (pipet orginal eppenderof), tabung eppendorf, mikrotom, inkubator, mikroskop dengan fasilitas pendukung Optilab dengan pembesaran 400 kali dan kamera.

3.6.2 Bahan

Blok paraffin organ usus besar, xylene, alkohol 100%, 96%, dan 70%. Aquadest, *Phosphat Buffer Saline* (PBS), hidrogen peroksida (H₂O₂) 3%, citrate buffer pH 6, PBS pH 7,4, Normal Goat Serum (NGS) 2%, Antibodi CD⁶⁸,

komplek avidin biotin, tris HCL buffer pH 7,6, distilled water, hematoksilin, lithium carbonate, xilene, dan entellan.

3.7 Pengolahan Data dan Analisa Data

3.7.1 Pengolahan Data dan Analisa Data

Data yang diperoleh dicatat, ditabulasi dan dianalisis secara statistik menggunakan program komputer dengan taraf signifikan 0,005 ($p=0,005$) dengan kepercayaan 95%. Data yang diperoleh diuji distribusi normalitas dengan uji Shapiro Wilk test. Data dikatakan normal jika $p>0,005$. Jika data berdistribusi normal serta homogen ($p>0,005$) maka dilanjutkan dengan uji T dependen test dengan taraf kepercayaan 95% sehingga dapat diketahui apakah perbedaan yang diperoleh bermakna atau tidak. Uji T dependen akan dianggap bermakna apabila $p<0,005$.

3.8 Prosedur Kerja

3.8.1 Pengambilan spesimen

Sampel organ usus besar diambil kemudian direndam dalam larutan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%, kemudian sampel organ diperkecil dengan irisan tipis yang selanjutnya disimpan pada tissue cassette dan dilakukan fiksasi dalam larutan NBF, setelah di fiksasi lakukan proses dehidrasi dan clearing, kemudian sampel organ di blocking dengan embending set yang dituangkan paraffin cair lalu di dinginkan. Blok yang sudah di dinginkan di *sectioning* menggunakan *microtome* dengan ketebalan 4-5 mikrom. Selanjutnya buat slide dengan objek

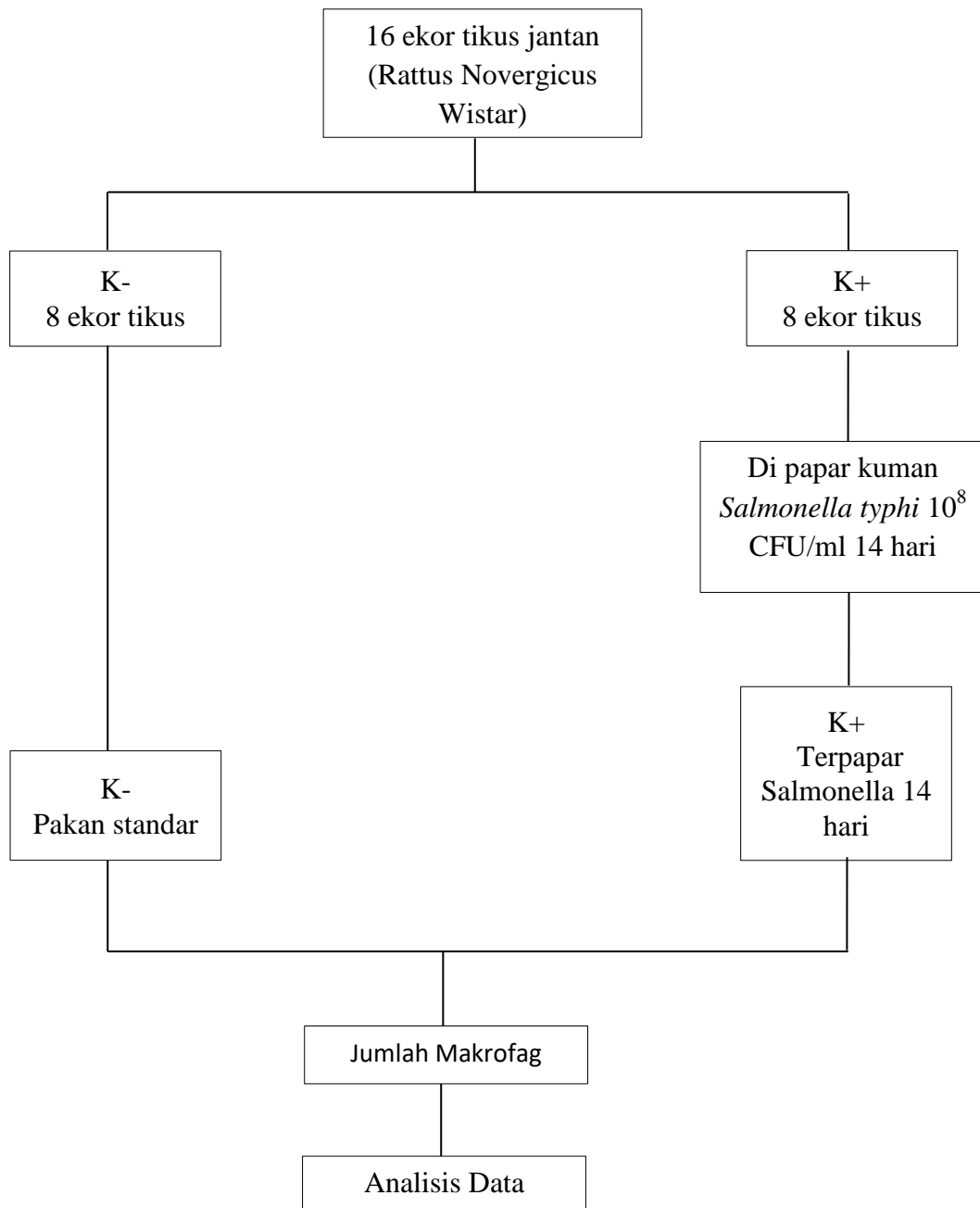
glass dan lakukan pemeriksaan jumlah makrofag di organ usus besar dengan teknik pewarnaan imunohistokimia.

3.8.2 Prosedur Pemeriksaan

1. Paraffin blok dipotong dengan rotary microtome dengan ketebalan 4 μ m, dan diletakkan di atas kaca yang dilapisi Poli-L-lysine.
2. Deparafinisasi dengan Xylene, kemudian dehidrasi dengan alkohol bertingkat dimulai dengan ethanol 100%, 96%, 70%, distilled water masing-masing 5 menit.
3. Epitope retrieval dengan heat inducet epitope retrieval menggunakan microwave selama 10 menit didalam Citrate buffer pH 6.
4. Washing dalam PBS pH 7,4 3 \times 5 menit.
5. Endogen peroksidase blocking dengan 3% H₂O₂ dalam PBS Ph 7,4 selama 3 menit, dilanjutkan dengan 0,3% H₂O₂ dalam PBS pH 7,4 selama 30 menit.
6. Washing dalam PBS pH 7,4 3 \times 5 menit.
7. Non spesific protein block dengan 2% Normal Goat Serum (NGS) dalam PBS pH 7,4 selama 20 menit pada suhu ruang.
8. Aplikasi antibody primer CD⁶⁸ dan inkubasi didalam humid chamber overnight 4°C.
9. Washing dalam FBS pH 7,4 3 \times 5 menit.
10. Inkubasi dengan secondary antibody pada suhu ruang selama 30 menit
11. Washing dalam FBS pH 7,4 3 \times 5 menit.
12. Inkubasi dengan kompleks avidin biotin pada suhu ruang selama 30 menit.
13. Aplikasi chromogen DAB dalam tris HCl buffer Ph 7,6

14. Pencucian dengan distilled water selama 3×5 menit.
15. Counterstaining dengan hematoksin
16. Pencucian dengan distilled water selama 10 menit.
17. Bluing dalam larutan jenuh lithium carbonate.
18. Pencucian dengan distilled water selama 10 menit.
19. Dehidrasi dalam alkohol bertingkat dimulai dengan ethanol 70%, 96%, 100%, masing-masing 5 menit.
20. Clearing dalam Xilene 2×5 menit.
21. Mounting deck glass dengan entellan.
22. Amati jumlah makrofag dibawah mikroskop

3.9 Alur penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN

1.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi* pada bulan Desember 2020 – bulan Juni 2021. Pemeriksaan jumlah makrofag dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Andalas Padang. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 16 ekor tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) yang telah memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian diperoleh dengan cara mengelompokkan sampel secara acak (*simple random sampling*) dengan dua kelompok yaitu kelompok kontrol negatif normal dan kontrol positif (*Salmonella typhi*). Dimana kelompok negatif hanya diberikan pakan standar dan kelompok positif dimana tikus diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

4.1.1 Pemeriksaan Jumlah Makrofag

Hitung jumlah makrofag usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*, dengan 2 perlakuan yang berbeda dimana pada perlakuan kelompok negatif tikus hanya diberikan pakan standar, pada perlakuan kelompok positif tikus diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, pemeriksaan jumlah makrofag pada usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) dilakukan dengan metode immunohistokimia CD68 dan di hitung secara manual menggunakan mikroskop,

dimana didapatkan hasil pemeriksaan yang telah dilakukan seperti yang terpapar pada tabel berikut ini :

Tabel 4.1 Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.

Makrofag Pada Usus Besar/Lapang Pandang dengan CD68 (+)								
Kelompok	Sampel	1	2	3	4	5	Rerata sampel	mean
Kelompok Negatif	1	25	23	26	26	26	25,2	24,7
	2	23	27	21	27	20	23,6	
	3	31	22	20	22	23	23,6	
	4	53	47	21	12	24	31,4	
	5	1	36	22	22	25	21,2	
	6	22	28	23	28	24	25,0	
	7	22	61	12	12	23	26,0	
	8	21	26	20	21	21	21,8	
Kelompok Positif	1	82	93	123	132	96	105,2	92,1
	2	86	121	109	93	80	97,8	
	3	99	96	90	91	83	91,8	
	4	70	88	91	74	94	83,4	
	5	81	98	83	108	94	92,8	
	6	94	95	95	82	97	92,6	
	7	81	90	95	86	82	86,8	
	8	81	82	83	93	91	86,0	

Berdasarkan tabel 4.1 diatas dapat diketahui bahwa dari setiap perlakuan memiliki hasil yang berbeda. Pada kelompok negatif tikus didapat hasil rerata perhitungan makrofag sebanyak 24,7 sel / lapang pandang, sedangkan pada kelompok positif tikus diingestikan kuman *Salmonella typhi* didapatkan hasil rerata perhitungan makrofag sebanyak 92,1 sel / lapang pandang

4.1.2 Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*

Sebelum kedua variabel dilakukan uji dependen T test, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas sampel dengan uji Shapiro-Wilk dengan nilai signifikan $0,199 > 0,005$ secara statistik data terdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji Dependen T test dengan hasil yang disajikan dalam bentuk tabel berikut :

Tabel 4.2 Perbedaan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) Sebelum Dan Sesudah Diingestikan Kuman *Salmonella typhi*

Variabel	Kelompok	Mean	P Value
Jumlah makrofag	Sebelum diingestikan kuman <i>Salmonella typhi</i>	24,7	0,001
	Sesudah diingestikan kuman <i>Salmonella typhi</i>	92,1	

Berdasarkan tabel 4.2 secara statistik menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan *Rattus novergicus wistar* sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi* dengan nilai p Value $0,001 < 0,005$.

BAB V

PEMBAHASAN

Sampel organ usus besar dikerjakan secara Immunohistokimia, kemudian dibaca jumlah makrofag yang selanjutnya akan ditabulasi menggunakan excel untuk mendapatkan nilai rerata kelompok negatif dan kelompok positif. Dan dilakukan uji Shafiro-Wilk untuk melihat nilai normalitas sampel, lalu dilanjutkan dengan uji dependen T test untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

Hasil rerata jumlah makrofag kelompok negatif sebesar 24,7 sel/lapangan pandang berdasarkan nilai kelompok negatif berarti nilai sebelumnya berkisar normal. Setelah diingestikan rerata jumlah makrofag pada organ usus besar kelompok positif sebesar 92,1 sel/lapangan pandang berdasarkan nilai normal diatas lebih tinggi dari nilai normal. Pada uji dependen T test didapatkan hasil sebelum dan sesudah diingestikan dengan nilai signifikan sebesar $0,001 < 0,005$ dengan kesimpulan adanya perbedaan signifikan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan *Rattus novergicus wistar* sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*.

Hasil penelitian perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi* didapatkan hasil yang bermakna yaitu adanya perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah diingestikan kuman. Hal ini menunjukkan adanya respon imun adaptif seperti makrofag yang berfungsi sebagai fagosit profesional dan sebagai APC (antigen presenting cel).

Menurut Irianto (2014), Ito, dkk (2000) dan Cita (2011) setelah masuk secara fecal-oral melalui makanan dan minuman yang sudah terkontaminasi, bakteri masuk ke usus halus melalui saluran cerna bagian atas, menembus sel epitel terutama mikrofold. Bakteri masuk ke sirkulasi darah yang menyebabkan bakterinemia setelah menyebar ke kelenjar getah bening, kemudian akan menyebar ke limpa dan hati, keluar melalui duktus torasikus setelah periode inkubasi dan masuk ke sirkulasi sistemik hati, limpa, sum-sum tulang, kandung kemih dan Peyer's patch dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu bisa menginvasi ulang dinding usus.

Bakteri Salmonella yang tiba di usus akan menginduksi proliferasi plak payer dengan mendatangkan sel-sel mononuklear yang pada tingkat lanjut akan menginduksi nekrosis jaringan usus dan berakhir dengan komplikasi berupa ulserasi usus. Di sistem retikuloendotelial bakteri akan di fagosit oleh makrofag (namun bakteri tidak mati dan tetap berkembang didalam sel makrofag). Bakteri salmonella akan terus merangsang makrofag untuk berkumpul sehingga dapat menjadi inang untuk berkembang biak. Salmonella memiliki kemampuan untuk tetap tumbuh di dalam sel imun dan bermultiplikasi intrasel yang selanjutnya akan merangsang proses apoptosis makrofag, kembali memasuki aliran darah, ini akan menyebabkan kondisi bakterimia secara terus menerus selama beberapa hari (Bhandari, *etl al.*, 2020 ; Brush, 2019).

Dengan masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh dapat memicu respon imun tubuh dan dihadapi sel makrofag yang kemudian akan berfungsi sebagai APC. Beberapa bakteri dapat mengadakan replikasi dalam sel pejamu. Yang

paling patogen adalah yang resisten terhadap degradasi dalam makrofag. Keadaan ini bisa menimbulkan pengumpulan makrofag yang teraktivasi membentuk granuloma sekeliling mikroorganisme untuk mencegah penyebarannya (Munasir, 2001).

Hasil penelitian perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi* dengan analisa statistik uji Dependen T test untuk melihat ada tidanya perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*, sebelum melakukan uji Dependen T test dilakukan uji Shapiro-Wilk terlebih dahulu. Dari hasil yang didapatkan membuktikan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan (nyata) terhadap jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*. Sehingga bisa disimpulkan bahwa paparan atau ingesti kuman *salmonella typhi* sebanyak 10^8 CFU/ml bisa mempengaruhi jumlah makrofag organ tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan tentang perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan kuman *Salmonella typhi*, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum diingestikan Kuman *Salmonella typhi* adalah 24,7 sel/lapangan pandang.
2. Adanya peningkatan Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sesudah diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.
3. Adanya Perbedaan Yang Signifikan Antara Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.

6.2 Saran

Penelitian ini menunjukkan bahwa organ usus besar memperlihatkan perbedaan jumlah sel makrofag sebelum dan sesudah diingestikan kuman salmonella typhi, akibatnya perubahan sistem imun makrofag pada organ usus besar dapat digunakan sebagai indikator untuk diteliti pada penelitian lanjutan terhadap terapi Salmonella typhi.

DAFTAR PUSTAKA

- Israr, 2008. *Artikel Demam Tifoid (Thypoid Fever)*. Riau : FKUR
- World Health Organization. (2018). Releve Epidemiologique Hebdomadaire. *Rekam Wepidemiologi Mingguan*, 153-172.
- Tjipto, B. W., Kristiana, L., Ristrini. 2009. Kajian Faktor Pengaruh Terhadap Penyakit Demam Tifoid pada Balita Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 12 (4): 313-340
- Hatta M. Enteric fever in endemic areas of Indonesia: an increasing problem of resistance. *J Infect Developing Countries*. 2008;2(4):279-82
- Badan Litbangkes Departemen Kesehatan RI. Laporan Riset Kesehatan Dasar Provinsi Jawa Tengah 2007. Jakarta:Departemen Kesehatan 2008 (online)(http://www.dinkesjatengprov.go.id/download/mi/riskesdas_jateng2007.pdf diakses tanggal 14 desember 2020)
- Dinas Kesehatan Kota Padang. Laporan insidensi demam tifoid kota padang, 2013
- Cita, Yatnita Parama. 2011."Bakteri Salmonella thypi dan Demam Tifoid". *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas* 6 (1)
- Kaufman HE. 2001. *Immune response to Intracellular Bakteria. Clinical Immunology Principles and Practice*. St. Louis: Mosby
- Abbas AK & Lichmant AH. 2003. *Cellular and Molecular Immunology*. Fifth edition. Philadelphia: WB & Saunders
- World Health Organization. Sensitivity and spesificity of typhoid fever rapid antibody tests for laboratory diagnosis at two sub-Saharan Africa sites. 2011 [diakses 14 desember 2020]. Terdapat di : <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/9/11-087627/en/>
- Renowati, Enlita, Fitra Wahyuni, 2019. *The effect Aloe vera gel on widal titer of rats ibgested Salmonella thypi bacteria*. *Jurnal Internasional*.
- Akhsin Zulkoni, 2010. *Parasitologi*. Yogyakarta : Medika
- T.H Rampengan, 2007. *Penyakit Infeksi Tropik pada Anak*. Jakarta: EGC.
- Tri atmodjo, P dan Triningsih, E.M. Besarnya kasus demam tifoid di Indonesia dan pola resisten Salmonella thypi terhadap antibiotika. *Majalah Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 5:261-263, 1998.
- Zhu, Q., Lim, C.K., Chan, Y.N. Detection of Salmonella thypi by polymerase Chain Reaction. *Journal of Applied Bacteriology*. 80:244-251, 1996.
- Soegeng Soegijanto. 2002. *Ilmu Penyakit Anak*. Jakarta: Salemba Medika.

- Unus Suriawiria. 1993. Mikrobiologi Air. Bandung: Alumni
- Edmond Hooker D. Typhoid Fever (Enteric Fever) Causes, Symptoms, Treatment – Typhoid Fever Transmission. eMedicineHealth. 2015 (online) (http://www.emedicinehealth.com/typhoid_fever_enteric_fever/page4_em.html diakses tanggal 14 desember 2020)
- Depkes RI. 2006. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Jakarta: Direktorat Jendral PP & PL.
- Sjaifoellah Noer, dkk. 1999. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1, Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Salyer A dan Whitt D. 2002. Bacterial Pathogenesis: A molecular Approach 2nd Edition. Wahington DC: ASM Press
- Hardiono D. 2004. Standar Pelayanan Medis Kesehatan Anak. Edisi 1. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia
- Prasetyo, D H. 2006. Psikoneuroimunologi Untuk Keperawatan. Edisi 2. Surakarta : UNS Press
- Irianto, Koes. 2014. Bakteriologi Medis, Mikologi Medis, dan Virologi Medis. Bandung: Alfabeta
- Baratawidjaja, KG. 2014. Imunologi Dasar Edisi 11. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Jawetz, Melnick, & Adelberg. 2008. *Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC
- Handoyo, Indro. 2004. Imunoasai Terapan Pada Beberapa Penyakit Infeksi. Surabaya: AUP
- Kulkarni MJ, Rego SJ. Value of single widal test in the diagnosis of typhoid fever. Departement of Pediatrics JJM Medical College, Davangere. 1994;31.
- Renowati dan Mila Siti Soleha. 2019. Hubungan Uji Diagnostik Widal *Salmonella thypi* dengan Hitung Leukosit Pada Suspek Demam Tifoid. Prosiding Seminar Kesehatan Perintis 2 (1) 124
- Bahn MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. Lancet 2005; 366:749-62.
- Connor BA, Schwartz E. Typhoid and Paratyphoid fever in travellers. Lancet Infect Dis 2005; 5:623-8.
- Niman, Susanti. 2013. Anatomi dan Fisiologi Sistem Pencernaan. Jakarta: CV. Tim Info Media.

- Eroschenko, V.P. 2012. *Atlas Histologi Difiore Dengan Korelasi Fungsional*.(Diterjemahkan oleh Brahm U. Pedit). Edisi 11. EGC, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Nucera S, Biziato D, Palma MD. 2011. The Interplay Between Macrophages and Angiogenesis in Development Tissue Injury and Regeneration. *Int. j. dev. Biol.* 55:495503
- Barawidjaya KG. *Imunologi Dasar*. Ed. 4: Pemeriksaan Sistem Imun. 2000; 279-80.
- Leong ASY. *Applied Immunohistochemistry for the Surgical Pathologist*. Edward Arnold, London. 1993.
- Ramos-Vara, J.A. 2005. Technical Aspects Of Immunohistochemistry. *Vet. Pathol.* Vol 42 : 405-426.
- Khazen, W., at. all. (2005). Ekspression of Macrophafe-Selective Markers in Human and Rodent Adipocytes. *FEBS Letters*, 5631-5634.
- Munasir, Z., Respon Imun Terhadap Infeksi Bakteri, *Sari Pedair*, 2001;2(4):193-197.
- Bhandari, Jenish et al. Typhoid Fever. Statpearl. 2020. (online) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/> diakses pada 4 agustus 2021)
- Brusch, John L Medscape. Typhoid Fever. 2019. (online) (<https://emedicine.medscape.com/article/231135-overview#showall> diakses pada 4 agustus 2021).

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian



**UNIVERSITAS
PERINTIS
INDONESIA**

**FAKULTAS
ILMU KESEHATAN**

Your Dream is Our Mission

SURAT KETERANGAN
 Nomor: 026 /Prodi D IV TLM-FIKES-UPERTIS/III/2021

Yang Bertanda Tangan Dibawah ini:

Nama	: Renowati, M.Biomed
Jabatan	: Ka. Prodi D IV Analis Kesehatan/TLM
Institusi	: Universitas Perintis Indonesia
Menyatakan:	
Nama	: Ayu Meiza Wulandari
Prodi	: D IV ANALIS KESEHATAN/TLM
NIM	: 1713353010
Judul Penelitian	: Perbedaan Jumlah Makrofaq Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (<i>Rattus novergicus wistar</i>) sebelum Dan Sesudah Diigestikan Kuman <i>Salmonella typi</i>

Bersama ini kami sampaikan kepada Bapak/Ibu BAAK Sisfo/ADM Universitas Perintis Indonesia bahwa dalam tahap menyelesaikan tahap pendidikan di Program Studi D IV Analis Kesehatan/TLM, maka kami meminta untuk dibuatkan surat izin penelitian kepada mahasiswa tersebut diatas yang diajukan ke. **Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas**

Demikianlah surat keterangan ini dibuat dengan sebenarnya untuk dapat dipergunakan sebagai mana mestinya.

Padang, 15 Maret 2021
 Ka. Prodi D IV Analis Kesehatan/TLM




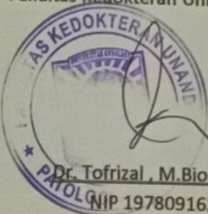
Renowati, M.Biomed
 NIK 134530107306040

Kampus I - Kota Padang
 Jl. Adinegoro KM.15 Kampung Jambak
 Simpang Kalumpang Lubuk Buaya Kecamatan
 Koto Tangah, Padang, Sumatera Barat - Indonesia
 Telp : (0751) 481992 | Fax : (0751) 481962

Kampus II - Bukittinggi
 Jl. Kusuma Bakhti
 Komp. Pemda II Gulai Bancah
 Bukittinggi, Sumatera Barat - Indonesia
 Telp/Fax : (0752) 34613

 [universitasperintisindonesia](https://www.instagram.com/universitasperintisindonesia)
 [Universitas Perintis Indonesia](https://www.facebook.com/universitasperintisindonesia)
 universitas@upertis.ac.id
 0852-6355-7272
 <https://upertis.ac.id/>

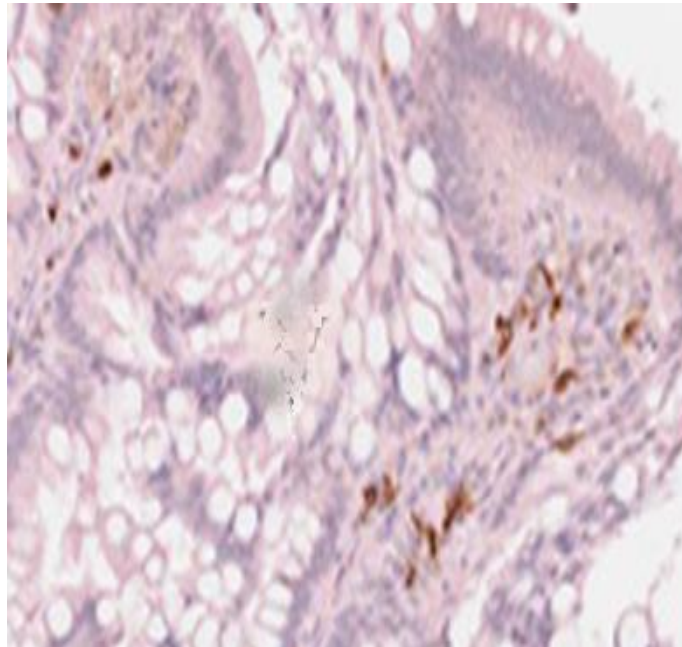
Lampiran 2. Surat Balasan Penelitian

	<p>KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127 Telp. 0751 21176 Fax 0751 22081 E-mail : pat_anatomi@fk.unand.ac.id</p>
	<p><u>SURAT BEBAS LABORATORIUM</u> No. 075 /UN.16.2/.PNLPA/2021</p>
<p>Koordinator pendidikan dan penelitian Bagian Patologi anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; Nama ; Ayu Meiza Wulandari No BP/NIM ; 1713353010 Asal instansi ; Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medik Universitas Perintis Indonesia Judul penelitian ; Perbedaan jumlah Makrofag organ usus besar tikus putih jantan (Rattus Novergicus wistar) Sebelum dan Sesudah diingestikan kuman Salmonella typhi</p>	
<p>Peneliti yang bersangkutan diatas telah menyelesaikan penelitian dan juga telah menyelesaikan segala sesuatu yang berhubungan dengan administrasi penelitian dan pemakaian alat laboratorium.</p>	
<p style="text-align: right;">Padang, 27 July 2021</p>	
<p style="text-align: center;">Koordinator pendidikan dan penelitian Bagian Patologi anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas</p>	
<p style="text-align: center;">  <u>Dr. Tofrizal, M.Biomed. Sp.PA. PhD</u> NIP 197809162005011001 </p>	

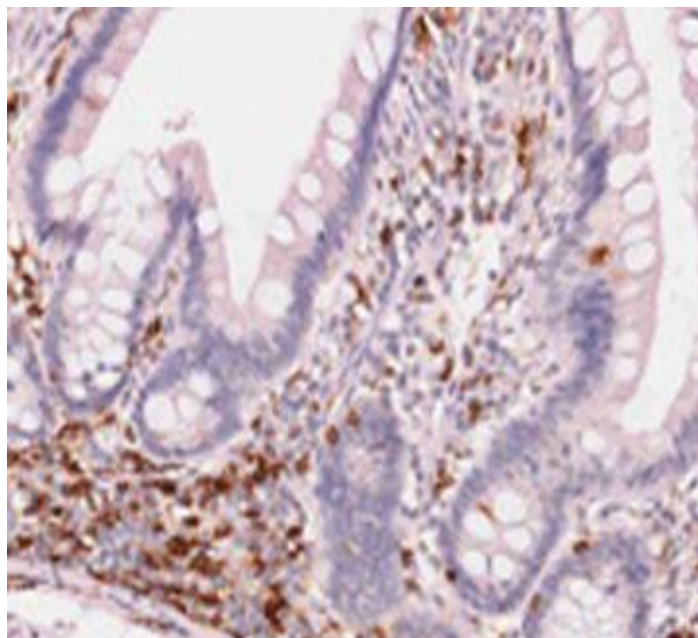
Lampiran 3. Data Hasil Penelitian Jumlah Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*) sebelum dan sesudah diingestikan Kuman *Salmonella typhi*.

Makrofag Pada Usus Besar/Lapang Pandang dengan CD68 (+)								
Kelompok	sampel	1	2	3	4	5	Rerata sampel	Rerata Group
Kelompok Negatif	1	25	23	26	26	26	25,2	24,7
	2	23	27	21	27	20	23,6	
	3	31	22	20	22	23	23,6	
	4	53	47	21	12	24	31,4	
	5	1	36	22	22	25	21,2	
	6	22	28	23	28	24	25,0	
	7	22	61	12	12	23	26,0	
	8	21	26	20	21	21	21,8	
Kelompok Positif	1	82	93	123	132	96	105,2	92,1
	2	86	121	109	93	80	97,8	
	3	99	96	90	91	83	91,8	
	4	70	88	91	74	94	83,4	
	5	81	98	83	108	94	92,8	
	6	94	95	95	82	97	92,6	
	7	81	90	95	86	82	86,8	
	8	81	82	83	93	91	86,0	

Lampiran 4. Hasil sampel setelah dilakukan pewarnaan secara Immunohistokimia CD68



Hasil Mikroskopis Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus wistar*) sebelum diingestikan Kuman *Salmonella typhi* pada Perbesaran 400x



Hasil Mikroskopis Makrofag Organ Usus Besar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus wistar*) sesudah diingestikan Kuman *Salmonella typhi* pada Perbesaran 400x

Lampiran 5. Hasil SPSS

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	sebelumdiingestikan	24.725	8	3.1622	1.1180
	sesudahdiingestikan	92.050	8	7.0295	2.4853

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Significance	
				One-Sided p	Two-Sided p
Pair 1	sebelumdiingestikan & sesudahdiingestikan	8	-.316	.223	.446

Paired Samples Test

		Paired Differences					Significance			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		T	df	One-Sided p	Two-Sided p
					Lower	Upper				
Pair 1	sebelumdiingestikan - sesudahdiingestikan	-67.3250	8.5710	3.0303	-74.4905	60.1595	-22.217	7	<.001	<.001

Lampiran 6. Dokumentasi





Plagiarism Checker X Originality Report

Similarity Found: 16%

Date: Senin, Oktober 25, 2021

Statistics: 1344 words Plagiarized / 8488 Total words

Remarks: Low Plagiarism Detected - Your Document needs Optional Improvement.

SKRIPSI PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus novergicus wistar*) **SEBELUM DAN SESUDAH DIINGESTIKAN** KUMAN *Salmonella typhi* Oleh : AYU MEIZA WULANDARI NIM : 1713353010 PROGRAM STUDI DIPLOMA IV ANALIS KESEHATAN/TLM FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS PADANG 2021 i ABSTRAK PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR TIKUS PUTIH JANTAN (*RATTUS NOVERGICUS WISTAR*) **SEBELUM DAN SESUDAH DIINGESTIKAN** KUMAN *SALMONELLA TYPHI* Oleh : Ayu Meiza Wulandari (Ayumeizawulandari63@gmail.com) **Demam tifoid atau thypus abdominalis merupakan penyakit infeksi akut yang** menyerang saluran pencernaan atau tanpa gangguan kesadaran, bahkan juga bisa menyebabkan kematian yang dapat berakibat fatal, penyebab umum kematian adalah perdarahan usus atau perforasi usus yang selanjutnya akan menimbulkan peritonitis.

Masuk secara fecal-oral **melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, bakteri Salmonella yang tiba di usus akan menginduksi proliferasi plak payer dengan** mendatangkan sel-sel mononuklear yang pada tingkat lanjut akan menginduksi nekrosis jaringan usus dan berakhir dengan komplikasi berupa ulserasi usus. Tujuan penelitian untuk menentukan perbedaan jumlah makrofag organ usus besar tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) **sebelum dan sesudah diingestikan** kuman *Salmonella typhi*. Jenis **penelitian eksperimental laboratorik dengan desain** penelitian post test design only dan dengan jumlah sampel sebanyak 16 blok paraffin. Pemeriksaan jumlah makrofag dapat ditentukan menggunakan metode pewarnaan immunohistokimia.

Kemudian didapat hasil rata-rata kelompok negatif 24,7 Perlengkapan Pandang dan kelompok positif 92,1 Perlengkapan Pandang, didapatkan hasil yang berbeda dari rata-rata tersebut. Kemudian dari uji statistik didapatkan hasil yang signifikan 0,001 <

**KARTU KONSULTASI BIMBINGAN
SKRIPSI**

Nama: AYU MEIZA WULANDARI
N.P.M.: 1713353010...

JALUR: A/B

JUDUL

PERBEDAAN JUMLAH MAKROFAG ORGAN USUS BESAR
TRUS KATIS SEBELUM DAN SESUDAH DIGESTIKAN
KUMAN SALMONELLA THYPI

PEMBIMBING I: RENOWATI, M. Biomed

PEMBIMBING II: dr. Toriqal, Sp. PA. M. Biomed, PhD



PROGRAM STUDI D IV ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS

NO	Hari, tanggal	Materi konsultasi	Paraf Pembimbing I / II	Keterangan/ perbaikan
19	20/07/2021	Kesimpulan Sinar		ACC UJIAN KOMPETENSI
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				

NO	Hari, tanggal	Materi konsultasi	Paraf Pembimbing g 1/II	Keterangan/ perbaikan
10	29/12/2020	Revisi Bab 1 latar Belakang		Penulisan dan penambahan bab 1
11	02/01/2021	Penambahan part latar belakang		penulisan
12	14/01/2021	Pembuatan Bab 1 sampai Bab 3		Penulisan
13	20/01/2021	Bab 1 - 3		Penulisan
14	28/01/2021	Daftar Isi -daftar pustaka		Perbaikilah bab 1,2,3 dan ACC
15	02/07/2021	Pengalaman data		Perbaikan tata bahasa dan penulisan
16	14/07/2021	Pembuatan BAB 4, 5, 6		Perbaikan BAB 4
17	16/07/2021	BAB 5		Perbaikan BAB 5 (penambahan)
18	21/07/2021	Penambahan daftar Isi dan daftar pustaka		perbaikan Bab 6 (kesimpulan f saran)

ACC UJIAN
KUALIFIKASIKesimpulan f
Saran

29/07/2021

NO	Hari, tanggal	Materi konsultasi	Paraf Pembimbing I/II	Keterangan/ perbaikan
1	8/12/2020	BAB I perbaiki latar belakang		penulisan
2	16/12/2020	BAB I & II		Cara penulisan, spasi, typo dan penambahan mekanisme
3	4/01/2021	BAB III		Perbaiki cara pemeriksaan, spasi, typo dan demisi, opsional
4	11/01/2021	latar belakang		timbangin penelitian tentang makrotag
5	16/01/2021	Pembuatan daftar Isi dan daftar Pustaka		ACC Perbaikan Bab 1, 2, 3
6	12/07/2021	Pengalaman Data		Perbaikan tata bahasa Penulisan
7	13/07/2021	Pembuatan BAB 4, 5, 6		Perbaikan BAB 4
8	16/07/2021	BAB 5		Perbaikan BAB 5 (penambahan)
9	19/07/2021	Penambahan daftar Isi dan daftar pustaka		Perbaikan bab 6 Kesimpulan f Saran