

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Sejarah Demam Tifoid

Sejarah tifoid dimulai saat ilmuwan Perancis bernama Pierre Louis memperkenalkan istilah *typhoid* pada tahun 1829. Typhoid atau typhus berasal dari bahasa Yunani, typhos yang berarti penderita demam dengan gangguan kesadaran. Kemudian Gaffky menyatakan bahwa penularan penyakit ini melalui air dan bukan udara. Gaffky juga berhasil membiakan *Salmonella typhi* dalam media kultur pada tahun 1884. Pada tahun 1896 Widal akhirnya menemukan pemeriksaan tifoid yang masih digunakan saat ini. Selanjutnya, pada tahun 1948 Woodward dkk, melaporkan untuk pertama kalinya bahwa obat yang efektif untuk demam tifoid kloramfenikol (Widoyono, 2011).

2.1.2 Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada usus halus dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Penyakit ini disebabkan oleh *Salmonella typhi* dan hanya didapatkan pada manusia. Penularan penyakit ini hampir selalu terjadi melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi. Beberapa terminologi lain yang erat kaitannya adalah demam paratifoid dan demam enterik. Demam paratifoid secara patologis maupun klinis sama dengan demam tifoid,

namun biasa lebih ringan. Penyakit ini disebabkan oleh spesies *Salmonella enteridis*. Terdapat 3 bioserotipe *Salmonella enteridis*, yaitu paratyphi A, paratyphi B dan paratyphi C, sedangkan demam enterik dipakai baik pada demam tifoid maupun demam paratifoid

Sampai saat ini, demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan, hal ini disebabkan oleh kesehatan lingkungan yang kurang memadai, penyediaan air minum yang tidak memenuhi syarat, serta tingkat sosial ekonomi dan tingkat pendidikan masyarakat yang kurang. Walaupun pengobatan demam tifoid tidak terlalu menjadi masalah, namun diagnosa kadang-kadang menjadi masalah, terutama di tempat yang tidak dapat dilakukan pemeriksaan kuman maupun pemeriksaan labotarium penunjang. Mengingat hal tersebut di atas, pengenalan gejala klinis menjadi sangat penting untuk membantu diagnosa (Rampengan, 2008).

2.1.3 Kuman Demam Tifoid

Salmonella typosa adalah bakteri berbentuk batang yang ada pewarnaan bersifat gram-negatif. Kuman ini mempunyai ukuran panjang 1-3,5 mikron, tidak membentuk spora, tetapi mempunyai flagel peritrikih (Soedarto, 2009).

Salmonella typhi memiliki kombinasi karakteristik yang menjadikan patogen efektif. Mikroorganisme ini memproduksi dan mengekrisikan protein yang di sebut “invasin” yang memberi jalan pada sel non-fagosit yang memiliki kemampuan hidup secara intraseluler. Selain itu *Salmonella typhi* juga memiliki kemampuan menghambat tekanan oksidatif leukosit, yang menjadikan sistem

respon imun manusia menjadi tidak efektif. Infeksi salmonella typhi kemudian berkembang menjadi demam tifoid.

KLASIFIKASI ILMIAH

Kingdom : Bacteria
Philum : Proteobacteria
Kelas : Gammaproteobacteria
Ordo : Enterobacteria
Famili : Enterobacteriaceae
Genus : *Salmonella*
Spesies : *Salmonella typhi*



Gambar 2.1 : *Salmonella sp* (anonim, 2013)

Salmonella merupakan keluarga electrobacteria. Spesies *salmonella* bersifat motil dan menghasilkan hidrogen sulfida. Dan Kuman ini dapat hidup baik sekali pada suhu tubuh manusia maupun suhu yang lebih rendah sedikit serta mati pada suhu 700°C maupun oleh antiseptik. Sampai saat ini diketahui bahwa kuman ini hanya menyerang manusia. Infeksi ini didapat dengan cara menelan

makanan atau minuman yang terkontaminasi, dan dapat pula dengan kontak langsung jari tangan yang terkontaminasi tinja, urin, sekret saluran pernafasan atau dengan pus penderita yang terinfeksi (Soegijanto, 2002).

Seorang *carrier* biasanya berusia dewasa, sangat jarang terjadi pada anak, kuman *Salmonella* bersembunyi dalam kandung empedu orang dewasa, jika *carrier* tersebut mengonsumsi makanan berlemak, maka cairan empedu akan dikeluarkan ke dalam saluran pencernaan untuk mencerna lemak bersama dengan mikroorganisme (kuman *Salmonella*). Setelah itu, cairan empedu dan mikroorganisme dibuang melalui tinja yang berpotensi menjadi sumber penularan penyakit (Widoyono, 2011).

2.1.4 Penularan Demam Tifoid

Penularan demam tifoid terjadi melalui makanan atau minuman yang tercemar *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* yang terdapat di dalam air, es, debu maupun benda lainnya. Kuman tifoid dapat berasal dari karier demam tifoid yang merupakan sumber penularan yang sukar diketahui karena mereka tidak menunjukkan gejala-gejala sakit (Soedarto, 2009).

Prinsip penularan penyakit ini adalah melalui fekal-oral. Kuman berasal dari tinja atau urin penderita atau bahkan *carrier* (pembawa penyakit yang tidak sakit) yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui air dan makanan, mekanisme makanan dan minuman yang terkontaminasi bakteri sangat bervariasi. Pernah dilaporkan di beberapa negara bahwa penularan terjadi karena masyarakat mengonsumsi kerang-kerangan yang airnya tercemar kuman. Kontaminasi dapat juga terjadi pada sayuran mentah dan buah-buahan yang pohonnya dipupuk

dengan kotoran manusia. Vektor berupa serangga (antara lain lalat) juga berperan dalam penularan penyakit.

Kuman *Salmonella* dapat berkembang biak untuk mencapai kadar infeksiif dan bertahan lama dalam makanan. Makanan yang sudah dingin dibiarkan di tempat terbuka merupakan media mikroorganisme yang lebih disukai. Pemakaian air minum yang tercemar kuman secara massal sering bertanggung jawab terhadap terjadinya Kejadian Luar Biasa (KLB) (Widoyono, 2011).

2.1.5 Patogenesis atau Patologi Demam Tifoid

Kuman *Salmonella* masuk bersama makanan atau minuman. Setelah berada dalam usus halus, kuman mengadakan invasi ke jaringan limfoid usus halus (terutama plak peyer) dan jaringan limfoid. Setelah menyebabkan peradangan dan nekrosis setempat kuman lewat pembuluh limfe masuk ke dalam darah (bakteriamia primer) menuju organ *retikulo endotelial system* (RES) terutama hati dan limpa. Di tempat ini kuman difagositosis oleh sel-sel fagosit RES dan kuman yang tidak difagositosis akan berkembang biak. Pada akhir masa inkubasi berkisar 5-9 hari, kuman kembali masuk ke darah menyebar ke seluruh tubuh (bakteriamia sekunder), dan sebagian kuman masuk ke organ tubuh terutama limpa, kandung empedu yang selanjutnya kuman tersebut dikeluarkan kembali dari kandung empedu yang selanjutnya kuman tersebut dikeluarkan kembali dari kandung empedu ke rongga usus dan menyebabkan reinfeksi di usus. Dalam masa bakteriamia ini, kuman mengeluarkan endotoksin yang susunan kimianya sama dengan antigen somatik (lipopolisakarida), yang semula diduga bertanggung jawab terhadap terjadinya gejala-gejala dari demam tifoid.

Pada penelitian lebih lanjut ternyata endotoksin hanya mempunyai peranan membantu proses peradangan lokal. Pada keadaan tersebut kuman ini berkembang. Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhosa* dan endotoksinya yang merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen oleh leukosit pada jaringan yang meradang. Selanjutnya zat pirogen yang beredar di darah memengaruhi pusat termoregulator di hipotalamus yang mengakibatkan timbulnya gejala demam.

Akhir-akhir ini beberapa peneliti mengajukan patogenesis terjadinya manifestasi klinik sebagai berikut : Makrofag pada penderita akan menghasilkan substansi aktif yang disebut monokin, selanjutnya monokin ini dapat menyebabkan nekrosis seluler dan merangsang sistem imun, instabilitas vaskuler, depresi sumsum tulang, dan panas. Perubahan histopatologi pada umumnya ditemukan infiltrasi jaringan oleh makrofag yang mengandung eritrosit, kuman, limfosit yang sudah berdegenerasi yang di kenal sebagai sel tifoid. Bila sel-sel ini beragregasi, terbentuklah nodul. Nodul ini sering didapatkan dalam usus halus, jaringan limfe mesenterium, limpa, hati, sumsum tulang dan organ-organ yang terinfeksi. Kelainan utama terjadi di ileum terminale dan plak peyer yang hiperplasi (minggu pertama), nekrosis (minggu kedua) dan ulserasi (minggu ketiga) serta bila sembuh tanpa adanya pembentukan jaringan parut. Sifat ulkus berbentuk bulat lonjong sejajar dengan sumbu panjang usus dan ulkus ini dapat menyebabkan perdarahan bahkan perforasi. Gambaran tersebut tidak didapatkan pada kasus demam tifoid yang menyerang bayi maupun tifoid kongenital (Rampengan, 2008).

1. Peran Endotoksin

Peran endotoksin dalam patogenesis demam tifoid tidak jelas, hal tersebut terbukti dengan tidak terdeteksinya endotoksin dalam sirkulasi penderita melalui pemeriksaan. Diduga endotoksin dari *Salmonella typhi* menstimulasi makrofag didalam hati, limpa, folikel limfoma usus halus dan kelenjar limfe mesenterika untuk memproduksi sitokin dan zat-zat lain. Produk dari makrofag inilah yang dapat menimbulkan nekrosis sel, sitem vaskular yang tidak stabil, demam, despresi sumsum tulang, kelainan pada darah dan juga menstimulasi sistem imunologis.

2. Peran Imunologis

Pada demam tifoid terjadi respons humoral maupun seluler, baik di tingkat lokal (*Gastrointestinal*) maupun sistemik. Akan tetapi bagaimana mekanisme imunologis ini dalam menimbulkan kekebalan ataupun eliminasi terhadap *Salmonella typhi* tidak diketahui dengan pasti. Diperkirakan bahwa imunitas selular lebih berperan (Rampengan, 2008).

2.1.6 Gejala dan Tanda Demam Tifoid

Demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan dari pada orang dewasa. Masa tunas 10-20 hari yang tersingkat 4 hari jika infeksi terjadi melalui makanan, sedangkan jika melalui minuman yang terlama 30 hari. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat, nafsu makan kurang, secara garis besar gejala yang biasa ditemukan ialah :

1. Demam

Pada kasus yang khas demam berlangsung 3 minggu, bersifat febris remiten dan suhu tidak tinggi sekali. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur naik setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua pasien terus berada dalam keadaan demam pada minggu ketiga suhu berangsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

2. Gangguan Pada Saluran Pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah (raga-den). Lidah tertutup selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen dapat ditemukan keadaan perut kembung (meteorismus). Hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan, biasanya sering terjadi konstipasi tetapi juga dapat diare atau normal.

3. Gangguan kesadaran

Umumnya kesadaran pasien menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah (kecuali penyakitnya berat dan terlambat mendapatkan pengobatan). Disamping gejala-gejala tersebut mungkin gejala lainnya. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola, yaitu bintik-bintik kemerahan karena emboli basil dalam kapiler kulit, yang dapat ditemukan pada minggu pertama demam. Kadang-kadang ditemukan pula bradikardia dan epistaksis pada anak besar (Ngastiyah, 2001).

2.1.7 Diagnosa Demam Tifoid

Untuk memastikan diagnosis demam tifoid, perlu dilakukan pemeriksaan agar diagnosis Demam tifoid bisa ditegakkan secara jelas. Pemeriksaan yang bisa dilakukan untuk memastikan diagnosa tersebut diantaranya sebagai berikut : Menurut Soegijanto (2002).

a. Pada pemeriksaan darah lengkap

Terdapat gambaran leukopenia dan limfositosis relative. Hitung jenis leukosit biasanya normal atau bergeser sedikit ke kiri tergantung beratnya jenis infeksi. Eosinofili dan basofil menghilang diikuti dengan penurunan limfosit, secara bertahap eosinofil dan basofil muncul kembali diikuti meningkatnya limfosit dan monosit setelah minggu kedua. Pada saat ini terjadi limfositosis relative dan eosinofilia dan pergeseran ke kiri kembali normal. Dapat pula terjadi berbagai gangguan sistem hematologi yaitu perdarahan akut, sindroma uremia hemolitik, dan DIC. Terjadi pula gangguan sistem pembekuan darah yang sesuai dengan keadaan DIC termasuk trombositopenia, hipofibrinogenemia. Diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urin, feses, sum-sum tulang, cairan duodenum, dan empedu. Berkaitan dengan patogenesis penyakit maka bakteri akan lebih mudah ditemukan dalam darah dan sum-sum tulang pada awal penyakit sedangkan selanjutnya di dalam dan feses.

b. Pemeriksaan Serologi

Untuk diagnosis demam tifoid adalah uji widal yang merupakan suatu metode serologi baku dan rutin di gunakan sejak tahun 1986. Prinsip Pemeriksaan widal adalah untuk memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita

yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagella (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum.

Penelitian pada anak oleh Choo dkk (1990) mendapatkan sensitifitas uji widal sebesar 64-74 % dan spesifitas sebesar 76-83 %. Interpretasi uji widal harus memperhatikan beberapa faktor penderita seperti status imunitas, stadium penyakit dan status gizi yang dapat mempengaruhi pembentukan antibodi. Kelemahan uji widal yaitu rendahnya sensitifitas dan spesifitas. Selain uji widal terdapat pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis Demam tifoid yang baru-baru ini di anggap lebih akurat yaitu pemeriksaan *IgM Anti Salmonella (Tubex TF)* merupakan tes aglutinasi kompetitif semi kuantitatif yang sederhana dan cepat (kurang lebih 2 menit) dengan menggunakan partikel yang berwarna untuk meningkatkan sensitivitas, spesifitas di tingkatkan dengan menggunakan antigen yang benar- benar spesifik yang hanya di temukan pada *Salmonella typhi*. Tes ini sangat akurat karena hanya mendeteksi IgM dan tidak mendeteksi antibodi IgG dalam waktu beberapa menit. Penelitian oleh Lim dkk (2002) mendapatkan hasil sensitivitas 100 %. Tes ini dapat menjadi pemeriksaan ideal.

2.1.8 Komplikasi Demam Tifoid

Komplikasi demam tifoid dapat dibagi atas dua bagian :

- a. Komplikasi pada usus halus
- b. Komplikasi diluar usus halus

Komplikasi pada usus halus

- a. Perdarahan
- b. Perforasi

- c. Peritonitis

Komplikasi di luar usus halus

- a. Bronkitis
- b. Bronkopneumonia
- c. Ensefalopati
- d. Kolesistitis
- e. Meningitis
- f. Miokarditis
- g. Karier kronik

2.1.9 Penatalaksanaan Demam Tifoid

Penderita yang dirawat dengan diagnosis praduga demam tifoid harus di anggap dan dirawat sebagai penderita demam tifoid yang secara garis besar ada 3 bagian, yaitu :

a. Perawatan

Penderita demam tifoid perlu dirawat dirumah sakit untuk isolasi, obat servasi serta pengobatan. Penderita harus istirahat 5-7 hari bebas panas, tetapi tidak harus tirah baring sempurna seperti pada perawatan demam tifoid di masa lalu. Mobilisasi dilakukan sewajarnya, sesuai dengan situasi dan kondisi penderita. Pada penderita dengan kesadaran yang menurun harus di obserfasi agar tidak terjadi aspirasi. Tanda komplikasi demam tifoid yang lain termasuk buang air kecil dan buang air besar juga perlu mendapat perhatian. Mengenai lamanya perawatan dirumah sakit, sampai saat ini sangat bervariasi dan tidak ada keseragaman. Hal ini sangat bergantung pada kondisi penderita serta adanya komplikasi selama penyakitnya berjalan.

b. Diet

Di masa lalu, penderita diberi diet yang terjadi dari bubur saring, kemudian bubur kasar dan akhirnya nasi sesuai dengan tingkat kekambuhan penderita. Banyak penderita tidak senang diet demikian, karena tidak sesuai dengan selera dan ini mengakibatkan keadaan umum dan gizi penderita semakin mundur dan masa penyembuhan menjadi semakin lama. Beberapa penelitian menganjurkan makanan padat dini yang wajar sesuai dengan keadaan penderita dengan memperhatikan segi kualitas ataupun kuantitas dapat diberikan dengan aman. Kualitas makanan disesuaikan kebutuhan baik kalori, protein, elektrolit dll.

c. Obat – obatan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi dengan angka kematian yang tinggi sebelum adanya obat-obatan antimikroba (10-15%).sejak adanya antimikroba terutama kloramfenikol angka menurun secara drastis (1-4%).

A. Obat – obatan antimikroba yang sering digunakan antara lain :

1. Kloramfenikol
2. Tiamfenikol
3. Kotrimoksazol
4. Ampisilin
5. Amoksilin
6. Sefriakson
7. Sefotakson
8. Siprofloksasin (usia >10 tahun) (Rampengan, 2008).

2.1.10 Pengobatan Demam Tifoid

Pengobatan memakai prinsip trilogi penataklaksanaan demam tifoid, yaitu :

a. Pemberian Antibiotik

Terapi ini dimaksudkan untuk membunuh kuman penyebab demam tifoid. Obat yang sering dipergunakan adalah :

1. Kloramfenikol 100 mg/kg berat badan/hari/4 kali selama 14 hari.
2. Sefalosporin generasi II dan III (ciprofloxacin 2 x 500 mg selama 6 hari; ofloxacin 600 mg/hari selama 7 hari; ceftriaxone 4 gram/hari).

b. Istirahat dan perawatan

Langkah ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya komplikasi. Penderita sebaiknya beristirahat total ditempat tidur selama 1 minggu setelah bebas dari demam. Mobilisasi dilakukan secara bertahap, sesuai dengan keadaan penderita. Mengingat mekanisme penularan penyakit ini, keberhasilan perorangan perlu dijaga karena ketidak berdayaan pasien untuk membuang air besar dan air kecil.

c. Terapi penunjang secara simptomatis dan suportif serta diet

Agar tidak memperberat kerja usus, pada tahap awal penderita diberi makanan berupa bubur saring. Selanjutnya penderita dapat diberi makanan yang lebih padat dan akhirnya nasi biasa, sesuai dengan kemampuan dan kondisinya. Pemberian kadar gizi dan mineral perlu dipertimbangkan agar dapat menunjang kesembuhan penderita (Widodo, 2011).

2.1.11 Pencegahan Demam Tifoid

Kebersihan makanan dan minuman sangat penting dalam pencegahan demam tifoid. Merebus air minum dan makanan sampai mendidih juga sangat

membantu. Sanitasi lingkungan, termasuk pembuangan sampah dan imunisasi, berguna untuk mencegah penyakit. Secara lebih detail, strategi pencegahan demam tifoid mencakup hal-hal berikut :

1. Penyediaan sumber air minum yang baik
2. Penyediaan jamban yang sehat
3. Sosialisasi budaya cuci tangan
4. Sosialisasi budaya merebus air sampai mendidih sebelum diminum
5. Pemberantasan lalat
6. Pengawasan kepada para penjual makanan dan minuman
7. Sosialisasi pemberian air susu ibu (ASI) pada ibu menyusui
8. Imunisasi

Walaupun imunisasi tidak di anjurkan di AS (kecuali pada kelompok yang berisiko tinggi), imunisasi pencegahan tifoid termasuk dalam program imunisasi yang di anjurkan di Indonesia. Akan tetapi program ini masih belum diberikan secara gratis karena keterbatasan sumber daya pemerintah Indonesia. Oleh sebab itu, orang tua harus membayar biaya imunisasi untuk anaknya (widoyono, 2011).

Jenis vaksinasi yang tersedia adalah :

1. Vaksin parenteral utuh

Berasal dari sel *Salmonella typhi* utuh yang sudah mati. Setiap cc vaksin mengandung sekitar 1 miliar kuman. Dosis untuk anak usia 1-5 tahun adalah 0,1 cc, anak usia 6-12 tahun 0,25 cc, dan dewasa 0,5 cc. Dosis diberikan 2 kali dengan interval 4 minggu. Karena efek samping dan tingkat perlindungannya yang pendek, vaksin jenis ini sudah tidak beredar lagi.

2. Vaksin oral Ty21a

Ini adalah vaksin oral yang mengandung salmonella typhi strain Ty21a hidup. Vaksin diberikan pada usia minimal 6 tahun dengan dosis 1 kapsul setiap 2 hari selama 1 minggu. Menurut laporan vaksin oral Ty21a bisa memberikan selama 5 tahun.

3. Vaksin parenteral polisakarida

Vaksin ini berasal dari polisakarida Vi dari kuman salmonella. Vaksin diberikan secara parental dengan dosis tunggal 0,5 cc intramuskular pada usia mulai 2 tahun dengan dosis ulangan (*booster*) setiap 3 tahun. Lama perlindungan sekitar 60-70%. Jenis vaksin ini menjadi pilihan utama karena relatif paling aman.

Imunisasi rutin dengan vaksin tifoid pada orang yang kontak dengan penderita seperti anggota keluarga dan petugas yang menangani penderita tifoid, di anggap kurang bermanfaat, tetapi mungkin berguna bagi mereka yang terpapar oleh *carrier*. Vaksin oral tifoid bisa juga memberikan perlindungan parsial terhadap demam paratifoid, karena sampai saat ini belum ditemukan vaksin yang efektif untuk demam paratifoid (Widoyono, 2011).

2.1.12 Epidemiologi demam tifoid

Demam tifoid menyerang penduduk di semua negara. Seperti penyakit menular lainnya, tifoid banyak ditemukan di negara berkembang dimana higiene pribadi dan sanitasi lingkungannya kurang baik. Prevalensi kasus bervariasi tergantung lokasi, kondisi lingkungan setempat, dan perilaku masyarakat. Angka insidensi di seluruh dunia sekitar 17 juta pertahun dengan 600.000 orang meninggal karena penyakit ini. WHO memperkirakan 70% kematian terjadi di Asia.

Di Amerika Serikat, pada tahun 1950 tercatat sebanyak 2.484 kasus demam tifoid. Insidensi di Amerika Serikat menurun sejak tahun 1990 menjadi 300-500 kasus per tahun. Penurunan ini sering dihubungkan dengan meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap perilaku hidup bersih dan terutama dengan meluasnya pemakaian jamban yang sehat. Kasus yang terjadi di Amerika Serikat sebagai besar adalah kasus impor dari negara endemik demam tifoid.

Prevalensi di Amerika Latin sekitar 150/100.000 penduduk setiap tahunnya, sedangkan prevalensi di Asia jauh lebih banyak yaitu sekitar 900/10.000 penduduk pertahun. Meskipun demam tifoid menyerang semua usia, namun golongan terbesar tetap pada usia kurang dari 20 tahun.

Indonesia merupakan negara endemik demam tifoid. Diperkirakan terhadap 800 penderita per 100.000 penduduk setiap tahun yang ditemukan sepanjang tahun. Penyakit ini tersebar di seluruh wilayah dengan insidensi yang tidak berbeda jauh antar daerah. Serangan penyakit lebih bersifat sporadis dan bukan endemik. Dalam suatu daerah terjadi kasus yang berpencar-pencar dan tidak mengelompok. Sangat jarang ditemukan beberapa kasus pada satu keluarga pada saat bersamaan (Widoyono, 2011).

2.2. Leukosit

2.2.1. Pengertian

Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih. Rata-rata jumlah leukosit dalam darah manusia normal adalah 5000-9000/mm³, bila jumlahnya lebih dari 10.000/mm³, keadaan ini disebut leukositosis, bila kurang dari 5000/mm³ leukopenia. Leukosit terdiri dari dua

golongan utama, yaitu agranular dan granular. Leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogen, dan intinya berbentuk bulat atau berbentuk ginjal. Leukosit granular mengandung granula spesifik (yang dalam keadaan hidup berupa tetesan setengah cair) dalam sitoplasmanya dan mempunyai inti yang memperlihatkan banyak variasi dalam bentuknya. Terdapat 2 jenis leukosit agranular yaitu; limfosit yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, dan monosit yang terdiri dari sel-sel yang agak besar dan mengandung sitoplasma lebih banyak. Terdapat 3 jenis leukosit granular yaitu neutrofil, basofil, dan asidofil (eosinofil).

Leukosit mempunyai peranan dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Leukosit dapat melakukan gerakan amuboid dan melalui proses diapedesis leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos antara sel-sel endotel dan menembus kedalam jaringan penyambung.

Jumlah leukosit per mikroliter darah, pada orang dewasa normal adalah 5000-9000/mm³, waktu lahir 15000-25000/mm³, dan menjelang hari ke empat turun sampai 12000, pada usia 4 tahun sesuai jumlah normal (Effendi Z, 2003).

Leukosit		Keterangan
Bergrana	 Basofil	<ul style="list-style-type: none"> • Setiap mm³ darah mengandung 20–50 butir. • Plasma bersifat basa dan terdapat bintik-bintik biru yang mengandung histamin. • Bersifat fagosit.
	 Eosinofil	<ul style="list-style-type: none"> • Tiap mm³ darah mengandung 100–400 butir. • Plasma bersifat asam dan terdapat bintik-bintik biru. • Bersifat fagosit.
	 Neutrofil	<ul style="list-style-type: none"> • Tiap mm³ darah mengandung 3.000–7.000 butir. • Plasma bersifat netral dan terdapat bintik-bintik. • Bersifat fagosit.
Tidak Bergrana	 Limfosit	<ul style="list-style-type: none"> • Tiap mm³ darah mengandung 1.500–3.000 butir. • Dapat bergerak bebas, dapat membentuk zat antibodi.
	 Monosit	<ul style="list-style-type: none"> • Tiap mm³ darah mengandung 100–700 butir. • Dapat bergerak cepat. • Bersifat fagosit. • Monosit dapat membesar dan berkembang menjadi makrofag. Makrofag merupakan sel fagositik terbesar dan berumur panjang.

Gambar 2.2 : macam sel darah putih (anonim, 2013)

2.2.2 Jenis Sel Darah Putih (Leukosit)

2.2.2.1 Neutrofil

Neutrofil (Polimorf), sel ini berdiameter 12–15 μm memiliki inti yang khas padat terdiri atas sitoplasma pucat di antara 2 hingga 5 lobus dengan rangka tidak teratur dan mengandung banyak granula merah jambu (azurophilik) atau merah lembayung. Granula terbagi menjadi granula primer yang muncul pada stadium promielosit, dan sekunder yang muncul pada stadium mielosit dan terbanyak pada neutrofil matang. Kedua granula berasal dari lisosom, yang primer mengandung mieloperoksidase, fosfatase asam dan hidrolase asam lain, yang sekunder mengandung fosfatase lindi dan lisosom (Hoffbrand, A.V & Pettit, J.E, 1996).

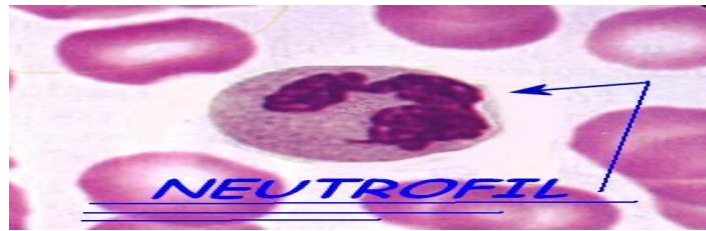
Neutrofil berkembang dalam sum-sum tulang dikeluarkan dalam sirkulasi, selsel ini merupakan 60 -70 % dari leukosit yang beredar. Garis tengah sekitar 12 um, satu inti dan 2-5 lobus. Sitoplasma yang banyak diisi oleh granula-granula spesifik (0,3-0,8um) mendekati batas resolusi optik, berwarna salmon pink oleh campuran jenis romanovsky. Granul pada neutrofil ada dua :

- a. Azurofilik yang mengandung enzim lisozom dan peroksidase.
- b. Granul spesifik lebih kecil mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein Kationik) yang dinamakan fagositin.

Neutrofil jarang mengandung retikulum endoplasma granuler, sedikit mitokondria, apparatus Golgi rudimenter dan sedikit granula glikogen. Neutrofil merupakan garis depan pertahanan seluler terhadap invasi jasad renik, menfagosit partikel kecil dengan aktif. Adanya asam amino D oksidase dalam granula azurofilik penting dalam penceran dinding sel bakteri yang mengandung asam amino D. Selama proses fagositosis dibentuk peroksidase. Mieloperoxidase yang terdapat dalam neutrofil berikatan dengan peroksida dan halida bekerja pada molekul tirosin dinding sel bakteri dan menghancurkannya. Di bawah pengaruh zat toksik tertentu seperti streptolisin toksin streptokokus membran granula-granula neutrofil pecah, mengakibatkan proses pembengkakan diikuti oleh aglutulasi organel- organel dan destruksi neutrofil (Iwan, 2000).

Neutrofil mempunyai metabolisme yang sangat aktif dan mampu melakukan glikolisis baik secara aerob maupun anaerob. Kemampuan neutrofil untuk hidup dalam lingkungan anaerob sangat menguntungkan, karena mereka dapat membunuh bakteri dan membantu membersihkan debris pada jaringan

nekrotik. Fagositosis oleh neutrofil merangsang aktivitas heksosa monofosfat shunt, meningkatkan glicogenolisis (Junguera, Lcarlos, 1977).



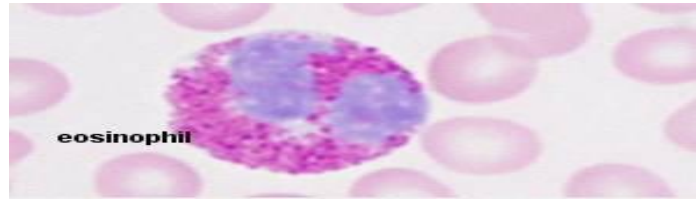
Gambar 2.3 : jenis sel Neutrofil (anonim, 2013)

2.2.2.2 Eosinofil

Sel ini serupa dengan neutrofil kecuali granula sitoplasmanya lebih kasar dan berwarna lebih merah gelap (karena mengandung protein basa) dan jarang terdapat lebih dari tiga lobus inti. Mielosit eosinofil dapat dikenali tetapi stadium sebelumnya tidak dapat dibedakan dari prekursor neutrofil. Waktu perjalanan dalam darah untuk eosinofil lebih lama daripada untuk neutropil. Eosinofil memasuki eksudat peradangan dan nyata memainkan peranan istimewa pada respon alergi, pada pertahanan melawan parasit dan dalam pengeluaran fibrin yang terbentuk selama peradangan (Hoffbrand, A.V & Pettit, J.E, 1996).

Jumlah eosinofil hanya 1-4 % leukosit darah, mempunyai garis tengah 9um (sedikit lebih kecil dari neutrofil). Inti biasanya berlobus dua, Retikulum endoplasma mitokondria dan apparatus Golgi kurang berkembang. Mempunyai granula ovoid yang dengan eosin asidofkik, granula adalah lisosom yang mengandung fosfatae asam,katepsin, ibonuklase, tapi tidak mengandung lisosim. Eosinofil mempunyai pergerakan amuboid, dan mampu melakukan fagositosis, lebih lambat tapi lebih selektif dibanding neutrifil. Eosinofil memfagositosis kompleks antigen dan anti bodi,ini merupakan fungsi eosinofil untuk melakukan

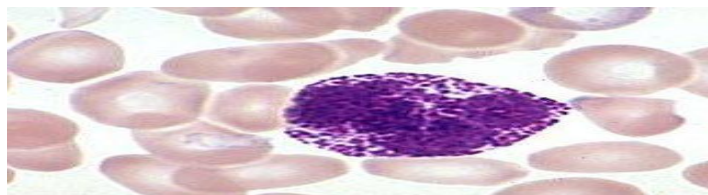
fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibody. Eosinofil mengandung profibrinolisin, diduga berperan mempertahankan darah dari pembekuan, khususnya bila keadaan cairnya diubah oleh proses-proses Patologi. Kortikosteroid akan menimbulkan penurunan jumlah eosinofil darah dengan cepat (Junguera, Lcarlos,1977).



Gambar 2.4 : sel eosinophil (anonim, 2013)

2.2.2.3. Basofil

Basofil hanya terlihat kadang-kadang dalam darah tepi normal. Diameter basofil lebih kecil dari neutrofil yaitu sekitar 9-10 μm . Jumlahnya 1% dari total sel darah putih. Basofil memiliki banyak granula sitoplasma yang menutupi inti dan mengandung heparin dan histamin. Dalam jaringan, basofil menjadi “mast cells”. Basofil memiliki tempat-tempat perlekatan IgG dan degranulasinya Universitas Sumatera Utaradikaitan dengan pelepasan histamin. Fungsinya berperan dalam respon alergi (Hoffbrand, A.V & Pettit, J.E, 1996).



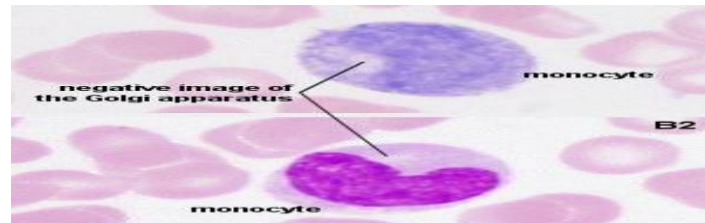
Gambar 2.5 : sel Basofil (anonim, 2013)

2.2.2.4 Monosit

Rupa monosit bermacam-macam, dimana ia biasanya lebih besar dari pada leukosit darah tepi yaitu diameter 16-20 μm dan memiliki inti besar di tengah oval atau berlekuk dengan kromatin mengelompok. Sitoplasma yang melimpah berwarna biru pucat dan mengandung banyak vakuola halus sehingga memberi rupa seperti kaca. Granula sitoplasma juga sering ada. Prekursor monosit dalam sumsum tulang (monoblas dan promonosit) sukar dibedakan dari mieloblas dan monosit.

Merupakan sel leukosit yang besar 3-8% dari jumlah leukosit normal, diameter 9-10 μm tapi pada sediaan darah kering diameter mencapai 20 μm , atau lebih. Inti biasanya eksentris, adanya lekukan yang dalam berbentuk tapal kuda. Kromatin kurang padat, susunan lebih fibriler, ini merupakan sifat tetap monosit. Sitoplasma relatif banyak dengan pulasan Wright berupa bim abu-abu pada sediaan kering. Granula azurofil, merupakan lisosom primer, lebih banyak tapi lebih kecil. Ditemui retikulum endoplasma sedikit. Juga ribosom, pliribosom sedikit, banyak mitokondria. Apa ratus Golgi berkembang dengan baik, ditemukan mikrofilamen dan mikrotubulus pada daerah identasi inti. Monosit ditemui dalam darah, jaringan penyambung, dan rongga-rongga tubuh. Monosit tergolong fagositik mononuclear (system retikuloendotel) dan mempunyai tempat-tempat reseptor pada permukaan membrannya. Untuk imunoglobulin dan komplemen. Monosit beredar melalui aliran darah, menembus dinding kapiler masuk kedalam jaringan penyambung. Dalam darah beberapa hari. Dalam jaringan bereaksi dengan limfosit dan memegang peranan penting dalam

pengenalan dan interaksi sel-sel immunocompetent dengan antigen (Hoffbrand, A.V & Pettit, J.E, 1996).



Gambar 2.6 : monocyte (anonim, 2013)

2.2.2.5. Limfosit

Sebagian besar limfosit yang terdapat dalam darah tepi merupakan sel kecil yang berdiameter kecil dari $10\mu\text{m}$. Intinya yang gelap berbentuk bundar atau agak berlekuk dengan kelompok kromatin kasar dan tidak berbatas tegas. Nukleoli normal terlihat. Sitoplasmanya berwarna biru-langit dan dalam kebanyakan sel, terlihat seperti bingkai halus sekitar inti. Kira-kira 10% limfosit yang beredar merupakan sel yang lebih besar dengan diameter $12\text{-}16\mu\text{m}$ dengan sitoplasma yang banyak yang mengandung sedikit granula azuropilik. Bentuk yang lebih besar ini dipercaya telah dirangsang oleh antigen, misalnya virus atau protein asing.

Limfosit merupakan sel yang sferis, garis tengah $6\text{-}8\mu\text{m}$, 20-30% leukosit darah. Normal, inti relatif besar, bulat sedikit cekungan pada satu sisi, kromatin inti padat, anak inti baru terlihat dengan electron mikroskop. Sitoplasma sedikit sekali, sedikit basofilik, mengandung granula-granula azurofilik. Yang berwarna ungu dengan Romonovsky mengandung ribosom bebas dan poliribisom. Klasifikasi lainnya dari limfosit terlihat dengan ditemuinya tanda-tanda molekuler

khusus pada permukaan membran sel-sel tersebut. Beberapa diantaranya membawa reseptor seperti imunoglobulin yang mengikat antigen spesifik pada membrannya. Limfosit dalam sirkulasi darah normal dapat berukuran 10-12µm ukuran yang lebih besar disebabkan sitoplasmanya yang lebih banyak. Kadang-kadang disebut dengan limfosit sedang. Sel limfosit besar yang berada dalam kelenjar getah bening dan akan tampak dalam darah dalam keadaan Patologis, pada sel limfosit besar ini inti vasikuler dengan anak inti yang jelas. Limfosit-limfosit dapat digolongkan berdasarkan asal, struktur halus, surface markers yang berkaitan dengan sifat imunologisnya, siklus hidup dan fungsi (Hoffbrand, A.V & Pettit, J.E, 1996).



Gambar 2.7 : lymphocyte (anonim, 2013)