

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Namun dapat pula disebabkan oleh *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella typhi B*, dan *Salmonella paratyphi C*. *Salmonella* adalah basil gram negatif penting yang menyebabkan spektrum sindrom klinis yang khas termasuk gastroenteritis, demam enterik, bakteremia, infeksi endovaskuler, dan fokal infeksi seperti osteomielitis atau abses. Komplikasi dapat lebih sering terjadi pada individu yang tidak diobati sehingga memungkinkan terjadinya pendarahan dan perforasi usus ataupun infeksi *fecal* seperti visceral abses (Naveed, 2016).

Demam tifoid menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Tercatat banyak kasus pada negara tropis dan juga negara subtropis, terutama negara berkembang. Penyebaran penyakit ini berkaitan dapat terjadi sepanjang tahun maupun tidak tergantung pada iklim, tetapi lebih banyak dijumpai di negara-negara sedang berkembang di daerah tropis, ini disebabkan karena penyediaan air bersih, sanitasi lingkungan dan kebersihan individu yang masih kurang baik oleh karena itu pencegahan demam tifoid mencakup sanitasi dasar dan kebersihan pribadi, yang meliputi pengolahan air bersih, penyaluran air dan pengendalian limbah, penyediaan fasilitas cuci tangan, pembangunan dan pemakaian toilet umum, merebus air untuk keperluan minum (Cita Y, 2011).

Infeksi *Salmonella* adalah penyebab utama gastroenteritis di seluruh dunia. Mereka bertanggung jawab atas 2,8 miliar kasus penyakit diare setiap

tahun. penularan *Salmonella* sering dikaitkan dengan konsumsi air yang terkontaminasi dan makanan yang berasal dari hewan, dan diikuti dengan kondisi kebersihan yang buruk. Infeksi *Salmonella* nonthypoidal memiliki distribusi di seluruh dunia, sedangkan sebagian besar infeksi *Salmonella* tifoid di Amerika Serikat didapat diluar negeri (Rudas B dkk , 2015).

Menurut Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2007, prevalensi tifoid klinis nasional sebesar 1,6%. Sedang prevalensi hasil analisa lanjut ini sebesar 1,5% yang artinya ada kasus tifoid 1.500 per 100.000 penduduk Indonesia. Tifoid klinis dideteksi di Provinsi Jawa Tengah dengan prevalensi 1,61 % dan tersebar di seluruh Kabupaten atau Kota dengan prevalensi yang berbeda-beda di setiap tempat. Prevalensi tifoid di Kabupaten Semarang sebesar 0,8% (Pramitasari, 2013).

2.1.1 Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi* yang berhasil diisolasi pertama kali dari seorang pasien demam tifoid oleh Gafrrkey di German pada tahun 1884. Mikroorganisme ini merupakan bakteri gram negatif yang motil, bersifat aerob dan tidak membentuk spora yang menghasilkan endotoksin sehingga merusak jaringan usus halus. Bakteri *Salmonella typhi* memiliki beberapa komponen antigen antara lain antigen dinding sel (O) yang merupakan lipopolisakarida dan bersifat spesifik grup. Antigen flagella (H) yang merupakan komponen protein berada dalam flagella dan bersifat spesifik spesies (Putra, 2012).

2.1.2 Patogenesis

Makanan dan minuman yang telah terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella parathypi A, B, C* masuk lambung dan di dalam lambung kuman tersebut ada yang mati dan ada yang hidup, dengan adanya kuman–kuman tersebut lambung melakukan pertahanan dengan peningkatan pengeluaran asam lambung sehingga menyebabkan mual muntah. Kemudian kuman yang masih hidup masuk menembus mukosa epitel usus dan berkembang biak di lamina propina kemudian masuk kedalam kelenjar getah bening mesenterium. Setelah itu memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimomatis, lalu kuman masuk ke organ-organ terutama di hepar dan pada sumsum tulang yang dilanjutkan dengan pelepasan kuman dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakteremia kedua. Kuman yang berada di hepar akan masuk kembali ke dalam usus kecil, sehingga terjadi infeksi seperti semula dan sebagian kuman dikeluarkan bersama tinja (Yatnita, 2011).

2.1.3 Gejala Klinis

Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibandingkan dengan penderita dewasa. Masa tunas rata-rata 10-20 hari, yang tersingkat 4 hari jika infeksi terjadi melalui makanan, sedangkan yang terlama sampai 30 hari jika infeksi melalui minuman. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodormal, yaitu tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat.

Menurut (Ade,2012) gejala klinis yang bisa ditemukan, antara lain :

- a. Demam

Demam dapat berlangsung selama 3 minggu. Pada minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun kemudian pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita tetap dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu badan berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.

b. Gangguan pada saluran pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah, lidah ditutupi selaput lendir kotor, ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Biasanya didapati obstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare.

c. Gangguan kesadaran

Biasanya kesadaran penderita menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah. Di samping gejala-gejala yang biasa ditemukan tersebut, mungkin pula ditemukan gejala lain. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola, yaitu bintik-bintik kemerahan karena emboli basil dalam kapiler kulit. Biasanya ditemukan dalam minggu pertama demam. Kadang-kadang ditemukan bradikardi pada anak besar dan mungkin pula ditemukan epistaksis.

2.1.4 Cara Penularan Dan Penyebaran Kuman

Penularan bakteri *Salmonella typhi* dapat ditularkan melalui berbagai cara, yang dikenal dengan 5F yaitu Food (makanan), Fingers (jari tangan/kuku), Fomitus (muntah), Fly(lalat) dan melalui feses. Demam tifoid disebabkan oleh makanan dan minuman yang tercemar oleh bakteri *Salmonella typhi*, hinggapan lalat (lipas dan tikus) yang membawa kuman tifoid dan pembuangan kotoran disembarangan tempat.

Cara penyebarannya melalui muntahan, urin, dan kotoran dari penderita yang kemudian secara pasif terbawa oleh lalat (kaki-kaki lalat). Kemudian lalat mengontaminasi makanan, minuman, sayuran, maupun buah-buahan segar lalu dikonsumsi oleh manusia. Saat kuman masuk ke saluran pencernaan manusia, sebagian kuman mati oleh asam lambung dan sebagian kuman masuk ke usus halus. Dari usus halus itulah kuman beraksi sehingga bisa "menjebol" usus halus. Setelah berhasil melampaui usus halus, kuman masuk ke kelenjar getah bening, ke pembuluh darah, dan ke seluruh tubuh (terutama pada organ hati, empedu, dan lain-lain). Jika demikian keadaannya, kotoran dan air seni penderita bisa mengandung kuman (Oktafiani R, 2019).

2.1.5 Pemeriksaan Penunjang Demam Tifoid

Menurut (Nuryenasari, 2016) ada beberapa pemeriksaan tambahan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid antara lain :

a. Pemeriksaan Hematologi Klinik

Pemeriksaan hematologi terutama gambaran abnormal yang sering ditemukan pada penderita demam tifoid yaitu 17 penurunan jumlah leukosit

(leukopenia) dan limfositosis relatif yang menjadi dugaan kuat diagnosis demam tifoid. Pada pasien penderita demam tifoid pada 2 minggu pertama sakit jumlah leukosit antara 4.000-6.000/mm³ dan akan turun kembali pada 2 minggu berikutnya hingga 3.000-5.000/mm³.

b. Pemeriksaan Mikrobiologi Klinik

Diagnosa definitif penyakit tifoid adalah isolasi bakteri *Salmonella typhi* dengan kultur dalam media agar darah, yang sebaiknya dilakukan dalam minggu pertama hingga 10 hari pertama demam. Pada hari ke-10 sakit hasil pemeriksaan salmonella dalam kultur feses akan menunjukkan hasil positif. Pada minggu ke-3 (antara minggu 4-5) hasil kultur feses akan positif dan meningkat hingga kurang dari 50%. Apabila setelah bulan ke-4 hasil kultur feses *Salmonella typhi* tetap positif, maka menunjukkan bahwa penderita tersebut adalah seorang karier

Kultur *Salmonella typhi* dari bahan pemeriksaan urine hanya dilakukan apabila hasil kultur darah negatif, dilakukan pada minggu ke 2-3 sakit dan menunjukkan hasil positif pada 25% penderita. Kultur *Salmonella typhi* 18 yang menjadi positif kembali setelah 1-2 minggu penderita dinyatakan sembuh, ini menunjukkan adanya relaps tifoid. Pada relaps, titer hasil pemeriksaan widal tetap tinggi.

c. Pemeriksaan Imunoserologi Klinik

Deteksi dini penyakit Demam Tifoid juga dapat dilakukan melalui pemeriksaan widal dengan menentukan titer aglutinasi yang terdapat dalam serum penderita terhadap antigen O dan H *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*, interpretasi hasil pemeriksaan ini umumnya baru dapat dilakukan

terhadap sepasang bahan pemeriksaan yang diambil dengan interval waktu 1 minggu, bila hasil pemeriksaan ke-2 menunjukkan kenaikan titer 4x dari bahan pemeriksaan pertama maka dinyatakan tifus positif. Tetapi apabila pada pemeriksaan pertama baik titer terhadap antigen O dan/atau H \geq 160 (1/160) maka sudah dapat dinyatakan tifus positif. Meskipun pemeriksaan widal praktis dan hasilnya cepat diperoleh akan tetapi pemeriksaan ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, sehingga spesifitas dan sensitivitasnya hanya berkisar 60-80%.

Saat ini telah dikembangkan pemeriksaan yang sensitif untuk mendeteksi dini infeksi akut *Salmonella typhi*, yaitu untuk pemeriksaan Anti *Salmonella typhi* IgM yang timbul paling awal ke 3-4 hari setelah demam, yaitu dengan pemeriksaan *Salmonella typhi* IgM. Pemeriksaan Anti *Salmonella typhi* IgM dengan reagen *Salmonella typhi* IgM dilakukan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen liposakarida yang sangat spesifik terhadap bakteri atau antigen *Salmonella typhi*. Pada pemeriksaan *Salmonella typhi* IgM dilaporkan mempunyai tingkat sensitivitas $> 95\%$ dan spesifitas $> 93\%$. Pemeriksaan *Salmonella typhi* IgM untuk mendeteksi *Salmonella typhi* hasilnya lebih spesifik dibandingkan dengan widal. Prinsip pemeriksaan *Salmonella typhi* IgM yaitu antibodi IgM spesifik *Salmonella typhi* yang terdapat dalam serum penderita akan menghambat atau menghambat reaksi antara antigen berlabel partikel lateks magnetik dengan antibodi monoklonal berlabel lateks yang berwarna biru, selanjutnya ikatan inhibisi yang terjadi dipisahkan dalam suatu medan magnet dan

tingkat inhibisi yang terjadi adalah setara dengan konsentrasi IgM *Salmonella typhi* yang terdapat dalam serum penderita

Tabel 2.1 Hasil nterpretasi demam tifoid

HASIL	INTERPRESTASI	ARTI KLINIS
<2	Negatif (-)	Tidak menunjukkan adanya infeksi Demam Tifoid Akut
3	Borderline	Hasil pemeriksaan masih meragukan dan belum dapat disimpulkan. Perlu pemeriksaan ulang beberapa hasil kemudian.
4 – 5	Positif (+)	Menunjukkan adanya infeksi Demam Tifoid Akut
>6	Positif (+)	Indikasi kuat adanya infeksi Demam Tifoid Aktif

d. Pemeriksaan Kimia Klinik

Pemeriksaan laboratorium kimia klinik penderita demam tifoid yang dapat ditemukan abnormal hasilnya, antara lain peningkatan SGPT dan SGOT. Peningkatan hasil pemeriksaan fungsi hati didapatkan pada sekitar 25% penderita secara kebetulan. Insidensi hepatitis tifosa pada penderita tifoid sekitar 5%.

Sedangkan pada hasil pemeriksaan kimia urinalisis dapat ditemukan adanya proteinuria ringan yaitu positif satu (+) atau positif dua (++) sebab adanya “ negative balance nitrogen “ akibat katabolisme protein

karena febris. Pada urinalisis juga dapat ditemukan adanya bakteri, leukosit, dan atau eritrosit.

2.2 Tinjauan Tentang Leukosit

Leukosit adalah bagian dari darah yang berwarna putih dan merupakan unit mobil dari sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi yang terdiri dari granula dan agranula. Granula sendiri meliputi basofil, eosinofil, neutrofil batang dan neutrofil segmen. Sedangkan agranula meliputi limfosit, monosit dan sel plasma (Setiyawan, 2018).

Sel darah putih (leukosit) tidak berwarna dan bening. Ukurannya lebih besar dari sel darah merah, tetapi jumlah sel darah putih lebih sedikit. Diameter leukosit sekitar $10\ \mu\text{m}$. Batas normal jumlah leukosit berkisar $4.000 - 10.000 / \text{mm}^3$ darah. Leukosit di dalam tubuh berfungsi untuk mempertahankan tubuh terhadap benda-benda asing (foreign agents) termasuk kuman-kuman penyebab penyakit infeksi (Setiyawan, 2018).

2.2.1 Jenis – Jenis Leukosit

Menurut (Nuryenasari, 2016) Leukosit dapat dibedakan menjadi 2 kelompok, yaitu granula dan agranula

Leukosit granula dapat dibedakan menjadi tiga bagian :

1. Neutrofil

Sel ini adalah sel paling banyak (50% -70%) dibandingkan jenis leukosit yang lain. Ada dua macam jenis neutrofil yaitu batang atau stab dan segmen. Neutrofil

berperan penting dalam pertahanan tubuh terhadap benda asing. Dan bersifat fagosit sehingga dapat masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi.

2. Eosinofil

Eosinofil merupakan fagosit paling lemah dan memiliki kecenderungan berkumpul dalam satu jaringan. Jumlah normal adalah 2-4%, dan akan meningkat bila terjadi reaksi alergi atau infeksi parasit. Memiliki fungsi sebagai fagositosis dan menghasilkan antibodi terutama terhadap antigen yang dikeluarkan oleh parasit.

3. Basofil

Basofil adalah jenis leukosit yang paling sedikit jumlahnya yaitu kira-kira <2% dari jumlah keseluruhan leukosit. Memiliki ukuran $14\mu\text{m}$ mengandung granula kasar berwarna ungu atau biru tua dan sering kali menutupi inti sel.

Leukosit agranula dapat dibedakan menjadi dua bagian :

1. Limfosit

Limfosit adalah sel yang kemampuannya untuk membantu sel fagosit dan jumlahnya mencapai 25-35%. Limfosit tidak memakan bakteri, tetapi diduga membentuk antibodi (badan penangkis) yang melindungi tubuh terhadap infeksi kronis dan mempertahankan tingkat kekebalan (imunitas) tertentu terhadap infeksi. Sel limfosit dikelompokkan dalam dua jenis sel limfosit, yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T berfungsi untuk memfagosit benda asing ke dalam tubuh yang terdiri dari dua tipe sel limfosit yaitu sel penolong (helper cell) dan sel pembunuh (killer cell). Sedangkan limfosit B berfungsi memproduksi antibodi jika terdapat antigen.

2. Monosit

Monosit merupakan jenis leukosit yang memiliki ukuran lebih besar yaitu sekitar 18 μ m, inti padat dan melekuk seperti ginjal/biji kacang, sitoplasmanya tidak mengandung granula dengan masa hidup 20-40 jam, dengan nilai normal dalam tubuh 2-8%. Fungsi monosit yaitu sebagai fagosit mikroorganisme (khususnya jamur dan bakteri) serta berperan sebagai reaksi imun.

2.2.2 Fungsi Leukosit

Menurut (Oktafiani R, 2019) Sel darah putih mempunyai beberapa fungsi dalam tubuh, yaitu:

1. Fungsi defensive: Mempertahankan tubuh terhadap benda-benda asing termasuk kuman penyebab infeksi.
2. Fungsi reparative: Mencegah kerusakan terutama kerusakan vaskuler.

Leukosit yang memegang peranan adalah basofil yang menghasilkan heparin, sehingga pembentukan thrombus pembuluh-pembuluh darah dapat dicegah.

2.2.3 Pembentukan Leukosit

1. Granulopoiesis

Perkembangan granulopoiesis dimulai dengan keturan pertama dari hemositoblas yang dinamakan myeloblas, selanjutnya berdeferensiasi secara berturut-turut melalui tahap: Promyelosit, myelosit, metamyelosit batang dan segmen.

2. Limfopoiesis

Limfosit juga berasal dari sel induk yang potensial seperti sel induk limfosit yang selanjutnya dengan pengaruh unsur-unsur epitel

jaringan limfoid akan berdeferensiasi menjadi limfosit (Wulandari, 2019).

2.3 Hubungan Leukosit dengan Demam Tifoid

Di dalam tubuh, leukosit berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Apabila kadar sel darah putih atau leukosit dalam tubuh terlalu tinggi atau leukositosis, dapat diindikasikan adanya gangguan sistem imun, penyakit pada sumsum tulang sehingga produksi leukosit menjadi abnormal, reaksi obat – obatan dan naiknya produksi leukosit guna melawan infeksi. Sementara itu kadar sel darah putih bisa juga dibawah normal yaitu kurang dari $3.500/mm^3$ dikarenakan adanya gangguan autoimun, infeksi virus, kanker dan bisa dari obat – obatan yang merusak sel darah putih atau leukosit (Setiyawan D, 2018).

Demam tifoid dimulai dengan keadaan tanpa gejala. Masa inkubasinya dari 7-14 hari, dimana bakteri menyerang makrofag dan menyebar ke seluruh sistem retikuloendotelial. Minggu pertama penyakit ditandai dengan elevasi progresif suhu tubuh diikuti oleh bakteremia. Elevasi suhu tubuh terjadi karena adanya pirogen yang menyebabkan perangsangan pusat pengaturan suhu. Pirogen ini berasal dari *Salmonella typhi* lalu bakteri akan difagositosis oleh makrofag.

Makrofag mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan zat interleukin-1, yang disebut pirogen endogen. Interleukin ketika sampai di hipotalamus akan menimbulkan demam. Minggu kedua dimulai dengan perkembangan *rose spots*, nyeri abdomen dan splenomegali. Minggu ketiga adalah minggu komplikasi dan ditandai dengan respon inflamasi usus lebih intens berkaitan dengan nekrosis yang dapat menyebabkan perforasi dan perdarahan. Perubahan hematologi yang umum

pada demam tifoid meliputi anemia, leukopenia dan trombositopenia (Oktafiani R,2019).

Leukosit sendiri diproduksi di sumsum tulang dan berfungsi sebagai pertahanan tubuh terhadap adanya infeksi. Apabila bakteri sampai kesumsum tulang maka akan menghambat pembentukan leukosit hal ini juga disebabkan adanya endotoksin dari bakteri sehingga pada kasus demam tifoid sering terjadinya penurunan jumlah leukosit.

