

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Demam Tifoid

Demam tifoid ialah gejala peradangan akut pada saluran pencernaan yang diakibatkan oleh *Salmonella typhi*. Demam ratifoid merupakan penyakit yang diakibatkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B serta C. Gejala dan ciri kedua penyakit ini sama, tetapi gejala klinis paratyphoid lebih ringan. Istilah lain yang universal digunakan yakni paratifoid, tifus serta demam enteric (Widoyono, 2011).

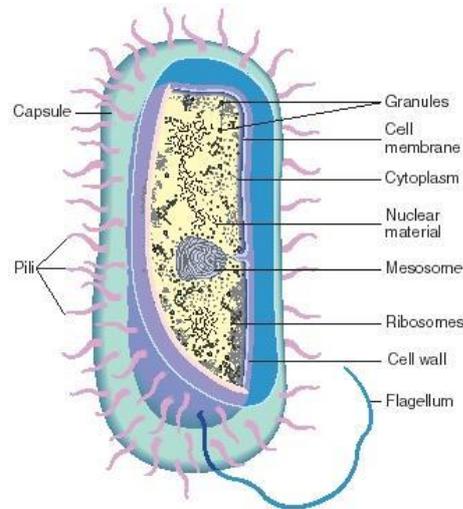
Selama infeksi, bakteri berkembang biak dalam sel fagosit mononuklear dan terus menerus dilepaskan ke dalam aliran darah. Demam ini adalah penyakit menular yang tercatat pada Undang-Undang No. 6 Tahun 1962. Kelompok penyakit menular ini ialah penyakit yang bisa menular serta menyerang banyak orang serta menimbulkan wabah (Vivien, 2020). Gejala klinis dari demam tifoid ialah bakterimia, demam berkepanjangan, dan invasi bakteri sekaligus multiplikasi ke dalam sel-sel fagosit mononuklear dari limpa kelenjar limfe, hati, limpa, usus dan peyer's patch (Martha Ardiaria, 2019).

Infeksi *Salmonella typhi* terjadi lewat mulut, umumnya terjadi akibat menelan air yang terkontaminasi feces ataupun lewat makanan. Infeksi dapat terjadi terhadap hospes manusia yang rentan. Masa inkubasi yang lebih pendek serta risiko infeksi dapat meningkat dengan dosis yang diambil. Asam lambung memberikan halangan penting ketika masuknya *Salmonella Typhi* ke dalam lapisan usus kecil serta dengan demikian masuk ke dalam sistem retikuloendotelial. (Crump, 2019).

2. Morfologi

Salmonella typhi adalah bakteri batang serta gram negatif jika diwarnai. Yang mempunyai ukuran panjang 1-3,5 mikron, dan tidak membentuk spora, namun mempunyai flagela peritik (Soedarto, 2009). Basil ini tidak berkapsul, tidak memiliki spora, mempunyai fimbriae,

memiliki sifat yang aerob dan anaerob fakultatif. Ukurannya (2-4) x 0,6 μm . Suhu pertumbuhan optimal yakni 37 °C dengan pH 6-8 (Imara, 2020).



Sumber: Mochammad Agus Krisno Budiyanto, 2011

Gambar 2. 1 Anatomi dan Morfologi Bakteri

Klasifikasi bakteri ini adalah sebagai berikut:

Kingdom : Bacteria
 Filum : Proteobacteria
 Kelas : Gammaproteobacteria
 Ordo : Enterobacterales
 Famili : Enterobacteriaceae
 Genus : Salmonella
 Spesies : Salmonella enteric

(Vivien Novatina A.Kasim, 2020).

Salmonella typhi ini mempunyai antigen dengan permukaan yang cukup kompleks dan berperan penting dalam proses patogenik, selain itu berperan saat proses reaksi imun pada individu yang terinfeksi. Antigen permukaan ini terdiri dari antigen flagellar (antigen H), antigen somatik (antigen O) serta antigen kapsular atau antigen K (antigen Vi). Antigen O disebut antigen dinding sel karena bagian dari lapisan dalam dinding sel bakteri gram negatif.

Antigen O terdiri dari LPS (lipopolosakarida), yang juga bertindak sebagai endotoksin, dapat menahan suhu hingga 100 °C, alkohol dan asam, reaksi aglutinasi berlangsung dalam bentuk butiran pasir. antigen H ini terdiri

dari protein yang dikodekan oleh gen lokus *flic*. Antigen H juga bersifat termolabil serta bisa dirusak oleh alkohol, Pemanasan sampai suhu di atas 60°C serta asam yang membentuk pasir dalam reaksi aglutinasi, yang hilang saat dikocok. Antigen-H terdiri dari dua fase yaitu antigen-H fase 1 (HI) serta antigen-H fase 2 (HZ) untuk menemukan serovar *S.typhi* HI dan serovar *S.typhi* H2 . Sedangkan antigen HI terdiri dari HI -d dan HI-j, sehingga serovar *S. typhi* HI-d yang tersebar di seluruh dunia, serta serovar *S. typhi* H-j yang hanya ada di Indonesia juga ditemukan. Strain bakteri *S.typhi* serovar H-j kurang bergerak dan kurang invasif dibandingkan serovar *S.typhi* H-d dalam media agar semi-padat (Darmawati, 2009)

Bakteri ini bisa bertahan hidup dalam beberapa bulan sampai satu tahun bila menempel pada kotoran, mentega, keju, air beku dan susu. parasit intraseluler obligat yang hidup di makrofag sehingga bisa menimbulkan gejala gastrointestinal pada akhir perjalanan penyakit, biasanya setelah demam terus-menerus, bakteremia, dan akhirnya lokalisasi infeksi pada jaringan limfoid submukosa usus kecil. (Imara, 2020).

3. Etiologi

Demam tifoid ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan mempunyai spora. Bakteri ini mati apabila dipanaskan hingga 57°C selama beberapa menit. Bakteri ini memiliki tiga antigen penting untuk pengujian laboratorium, yaitu.:

- a. Antigen O (somatic)
- b. Antigen H (flagella), dan
- c. Antigen K (selaput)

Di bawah nomenklatur baru, *Salmonella* dipisahkan berdasarkan ikatan DNA, sehingga hanya terdapat dua spesies *Salmonella*, *Salmonella bongori* dan *Salmonella enteric*.

Manifestasi demam tifoid tergantung pada daya tahan tubuh dan virulensi. Pada orang dewasa menunjukkan 1000 mikroba sehingga bisa menimbulkan penyakit. Masa inkubasinya 10-20 hari, ada yang 8-14 hari. Dalam kasus gejala gastroenteritis yang disebabkan oleh paratyphoid, masa inkubasi lebih pendek, sekitar 1-10 hari.

Setelah satu minggu demam hari ke delapan demam, ditemui mikroorganisme pada feses dan urin. Bila pasien dirawat dengan benar, bakteri tidak lagi terdeteksi di feses dan urin pada minggu keempat. Jika bakteri masih ada melalui kultur feses pada minggu ke empat, pasien dinyatakan sebagai karier.

Biasanya orang dewasa, sangat jarang pada anak-anak. Bakteri *Salmonella* bersembunyi di kantong empedu orang dewasa. Saat pembawa makanan berlemak, empedu dikeluarkan di saluran pencernaan untuk mencerna lemak dengan mikroorganisme (bakteri *Salmonella*). Empedu serta organisme kemudian dikeluarkan lewat feses, yang dapat menjadi sumber penularan penyakit (Widoyono, 2011).

4. Epidemiologi

Penyakit tifoid adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di negara berkembang seperti Indonesia, angka peristiwa penyakit tifoid diketahui lebih tinggi di negara berkembang yang berada di daerah tropis. Demam tifoid erat kaitannya dengan kebersihan diri dan kebersihan lingkungan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO).

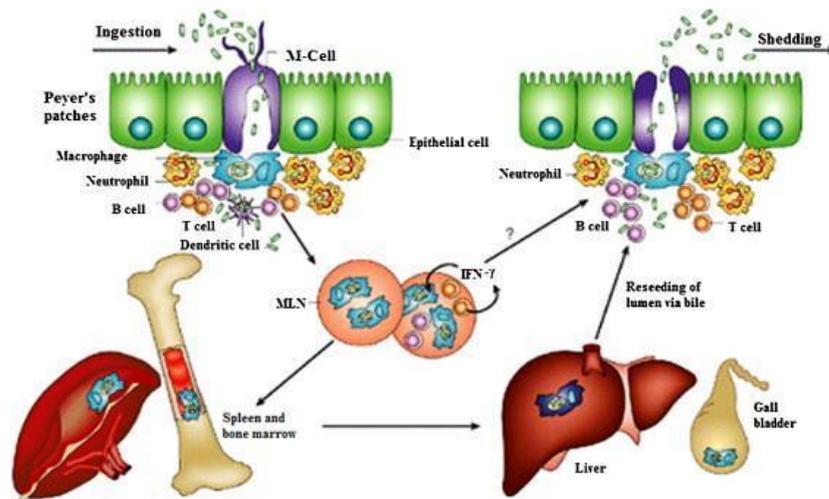
Demam tifoid menyerang semua orang di semua negara, semacam infeksi yang lain, demam tifoid umum terjadi di negara berkembang yang hygiene perorangan dan sanitasi lingkungannya buruk. Angka kasus bervariasi menurut lokasi, kondisi lingkungan setempat dan perilaku masyarakat. Walaupun tifoid menyerang orang-orang dari segala usia, tetapi kelompok terbesar masih berusia di bawah 20 tahun. Angka kejadian demam tifoid diketahui lebih besar di negara berkembang di daerah tropis. Demam tifoid erat kaitannya dengan kebersihan diri dan kebersihan lingkungan.

Sangat sulit untuk menentukan jumlah pasti kasus tifoid di seluruh dunia, karena penyakit ini mempunyai spektrum gejala klinis yang sangat luas. Demam tifoid banyak terjadi di negara berkembang yang kebersihan perorangan dan kebersihan lingkungannya kurang baik. Insidensi global sekitar 17 juta per tahun dan 600.000 orang meninggal akibat penyakit tersebut. WHO memperkirakan 70% kematian terjadi di Asia. Tifoid termasuk dalam 10 besar penyakit rawat inap, tetapi tifus menempati urutan ke-3 di antara 10 besar

penyakit rawat inap dengan jumlah kasus mencapai 55.098 kasus dan angka kematian CFR sebesar 2,06%. (Masriadi, 2017).

5. Patogenesis

Salmonella typhi dan *Salmonella paratyphi* masuk ketubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi bakteri, sebagian bakteri dihancurkan oleh asam lambung, lalu menembus usus kecil dan berkembang biak.



Sumber: Normaidah,2020

Gambar 2. 2 Patogenesis

Jika reaksi imun humoral mukosa IgA usus tidak baik, bakteri menginvasi sel epitel, yang terutama sel M, setelah itu ke lamina propria. Bakteri Dilamina sendiri berkembang biak serta difagositosis oleh makrofag, setelah itu bermigrasi ke patch Peyer di ileum distal kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Tidak hanya itu, bakteri yang terkandung dalam makrofag ini masuk ke aliran darah lewat saluran toraks. yang pertama menimbulkan bakteremia lalu menyebar ke organ retikuloendotelial tubuh, terutama hati dan limpa. Di setiap organ, bakteri meninggalkan fagosit dan berkembang biak di luar sel/ruang sinus, masing-masing, kemudian memasuki aliran darah, menyebabkan bakteremia tentakel kedua mempunyai tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik seperti demam, malaise, otot. nyeri, sakit kepala dan sakit perut (Masriadi, 2017).

Masa inkubasi dapat berlangsung selama 7 sampai 21 hari, tetapi biasanya 10 sampai 12 hari. Keluhan dan gejala penyakit yang pertama tidak

khas, seperti kehilangan, lesu, sakit kepala bagian depan, nafsu makan, nyeri otot, lidah kotor, dan sakit perut (nyeri perut) (Masriadi, 2017).

6. Gejala Klinis

Gejala klinis yang timbul pada demam tifoid dapat berkisar dari ringan sampai berat. Secara umum, gejala lebih ringan pada orang dewasa dibandingkan pada anak-anak. Bakteri yang masuk ke tubuh anak tidak langsung menunjukkan gejala yang jelas. Tetapi, masih membutuhkan waktu pemula sekitar 7 sampai 14 hari. Masa inkubasi ini bisa lebih singkat jika bakteri masuk melalui makanan daripada minuman. Biasanya ada beberapa tanda terjangkit *Salmonella typhi*. Beberapa gejala yang terjadi pada demam tifoid sebagai berikut (Masriadi, 2017).

a. Minggu pertama

Demam tinggi lebih dari 40°C, denyut nadi lemah, nadi 80 hingga 100 per menit.

b. Minggu kedua

Suhu tubuh tinggi, pasien mengalami delirium, lidah terlihat kering dan mengkilat, denyut nadi cepat, impa teraba dan tekanan darah turun.

c. Minggu ketiga

Kondisi pasien membaik saat suhu turun, gejala serta rasa tidak nyaman menurun.

d. Minggu keempat

Pasien yang kondisinya membaik. Sebagai ahli diagnosa mikrobiologi, metode ini merupakan metode terbaik karena sifatnya yang spesifik. Kultur darah serta sumsum tulang menunjukkan hasil positif pada minggu pertama dan kedua, sedangkan kultur feses dan urin menunjukkan hasil yang sangat positif pada minggu ketiga dan keempat.

Diagnosis serologis, tujuan dari metode ini merupakan sebagai memantau antibodi terhadap antigen O dan antigen H menggunakan uji aglutinasi Widal. Jika titer aglutinasi berkisar 1/200 atau titer meningkat lebih dari 4 kali lipat, ini menandakan demam tifoid akut. Pasien tifoid juga biasanya memiliki hemoglobin dan leukopenia yang rendah (soedarto, 2009).

7. Penularan

Demam tifoid ditularkan melalui makanan atau minuman yang mengandung *Salmonella typhosa* ataupun *Salmonella paratyphosa* pada es, debu, air serta yang lain. Demam merupakan sumber infeksi yang sulit diidentifikasi karena tidak menunjukkan gejala penyakit. (Soedarto, 2009).

Prinsip penularan penyakit ini melalui feses dan mulut. Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan atau air dari feses atau urine serta carrier (non-sick carrier). Mekanisme kontaminasi minuman atau makanan dengan bakteri bervariasi. Di beberapa negara, infeksi telah dilaporkan setelah makan kerang yang airnya terkontaminasi bakteri. Pencemaran juga dapat terjadi pada sayuran mentah serta buah-buahan yang sudah dipupuk dengan kotoran manusia. Vektor berupa serangga (misalnya lalat) juga berperan dalam penularan.

Bakteri *Salmonella* bisa berkembang biak, menginfeksi, serta bertahan hidup dalam makanan dalam jangka waktu yang lama. Makanan yang didinginkan dan dibiarkan di luar mempunyai lebih banyak mikroorganisme. Pemakaian air minum yang terkontaminasi bakteri seringkali menyebabkan kejadian luar biasa.

Karier merupakan sumber utama penularan demam tifoid. Di daerah endemik, air yang tercemar merupakan penyebab utama penyebaran penyakit. Area yang bertanggung jawab untuk pengiriman (Widoyono, 2011).

8. Pencegahan

- a. Mengedukasi masyarakat tentang pentingnya cuci tangan setelah buang air besar atau sebelum memegang makanan dan minuman, serta memastikan mencuci tangan yang benar.
- b. Buang di WC sanitasi di mana lalat tidak bisa mengakses.
- c. Lindungi sumber air kota dari potensi kontaminasi.
- d. Singkirkan lalat dengan menghilangkan tempat berkembang biaknya dengan sistem pengumpulan serta pembuangan sampah yang baik.
- e. Ikuti standar kebersihan serta mempersiapkan makanan, simpan makanan di lemari es pada suhu yang tepat
- f. Pasteurisasi susu dan produk susu

- g. Mengikuti prosedur jaminan kualitas yang ketat untuk industri makanan dan minuman.
- h. Membatasi pengumpulan dan penjualan kerang dari sumber yang bersih dan tidak tercemar.
- i. Berikan informasi kebersihan pribadi yang cukup kepada pasien.
- j. Mempromosikan menyusui untuk bayi yang disusui.
- k. Carrier dilarang untuk menangani makanan dan dilarang merawat penderita.
- l. Vaksinasi pasien tidak dianjurkan Apabila vaksin hanya diberikan kepada orang yang berisiko tinggi, seperti pekerja laboratorium mikrobiologi, penduduk daerah endemik, anggota keluarga dengan karier. (Masriadi, 2017).

9. Pemeriksaan Diagnostik

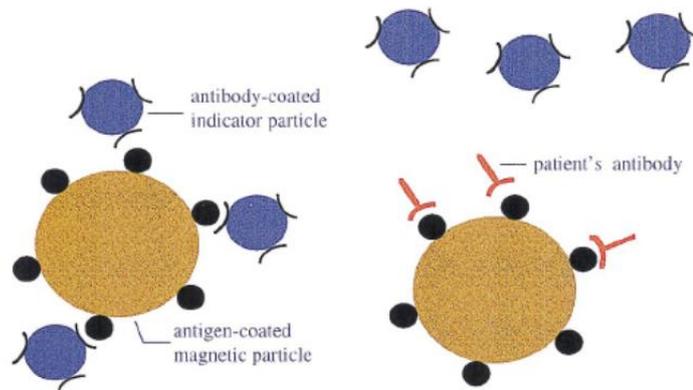
a. Pemeriksaan Kultur

Tes kultur merupakan standar emas dalam diagnosis tifoid. Derajat kekhususan penelitian yaitu 100%. Pemeriksaan kultur *Salmonella typhi* dari darah dan feses, tingkat sensitivitas 85% hingga 90% pada minggu pertama infeksi, setelah itu menurun sekitar 20% hingga 30% dari waktu ke waktu. Selain darah dan feses, pemeriksaan kultur juga dapat dilakukan dengan sampel urin dan aspirasi cairan tulang belakang. Pemeriksaan kultur spesimen urin biasanya kurang sensitif (25-30%). Sebaliknya kultur sampel cairan aspirasi tulang belakang memiliki sensitivitas 90% hingga pasien diobati dengan antibiotik selama 5 hari. tetapi, aspirasi sumsum tulang belakang dapat menimbulkan rasa sakit, sehingga manfaat dan risikonya harus dipertimbangkan jika ingin berpartisipasi dalam penelitian ini. (Levani dkk, 2020).

b. Pemeriksaan Tubex

Pemeriksaan Tubex merupakan pemeriksaan dengan menggunakan metode uji inhibition assay untuk mengetahui anti-O9 pada pasien demam tifoid dengan kemampuan antibodi untuk menghambat ikatan spesifik antara sepasang mikrosfer. Salah satu partikel berupa indikator berwarna biru yang

dilapisi dengan antibodi monoklonal spesifik O9, sedangkan partikel yang lainnya dilapisi secara khusus dengan *S. typhi* (Rumfot, 2020).



Sumber: *Medical Laboratory Technologist*, 2016

Gambar 2. 3 Tes Tubex



Sumber: *patologi klinik*, 2017

Gambar 2. 4 Skala Warna

Interprestasi hasil pemeriksaan tubex, dikatakan negatif jika tidak menunjukkan gejala demam tifoid, jika menunjukkan angka 3 hingga dinyatakan border line skor (perlu dilakukan pemeriksaan ulang), serta bila menunjukkan angka 4 maka hasil dinyatakan positif lemah dan jika angka menunjukkan 6 sampai 10 maka dinyatakan positif gejala demam tifoid.

c. Pemeriksaan Widal

Uji Widal merupakan uji serologi standar serta digunakan secara rutin sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal juga mempelajari reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum pasien terhadap antigen somatik (O) dan flagel (H). ditambahkan dalam jumlah yang sama, menghasilkan aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi ini. Uji

Widal diproduksi untuk mendeteksi antibodi terhadap bakteri *Salmonella typhi*. sehingga, terjadi reaksi aglutinasi antara antigen bakteri *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan dalam uji Widal yakni suspensi salmonella yang dibunuh dan disiapkan di laboratorium. Tujuan dari uji Widal merupakan untuk mengetahui adanya aglutinin dalam serum pasien yang diduga menderita demam tifoid.

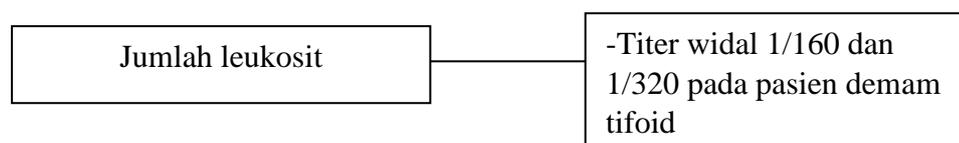
Tes aglutinasi ini dilakukan menggunakan tes slide dan tes tabung. Tes ini dapat dilakukan dengan cepat serta digunakan dalam prosedur penyaringan. Tes ini dapat dilakukan dengan menggunakan antigen *S. typhi* yang ada secara komersial, setetes suspensi antigen ditambahkan ke sebagian serum pasien dengan dugaan infeksi *Salmonella typhi*. Hasil tes positif memerlukan penentuan kekuatan antibodi (Vivien,2020). Tes Widal mengukur tingkatan aglutinasi antibodi terhadap antigen O (somatik) serta H (flagellar). Tingkatan ini diukur dengan pengenceran serum dua kali lipat dalam tabung reaksi. Biasanya, antibodi O terlihat pada hari ke 6 sampai 8 serta antibodi H pada hari ke 10 hingga 12 setelah timbulnya gejala tifoid. Tes ini biasanya dilakukan dengan memakai serum akut. Paling tidak 1 ml darah harus diambil untuk mendapatkan jumlah serum yang cukup. Tes Widal ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Tes ini dapat menghasilkan hasil negatif sampai 30% dari tes kultur positif untuk tifoid. Pada akhir minggu pertama setelah timbulnya gejala, titer antibodi untuk antigen H dan O meningkat menjadi 1:160. Produksi antibodi dimulai pada akhir minggu pertama demam, meningkat dengan cepat, memuncak pada minggu keempat, dan tetap tinggi selama beberapa minggu. Pada fase akut, antibodi terhadap antigen O muncul pertama kali, yaitu 6 hingga 8 hari setelah munculnya gejala (setelah sembuh bisa bertahan 4 hingga 6 bulan), setelah itu, antibodi terhadap antigen H. yaitu pada hari 10 hingga 12 setelah timbulnya gejala, yang dapat bertahan sampai 9 hingga 12 bulan setelah sembuh. (Siti, 2019).

10. Mekanisme Penurunan Leukosit Pada Pasien Demam Tifoid

Bakteri *Salmonella* memiliki proses infeksi yang menimbulkan gejala penyakit. Bakteri *Salmonella* ini bersifat patogen dan memiliki kemampuan untuk melekatkan pada sel inang untuk berkembang biak, dan menyerang atau merusak jaringan, serta kemampuan untuk membangkitkan sistem kekebalan tubuh. Bakteri *Salmonella* memasuki tubuh melalui berbagai melalui saluran pernapasan, saluran pencernaan, rongga mulut, kuku, dan lainnya. Setelah itu, terjadi proses inkorporasi-kolonisasi. Sehingga bakteri menempel pada permukaan sel inang, dan terjadi pelekatan bakteri *Salmonella* pada sel epitel. Pada proses ini, perlekatan bakteri *Salmonella* pada sel membutuhkan adhesin pada permukaan sel. Setelah kolonisasi yang melekat, bakteri akan melalui proses invasi. Invasi adalah proses dimana bakteri memasuki sel inang dan menyebar ke seluruh tubuh. Setelah invasi, mikroba akan bertahan hidup dan berkembang biak di dalam sel inang. Kemudian dapat merusak jaringan pada organ tubuh. Bakteri *Salmonella* yang memiliki kapsul melindungi diri dari fagositosis oleh polisakarida yang mengelilinginya. Bakteri intraseluler ini dapat bertahan dan tumbuh di sel fagosit (Pratiwi, 2017).

Pada penderita demam tifoid sering mengalami penurunan leukosit (leukopenia) yang disebabkan karena adanya penurunan suatu jenis leukosit, biasanya neutrofil (neutropenia). Kemungkinan ini terjadi akibat granulopoiesis yang tidak mencukupi atau penghancuran neutrofil yang berlebihan dan dipercepat. Pembesaran limpa juga dapat menimbulkan percepatan pembersihan sel darah putih serta limfositosis relatif, meningkatkan kecurigaan kuat pada diagnosis demam tifoid. Limfositosis relatif merupakan gejala khas demam tifoid, dimana jumlah leukosit menurun dan disertai dengan peningkatan jumlah limfosit. Jumlah leukosit mencapai sekitar 4000-6000/mm³ dalam dua minggu pertama sakit dan akan menurun kembali menjadi 3000-5000/mm³ dalam 2 minggu berikutnya (Siti, 2019).

B. KERANGKA KONSEP



C. HIPOTESIS

H_0 : adanya perbedaan jumlah leukosit pada titer widal 1/160 dan 1/320 pada pasien demam tifoid.

H_1 : Tidak adanya perbedaan jumlah leukosit pada titer widal 1/160 dan 1/320 pada pasien demam tifoid.