

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid atau yang biasa disebut dengan *typhus abdominalis* merupakan salah satu infeksi yang terjadi di usus halus. Penyakit ini merupakan masalah kesehatan yang penting di dunia terkait dengan angka morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan oleh penyakit ini, terutama di negara berkembang (Velina dkk, 2016).

Salmonella typhi merupakan kuman patogen penyebab demam tifoid, yaitu suatu penyakit infeksi sistemik dengan gambaran demam yang berlangsung lama, adanya bakterimia disertai inflamasi yang dapat merusak usus dan organ-organ hati (Cita, 2011).

2.1.2 Etiologi

Menurut Utaminingsih (2015). Penyebab demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi*. Sementara demam paratifoid yang gejalanya mirip dengan demam tifoid namun lebih ringan, disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Bakteri ini hanya menginfeksi manusia. Penyebaran demam tifoid terjadi melalui makanan dan air yang telah tercemar oleh tinja atau urin penderita demam tifoid dan juga yang diketahui sebagai *carrier* (pembawa) demam tifoid.

Di beberapa negara berkembang yang masih menjadi daerah endemik demam tifoid, kasus yang terjadi umumnya disebabkan pencemaran air minum dan sanitasi yang buruk. Infeksi terjadi jika mengonsumsi makanan yang

disiapkan oleh penderita demam tifoid yang tidak mencuci tangan dengan baik setelah ke toilet. Infeksi dapat juga terjadi dengan meminum air yang telah tercemar bakteri Salmonella.

Walaupun telah diobati dengan antibiotik, sejumlah kecil penderita yang sembuh dari demam tifoid akan tetap menyimpan bakteri Salmonella didalam usus dan kantung empedu, bahkan selama bertahun-tahun. Orang ini disebut sebagai *carrier* kronis yang dapat menyebarkan bakteri melalui tinja mereka dan dapat menginfeksi orang lain. Perlu diwaspadai bahwa seorang *carrier* tidak memiliki gejala demam tifoid.

Penularan yang paling berbahaya dari tinja. Misalnya kita jajan, kalau yang mengelola jajanan itu jorok, setelah ke toilet tidak cuci tangan dengan sabun kemudian dia membuat makanan, pasti makanan itu akan tercemar Salmonella. Atau dia memakai air yang kurang bagus, misalnya air sumur yang tercemar.

2.1.3 Epidemiologi

Di Indonesia, tifoid jarang dijumpai secara epidemis tapi bersifat endemis dan banyak dijumpai di kota-kota besar. Tidak ada perbedaan yang nyata insiden tifoid pada pria dan wanita. Insiden tertinggi didapatkan pada remaja dan dewasa muda. (Simanjuntak *dalam* Kemenkes, 2006). Mengemukakan bahwa insiden tifoid di Indonesia masih sangat tinggi berkisar 350-810 per 100.000 penduduk. Demikian juga dari kasus demam tifoid di rumah sakit besar di Indonesia, menunjukkan angka kesakitan cenderung meningkat setiap tahun dengan rata-rata 500/100.000 penduduk. Angka kematian diperkirakan sekitar 0,6-5% sebagai akibat dari keterlambatan mendapat pengobatan serta tingginya biaya pengobatan.

Di negara yang telah maju, tifoid masih ada, bersifat sporadis terutama sehubungan dengan kegiatan wisata ke negara-negara yang sedang berkembang. Di USA insiden tifoid tidak berbeda antara laki-laki dan wanita. Karier intestinal kronik lebih banyak dijumpai pada perempuan dengan perbandingan 3,65:1 dengan laki-laki. Kurang lebih 85% karier ini dijumpai pada wanita diatas 50 tahun. Secara umum insiden tifoid dilaporkan 75% didapatkan pada umur kurang dari 30 tahun. Pada anak-anak biasanya diatas 1 tahun dan terbanyak diatas 5 tahun dan manifestasi klinis lebih ringan (Kemenkes, 2006).

2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi

Demam tifoid disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Penularan ke manusia melalui makanan dan minuman yang tercemar dengan feaces manusia. Setelah melewati lambung, kuman mencapai usus halus dan invasi ke jaringan limfoid (plak peyer) yang merupakan tempat predileksi untuk berkembangbiak. Melalui saluran limfe mesenterik kuman kemudian masuk ke aliran darah sistemik (bakterimia I) dan mencapai sel-sel retikulo endotelial dari hati dan limpa. Fase ini dianggap masa inkubasi (7-14 hari). Kemudian dari jaringan ini kuman dilepas ke sirkulasi sistemik (bakterimia II) melalui duktus torasikus dan mencapai organ-organ tubuh terutama limpa, usus halus dan kandung empedu (Kemenkes, 2006).

Kuman *Salmonella* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida dan dianggap berperan penting pada patogenesis demam tifoid. Endotoksin bersifat pirogenik serta memperbesar reaksi peradangan dimana kuman *Salmonella* berkembangbiak. Di samping itu merupakan stimulator yang kuat untuk memproduksi sitokin oleh sel-sel makrofag dan sel leukosit di jaringan

yang meradang. Sitokin ini merupakan mediator-mediator untuk timbulnya demam dan gejala toksemia (*proinflammatory*). Oleh karena itu basil salmonella bersifat intraseluler maka hampir semua bagian tubuh dapat terserang dan kadang-kadang pada jaringan yang terinfeksi dapat timbul fokal-fokal yang infeksi (Kemenkes, 2006).

Kelainan patologis yang utama terdapat di usus halus terutama di ileum bagian distal dimana terdapat kelenjar plak peyer. Pada minggu pertama, pada plak peyer terjadi hiperplasia berlanjut menjadi nekrosis pada minggu kedua dan ulserasi pada minggu ketiga, akhirnya terbentuk ulkus. Ulkus ini mudah menimbulkan perdarahan dan perforasi yang merupakan komplikasi yang berbahaya. Hati membesar karena infiltrasi sel-sel limfosit dan sel mononuklear lainnya serta nekrosis fokal. Demikian juga proses ini terjadi pada jaringan retikulo endotelial lain seperti limpa dan kelenjar mesentrika. Kelainan kelainan patologis yang sama juga dapat ditemukan pada organ tubuh lain seperti tulang, usus, paru, ginjal, jantung, dan selaput otak. Pada pemeriksaan klinis, sering ditemukan proses radang dan abses-abses pada banyak organ, sehingga dapat ditemukan bronkhitis, arthritis septik, pielonefritis, meningitis. Kandung empedu merupakan tempat yang disenangi basil Salmonella. Bila penyembuhan tidak sempurna, basil tetap tahan di kandung empedu sehingga dapat mengalir ke dalam usus, sehingga menjadi karier intestinal (Kemenkes, 2006).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Demam atau panas adalah gejala utama tifoid. Pada awal sakit, demamnya kebanyakan samar-samar, selanjutnya suhu tubuh sering turun naik. Pagi lebih rendah atau normal, sore dan malam lebih tinggi (demam intermitten). Dari hari

ke hari intensitas demam makin tinggi yang disertai banyak gejala lain seperti sakit kepala (pusing) yang sering dirasakan diarea frontal, nyeri otot, pegal-pegal, insomnia, anoreksia, mual dan muntah.

Pada minggu kedua intensitas demam makin tinggi, kadang-kadang terus menerus (demam kontinyu). Bila pasien membaik pada minggu ketiga suhu badan berangsur turun dan dapat normal kembali pada akhir minggu ketiga (Kemenkes, 2006).

2.1.6 Macam – macam Pemeriksaan Uji Widal

Untuk mengetahui kenaikan titer dilakukan dengan cara menentukan titer aglutinin O dan H dengan uji widal yang dipakai sejak tahun 1896. Walaupun diketahui bahwa uji widal memiliki banyak kelemahan, tetapi sampai saat ini uji widal merupakan uji serologis yang paling banyak dipakai untuk menunjang diagnosis demam tifoid di klinik.

Uji widal sampai sekarang masih digunakan secara luas terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Walaupun mempunyai banyak keterbatasan dan penafsiran uji widal, untuk menegakkan diagnosis demam tifoid harus hati-hati karena ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaannya yaitu, keadaan gizi, status imunologis, daerah endemis, dan pengaruh obat.

Uji widal ada dua macam yaitu, uji widal tabung yang membutuhkan waktu inkubasi semalam dan uji widal slide yang hanya membutuhkan waktu inkubasi selama 1 menit saja. Umumnya sekarang lebih banyak digunakan uji widal slide, karena merupakan uji serologis yang cepat dan mudah dalam melaksanakannya. Sensitivitas dan terutama spesifisitas tes ini amat di pengaruhi oleh jenis antigen yang digunakan (Wardhani dkk, 2005).

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis demam tifoid atau bukan diperoleh dengan identifikasi *Salmonella typhi* melalui kultur darah. Sampel untuk kultur dapat diambil dari darah, sumsum tulang, tinja, atau urin. Sampel darah diambil saat demam tinggi pada minggu ke-1. Sampel tinja dan urin pada minggu ke-2 dan minggu selanjutnya. Kultur memerlukan waktu kurang lebih 5-7 hari. Sampel ditanam dalam biakan empedu (*gaal culture*).

Diagnosa demam tifoid betul-betul harus di eradikasi, jangan sampai nantinya jadi *carrier*. Untuk diagnosa pasti demam tifoid, harus diperiksa bakteri *Salmonella typhi* ada atau tidak. Kalau hasilnya positif, sudah pasti sakit (demam tifoid) dan itu harus diobati dengan benar. Kultur harus disebutkan terhadap *Salmonella*, karena memerlukan media empedu, jadi bukan sembarang kultur.

Bila positif ditemukan bakteri *Salmonella typhi*, maka penderita sudah pasti mengidap demam tifoid. Kultur sumsum tulang belakang merupakan tes yang paling sensitif untuk *Salmonella typhi*. kultur sampel tinja dan urin dimulai pada minggu ke-2 demam dan dilaksanakan setiap minggu. Bila pada minggu ke-4 biakan tinja masih positif maka pasien sudah tergolong *carrier*.

Pada orang dewasa, bakteri *Salmonella* dapat bersembunyi di kantung empedu sehingga orang tersebut menjadi *carrier*. Seorang *carrier* mengidap kuman *Salmonella* tetapi dia tidak sakit. Sewaktu waktu *Salmonella* ini dapat keluar bersama empedu jika *carrier* mengkonsumsi makanan yang mengandung lemak. Pada waktu empedu keluar, bakteri *Salmonella* juga ikut keluar, sehingga terus saja dibuang melalui tinja. Orang yang seperti ini yang berpotensi menularkan demam tifoid. Sumber *carrier* ini umumnya orang dewasa yang

mempunyai *Salmonella* di kantung empedu. Pada anak biasanya jarang sekali menjadi *carrier* (Utaminingsih, 2015).

2.2 Hati

2.2.1 Definisi Hati

Hati merupakan organ padat terbesar yang terletak di rongga perut bagian kanan atas. Hati secara luas dilindungi oleh iga-iga. Organ ini mempunyai peran penting di dalam tubuh karena merupakan regulator dari semua metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Tempat sintesa dari berbagai komponen protein, pembekuan darah, kolesterol, ureum, dan zat lain yang sangat vital, selain itu hati juga merupakan tempat pembentukan dan penyaluran asam empedu serta pusat pendetoksifikasi racun dan penghancuran (degradasi) hormon steroid seperti estrogen (Kahar, 2017).

Hati terbagi dalam dua belahan utama, kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak di bawah diafragma, permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, *fisura transversus*. Permukaannya dilintasi berbagai pembuluh darah yang masuk keluar hati. *Fisura longitudinal* memisahkan belahan kanan dan kiri di permukaan bawah sedangkan *ligamen falsiformis* melakukan hal yang sama di permukaan atas hati (Pearce, 2009).

2.2.2 Fungsi Hati

Adapun fungsi hati yaitu mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus dan yang di simpan disuatu tempat dalam tubuh, dikeluarkan sesuai dengan pemakaiannya dalam jaringan. Mengubah zat buangan dan bahan racun untuk diekskresi dalam empedu dan urin, menghasilkan enzim glikogenik glukosa

menjadi glikogen. Sekresi empedu, garam empedu di buat dihati, dibentuk dalam sistem retikuloendotelium, di alirkan ke empedu. Pembentukan ureum, hati menerima asam amino diubah menjadi ureum, dikeluarkan dari darah oleh ginjal dalam bentuk urin. Serta menyiapkan lemak untuk pemecahan terakhir asam karbonat dan air (Syaifuddin, 2006).

Hati merupakan pengantara metabolisme yang artinya mengubah zat makanan yang diabsorpsi dari usus dan yang disimpan disuatu tempat di dalam tubuh. Hati juga mengubah zat buangan dan bahan racun untuuk dibuat mudah untuk diekskresi kedalam empedu dan urin. *Fungsi glikogenik* dirangsang oleh kerja suatu enzim maka sel hati menghasilkan glikogen (zat tepung hewani) dari konsentrasi glukosa yang diambil dari makanan hidrat karbon. Zat ini disimpan sementara oleh sel hati dan diubah kembali menjadi glukosa oleh kerja enzim bila diperlukan oleh jaringan tubuh. Karena fungsi ini maka hati membantu supaya kadar gula yang normal dalam darah yaitu 80 sampai 100 mg glukosa setiap 100 ccm darah, dapat dipertahankan. Akan tetapi fungsi ini dikendalikan sekresi dari pankreas, yaitu insulin (Pearce, 2008).

2.2.3 Tes Fungsi Hati

Menurut Rosida (2016) Adapun Tes Fungsi terbagi menjadi 3 fungsi diantaranya :

1. Fungsi Sintesis

A. Albumin

Albumin merupakan substansi terbesar dari protein yang dihasilkan oleh hati. Fungsi albumin adalah mengatur tekanan onkotik, mengangkut nutrisi, hormon, asam lemak, dan zat sampah dari tubuh. Apabila terdapat gangguan

fungsi sintesis sel hati maka kadar albumin serum akan menurun (hipoalbumin) terutama apabila terjadi lesi sel hati yang luas dan kronik. Penyebab lain hipoalbumin diantaranya terdapat kebocoran albumin di tempat lain seperti ginjal pada kasus gagal ginjal, usus akibat malabsorpsi protein, dan kebocoran melalui kulit pada kasus luka bakar yang luas. Peningkatan kadar albumin sangat jarang ditemukan kecuali pada saat keadaan dehidrasi.

B. Globulin

Globulin merupakan unsur dari protein tubuh yang terdiri dari globulin alpha, beta, dan gama. Globulin berfungsi sebagai pengangkut beberapa hormon, lipid, logam, dan antibodi. Pada sirosis, sel hati mengalami kerusakan arsitektur hati, penimbunan jaringan ikat, dan terdapat nodul pada jaringan hati, dapat dijumpai rasio albumin, globulin terbalik. Peningkatan globulin terutama gama dapat disebabkan peningkatan sintesis antibodi, sedangkan penurunan kadar globulin dapat dijumpai pada penurunan imunitas tubuh, malnutrisi, malabsorpsi, penyakit hati atau penyakit ginjal.

2. Fungsi Eksresi

A. Bilirubin

Bilirubin berasal dari pemecahan heme akibat penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Akumulasi bilirubin berlebihan di kulit, sklera, dan membran mukosa menyebabkan warna kuning yang disebut ikterus. Kadar bilirubin lebih dari 3 mg/dL, biasanya baru dapat menyebabkan ikterus. Ikterus mengindikasikan gangguan metabolisme bilirubin, gangguan fungsi hati, penyakit billier, atau gabungan ketiganya.

Metabolisme bilirubin dimulai oleh penghancuran eritrosit setelah usia 120 hari oleh sistem retikuloendotel menjadi heme dan globin. Globin akan mengalami degradasi menjadi asam amino dan di gunakan sebagai pembentukan protein lain. Heme akan mengalami oksidasi dengan melepaskan karbon monoksida dan besi menjadi biliverdin. Biliverdin reduktase akan mereduksi biliverdin menjadi bilirubin.

Bilirubin tidak terkonjugasi dalam sel hati akan di konjugasi oleh asam glukuronat membentuk bilirubin terkonjugasi (bilirubin direk), kemudian dilepaskan ke saluran empedu dan saluran cerna, di dalam saluran cerna bilirubin terkonjugasi dihidrolisis oleh bakteri usus, sebagian menjadi urobilinogen yang keluar dalam tinja (sterkobilin) atau diserap kembali oleh darah lalu dibawa ke hati (siklus enterohepatik)

Pemeriksaan bilirubin untuk menilai fungsi ekskresi hati di laboratorium terdiri dari pemeriksaan bilirubin serum total, bilirubin serum direk, dan bilirubin serum indirek, bilirubin urin dan produk turunannya seperti urobilinogen dan urobilin di urin, serta sterkobilin, dan sterkobilinogen di tinja.

B. Asam Empedu

Asam empedu di sintesis di hati dan jaringan lain seperti asam empedu yang dihasilkan oleh bakteri usus, sebanyak 250-500 mg per hari asam empedu dihasilkan dan di dikeluarkan melalui feses, 95% asam empedu akan di reabsorpsi kembali oleh usus dan kembali kedalam siklus enterohepatik. Fungsi asam empedu membantu sistem pencernaan, absorpsi lemak, dan absorpsi vitamin yang larut dalam lemak. Pada kerusakan sel hati maka hati akan gagal mengambil asam empedu sehingga jumlah asam empedu meningkat. Pemeriksaan asam empedu

sangat dipengaruhi oleh makanan sehingga sebelum melakukan pemeriksaan asam empedu sebaiknya puasa selama 8-12 jam.

Terdapat 2 jenis asam empedu yaitu primer dan sekunder. Asam empedu primer disintesis didalam sel hati sedangkan asam empedu sekunder merupakan hasil metabolisme oleh bakteri usus. Pada sirosis dijumpai penurunan sintesis asam empedu primer terhadap asam amino sekunder, sedangkan pada kolestasis asam empedu sekunder tidak terbentuk sehingga terjadi peningkatan rasio asam empedu primer terhadap asam amino sekunder.

3. Fungsi Detoksifikasi

A. Amonia

Pada keadaan normal di dalam tubuh ammonia berasal dari metabolisme protein dan produksi bakteri usus. Hati berperan dalam detoksifikasi ammonia menjadi urea yang akan di keluarkan oleh ginjal. Gangguan fungsi detoksifikasi oleh sel hati akan meningkatkan kadar ammonia menyebabkan gangguan kesadaran yang disebut ensefalopati atau koma hepaticum.

2.3 Enzim SGOT dan SGPT

Serum Glutamat Oksalo Transminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transminase (SGPT) merupakan enzim transminase. Enzim SGOT banyak ditemukan di paru-paru, otot jantung, ginjal, otot rangka, pankreas, tulang, dan otak. Sedangkan enzim SGPT banyak terdapat pada hepar dan sedikit keberadaannya pada jantung, ginjal, dan otot rangka. Apabila terjadi kerusakan pada hepar akan secara langsung memicu peningkatan kadar SGOT dan SGPT (Peanasari dkk, 2015).

Kerusakan pada hati dapat dinilai salah satunya dengan enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT. AST adalah enzim yang terdapat di sitosol dan mitokondria yang dapat ditemukan dalam sel hati, jantung, ginjal, otot, dan otak. Karena itu tes ini kurang spesifik untuk penyakit hati. Peningkatan enzim seluler ini terjadi akibat pelepasan ke dalam serum ketika jaringan mengalami kerusakan. ALT adalah enzim yang terdapat pada sitosol, dan jaringan hati mengandung lebih banyak ALT daripada AST. Peningkatan ALT terjadi akibat pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah karena nekrosis sel hati. AST dan ALT sebagian kecil diproduksi oleh sel otot, jantung, pankreas, dan ginjal (Ndraha dkk, 2017).

2.4 Pemeriksaan Penunjang Laboratorium Demam Tifoid

Menurut Liana (2009) adapun pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid yaitu :

1. Hematologi

- A. Kadar hemoglobin dapat normal atau menurun bila terjadi penyulit perdarahan atau perforasi.
- B. Hitung leukosit sering rendah (leukopenia), tetapi dapat pula normal atau tinggi
- C. Hitung jenis leukosit sering neutropenia dengan limfositosis relatif
- D. LED (Laju Endap Darah) meningkat
- E. Jumlah trombosit normal atau menurun

2. Urinalisis

- A. Protein : bervariasi dari negatif sampai positif (akibat demam)
- B. Leukosit dan erosit normal bila peningkatan mudah terjadi penyulit

3. Kimia klinik

Enzim hati (SGOT dan SGPT) sering meningkat dengan peradangan sampai hepatitis akut.

4. Imunoserologi

A. Widal

Pemeriksaan serologi ini dilakukan untuk mendeteksi adanya antibodi (dalam darah) terhadap antigen kuman *Salmonella typhi* / *paratyphi* (reagen). Hasil positif dengan aglutinasi sedangkan hasil negatif yaitu orang lain sudah mendapatkan terapi antibiotik, waktu pengambilan darah kurang dari 1 minggu sakit, kondisi umum pasien yang buruk, dan pertanggung jawaban penyakit imunologik lainnya. Diagnosis demam tifoid pada saat titer O = 1/160, bahkan mungkin sekali nilai ini harus lebih tinggi dari demam di endemis di Indonesia.

B. Elisa *Salmonella typhi* / *paratyphi* IgG dan IgM yang lebih sensitif dan spesifik dibandingkan Widal untuk mendeteksi Demam Tifoid / Paratifoid. Diagnosis Demam Tifoid / Paratifoid bila IgM positif menandakan infeksi akut jika IgG positif menandakan pernah kontak / pernah terinfeksi.

5. Mikrobiologi

Kultur (Kultur *empedu* / *Biakan empedu*) uji ini untuk pemeriksaan demam tifoid. Jika hasil positif diagnosis pasti untuk demam tifoid / paratifoid, sebaliknya jika hasil negatif belum tentu tidak demam tifoid / paratifoid.

6. Biologi Molekuler

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) metode ini banyak dipergunakan. Pada cara ini dilakukan perbanyakan DNA yang kemudian diidentifikasi dengan DNA probe yang spesifik. Kelebihan uji ini dapat di deteksi dalam jumlah sedikit (sensitifitas tinggi) dan kekhasan (spesifitas) yang tinggi pula. Spesimen yang dapat digunakan berupa darah, urin, cairan tubuh, dan jaringan biopsi.