

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Demam Tifoid**

###### **a. Definisi**

Demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang menginfeksi pada saluran pencernaan manusia. *Salmonella paratyphi A, B, dan C* merupakan penyebab demam paratifoid yakni penyakit sejenis dengan demam tifoid. Kedua penyakit ini memiliki gejala yang hampir sama dan penyakit ini disebut juga penyakit tifoid ataupun biasanya sering disebut *thypod fever, parathpoid fever, typhus dan paratyphus abdominalis* atau demam enterik (Widoyono, 2011).

Demam tifoid memiliki beberapa tanda klinis yakni tanda peradangan sistemik seperti demam, sakit kepala, badan lemah, *splenomegaly*, anoreksia, bradikardi relatif serta terjadi bintik merah berdiameter 2-4 mm pada pasien demam tifoid (Masriadi, 2017).

Tifoid merupakan sebuah istilah yang berasal dari Bahasa Yunani yang memiliki arti demam dengan gangguan kesadaran yang diperkenalkan oleh Pierre Louis pada tahun 1829 yang merupakan ilmuwan dari Prancis. Penyakit ini memiliki cara penularan tidak melalui udara melainkan melalui air (Widoyono, 2011). Setelah itu ditemukannya penegakan diagnosis penyakit demam tifoid oleh Widal pada tahun 1896 serta dilakukannya percobaan vaksin yang berisi antigen Vi kapsul polisakarida oleh Pfeifer yang berasal dari Jerman dan rekannya Wright yang berasal dari Inggris. Kloramfenikol merupakan obat yang ditemukan pada tahun 1948 oleh Woodward dkk yang berasal dari Malaysia yang dapat digunakan untuk pengobatan pada demam tifoid (Rezeki, 2012).

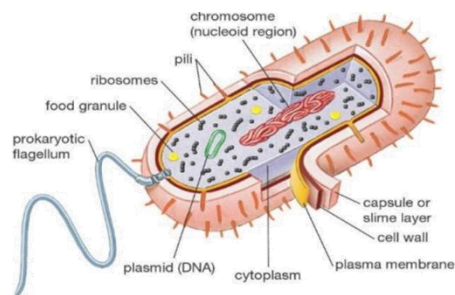
###### **b. Epidemiologi**

Demam tifoid menjadi penyakit infeksi yang paling sering dijumpai pada daerah yang memiliki lingkungan dengan higienis yang buruk dan kualitas air yang tidak baik serta sanitasi yang rendah. Indonesia dan daerah

tropis maupun subtropis lainnya di seluruh dunia sering menjadi daerah yang endemis bagi demam tifoid (Rezeki, 2012). Menurut WHO (2020), kasus demam tifoid diperkirakan berjumlah 11-20 juta per tahun yang menyebabkan terjadinya kematian sebesar 128.000-161.000 per tahunnya di seluruh dunia menjadi masalah satu masalah kesehatan yang serius khususnya di negara berkembang seperti di Amerika, Afrika, Pasifik Barat, dan Asia Tenggara. (WHO, 2020).

Pravelensi kasus demam tifoid yang menginfeksi bergantung pada lokasi, kondisi lingkungan setempat, dan perilaku masyarakat. Demam tifoid pada umumnya dapat menginfeksi semua usia, tetapi sebagian besar menginfeksi pada usia dibawah 20 tahun. Pada daerah tropis kasus demam tifoid lebih tinggi dari negara berkembang lainnya. (Masriadi, 2017).

### c. Etiologi



Sumber: Kasim, 2020

Gambar 2. 1 Struktur Bakteri *Salmonella typhi*

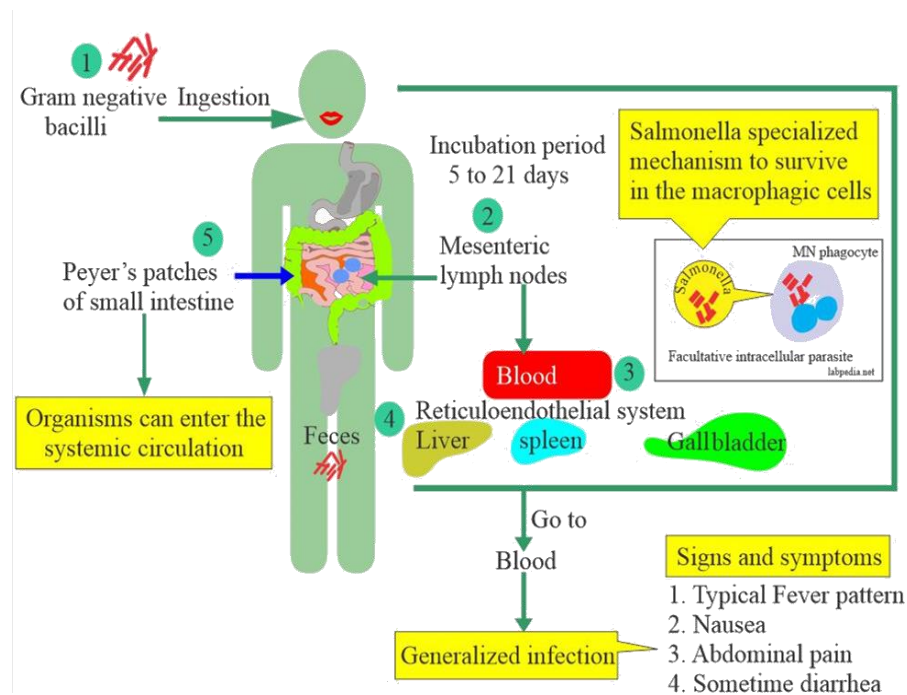
Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang merupakan bakteri Gram-negatif dengan ukuran 2–3 x 0,4–0,6  $\mu\text{m}$ , fakultatif anaerob, *nonspora* serta memiliki flagel dan tidak berakapsul. *Salmonella typhi* pada suhu 57°C akan mati dalam beberapa menit (Widoyono, 2011).

Struktur antigen yang dimiliki oleh *S. typhi*, yaitu :

- 1) Antigen O (Antigenik somatik) merupakan antigen yang berada pada dinding sel bakteri *S. typhi* yang memiliki endotoksin berupa struktur kimia lipopolisakarida yang menentukan virulensi dari kuman. Pada antigen ini akan membentuk antibody berupa IgM.
- 2) Antigen H (Antigen flagel) merupakan antigen yang berada pada bagian flagel dan fimbria (fili) dari bakteri *S.typhi* yang dapat membentuk antibody berupa IgG dan antigen ini tidak tahan terhadap panas serta alkohol dalam suhu 60°C.

- 3) Antigen Vi (permukaan) merupakan antigen yang terletak pada bagian permukaan bakteri *S.typhi* yang memiliki peran dalam virulensi pada hewan dan manusia. Antigen vi bertindak sebagai agen antifagositik yang mencegah aksi fagositosis oleh makrofag terhadap bakteri. Antigen ini dapat menunjukkan adanya carrier (pembawa kuman) dalam kasus demam tifoid (Kasim, 2020).

#### d. Patogenesis



Sumber : <https://labpedia.net/typhoid-fever-enteric-fever-salmonella-typhi/>

Gambar 2. 2 Patogenesis Demam Tifoid

Pada demam tifoid, bakteri *Salmonella typhi* menginfeksi saluran pencernaan dimulai dengan masuknya makanan atau air yang terkontaminasi melalui fekal – oral kemudian masuk ke dalam saluran cerna dan terjadinya pemusnahan bakteri akibat keasaman pada lambung yang mencapai ( $\text{pH} \leq 3,5$ ) dan sebagian yang tidak dapat dimusnahkan akan masuk ke dalam usus. Setelah itu terjadinya adhesi oleh bakteri *Salmonella typhi* pada sel epitel dan masuk melalui sel M menuju ke lamina propria dan bakteri akan berkembang biak serta terjadi fagositosis. Bakteri yang tidak dapat difagosit akan berkembang biak di dalam makrofag dan menyerang Peyer's patches kemudian dengan duktus torasikus bakteri akan masuk ke dalam peredaran darah yang biasa disebut dengan Bakteremia Primer. Berakhirnya bakteremia primer dengan ditandai dengan masuk

dan berkembang biaknya bakteri di dalam organ *retikuloendotelial system* (RES). Dalam organ *retikuloendotelial system* (RES) bakteri menjalani masa inkubasi 10 - 14 hari dan setelah itu masuk kembali kedalam sirkulasi darah yang menyebabkan bakteremia sekunder yang menimbulkan gejala - gejala klinis seperti demam, mialgia, sakit perut, gangguan vascular, sakit kepala dan malaise. (Sudoyo, 2010).

Pada saat fagositosis terjadi pelepasan mediator inflamasi (sitokin) yang dipengaruhi oleh endotoksin lipopolisakarida Bakteri *Salmonella typhi* yang mengakibatkan terjadinya depresi sumsum tulang yang mengakibatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit yang diakibatkan oleh terganggunya proses hematopesis pada sumsum tulang oleh invasi bakteri *Salmonella typhi*. Terjadinya penurunan jumlah leukosit atau leukopenia pada demam tifoid akan diikuti dengan neutropenia serta limfositosis yang disebabkan oleh pembentukan limfosit sebagai antibodi terhadap reaksi respon imun yang timbul pada tubuh (Oktafiani, 2019).

Pada infeksi demam tifoid, bakteri *Salmonella typhi* memiliki antigen vi yang bertindak sebagai agen antifagositik yang mencegah aksi fagositosis oleh makrofag terhadap bakteri. Ketika bakteri dimakan oleh makrofag maka bakteri akan menghilangkan zat asam pada proses fagositosis yang menyebabkan bakteri dapat menetralkan kegiatan pembunuhan oleh makrofag. Hal ini yang menyebabkan bakteri dapat lolos dari proses fagositosis oleh makrofag dan melakukan perkembangbiakan di dalam sel makrofag (Kasim, 2020).

#### **e. Manifestasi klinis**

Manifestasi klinis pada pasien demam tifoid yang terjadi dapat dikelompokkan sebagai berikut:

- 1) Minggu pertama: pasien dengan infeksi demam tifoid akan mengalami demam dengan suhu lebih dari 40 °C diikuti dengan nadi melemah sekitar 80-100 per menit.
- 2) Minggu kedua: suhu badan pada pasien demam tifoid tidak mengalami penurunan dan mulai mengalami delirium diikuti dengan lidah kering, denyut nadi mulai cepat akan tetapi tekanan darah pada pasien akan mengalami penurunan.
- 3) Minggu ketiga: suhu badan pasien akan mulai menurun dengan kondisi badan mengalami penurunan gejala dan keluhan.

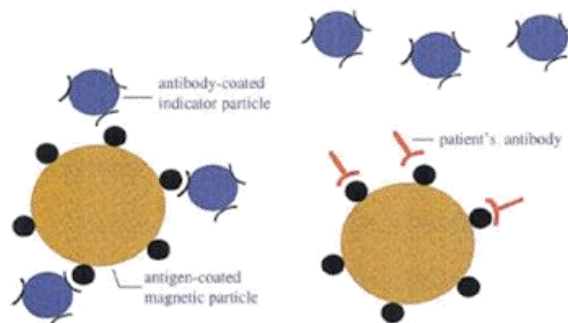
- 4) Minggu keempat pasien mengalami fase penyembuhan dan berangsur membaik (Soedarto, 2009).

## 2. Pemeriksaan Tubex TF

Pemeriksaan Tubex tf merupakan uji diagnostik secara in vitro semikuantitatif yang melakukan pendeteksian terhadap antibodi anti-O9 *Salmonella typhi* IgM pada serum pasien. Prinsip uji ini didasarkan pada penghambatan yang dilakukan oleh antibodi anti-O9 dalam sampel serum terhadap reaksi antigen dan antibodi pada reagen coklat dan biru. Besarnya penghambatan yang terjadi bergantung pada besarnya konsentrasi antibodi anti-O9 yang terdapat dalam sampel serta pembacaan hasil dilakukan melalui skala warna (Nugraha, 2009).

Uji ini dilakukan dengan 3 komponen utama, yaitu:

- Tabung V, berfungsi tempat terjadinya reaksi antara antigen dan antibodi dengan reagen.
- Reagen yang berwarna coklat yang di dalamnya terkandung partikel magnetic dan dilapisi oleh antigen *S.typhi* O9.
- Reagen yang berwarna biru yang di dalamnya terkandung partikel lateks yang dilapisi dengan antibodi monoklonal spesifik antigen O9 (Kasim, 2020).



Sumber: <https://teknologilaboratoriummedik.blogspot.com/2016/09/tes-tubex-tf.html>

Gambar 2. 3 Kiri: hasil negatif, Kanan : hasil positif

Pembacaan hasil dilihat dari skala warna dalam bentuk skor pada tabel warna yang terdapat dalam kit Tubex TF. Reaksi yang terjadi pada hasil negatif pada uji Tubex adalah antibodi pada reagen biru akan berikatan dengan antigen *S.typhi* O9 pada reagen coklat yang didalamnya terdapat lapisan magnetik yang mengakibatkan reagen biru dan reagen coklat tertarik ke bawah dan meninggalkan serum yang lisis ditandai oleh warna kemerahan pada tabung V. Sementara itu,

reaksi yang terjadi pada hasil positif uji Tubex adalah antibodi anti-O9 pada serum akan berikatan dengan antigen *S.typhi* O9 yang terdapat dalam reagen coklat yang di dalamnya terkandung partikel magnetik sehingga reagen coklat dan antibodi anti-O9 akan tertarik ke bawah dan meninggalkan reagen biru yang mengakibatkan warna biru pada hasil positif uji tubex (Kasim, 2020).



Sumber: <https://patologiklinik.com/2017/12/01/igm-anti-salmonella-dalam-dia gnosis-demam-tifoid/>

Gambar 2. 4 Skala Tubex

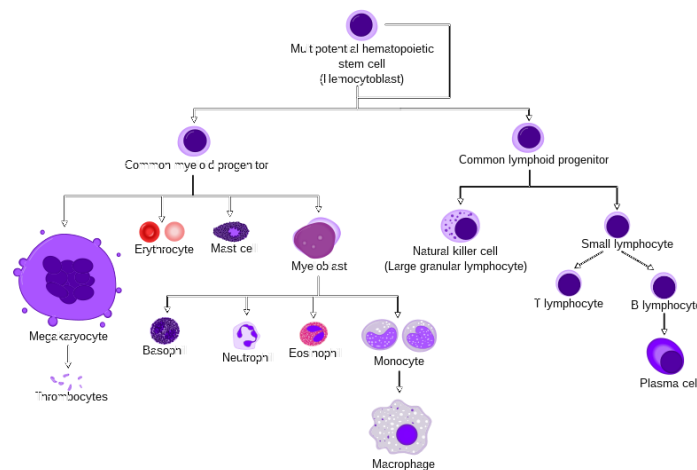
Tabel 2. 1 Interpretasi hasil Tubex TF

Skor	Interpretasi	Keterangan
<2	Negatif	Tidak ada infeksi demam tifoid.
3	Borderline	Tidak dapat disimpulkan, dilakukan pengujian ulang.
4-5	Positif	Adanya infeksi demam tifoid yang lemah.
>6	Positif	Adanya indikasi kuat infeksi demam tifoid aktif.

Sumber: Nugraha, 2009

### 3. Leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan sel yang memiliki tugas untuk melakukan perlindungan dari infeksi pada tubuh manusia serta melakukan beberapa respons imun terhadap beberapa infeksi yang masuk. Jenis leukosit dalam darah ada lima jenis sel leukosit yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit dan limfosit. Pada sel granulosit memiliki tiga jenis sel yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil yang masing-masing sel memiliki granul yang dibedakan berdasarkan warna granul pada sitoplasmanya. Ketiga sel ini mempunyai inti yang berlobus (polimorfik) atau biasa di sebut leukosit polimorfonuklear.

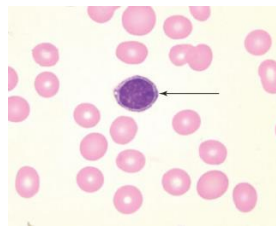


Sumber: A. Rad, 2006

Gambar 2. 5 Gambar Hematopoesis Sel Darah

Pada hitung jumlah leukosit memiliki nilai normal pada pria  $3,7-9,5 \times 10^9/l$  sedangkan pada wanita memiliki nilai normal  $3,9-11,1 \times 10^9/l$ . Pada keadaan tertentu leukosit memiliki nilai yang lebih tinggi atau lebih rendah dari nilai normal yang seharusnya. Leukositosis adalah peningkatan jumlah leukosit yang terjadi karena peningkatan dari neutrofil maupun limfosit, tetapi kadang jumlah eosinofil cukup meningkat untuk menyebabkan peningkatan leukosit. Leukopenia berarti penurunan jumlah leukosit yang disebabkan oleh penurunan jumlah neutrofil, jumlah limfosit atau keduanya (Jane-Bain, 2014).

#### 4. Limfosit



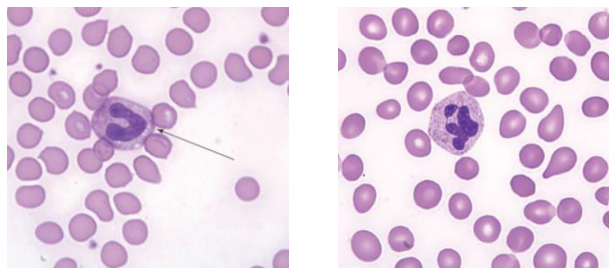
Sumber: Anderson & Keila, 2013

Gambar 2. 6 Sel Limfosit

Limfosit merupakan jenis sel dari leukosit yang keberadaannya paling besar kedua sesudah neutrofil yang memiliki presentase 20-40% dari jumlah total leukosit dalam tubuh. Pada anak-anak jumlah limfosit akan lebih besar daripada jumlah limfosit pada orang dewasa serta peningkatan jumlah limfosit menandai terjadinya infeksi pada tubuh manusia (Kiswari, 2014). Sel Limfosit dibagi menjadi tiga sel, yaitu sel B, sel T, dan sel pembunuh alamiah (*natural killer/NK*). Sel B merupakan sel yang asalnya dari sumsum tulang yang bermigrasi dari sirkulasi darah menuju

ke kelenjar limfe dan jaringan limfoid lain yang merupakan tempat mereka terpapar antigen oleh sel dendritik. Sel T juga merupakan sel yang asalnya dari sumsum tulang akan tetapi yang membedakan sel T dengan sel B adalah sel T menjalani pematangan di Timus. Sel T memiliki fungsi sebagai sel T sitotoksik yang tugasnya menghancurkan atau memusnahkan sel-sel mikroorganisme ataupun benda asing lainnya. Sel T juga memiliki fungsi sebagai sel T pembantu yang memiliki tugas untuk mengatur fungsi sel B, membantu dalam pengaktifan sel makrofag dan sel neutrofil. Sel NK memiliki kemampuan untuk membunuh dan mendeteksi sel yang terinfeksi oleh sel kanker atau sel tumor dan membunuhnya. Dalam melakukan tugasnya sel NK akan mengenali tampilan sel melalui tampilan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Limfosit memiliki nilai normal  $1,0-3,2 \times 10^9/l$  namun terkadang limfosit memiliki nilai lebih tinggi atau lebih rendah dibanding nilai seharusnya. Limfositosis adalah peningkatan jumlah absolut limfosit di sirkulasi sementara limfopenia merupakan penurunan absolut jumlah limfosit di sirkulasi sebagai bagian respon tubuh terhadap stress termasuk trauma, operasi dan infeksi. (Jane-Bain, 2014).

## 5. Neutrofil



Sumber: Anderson & Keila, 2013  
Gambar 2. 7 Sel Neutrofil

Neutrofil adalah jenis leukosit dengan jumlah sel yang paling besar dibandingkan sel leukosit lain dalam jumlah leukosit total. Jenis Neutrofil terbagi menjadi dua yaitu neutrofil staf (batang) dan neutrofil segmen. Neutrofil difungsikan untuk melakukan pertahanan bagi tubuh dengan melakukan proses fagositosis terhadap bakteri. Neutrofil berada dalam darah dan bersirkulasi selama 10 jam dan berada dalam jaringan ekstravaskular kurang lebih 1-4 hari. Perubahan jumlah neutrofil pada sirkulasi darah dapat disebabkan oleh terjadinya stres atau infeksi pada tubuh manusia. (Kiswari, 2014).



Pada saat tubuh terkena infeksi sel neutrofil akan melakukan pertahanan pertama terhadap tubuh sebagai respon awal terjadinya infeksi pada tubuh terutama infeksi bakteri ataupun infeksi jamur. Proses fagositosis oleh neutrofil yaitu dengan memakan mikroba dan memasukan dalam jaringan ekstraselular pada tempat terjadinya infeksi setelah itu mikroba akan mati dalam waktu beberapa jam. Pada sel fagosit dibagi menjadi dua yaitu sel neutrofil dan monosit. Sel fagosit akan berpindah menuju ke tempat terjadinya infeksi dan berikatan dengan molekul adhesi terhadap kemotraktan. Neutrofil akan di produksi pada saat terjadinya stimulasi oleh stitokin yang muncul akibat terjadinya infeksi dan sebagai respon tubuh. Reseptor permukaan yang bersifat spesifik terhadap mikroba akan membantu sel fagosit mengenali mikroba di dalam sirkulasi darah serta jaringan ekstraseluler. Reseptor tersebut antara lain pengenalan peptida yang mengandung *N-formylmethionine* (diproduksi oleh mikroba), reseptor manosa, intergrin dan reseptor *scavenger* (spesifik untuk beberapa patogen dan molekul tuan rumah). Setelah sel fagosit mengenali mikroba maka sel fagosit akan melakukan proses fagositosis terhadap mikroba serta mengaktifkan aktifitas fagosit guna membunuh mikroba pada sirkulasi darah atau jaringan ekstraseluler ( Akib, 2010).

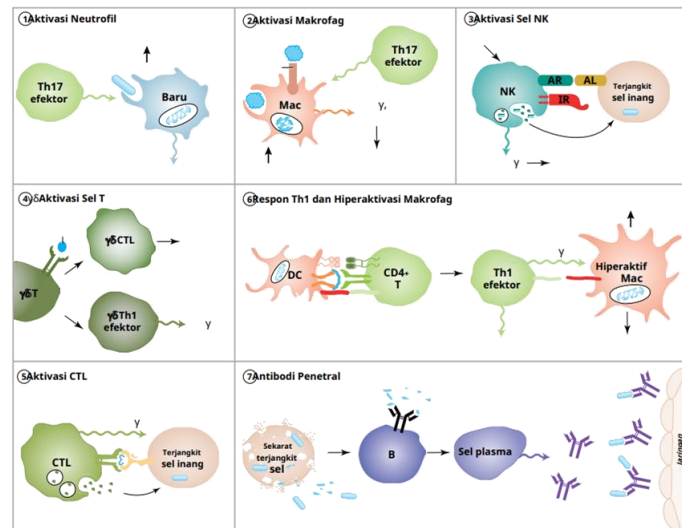
Neutropenia adalah penurunan absolut jumlah neutrofil dibawah nilai nominal. Neutropenia dapat akibat kegagalan produksi sumsum tulang penghancuran perifer atau sekuastrasi. Sebagai contoh pada infeksi bakteri berat, mungkin terdapat perpindahan cepat neutrofil ke jaringan dengan ketidakmampuan sumsum tulang untuk memproduksi jumlah neutrofil dalam kecepatan yang cukup untuk memenuhi kebutuhan sirkulasi (Jane-Bain, 2014).

## **6. Respon Imun pada Infeksi Bakteri Intraseluler**

Respon imun adalah rangkaian suatu kejadian yang terjadi secara sistematis dan kompleks yang melibatkan beberapa macam sel sebagai respon tubuh terhadap zat asing atau antigen yang masuk ke dalam tubuh manusia serta dilakukan penghancuran terhadap zat asing tersebut ( Akib, 2010).

Bakteri intraseluler adalah bakteri yang berkembang biak di dalam sel, bakteri intraseluler sebagian besar akan memasuki inang melalui celah mukosa atau kulit akan tetapi beberapa bakteri akan dapat masuk melalui sirkulasi darah melalui vektor. Bakteri intraseluler akan mencari inang untuk melakukan perkembang

biakan dan menghindari fagosit, komplemen serta antibodi. Untuk menghindari hal tersebut bakteri akan menargetkan makrofag, sel epitel dan endotel menajafi tempat perkembangbiakan. Karena makrofag bergerak, bakteri intraseluler yang menginfeksi sel-sel ini akan cepat menyebar ke seluruh tubuh. (Mak et al., 2014).



Sumber: Mak et al., 2014

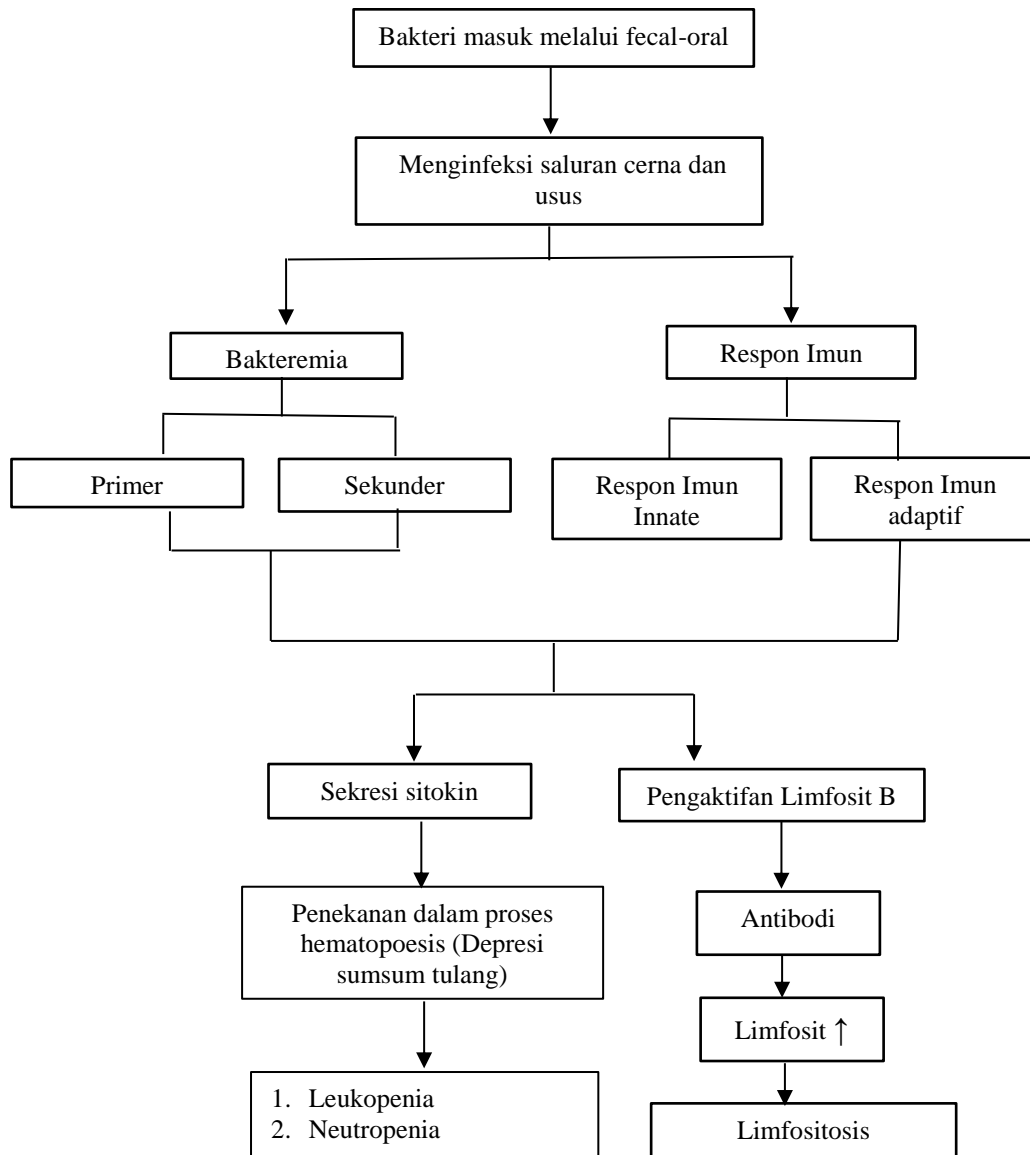
Gambar 2. 8 Mekanisme respon imun terhadap bakteri

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri Intraseluler biasanya akan direspon dengan respon imun selular. Diawali dengan aktivitas neutrofil sebagai agen penghancur dalam penyerangan bakteri sebelum mereka berlindung pada sel inang. Bakteri yang lolos dari neutrofil akan menuju sel fagosit dan melakukan replikasi di dalam sel fagosit. Setelah itu sel IL-17 turunan sel Th17 merekrut neutrofil ke tempat infeksi di mana mereka menangkap bakteri intraseluler melalui fagositosis, membunuhnya melalui semburan dan menghasilkan peptida antimikroba (Mak et al., 2014).

Setelah itu, IL-17 juga merekrut makrofag yang kemudian diaktifkan oleh keterlibatan TLR atau fagositosis bakteri intraseluler. Sel-sel ini memulai pembunuhan fagosomal dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi. Sel NK di stimulasi oleh IL-12 akan mendeteksi sel yang terinfeksi melalui tampilan yang diekpresikan oleh sel MHC kelas 1 dan menghancurkan sel yang terinfeksi melalui sitotoksitas alami. Sel NK akan mensekresikan IFN $\gamma$  yang mendorong aktivitas makrofag dan mendiferensiasi sel T helper menjadi sel Th1. Kemudian CTLs yang mengenali peptida bakteri yang menginfeksi sel inang maka akan dibunuh dengan melepaskan isi butiran beracun dan/atau sitokin. DCs yang terinfeksi menunjukkan

peptida bakteri pada MHC kelas II sehingga CD4+Sel T yang menghasilkan efektor Th1. Sel-sel Th1 ini memasok sitokin untuk merespons CTLs dan menyebabkan hiperaktivasi makrofag. Komponen bakteri yang dilepaskan dari sel terinfeksi yang sekarat mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi penawar. Antibodi ini akan berikatan dengan bakteri baru yang berada di jaringan ekstrasvaskuler tetapi belum menginfeksi sel inang baru maka bakteri akan dihilangkan dengan fagositosis opsonisasi yang membatasi penyebaran bakteri (Mak et al., 2014).

## B. Kerangka Teori



**C. Kerangka Konsep**

Variabel Independent

Jumlah Leukosit, Jumlah Limfosit dan Jumlah Neutrofil
---

Variabel Dependent

Pemeriksaan Kepositifan Tubex
-------------------------------

**D. Hipotesis**

Ho : Tidak terdapat Perbedaan Skala Kepositifan Tubex Dengan Jumlah Leukosit, Limfosit dan Neutrofil Pada Pasien Demam Tifoid Di RS Pertamina Bintang Amin .

Ha : Terdapat Perbedaan Skala Kepositifan Tubex Dengan Jumlah Leukosit, Limfosit dan Neutrofil Pada Pasien Demam Tifoid Di RS Pertamina Bintang Amin .