

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Demam Tifoid

1. Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri yang menyerang sistem pencernaan manusia. Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Infeksi oleh bakteri yang berbeda menyebabkan gejala klinis yang hampir sama, namun infeksi oleh *paratyphi* lebih ringan (Ulfa & Handayani, 2016; Melati, 2021).

2. Klasifikasi Bakteri *Salmonella typhi*



Gambar 1. *Salmonella typhi*.
(Sumber : CDC, 2019)

Kingdom : Bacteria
Filum : Proteobacteria
Kelas : Gammaprotobacteria
Ordo : Enterobacteriales
Famili : Enterobacteriaceae
Genus : Salmonella
Spesies : *Salmonella typhi* (Skerman dkk, 1989).

Bakteri *Salmonella typhi* hanya menginfeksi manusia. Bakteri tersebut berbentuk basil dengan gram negatif, bersifat motil dan anaerob, tidak membentuk spora, memiliki kapsul dan flagela, dan memproduksi endotoksin yang dapat merusak jaringan pada usus halus. Bakteri tersebut memiliki tiga antigen penting untuk pemeriksaan laboratorium yaitu antigen O (somatik), antigen H (flagela), dan antigen Vi atau antigen K (selaput) (Purnama, 2016; Irawan; Melati, 2021).

3. Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara yaitu 5F & 1W yaitu *Fingers* (jari tangan atau kuku yang kotor), *Food* (makanan yang terkontaminasi), *Faeces* (tinja dari pasien atau *carrier*), *Fomites* (muntahan atau percikan air liur dari pasien atau *carrier*), *Fly* (lalat yang hinggap pada tinja atau muntahan), dan *Water* (penggunaan air kurang bersih) (Prehamukti, 2018).

Demam tifoid dapat menyerang semua kelompok usia, tetapi usia produktif memiliki risiko yang lebih tinggi daripada usia nonproduktif karena pada usia produktif lebih aktif melakukan aktivitas yang berpotensi menularkan bakteri penyebab penyakit. Pada infeksi akut, pasien dapat menjadi *carrier* sehingga berpotensi menularkan bakteri. Beberapa faktor penyebab kejadian demam tifoid yaitu pengetahuan, kebiasaan jajan, cara makan, kebiasaan mencuci tangan dengan sabun, kebiasaan memakan makanan mentah, kebiasaan minum air isi ulang, dan riwayat demam tifoid (Purnama, 2016).

Musim hujan yang terjadi di negara dengan iklim tropis menyebabkan beberapa organisme penyebab penyakit, seperti virus, bakteri, jamur, dan parasit menjadi lebih mudah untuk berkembang biak karena udara lembab yang menyertai hujan (Ristante dkk, 2015).

4. Patogenesis Demam Tifoid

Bakteri yang masuk ke dalam tubuh melalui makanan yang terkontaminasi bakteri *Salmonella* akan dimusnahkan di dalam lambung. Bakteri yang berhasil melewati lambung akan berkembang biak di usus. Jika respon imunitas pada mukosa usus kurang baik, maka bakteri akan masuk menembus lapisan epitel usus dan berkembang biak di *lamina propria* dan akan terjadi fagositosis oleh makrofag dan bakteri akan berkembang biak di dalam sel makrofag lalu dibawa masuk ke sirkulasi darah yang menyebabkan bakteremia yang asimtomatik dan menyebar ke dalam organ terutama hati dan sumsum tulang. Endotoksin yang dilepaskan oleh bakteri yang bertahan pada sumsum tulang akan menghambat proses hemopoiesis sehingga menyebabkan leukopenia (Irawan; Melati, 2021).

Pada organ hati, bakteri masuk ke kantong empedu akan berkembang biak dan sebagian ikut diekskresikan bersama cairan empedu ke dalam usus. Bakteri yang ada di usus akan ikut bersama tinja, atau akan masuk ke sirkulasi darah setelah menembus usus dan melepaskan endotoksin menyebabkan bakteremia kedua. Siklus yang sama akan terjadi karena aktivasi makrofag dan hiperaktivitas sehingga saat fagositosis bakteri *Salmonella* akan terjadi pelepasan mediator inflamasi seperti demam, malaise, sakit perut dan dapat terjadi diare (Renowati & Soleha, 2019, Irawan; Melati, 2021).

5. Gejala Klinis Demam Tifoid

Salmonella typhi akan mati pada pemanasan 57°C selama beberapa menit. Gejala klinis demam tifoid tergantung dari virulensi dan sistem imunitas seseorang yang terinfeksi. Masa inkubasi demam tifoid dapat berlangsung antara 7 – 14 hari. (Purnama, 2016; Melati, 2021).

Gejala khas dari demam tifoid adalah demam lebih dari tujuh hari yang terjadi secara bertahap, suhu meningkat setiap harinya, dan juga gejala infeksi akut seperti sakit kepala, pusing, nyeri otot, kehilangan nafsu makan, mual, muntah, diare, perut tidak nyaman, batuk, dan pada

keadaan yang parah dapat disertai dengan gangguan kesadaran (Purnomo, 2016; Murzalina, 2019).

Komplikasi dapat terjadi seperti sepsis, ensefalopati, perforasi usus, perdarahan usus, dan koma. Hal tersebut dapat mempersulit untuk penegakan diagnosis sehingga perlu dilakukan pemeriksaan penunjang (Purnomo, 2016; Widura, 2020).

6. **Diagnosis Demam Tifoid**

Pengetahuan mengenai gejala klinis penyakit penting untuk deteksi dini demam tifoid, namun dibutuhkan pemeriksaan penunjang untuk membantu penegakan diagnosis (Widura, 2020).

Pemeriksaan yang biasa digunakan adalah uji serologis yang biasa dilakukan untuk membantu dalam penegakan diagnosis demam tifoid adalah pemeriksaan darah perifer lengkap, ditemukan leukopenia (penurunan kadar leukosit) namun dapat juga terjadi leukosit normal (kadar leukosit berada di antara $4 - 10 (\times 10^3/\mu\text{L})$), atau leukositosis (peningkatan jumlah leukosit) (Renowati & Soleha, 2019; Irawan; 2021).

Diagnosis demam tifoid dengan pemeriksaan laboratorium didasarkan pada prinsip isolasi bakteri, deteksi antigen, dan titrasi antibodi terhadap bakteri penyebab penyakit (Widura, 2020).

a. **Isolasi Bakteri dengan Kultur Sumsum Tulang**

Isolasi bakteri dengan kultur aspirasi sumsum tulang merupakan *gold standard* untuk diagnosis pasti demam tifoid dengan sensitivitas yang tinggi yaitu $> 80\%$ dan relatif tidak terpengaruh oleh antibiotik. Bahan pemeriksaan untuk isolasi bakteri *Salmonella typhi* dapat menggunakan berbagai macam sampel seperti darah, urin, tinja dan sumsum tulang (Murzalina, 2019).

Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya bakteri *salmonella* dalam sumsum tulang melalui kultur tetapi isolasi tapi isolasi membutuhkan waktu yang relatif lama yaitu 2 – 5 hari, biaya yang mahal dan memerlukan keahlian teknis khusus, selain itu kultur sumsum tulang bersifat invasif sehingga tidak dapat dilakukan secara

rutin sehingga pemeriksaan serologi widal untuk mendeteksi antigen O dan antigen H lebih sering digunakan sebagai alternatif. (Murzalina, 2019; Widura, 2020).

b. Identifikasi Antigen dengan PCR

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) menggunakan yaitu mendeteksi antigen Vi di dalam darah dengan teknik amplifikasi DNA. PCR sebaiknya dilakukan bersama dengan kultur darah untuk evaluasi diagnosis demam tifoid. PCR dipandang sebagai pemeriksaan yang sangat akurat karena dapat mendeteksi asam nukleat bakteri *Salmonella typhi* pada pasien yang melakukan pengobatan antibiotik. (Murzalina, 2019).

PCR membutuhkan keterampilan khusus karena keterbatasan yang memungkinkan kontaminasi yang dapat menghasilkan positif palsu. Adanya penghambat seperti hemoglobin, heparin yang ada di dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam yang ada di dalam spesimen klinis sehingga metode PCR masih terbatas dan belum digunakan secara luas pada daerah endemik demam tifoid (Murzalina, 2019).

c. Titer Antibodi dengan Uji Widal

Peran pemeriksaan widal digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi*. Pada uji widal terjadi reaksi aglutinasi antara antigen *Salmonella typhi* pada reagen dengan antibodi pada serum pasien yang disebut dengan aglutinin (Widura, 2020; Melati, 2021).

Uji widal biasanya dilakukan pada serum sewaktu, hanya membutuhkan minimal 1 mL darah pada pasien dewasa untuk memperoleh serum yang cukup, jauh lebih sedikit dari isolasi bakteri dengan kultur darah (Renowati & Soleha, 2019).

Uji widal digunakan untuk mendeteksi keberadaan antibodi terhadap antigen O (somatik) dan antigen H (flagel) sebagai diagnosis demam tifoid dari ketiga aglutinin (O, H, dan Vi). Semakin

tinggi titer aglutinin maka kemungkinan diagnosis sebagai pasien demam tifoid akan semakin tinggi. Antibodi terhadap antigen O akan ditemukan pada hari ke 6 – 8, dan masih dapat ditemukan setelah sembuh selama 4 – 6 bulan. Antibodi terhadap antigen H akan ditemukan pada hari ke 10 – 12, dan masih dapat ditemukan setelah sembuh selama 9 – 12 bulan. Oleh karena itu, uji widal tidak dapat dilakukan untuk menentukan kesembuhan penyakit (Purnama, 2016; Renowati & Soleha, 2019; Widura, 2020; Fitriyani dkk, 2021).

Interpretasi hasil uji widal yaitu:

- Titer antibodi terhadap antigen O tinggi ($\geq 1/160$)
Berarti terjadi infeksi akut.
- Titer antibodi terhadap antigen H tinggi ($\geq 1/160$)
Berarti orang tersebut pernah imunisasi atau pernah menderita demam tifoid (Purnama, 2016).

Uji widal memiliki kelemahan yaitu spesifitas dan sensitifitas yang rendah sehingga dapat memberikan hasil negatif hingga 30% dari pembuktian dengan isolasi bakteri dengan kultur darah yang positif terkena demam tifoid. Hal tersebut disebabkan oleh karena pemeriksaan yang dilakukan ketika antibodi terhadap bakteri *Salmonella* belum terbentuk sehingga dapat menimbulkan negatif palsu, dan riwayat demam tifoid atau vaksin dapat menimbulkan positif palsu. Faktor teknis juga dapat mempengaruhi hasil seperti aglutinasi silang, konsentrasi suspensi antigen, dan strain (Purnama, 2016; Melati, 2021).

7. Pencegahan dan Pengobatan Demam Tifoid

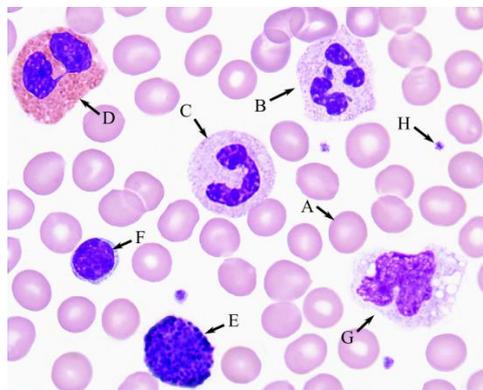
Demam tifoid disebabkan oleh kontaminasi bakteri melalui cara 5F & 1W, Oleh karena itu pencegahan dapat dilakukan dengan menjaga kebersihan dengan mencuci tangan sebelum makan, dan menghindari konsumsi makanan yang disimpan di tempat terbuka, memperbaiki sanitasi lingkungan, dan merebus air minum. Upaya pencegahan demam

tifoid lainnya yaitu dengan vaksinasi (Prehamukti, 2018; Hardianto, 2019).

Pengobatan untuk menangani demam tifoid yaitu menggunakan antibiotik seperti kloramfenikol dan golongan fluorokuinolon generasi ke-1. Jika terjadi resistensi antibiotik tersebut, maka digunakan turunan terbaru fluorokuinolon dan sefalosporin generasi ke-3 (Hardianto, 2019).

B. Tinjauan Umum Leukosit

1. Definisi Leukosit



Gambar 2. Komposit Sel Ditemukan dalam Darah Tepi Individu Sehat. (A) Eritrosit, (B) Neutrofil Segmen, (C) Neutrofil Batang, (D) Eosinofil, (E) Basofil, (F) Limfosit, (G) Monosit, (H) Platelet.
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

Sel darah putih (Leukosit) merupakan bagian dari darah yang lebih besar dari eritrosit dengan ukuran $10\ \mu\text{m}$, tetapi jumlahnya lebih sedikit dari eritrosit dengan nilai normal antara $4 - 10 (\times 10^3/\mu\text{L})$. Leukosit diangkut ke sirkulasi darah dari sumsum tulang atau jaringan limfatik menuju berbagai jaringan sebagai sistem imunitas yang mempertahankan tubuh dari benda asing atau mikroorganisme yang masuk (*foreign agent*). Leukosit dinamakan sel darah putih karena hampir tidak berwarna ketika dilihat pada suspensi darah yang tidak diwarnai (Longo, 2013; Keohane dkk, 2019; Gunawan dkk, 2016; Irawan; Melati, 2021).

Peningkatan jumlah leukosit yaitu jumlah leukosit di atas nilai normal disebut leukositosis menandakan infeksi akut dapat disebabkan

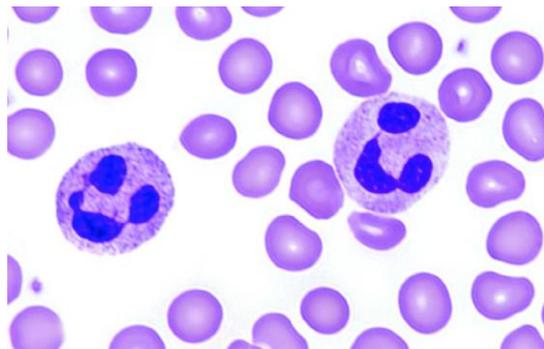
oleh berbagai faktor, seperti infeksi bakteri, inflamasi, dan faktor lainnya (Longo, 2013; Melati, 2021).

Penurunan jumlah leukosit (leukopenia) yaitu jumlah leukosit di bawah nilai normal disebut leukopenia menandakan terjadinya hambatan pada pematangan *stem cell* disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi karena demam tifoid, dan penggunaan obat tertentu, dan faktor lainnya (Longo, 2013; Gunawan dkk, 2016).

2. Jenis Leukosit

Leukosit adalah sel utama di dalam darah yang bertanggung jawab ketika terjadi inflamasi dan respon imun termasuk neutrofil (segmen dan batang), eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit (Longo, 2013).

a. Neutrofil



Gambar 3. Neutrofil
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

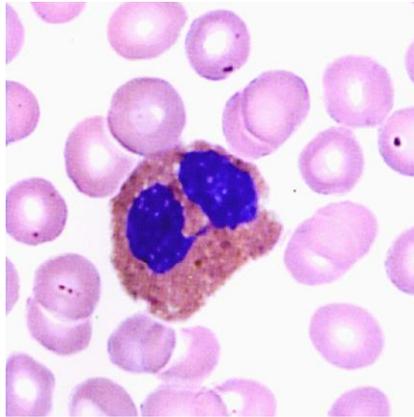
Neutrofil termasuk granulosit yang memiliki lobus paling banyak dari jenis leukosit lainnya, merupakan sel fagosit (melahap dan menghancurkan mikroorganisme atau benda asing) untuk dihancurkan oleh sistem imun (Keohane dkk, 2019; Melati, 2021).

Neutrofil bereaksi lebih cepat dari jenis leukosit yang lain terhadap inflamasi dan merupakan garis depan pertahanan infeksi akut, dan mengandung zat bakterisida pada sitoplasma (Keohane dkk, 2019; Melati, 2021).

Peningkatan jumlah neutrofil disebut neutrofilia menandakan infeksi bakteri, sedangkan penurunan jumlah neutrofil disebut

neutropenia yang disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya yaitu demam tifoid (Keohane dkk, 2019).

b. Eosinofil

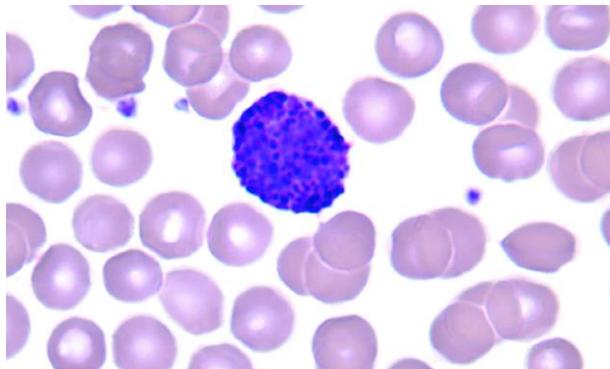


Gambar 4. Eosinofil
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

Eosinofil termasuk granulosit yang memiliki kesamaan dengan neutrofil salah satunya morfologi, tetapi eosinofil hanya memiliki 2 lobus pada intinya, dan juga memiliki masa hidup yang lebih lama daripada neutrofil (Longo, 2013; Keohane dkk, 2019; Melati, 2021).

Peningkatan jumlah eosinofil diebut eosinofilia disebabkan oleh infeksi parasit seperti *schistosomiasis*, dan juga pada keadaan hipersensitivitas (alergi) seperti reaksi alergi pada kulit (Longo, 2013; Keohane dkk, 2019).

c. Basofil

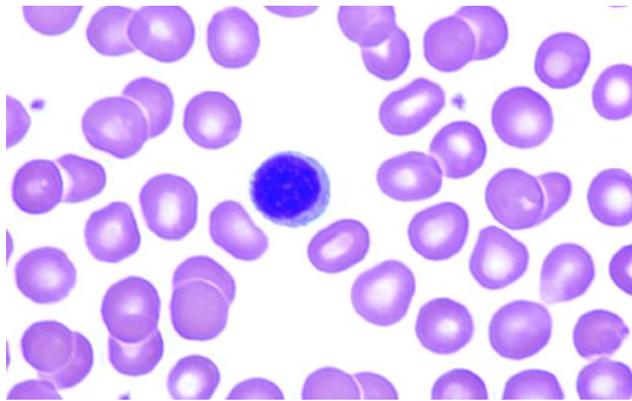


Gambar 5. Basofil
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

Basofil termasuk granulosit yang memiliki banyak granula besar hingga menutupi nukleus. basofil terdapat pada proses inflamasi, leukemia, dan fase penyembuhan infeksi. Granula pada basofil mengandung histamin dan protein (Keohane dkk, 2019).

Peningkatan jumlah basofil disebut basofilia yang jarang terjadi, disebabkan karena gangguan hematologi (*hematologic disease*). Basofil dan eosinofil memang jarang ditemukan di dalam darah jika dibandingkan dengan neutrofil sehingga istilah teoritis eosinopenia dan basopenia tidak digunakan (Keohane dkk, 2019).

d. Limfosit

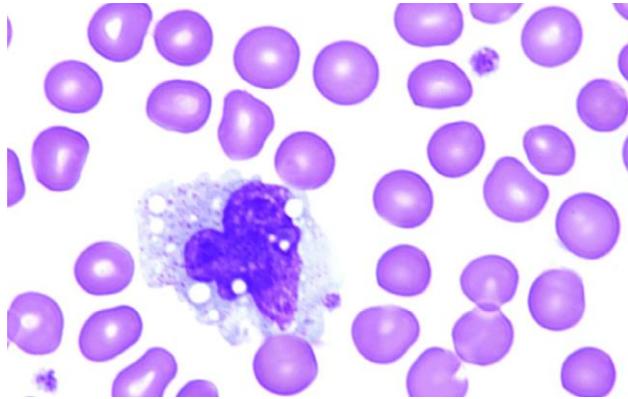


Gambar 6. Limfosit
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

Limfosit termasuk agranulosit yang terdiri dari sistem seluler kompleks, memiliki peran penting dalam pembentukan antibodi (Keohane dkk, 2019; Melati, 2021).

Peningkatan jumlah limfosit disebut limfositosis biasanya menandakan infeksi virus, sedangkan penurunan jumlah limfosit disebut limfositopenia biasanya disebabkan karena terapi obat tertentu atau imunodefisiensi (melemahnya sistem imunitas pada tubuh) (Keohane dkk, 2019).

e. Monosit



Gambar 7. Monosit
(Sumber : Keohane dkk, 2019)

Monosit termasuk agranulosit, merupakan sel yang belum matang. Tujuan utama dari monosit adalah masuk ke dalam jaringan dan menjadi makrofag, osteoklas, atau sel dendritik (Keohane dkk, 2019).

Peningkatan jumlah monosit disebut monositosis biasanya disebabkan oleh infeksi atau inflamasi. Para ahli biasanya tidak mencatat pengurangan jumlah leukosit sehingga istilah teoritis monositopenia jarang digunakan (Keohane dkk, 2019).

3. Pemeriksaan Hitung Jumlah Leukosit

Pemeriksaan laboratorium telah berkembang dari pengamatan sederhana dan deskripsi dari darah dan komponennya dengan metode manual, menjadi alat yang sangat canggih (Keohane dkk, 2019).

Perhitungan jumlah sel secara manual dilakukan menggunakan alat *hemocytometer* dan kamar hitung *improved neubauer*. Hitung jumlah leukosit dilakukan dengan perhitungan jumlah leukosit pada 1 μL darah dengan pengenceran untuk menghancurkan eritrosit dan trombosit lalu dilakukan pewarnaan dan menghitung jumlah leukosit yang ada pada kamar hitung (Ekafitria; Gunawan dkk, 2016, Keohane dkk, 2019).

Perhitungan jumlah sel secara otomatis menggunakan *hematology analyzer* dengan prinsip *electronic impedance* dan *optical scatter*. Prinsip *electronic impedance* yaitu sel yang melewati *flow cell* akan

menghasilkan hambatan listrik. Prinsip *optical scatter* hampir sama dengan *electronic impedance* yaitu aliran sampel diarahkan melalui *flow cell* melalui sumber cahaya yang terfokus. Sinar laser dipancarkan pada satu gelombang, ketika Sel yang melewati sumber cahaya akan menghasilkan hambatan dan memantulkan cahaya pada detektor sehingga deteksi hambatan pada sinar memungkinkan untuk menghitung dan membedakan sel yang melewati *flow cell* (Ekafitri, 2016; Keohane dkk, 2019).

Cara kerja alat *hematology analyzer* menggunakan metode *flow cytometry* yaitu pengukuran jumlah dan sifat-sifat sel yang diselubungi oleh aliran fluida melalui celah sehingga sel dapat melewati celah lalu dilakukan penghitungan jumlah sel dan ukurannya (Melati, 2021).