

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang tergolong penyakit menular bersifat akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi A, B* dan *C*. Demam tifoid adalah sebuah penyakit bawaan makanan (*foodborne disease*) yang disebabkan kebersihan dan sanitasi yang tidak memadai (Yuwono dkk. 2022). Demam tifoid atau bisa disebut dengan *typhus abdominalis* karena menyerang saluran pencernaan manusia. Gejala yang timbul seperti demam sampai lebih dari 1 minggu, gangguan saluran pencernaan dan penurunan tingkat kesadaran (Rahayu dkk. 2021).

a. Epidemiologi

Salah satu penyakit menular yaitu demam tifoid, yang menyebar di seluruh dunia terutama di wilayah tropis dan subtropis. Dimana daerah dengan kualitas sumber air bersih dan standar kebersihan yang buruk. Menurut Undang-Undang Nomor 6 tahun 1962 mengenai wabah, demam tifoid adalah penyakit endemik di Indonesia dan penyebaran penyakit ini masih terbilang tinggi. Angka kejadian demam tifoid meningkat setiap musim kemarau panjang dan saat awal musim penghujan, hal ini disebabkan oleh meningkatnya populasi lalat, persediaan air bersih serta kebiasaan individu yang kurang baik. Penyakit ini sering menyerang anak-anak, remaja dan pada carrier (Depkes RI, 2013). Meskipun demam tifoid menyerang dari segala umur, kelompok yang paling umum adalah orang di bawah usia 20 tahun. Tingkat kejadian demam tifoid dilaporkan lebih tinggi di negara berkembang yang terletak di daerah tropis. Sangat sulit untuk menentukan jumlah pasti kasus demam tifoid di dunia, karena penyakit ini diketahui memiliki spektrum gejala klinis yang sangat luas. Salah satu dari sepuluh penyakit yang paling banyak dirawat di rumah sakit di Indonesia adalah demam tifoid. Demam tifoid menempati urutan ke-3 dengan 55.098 kasus dan angka kematian CFR sebesar 2,06% (Marsiadi, 2017)

b. Etiologi

Penyebab dari penyakit demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* dari genus *Salmonella* dan tergolong dalam famili *Enterobacteriaceae*. Bakteri dengan bentuk basil, gram negatif, tidak berspora, fakultatif anaerob, ukuran panjang 1-3,5 μ m dan lebar 0,5-0,8 μ m, bakteri patogen yang memiliki koloni licin dan besar dengan flagel peritik. Koloninya rata-rata berukuran 2-4 mm dan dapat menyebabkan infeksi pada manusia dan hewan. *Salmonella* bertahan lama hidup pada suhu 37°C dan dapat hidup di air, tanah, debu bahkan pada bahan makanan. Dan dapat dimatikan pada suhu 60°C selama 15 menit (Nafiah, 2018).

Klasifikasi bakteri *Salmonella*

Kingdom : *Bacteria*

Filum : *Proteobacteria*

Kelas : *Gamma Proteobacteria*

Ordo : *Enterobacteriales*

Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Salmonella*

Spesies : *Salmonella enterica*, *Salmonella Arizona*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteridis* (Kasim, 2020)

Menurut karakteristik biokimia, antigen *Salmonella* dibagi menjadi tiga, yaitu:

1) Antigen O (Ohne Hauh = tanpa selaput)

Antigen somatik juga dikenal sebagai antigen O, ditemukan pada dinding sel bakteri lipopolisakarida. Antigen ini memiliki sifat termostabil, tahan terhadap suhu pemanasan 100°C selama 2-5 jam dengan alkohol asam yang encer. Jika diberikan pada hewan percobaan, akan mendorong pembentukan antibodi terhadap antigen O yang menghasilkan IgM (Nafiah, 2018).

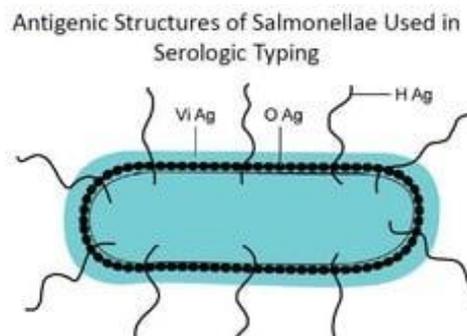
2) Antigen H (Hauh = selaput)

Antigen H bersifat termolabil, tahan formalin 2% dan tahan terhadap alkohol. Antigen ini terletak di flagel bakteri sehingga bereaksi

dengan cepat dan tidak aktif pada suhu di atas 60°C. antigen H menghasilkan pembentukan antibodi IgG (Nafiah, 2018).

3) Antigen Vi (Antigen kapsul)

Antigen Vi atau antigen kapsul yang terletak di dinding bakteri. Memiliki sifat termolabil dan hanya dimanfaatkan untuk mendeteksi pada carier. Antigen Vi mampu rusak pada suhu 60°C dalam waktu 1 jam dengan ditambahkan fenol dan asam. Pada laboratorium antigen Vi digunakan untuk diagnosis cepat *Salmonella typhi* dengan test aglutinasi slide menggunakan Vi anti serum (Nafiah, 2018).



Sumber: Idrus, 2020

Gambar 2.1 Struktur Antigen Bakteri *Salmonella*

c. Patofisiologis

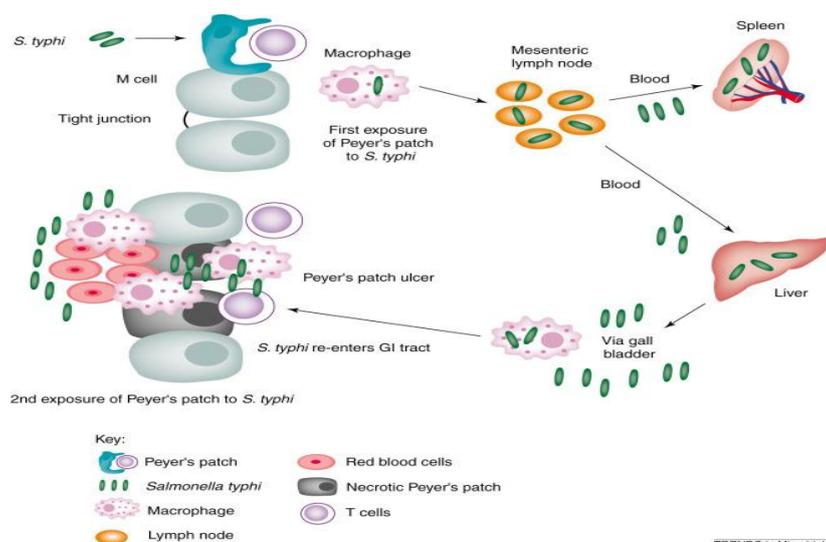
Infeksi *Salmonella typhi* dapat menyebabkan demam tifoid pada sekitar 1.000 hingga 1.000.000 organisme (Normaidah, 2020). Bakteri *Salmonella* akan masuk kedalam tubuh melalui oral-fekal ketika seseorang mengonsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi. Kemudian tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan melalui beberapa proses respon imun baik lokal maupun sistemik, spesifik dan non spesifik serta humoral dan seluler (Idrus, 2020).

Bakteri yang masuk saluran cerna tidak selalu menimbulkan infeksi, karena untuk menimbulkan suatu infeksi bakteri harus mampu mencapai usus halus. Sebagian bakteri yang masuk akan dimusnahkan dalam lambung oleh asam lambung. Di dalam usus halus, bakteri melakukan penetrasi ke dalam mukosa usus yang diperantarai oleh pengikatan mikroba pada epitel dan menghancurkan sel-sel *microfold* (sel M) sehingga epitel akan menjadi

rusak. Bakteri *Salmonella* akan menembus mukosa epitel usus, menetap dan berkembang biak di sel mononuklear sebelum menyebar ke aliran darah. Pada fagosit mononuklear, bakteri menuju *peyer's patch* yaitu jaringan limfoid yang terdapat di ileum terminal, kemudian akan menembus kelenjar limfoid usus dan saluran toraks ke dalam aliran darah sistemik. Hal ini menyebabkan bakteremia awal tanpa gejala (bakterimia I) (Idrus, 2020).

Bakterimia I berakhir apabila bakteri telah memasuki sistem retikuloendotelial (RES) di hati, limfa, kelenjar getah bening mesentrium dan kelenjar limfoid usus untuk berkembang biak. Pada organ ini bakteri mengalami masa inkubasi selama 10-14 hari dan bakteri berkembang pesat dan kembali ke aliran darah dan menimbulkan bakterimia II (Idrus, 2020). Selanjutnya, bakteri yang terdapat pada peredaran darah masuk ke dalam organ, terutama hati dan sumsum tulang, kemudian melepaskan bakteri dan endotoksin ke dalam darah yang menyebabkan bakterimia II. Bakteri di hati akan masuk ke usus kecil dan menyebabkan infeksi sehingga beberapa bakteri akan keluar bersama dengan feses (Normaidah, 2020).

Pada minggu pertama, plak payer dapat mengalami hyperplasia dan akhirnya nekrosis di minggu kedua. Selanjutnya, dapat timbul ulserasi yang mengakibatkan terbentuknya ulkus di minggu ketiga. Terbentuknya ulkus mampu menyebabkan komplikasi perdarahan dan perforasi yang sangat berbahaya dari penyakit demam tifoid (Levani dkk. 2020)



Sumber: Idrus, 2020

Gambar 2.2 Patofisiologi demam tifoid

d. Gejala klinis

Gejala klinis yang ditimbulkan oleh infeksi bakteri *Salmonella* dapat bervariasi. Biasanya gejala lebih ringan muncul pada orang dewasa dibandingkan pada anak-anak. Masa tunas yang dibutuhkan bakteri *Salmonella* sekitar 7-14 hari. Masa tunas berlangsung cepat apabila bakteri masuk melalui minuman daripada makanan. Secara umum gejala yang menunjukkan seseorang terinfeksi *Salmonella typhi* yaitu sebagai berikut:

1) Masa inkubasi

Masa inkubasi umumnya berlangsung selama 7-14 hari, namun seberapa lama gejala yang timbul tergantung pada perkembangan penyakit dan kekebalan tubuh penderita. Awal keluhan yang muncul tidak khas yaitu rasa malas, sakit kepala bagian depan, nyeri otot, lidah kotor, anoreksia dan gangguan perut (Marsiadi, 2017).

2) Masa laten dan periode infeksi

a) Minggu pertama

Setelah masa inkubasi, gejala awal seperti demam tinggi berkepanjangan (suhu 39–40°C), sakit kepala, pusing, anoreksia, mual, muntah, denyut jantung 80–100 kali per menit, denyut nadi lemah, pernapasan menjadi lebih cepat seperti bronkitis kataral, perut kembung yang tidak nyaman, dan diare dan sembelit muncul berulang kali. Namun diare lebih sering terjadi pada akhir minggu pertama. Gejala khas pada lidah penderita kotor dibagian tengah dan merah pada bagian ujung serta bergetar. Epistaksis dapat terjadi dan tenggorokan kering disertai radang. Jika penderita memeriksakan diri ke dokter pada periode gejala awal tersebut, maka kondisi gejala diatas dapat terjadi pada penyakit lain. Gejala khas lain muncul pada hari ke-7 yaitu muncul ruam pada kulit dan bercak-bercak roseola tidak merata yang berlangsung 3-5 hari. Roseola umumnya terjadi pada penderita golongan kulit putih dengan timbulnya makula merah tua pada area kulit perut, lengan atas dan bagian bawah dada. Dalam kasus infeksi berat, dapat ditemukan purpura kulit yang difus dan distensi abdomen serta limpa mampu diraba (Marsiadi, 2017).

b) Minggu kedua

Suhu tubuh penderita tetap tinggi selama minggu kedua dan terjadi perlambatan relatif pada denyut nadi. Mengalami delirium menandakan keadaan penderita semakin buruk. Gangguan pendengaran dan kesadaran, mengantuk, mulai tidak konsentrasi saat berkomunikasi. Kondisi lidah tampak kering berwarna merah, denyut nadi cepat, tekanan darah rendah, diare semakin sering dan berwarna gelap akibat pendarahan, perut kembung disertai bunyi, organ hati dan limpa membesar (Marsiadi, 2017).

c) Minggu ketiga

Pada minggu ketiga demam mulai menurun suhu tubuh kembali normal, keadaan membaik dan gejala berkurang artinya infeksi berhasil diobati tanpa terjadinya komplikasi. Apabila terjadi komplikasi pendarahan dimana toksemia semakin memburuk akan terjadinya gejala khas berupa delirium atau stupor, otot-otot bergerak terus, inkontinesia alvi dan inkontinesia urine. Tekanan abdomen meningkat diikuti nyeri pada perut kemudian penderita mengalami kolaps. Rasa gelisah, keringat dingin, kesulitan bernapas, dan jika ada peningkatan denyut nadi dan peritonitis disertai kolaps denyut nadi berarti adanya perdarahan. Jika pada minggu ketiga terjadi degenerasi miokardial toksik mampu terjadinya kematian pada penderita demam tifoid (Marsiadi, 2017).

d) Minggu keempat

Pada awal minggu ini, ditemukan bahwa penderita menderita pneumonia atau tromboflebitis vena femoralis, tetapi pada minggu ini penderita telah mencapai stadium penyembuhan (Marsiadi, 2017).

e. Pencegahan

- 1) Meningkatkan kesadaran publik akan pentingnya mencuci tangan setelah BAB (buang air besar) dan sebelum menyentuh makanan dan minuman, serta memastikan bahwa ada tempat untuk mencuci tangan.
- 2) Buang kotoran di tempat yang aman atau jamban yang jauh dari jangkauan lalat. Penggunaan tisu toilet yang tidak berlebih untuk menjaga kontaminasi pada jari.
- 3) Melindungi sumber air masyarakat agar tidak terkontaminasi.

- 4) Memusnahkan alat dengan menggunakan sistem pembuangan dan pengumpulan sampah yang tepat untuk menghilangkan tempat perkembangbiakannya.
- 5) Ikuti standar kebersihan saat menangani dan menyiapkan makanan, simpan makanan pada suhu yang tepat di lemari es.
- 6) Pasteurisasi susu dan produk susu
- 7) Mengikuti aturan ketat yang berkaitan prosedur pengawasan mutu di industri makanan dan minuman.
- 8) Membatasi pengambilan dan penjualan kerang dari tempat asal yang jelas dan tidak terkontaminasi.
- 9) Berikan pasien penjelasan yang tepat tentang bagaimana menjaga kebersihan lingkungan orang tersebut (Masriadi, 2017).

2. Pemeriksaan Laboratorium

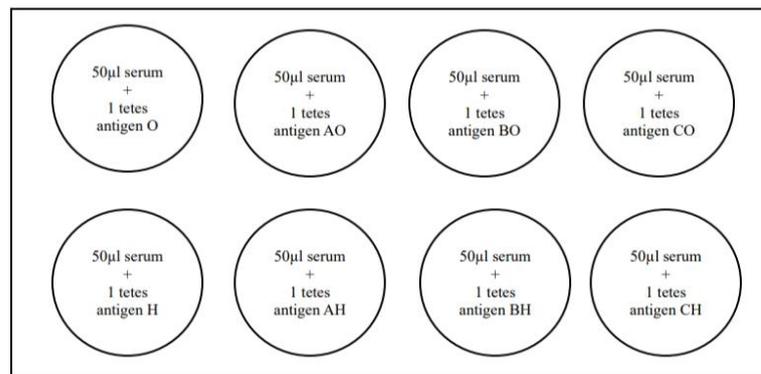
a. Serologis

Tes serologi dapat membantu diagnosis demam tifoid dengan melacak antibodi atau antigen *Salmonella* tertentu dalam darah atau cairan tubuh. Test widal, tubex TF, ELISA, test typhidot, PCR dan sds-page blotting adalah beberapa contoh pemeriksaan serologi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi antibodi (Ab) atau antigen (Ag) bakteri *Salmonella typhi*. Reagen tes widal banyak dibuat oleh vendor dan perusahaan sehingga dapat digunakan untuk pemeriksaan rutin di laboratorium. Karena belum ada kesepakatan tentang nilai standar aglutinasi, kuliatas pekerjaan harus diperhatikan (Nafiah, 2018).

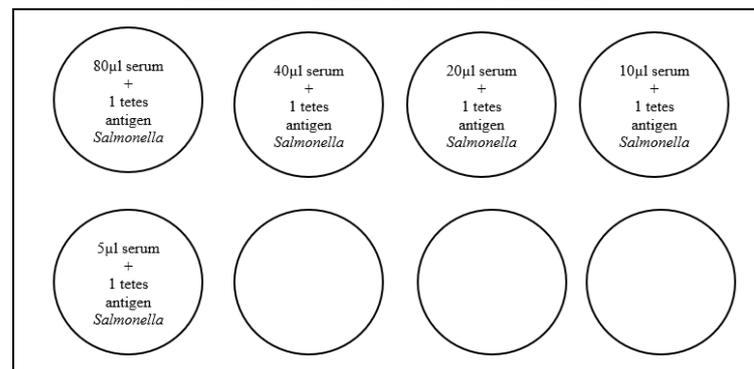
Sejak tahun 1896, widal test telah menjadi metode serologi yang biasa digunakan. Metode pemeriksaan widal digunakan untuk mengukur reaksi antara antibodi aglutinin yang ditemukan dalam serum pasien dengan berbagai tingkat pengenceran terhadap antigen flagela (H) dan antigen somatik (O) ditambahkan dengan volume yang sama sehingga menyebabkan aglutinasi. Titer antibodi dalam serum dengan pengenceran tertinggi yang masih menyebabkan aglutinasi. Semakin tinggi titernya maka, semakin besar kemungkinan terjadi infeksi (Idrus, 2020).

Reaksi antara antibodi dan antigen pada permukaan objek tertentu disebut aglutinasi. Reaksi ini menyebabkan objek tersebut saling bergumpal atau beraglutinasi. Widal test menggunakan prinsip ini untuk mendiagnosa penyakit demam tifoid. Ada dua cara yang dapat digunakan untuk menguji aglutinasi widal yaitu slide test dan tube test. Metode slide test dapat dilakukan lebih cepat daripada metode tube test, tetapi metode tube test lebih tepat dan spesifik (Idrus, 2020).

Diagnosa didasarkan pada antibodi terhadap antigen O dan H. Pada minggu ketiga dan keempat, antibodi akan mencapai puncak. Apabila titer antibodi meningkat secara bertahap (>4 kali) pada pemeriksaan ulang satu atau dua minggu. Test widal positif dapat menunjukkan aglutinasi jika titer aglutinin terhadap antigen O dan H $>1/160$. Hal ini menunjukkan adanya infeksi akut *Salmonella typhi* (Rahma Velina dkk. 2016).



Gambar 2.3 Skema Tes Widal Kualitatif



Gambar 2.4 Skema Tes Widal Kuantitatif

Kelemahan widal test yaitu rendahnya sensitifitas dan spesifitas serta kesulitan untuk menginterpretasikan hasilnya. Kesulitan dalam menetapkan titer dasar yang stabil untuk suatu populasi, paparan berulang terhadap *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* serta reaksi silang dengan

organisme non-*Salmonella* lainnya dan kurangnya reproduktibilitas hasil tes (Mawazo dkk. 2019). Walaupun saat ini widal test banyak digunakan di seluruh dunia, tetapi masih diperdebatkan dan sulit dipertahankan karena belum ada persetujuan tentang nilai baku aglutinasi. Namun, hasil widal test yang positif akan memperkuat keyakinan bahwa seseorang diduga menderita demam tifoid (Idrus, 2020).

Jika titer terhadap antigen O lebih dari 1/320 pada pemeriksaan widal dapat dikatakan keadaan tifoid akut dengan sensitifitas 100%. Namun, titer terhadap antigen H yang melebihi 1/80 memiliki sensitifitas 88%, dan titer yang melebihi 1/720 memiliki sensitifitas 100%. Pada metode kultur darah memiliki sensitivitas positif hingga 60% dari total kasus. Pada minggu kedua sampai ketiga, sebaiknya spesimen diperoleh dari kultur tinja dengan nilai sensitivitas <50% dan urin dengan nilai sensitivitas 20% sampai 30%. Sampel sungsung tulang juga memungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan karena lebih sensitif dan bernilai sensitivitas 90%. Namun pemeriksaan ini sangat sulit dilakukan dalam praktik klinis sehari-hari, khususnya di Indonesia (Paufik dkk. 2022)

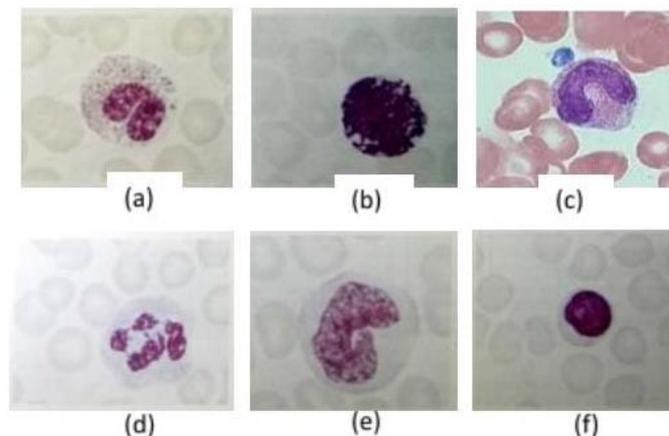
b. Hematologi

Untuk diagnosis demam tifoid, pemeriksaan hematologi hanya dapat digunakan sebagai pemeriksaan tambahan. Terdapat kelainan dalam pemeriksaan hematologi yaitu terdapat pada sel leukosit. Banyak buku menyatakan bahwa demam tifoid menyebabkan leukopenia, limfosit relatif, aneosinofilia, anemia dan trombositopenia ringan. Dalam stadium awal demam tifoid, tes darah menunjukkan peningkatan jumlah limfosit dan leukopenia. Arah demam tifoid menjadi jelas ketika terjadi leukopeni polimorfonuklear dan limfositosis relatif pada hari ke sepuluh demam. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri telah menginfeksi usus. Karena leukositosis polimorfonuklear yang meningkat dengan cepat, kita harus mempertimbangkan kemungkinan perforasi usus pada pasien (Rahman, 2019).

Leukosit atau sel darah putih adalah sel-sel yang non-motil dan bulat, namun dapat menjadi gepeng dan motil bila berpapasan dengan substrat yang

padat. Leukosit sebagian dibentuk di sumsum tulang seperti granulosit, monosit serta limfosit dan sebagian lagi dibentuk di jaringan limfe yaitu limfosit dan sel-sel plasma. Sel-sel ini akan diangkut dalam darah ke seluruh bagian tubuh yang membutuhkannya setelah dibentuk. Sebagian besar leukosit dapat diangkut ke area yang terinfeksi dan peradangan. Akibatnya, sel leukosit memberikan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap patogen. Leukosit juga bertanggung jawab untuk melindungi sel dan humor organisme dari benda asing (Aliviameita, 2019).

Leukosit dapat dibagi menjadi granulosit dan agranulosit berdasarkan granulasi sitoplasmanya. Basofil, eosinofil, dan neutrofil termasuk dalam granulosit, sedangkan monosit dan limfosit termasuk dalam agranulosit. Masa hidup granulosit dalam sirkulasi darah biasanya antara 4-8 jam setelah dilepaskan dari sumsum tulang. Namun, dalam kasus infeksi jaringan yang parah, masa hidup keseluruhan akan berkurang hingga hanya beberapa jam karena granulosit dengan cepat menuju area infeksi untuk melakukan tugasnya dan masuk ke dalam proses dimana sel-sel itu sendiri dimusnahkan (Aliviameita, 2019).



Sumber : Aliviameita, 2019

Gambar 2.5 Jenis-jenis Leukosit

Penderita demam tifoid dapat mengalami anemia, jumlah leukosit yang normal, dapat menurun atau meningkat, trombositopenia, jumlah jenis normal atau sedikit bergeser ke kiri, serta aneosinofilia dan limfositosis yang relatif terutama pada tahap lanjut. Studi beberapa peneliti menemukan bahwa leukopenia dan limfositosis adalah indikasi yang cukup kuat untuk diagnosis

demam tifoid namun, jumlah dan jenis leukosit, serta laju sedimentasi, tidak memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediksi yang cukup untuk menentukan apakah seseorang menderita demam tifoid atau tidak (Idrus, 2020).

Pada pemeriksaan hematologi yang sering ditemukan terjadi penurunan jumlah leukosit leukopenia dan limfositosis relatif yang merupakan indikasi kuat untuk diagnosis demam tifoid. Pada dua minggu pertama penyakit, jumlah leukosit pada pasien demam tifoid berkisar antara 4.000-6.000 sel/ μ l darah, tetapi turun kembali menjadi 3.000-5.000 sel/ μ l darah pada dua minggu berikutnya (Rukman, 2014).

c. Bakteriologi

Untuk pemeriksaan bakteriologis sampel dapat digunakan termasuk biakan darah, urin, feses, cairan duodenum dan sumsum tulang. Keberhasilan dipengaruhi oleh waktu pengambilan sampel, seperti:

- 1) Hasil tes darah positif pada minggu pertama sakit.
- 2) Pada minggu kedua dan ketiga, biakan urin dan feses meningkat.
- 3) Biakan sumsum tulang baik karena tidak dipengaruhi oleh waktu pengambilan dan antibiotika.

Untuk mendiagnosis demam tifoid, biakan darah harus dilakukan berulang kali. Hasil positif memastikan diagnosa demam tifoid, tetapi biakan darah negatif tidak selalu memastikan demam tifoid juga negatif. Pengambilan darah paling efektif terjadi saat demam tinggi dan bakteremia sedang berlangsung. Karena antibodi yang dibuat selama vaksinasi demam tifoid sebelumnya dapat mencegah bakteremia, sehingga memungkinkan menghasilkan biakan darah menjadi negatif (Kasim, 2020).

3. Mekanisme Demam

Keluhan dan gejala klinis terpenting yang terjadi pada semua penderita demam tifoid yaitu demam. Demam adalah peningkatan set point sehingga pengaturan suhu tubuh lebih tinggi dan dapat didefenisikan secara mutlak sebagai suhu tubuh $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Demam berperan dalam meningkatkan perkembangan imunitas spesifik dan non spesifik dan dalam membantu pemulihan atau pertahanan terhadap infeksi (Sari, 2021).

Peningkatan suhu berkaitan dengan hipotalamus, yaitu bagian otak yang mengatur suhu tubuh dan merupakan lokasi suhu tubuh tertinggi. Demam merupakan indikasi klinis pada tubuh akibat adanya infeksi mikroba. Masuknya mikroba menyebabkan kerusakan pada jaringan dan merangsang aktivitas monosit. Monosit memproduksi endogenous: interleukin dan interferon yang menstimulasi produksi prostaglandin E2 sehingga dibawa ke hipotalamus dengan akibat peningkatan pada set point temperature tubuh (Sari, 2021).

Demam terjadi karena adanya suatu zat yang dikenal dengan nama pirogen. Pirogen terbagi dua yaitu pirogen eksogen adalah pirogen yang berasal dari luar tubuh pasien. Contoh dari pirogen eksogen adalah produk mikroorganisme bersifat toksin seperti bakteri gram negatif. Pirogen endogen yang merupakan pirogen yang berasal dari dalam tubuh pasien. Contoh dari pirogen endogen antara lain IL-1, IL-6, TNF-a, dan IFN, Sumber dari pirogen endogen ini pada umumnya adalah monosit, neutrofil, dan limfosit walaupun sel lain juga dapat mengeluarkan pirogen endogen jika terstimulasi (Sari, 2021).

Proses terjadinya demam dimulai dari stimulasi sel-sel darah putih (monosit, limfosit, dan neutrofil) oleh pirogen eksogen baik berupa toksin, mediator inflamasi, atau reaksi imun. Sel-sel darah putih tersebut akan mengeluarkan zat kimia yang dikenal dengan pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF-a, dan IFN). Pirogen eksogen dan pirogen endogen akan merangsang endotelium hipotalamus untuk membentuk prostaglandin. Prostaglandin yang terbentuk kemudian akan meningkatkan patokan termostat di pusat termoregulasi hipotalamus. Hipotalamus akan menganggap suhu sekarang lebih rendah dari suhu patokan yang baru sehingga akan terjadi peningkatan produksi panas dan penurunan pengurangan panas yang pada akhirnya akan menyebabkan suhu tubuh naik ke patokan yang baru (Sari, 2021).

4. Inflamasi Pada Infeksi Demam Tifoid

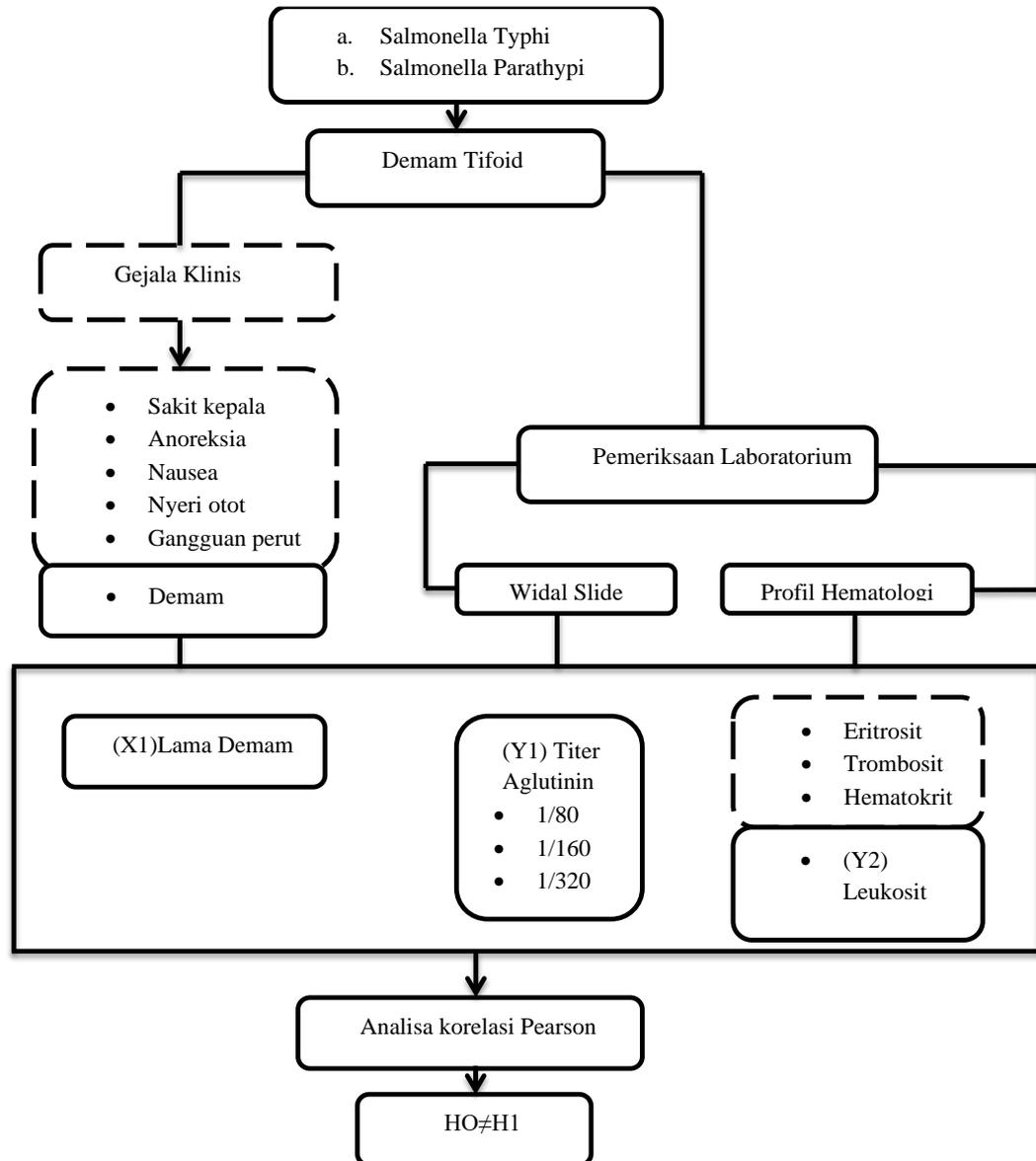
Setelah proses bakterimia I berakhir ketika bakteri memasuki sistem retikuloendotelial (RES) untuk berkembang biak sehingga mengalami masa inkubasi selama 10-14 hari, yang kemudian berkembang pesat dan kembali

ke aliran darah sehingga menimbulkan bakterimia II. Saat bakterimia II, makrofag mengalami hiperaktivasi dan saat makrofag memfagositosis bakteri maka terjadi pelepasan mediator inflamasi yaitu sitokin. Makrofag merupakan sumber utama sitokin inflamasi yang bertanggung jawab terhadap syok septik. Dinding sel *Salmonella typhi* mengandung LPS pirogen (endotoksin) dan sedikit peptidogi. Endotoksin adalah pirogen eksogen yang kuat untuk merangsang sistem kekebalan tubuh sehingga mendorong makrofag dan sel endotel vaskular untuk menghasilkan sitokin (Idrus, 2020).

Beberapa jenis sitokin tersebut antara lain *tumour necrosis factor* (TNF), IL-1, IL-6 serta beberapa sitokin inflamasi dengan berat molekul rendah yang termasuk golongan IL-8. Fungsi fisiologis yang utama dari sitokin yang dihasilkan oleh makrofag adalah merangsang inflamasi. Sitokin akan menginduksi adhesi neutrofil dan monosit pada endotel vaskular pada tempat infeksi yang diikuti migrasi, akumulasi lokal serta aktivasi sel inflamasi. Kerusakan jaringan yang terjadi adalah akibat efek samping mekanisme pertahanan untuk eliminasi bakteri tersebut. Aktivasi ini menyebabkan banyak perubahan pada sel, termasuk produksi TNF, IL-1, dan IL-6, yaitu sitokin yang menimbulkan efek ganda pada inang. Efek tersebut antara lain: 1) induksi demam; 2) respon fase akut hati disertai leukositosis dan produksi protein fase akut seperti C-Reactive Protein (CRP); 3) diferensiasi atau aktivasi sel T, sel B dan makrofag (Idrus, 2020).

Selain itu, sitokin ini mengikuti sirkulasi sistemik, menginduksi produksi prostaglandin, mempengaruhi stabilitas pusat termoregulasi, mempengaruhi pengaturan suhu tubuh dan menyebabkan demam. Sitokin juga mempengaruhi sistem nafsu makan, mengurangi nafsu makan, mempengaruhi ambang nyeri, yang menyebabkan nyeri pada kepala, persendian, otot, dan saluran cerna. Sitokin mampu mengubah plak nyeri dan peradangan pada mukosa saluran cerna, menyebabkan gangguan motilitas saluran cerna, yang menyebabkan mual, muntah, diare, nyeri perut, perdarahan, perforasi, dan konstipasi pada stadium lanjut (Idrus, 2020).

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

C. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat hubungan antara lama demam terhadap titer antibodi widal test dan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid

H_1 : Terdapat hubungan antara lama terhadap titer antibodi widal test dan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid