BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

1. Definisi

Demam tifoid merupakan infeksi akut yang mempengaruhi sistem pencernaan, yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Penyakit ini adalah infeksi yang umum dan menyebar di seluruh dunia, khususnya di negara-negara yang sedang berkembang. Tifus ini menyebar melalui konsumsi makanan atau minuman yang terpapar bakteri *Salmonella typhi* (Levani, 2020).

Individu yang terinfeksi demam tifoid membawa bakteri tersebut dalam sirkulasi darah dan sistem pencernaan mereka. Gejala yang muncul antara lain demam tinggi yang berkelanjutan, kelelahan, sakit kepala, mual, nyeri perut, serta bisa mengalami sembelit atau diare. Dalam beberapa kasus, ruam kulit mungkin juga muncul. Pada kondisi yang lebih parah, penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi serius atau bahkan berujung pada kematian .(Jurnal *et al*., 2024).

2. Etiologi

Demam tifoid timbul akibat infeksi bakteri *Salmonella typhi*. *Salmonella typhi* merupakan bakteri yang bersifat Gram-negatif, tidak memiliki kapsul, serta dilengkapi dengan flagela tetapi tidak membentuk spora. Bakteri ini akan mati jika dipanaskan pada suhu 57 derajat Celsius selama beberapa menit. Ada tiga antigen yang penting untuk analisis di laboratorium, yaitu: (“9.+artikel+Artin,” 204).

a. Antigen O (somatik)

b. Antigen H (flagela) dan

c. Antigen K (selaput)

Salmonella typhi dapat bertahan di lingkungan selama beberapa bulan hingga satu tahun saat ada di dalam feses, mentega, susu, keju, dan air beku. *Salmonella typhi* merupakan parasit intraseluler fakultatif yang mampu bertahan hidup dalam makrofag dan umumnya hanya menimbulkan gejala gastrointestinal di fase akhir penyakit, biasanya setelah mengalami demam yang berkepanjangan, bakteremia,

dan pada akhirnya infeksi akan terlokalisasi di jaringan limfatik submukosa usus halus (Cita, 2021).

Secara taksonomi, *Salmonella typhi* termasuk dalam

Kingdom : *Bacteria,*
Filum : *Proteobacteria,*
Kelas : *Gammaprotobacteria,*
Ordo : *Enterobacteriales,*
Famili : *Enterobacteriaceae,*
Genus : *Salmonella*
Spesies : *Salmonella typhi*

3. Epidemiologi

Demam tifoid pertama kali diidentifikasi di Amerika dan Eropa. Namun, pada abad ke-20, peningkatan kebersihan dan pengelolaan limbah telah mengurangi jumlah kejadian penyakit ini. Meskipun demikian, demam tifoid masih menjadi tantangan di negara-negara yang sedang berkembang, terutama di Asia Tengah, Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Selatan, dengan lebih dari 100 kasus per 100. 000 orang setiap tahunnya. Sementara itu, Amerika Latin, termasuk Amerika Serikat, menunjukkan risiko yang lebih rendah, dengan kurang dari 100 kasus per 100. 000 orang per tahun.

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa setiap tahun, ada antara 11 hingga 20 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia, dengan kematian berkisar antara 128. 000 hingga 161. 000. Sebagian besar kejadian ini terjadi di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika. Di Indonesia, Angka kejadian berada dalam rentang 350 hingga 810 kasus per 100. 000 orang, dengan tingkat kematian mencapai 1,6% di semua kelompok usia. Provinsi dengan prevalensi tertinggi di Indonesia adalah Aceh (2,96%) (WHO, 2020).

4. Patofisiologi

Penyebab demam tifoid ialah bakteri yang dikenal sebagai *Salmonella typhi.* Bakteri ini memiliki bentuk batang dan bersifat anaerob fakultatif. *Salmonella* memasuki tubuh melalui mulut melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi. Setelah bakteri masuk, sebagian dihancurkan oleh asam lambung, tetapi beberapa yang selamat masuk ke dalam usus halus, khususnya di bagian ileum dan jejunum, di mana mereka berkembang biak.

Apabila sistem kekebalan tubuh, khususnya imunoglobulin A (IgA) yang ada di membran mukosa, tidak memberikan respons yang cukup, bakteri tersebut akan menyerang sel-sel epitel di usus halus (terutama sel M) dan lamina propria. Di lapisan lamina propria, bakteri ini dapat diserap oleh makrofag. Bakteri yang berhasil bertahan akan berkembang biak di dalam makrofag dan memasuki aliran darah (bakteremia I). Fase bakteri ini disebut sebagai fase inkubasi, yang dapat berlangsung antara 7 hingga 14 hari.

Selain itu, *Salmonella* dapat menyerang jaringan Peyer di usus. Bakteri ini kemudian berpindah ke folikel limfatik di usus dan saluran limfa mesenterik, di mana sebagian dari mereka mencapai sistem retikuloendotelial di hati dan limpa. Di organ-organ ini, bakteri meninggalkan makrofag dan berkembang biak di sinusoid hati. Setelah itu, bakteri kembali memasuki aliran darah (dikenal sebagai bakteremia sekunder atau bakteremia II). Pada tahap bakteremia II, makrofag menjadi sangat aktif, dan ketika mereka memangsa bakteri, mediator inflamasi seperti sitokin mulai dilepaskan. Pelepasan sitokin ini menimbulkan gejala seperti demam, kelelahan, nyeri otot, sakit kepala, dan gejala toksik lainnya.

Pada minggu pertama, mungkin terjadi hiperplasia pada jaringan Peyer, yang dapat memicu nekrosis di minggu kedua. Seiring waktu, ulserasi dapat muncul, yang akan terus berkembang menjadi ulkus pada minggu ketiga. Pembentukan ulkus tersebut bisa menimbulkan perdarahan dan perforasi. Ini adalah salah satu komplikasi serius dari demam tifoid.(Prastya, 2020).

5. Gejala Dan Tanda Klinis

Gejala klinis demam tifoid umumnya mulai muncul setelah periode inkubasi yang berlangsung antara 7 hingga 14 hari. Manifestasi klinis dari demam tifoid dapat sangat bervariasi, dari yang ringan hingga yang lebih serius. Pada minggu pertama, gejalanya sering kali serupa dengan infeksi akut, seperti demam, sakit kepala, pusing, nyeri otot, kehilangan nafsu makan, mual, muntah, konstipasi atau diare, ketidaknyamanan di perut, batuk, dan mimisan. Peningkatan suhu tubuh umumnya terjadi secara bertahap, terutama di sore dan malam hari.

Pada minggu kedua, gejala menjadi lebih jelas, termasuk bradikardia relatif, lidah dengan lapisan kotor di bagian tengah dan sisi yang berwarna kemerahan, tremor, pembesaran hati dan limpa, kembung, serta gangguan kesadaran seperti rasa kantuk yang berlebihan, kehilangan kesadaran, dan gangguan mental seperti psikosis. Selain itu, pada akhir minggu pertama, mungkin muncul ruam makulopapular berupa bintik-bintik pink yang pucat, khususnya di area dada, yang biasanya menghilang dalam waktu 2 hingga 5 hari (Hartanto, 2021).

6. Faktor Risiko dan Penularan

Beberapa faktor dalam kehidupan manusia yang sangat mempengaruhi penularan demam tifoid adalah:

a. Kebersihan pribadi yang buruk, seperti kebiasaan tidak mencuci tangan, terutama di kalangan anak-anak,
b. Kualitas kebersihan yang buruk pada makanan dan minuman,
c. Fasilitas sanitasi yang tidak memadai, di mana pembuangan limbah, feses, dan sampah tidak memenuhi standar kesehatan,
d. Penyediaan air bersih yang tidak memadai bagi masyarakat,
e. Toilet keluarga yang tidak memadai,
f. Pasien atau pembawa tifus yang tidak mendapatkan pengobatan yang lengkap,
g. Kurangnya budaya vaksinasi terhadap tifus.

Penularan demam tifoid dapat melalui rute fekal-oral. Penularan tifoid dapat terjadi melalui berbagai cara yang dikenal dengan 5F yaitu Makanan (Food), Jari (Finger), Muntah (Fomitus), Lalat (Fly) dan Kotoran (Feses). Feses dan

muntah dari pasien tifoid dapat menularkan *Salmonella thypi* kepada orang lain. Kuman ini dapat menyebar melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi serta melalui lalat yang hinggap di makanan atau minuman yang akan dikonsumsi oleh orang yang sehat ("Edukasi Kesehatan Tentang Penyakit Demam Tifoid Pada Anak MDTA Ar-Ridha," 2022).

7. Pemeriksaan Laboratorium Pada Demam Tifoid

Terdapat sejumlah pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid. Adapun pemeriksaan tersebut yaitu :

a. Pemeriksaan Darah Tepi

Sampel darah diambil dan berbagai parameter hematologi dianalisis. Misalnya, jumlah eritrosit, Leukosit, dan trombosit ditentukan melalui vena antecubital, tetapi parameter-parameter ini biasanya tidak spesifik untuk diagnosis demam tifoid. Lekopenia sering terjadi pada demam tifoid, tetapi hitung Leukosit jarang turun di bawah 2.500/mm³. Lekopenia dapat bertahan selama 1 hingga 2 minggu setelah infeksi. Dalam kondisi tertentu, jumlah Leukosit dapat meningkat (20.000-25.000/mm³) (Medika & Husna, 2023).

a. Pemeriksaan Kultur

Kultur adalah tes gold standar untuk mengonfirmasi diagnosis demam tifoid. Sampel yang disarankan untuk kultur guna mendukung diagnosis pada minggu pertama dan awal minggu kedua adalah darah, karena bakteremia masih terdapat dalam darah. Hasil kultur darah positif pada sekitar 40% hingga 60% kasus. Pada minggu kedua dan ketiga, sebaiknya, sampel harus diambil dari tinja (Medika N., 2023).

b. Pemeriksaan Serologi

1.) Pemeriksaan Widal

Uji Widal adalah tes laboratorium yang digunakan untuk menentukan apakah antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi* terdapat pada kasus yang dicurigai, yaitu antibodi terhadap antigen O (dari tubuh bakteri), antigen H (flagela bakteri), dan antigen Vi (selubung bakteri). Dari ketiga antibodi tersebut, hanya antibodi terhadap antigen H dan O yang memiliki nilai diagnostik untuk demam tifoid (Rahma Velina & Hanif, 2020).

2.) Pemeriksaan Tubex

Uji Tubex adalah uji kolorimetrik semi-kuantitatif untuk mendeteksi antibodi terhadap *Salmonella typhi* 09. Hasil positif menunjukkan infeksi dengan serogrup D Salmonella dan tidak spesifik untuk *Salmonella typhi*. Hasil negatif terjadi pada infeksi dengan *Salmonella paratyphi*. Sensitivitasnya 75–80% dan spesifisitasnya 75–90%. Uji ini dapat menjadi uji rutin yang ideal karena cepat, sederhana, dan mudah dilakukan, terutama di negara-negara berkembang.(Cehadum et al., 2019).

B. Leukosit

1. Definisi Leukosit

Leukosit adalah sel yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh utama terhadap agen infeksi yang bekerja lewat proses fagositosis dan juga berperan penting dalam proses imunitas terhadap cedera jaringan. Leukosit berfungsi melindungi tubuh terhadap berbagai penyakit yang dilakukan dengan cara fagosit dan menghasilkan antibodi (Aristoteles & Nanik Puspitasari, 2023).

Sel darah putih atau Leukosit adalah salah satu komponen sel darah yang mengandung sedikit hemoglobin, sehingga warnanya lebih pucat. Leukosit diproduksi oleh sel induk di sumsum tulang (bone marrow), di mana sumsum itu sendiri selain memproduksi sel darah merah dan keping darah, juga memproduksi sel darah putih. Meski memiliki fungsi penting dalam tubuh, kadar Leukosit dalam tubuh tidak boleh melebihi atau kurang dari kadar normal. Jika hal ini terjadi, maka seseorang akan mengalami masalah kesehatan yang disebut dengan Leukositosis (kadar Leukosit terlalu tinggi) atau lekopenia (kadar Leukosit terlalu rendah). Fungsi Leukosit adalah untuk mendeteksi dan melawan mikroorganisme atau patogen asing yang dapat menyebabkan penyakit, seperti virus, jamur, bakteri, dan parasit. Leukosit juga berperan dalam melindungi tubuh dari patogen asing lainnya yang dapat mengancam kesehatan. Ketika tubuh terserang infeksi, akan terjadi peradangan yang membuat tubuh secara otomatis melepaskan Leukosit untuk melawan penyebab infeksi (Jurnal *et al*., 2024).

2. Jenis Jenis Leukosit

Menurut (Giyartika & Keman, 2020). Leukosit diklasifikasikan menjadi lima jenis berdasarkan bentuk morfologinya yaitu:

a. Neutrofil

Neutrofil terdapat dua jenis neutrofil batang dan neutrofil segment. Neutrofil merupakan jenis sel Leukosit yang paling banyak dalam tubuh. Fungsi utama dari neutrofil yaitu melawan infeksi bakteri dan gangguan radang. Leukosit yang paling banyak adalah neutrofil. Dalam kerusakan jaringan yang berkaitan dengan penyakit non infeksi, neutrofil memiliki peranan yang penting.

b. Eosinofil

Eosinofil merupakan sel darah putih yang diproduksi oleh sumsum tulang. Di dalam sirkulasi darah, eosinofil biasanya berjumlah sekitar 0–6% dari total Leukosit. Fungsi utama eosinofil yaitu pertahanan melawan parasit, respon alergi pada eosinofil yaitu mengeluarkan fibrin yang terbentuk selama peradangan. Jumlah eosinofil meningkat bisa disebabkan karena sesudah penyinaran (paparan radiasi) dan penyakit kulit.

c. Basofil

Basofil adalah salah satu jenis Leukosit yang berfungsi dalam proses reaksi alergi serta respon peradangan dalam tubuh. Peningkatan basofil berhubungan dengan leukemia granulostik dan basofilik myeloid metaplasia dan reaksi alergi disebut basofilia, sedangkan basopenia yaitu penurunan basofil berkaitan dengan infeksi akut, reaksi stress, terapi steroid jangka panjang. Dalam kondisi normal, jumlah basofil berkisar antara 0-2%.

d. Limfosit

Limfosit pada darah tepi merupakan jenis sel yang paling rentan terhadap paparan radiasi, sehingga DNA-nya mudah mengalami kerusakan. Limfosit berperan penting dalam respon imunitas tubuh untuk melawan infeksi virus dan infeksi bakteri. Dalam keadaan normal, jumlah limfosit absolut berkisar 15-45%. Peningkatan jumlah limfosit absolute (limfositosis) terjadi pada kasus infeksi akibat virus, penyakit bakteri, dan ganguan hormonal.

e. Monosit

Monosit merupakan sel darah yang terbesar. Fungsi dari monosit yaitu sebagai lapis kedua pertahanan tubuh yang dapat memfagositosis dan termasuk dalam kelompok makrofag Dalam keadaan normal, jumlah monosit berkisar antara 0-10%, peningkatan jumlah monosit terjadi pada kasus infeksi akibat virus, penyakit parasitik, riwayat kanker, leukimia monositik, anemia. Sedangkan untuk penurunan jumlah monosit terjadi pada kasus leukimia limfositik dan anemia aplastik.

3. Fungsi Leukosit

Fungsi utama Leukosit adalah mengatur sistem kekebalan tubuh, baik kekebalan bawaan (non-spesifik) maupun kekebalan spesifik (adaptif). Contoh respons kekebalan bawaan adalah fagositosis oleh neutrofil, sedangkan respons kekebalan adaptif adalah produksi antibodi oleh sel plasma. Adapun fungsi Leukosit, di antaranya:

a. Fungsi pertahanan: perlindungan tubuh terhadap benda asing, termasuk kuman penyebab infeksi.
b. Fungsi reparatif: perbaikan atau pencegahan kerusakan, terutama kerusakan pembuluh darah. Leukosit yang bertanggung jawab atas fungsi ini adalah basofil, yang memproduksi heparin, sehingga mencegah pembentukan bekuan darah di pembuluh darah (Tilawati Sitanggang *et al.*, 2022).

4. Abnormalitas Jumlah Leukosit

Menurut (Sihombing *et al*.,2024). Pada penderita demam tifoid, terjadi berbagai bentuk abnormalitas jumlah Leukosit yaitu lekopenia (penurunan jumlah Leukosit) dan Leukositosis (peningkatan jumlah Leukosit)

a. Lekopenia (penurunan jumlah Leukosit)

   Lekopenia adalah penurunan jumlah sel Leukosit dalam darah (< 4.000/mm^3) yang sering terjadi akibat penurunan produksi neutrofil akibat infeksi *Salmonella typhi*. Endotoksin lipopolisakarida dari bakteri ini dapat

menekan pembentukan Leukosit di sumsum tulang. Lekopenia juga dapat terjadi pada alergi terhadap obat-obatan.

b. Leukositosis (peningkatan jumlah Leukosit)

Leukositosis adalah jumlah Leukosit yang meningkat dalam darah (>11 .000/mm^3) terjadi pada kasus dengan infeksi berat atau komplikasi. Leukositosis terjadi karena peningkatan produksi di sumsum tulang dan munscul saat adanya infeksi.

5. Metode Pemeriksaan Jumlah Leukosit

a. Menggunakan Kamar Hitung (Metode Manual)

Metode kamar hitung Improved Neubauer digunakan untuk menghitung jumlah Leukosit secara manual. Pemeriksaan dilakukan menggunakan darah vena dengan antikoagulan EDTA dan larutan Turk untuk menghancurkan sel sel lain selain Leukosit. Darah diencerkan dengan pipet Thoma, dikocok hingga homogen, lalu dimasukkan ke dalam kamar hitung secara hati hati tanpa adanya gelembung udara. Setelah itu, Leukosit dihitung dibawah mikroskop pada 16 kotak sedang dengan pembesaran 10x dan 40x. Hasil perhitungan dinyatakandalam satuan sel/mm^3 darah. Metode ini cukup akurat namun hasilnya sangat bergantung pada ketelitian dan kebersihan alat (Darah & Bhakti, 2024).

b. Menggunakan Hematology Analyzer (Metode Otomatis)

Metode Automatic Hematology Analyzer adalah suatu cara untuk memeriksa jumlah Leukosit secara otomatis menggunakan perangkat elektronik. Alat ini dapat menghitung serta menganalisa sel darah (termasuk leukosit, eritrosit, dan trombosit) dengan cepat, tepat, dan berpresisi tinggi. Pemeriksaan ini tidak perlu keahlian khusus karena alatnya dirancang dengan sederhana dan mampu memproses banyak sampel dalam waktu yang singkat. Hasil yang diperoleh mudah dievaluasi karena akurasi dan presisinya dapat dikontrol melalui program quality control (Cadena-Herrera *et al*., 2020).

C. Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Demam Tifoid

Leukosit merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang melindungi tubuh dari infeksi, termasuk infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, bakteri penyebab demam tifoid. Ketika *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, bakteri tersebut menembus membran mukosa usus halus dan masuk ke dalam sistem retikuloendotelial, seperti hati, limpa, dan sumsum tulang. Proses ini memicu respons imun dalam tubuh, khususnya aktivasi Leukosit untuk memfagosit bakteri penyebab infeksi (Sihombing *et al*., 2024).

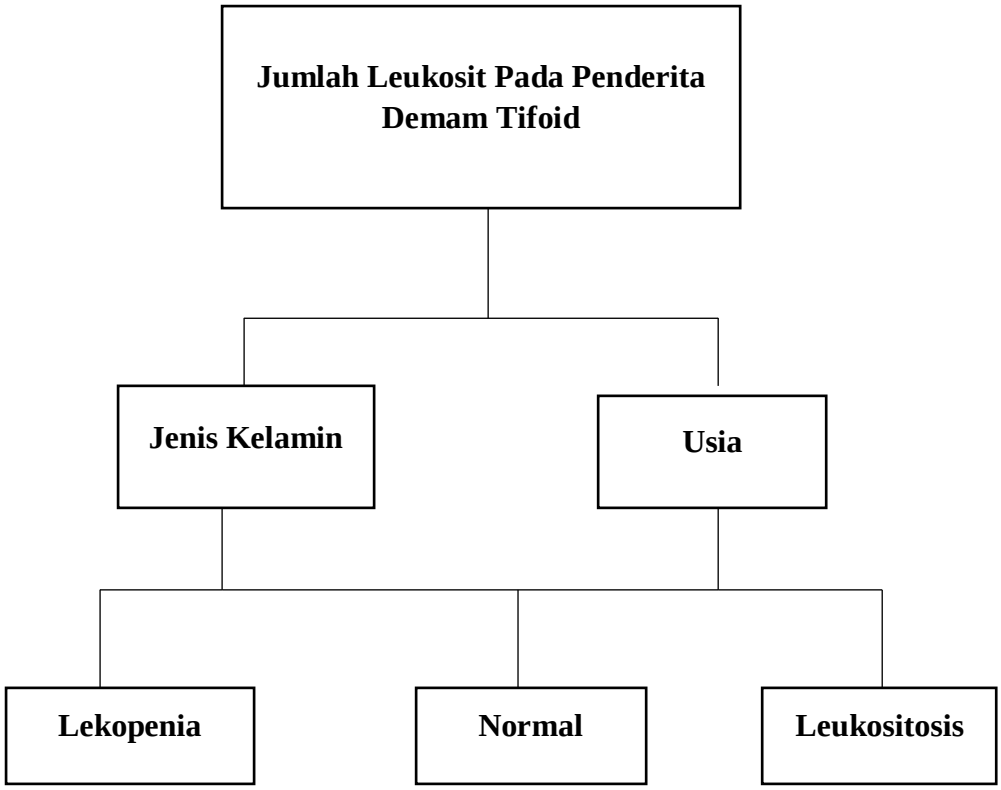
Pada fase awal infeksi, Leukosit memainkan peran penting dalam menelan dan menghancurkan bakteri. Namun, *Salmonella typhi* mampu bertahan di dalam fagosit tanpa dihancurkan dan bahkan menggunakan sel-sel ini untuk menyebar ke jaringan lain. Kondisi ini menyebabkan gangguan pada fungsi dan produksi Leukosit, yang mengakibatkan lekopenia. Selain itu, endotoksin lipopolisakarida (LPS) yang dilepaskan oleh bakteri dapat menghambat aktivitas sumsum tulang, sehingga mengurangi pembentukan Leukosit baru. Hal ini menjelaskan mengapa sebagian besar penderita demam tifoid mengalami penurunan jumlah Leukosit (lekopenia) (Auliyah Warsyidah *et al*., 2020).

Di sisi lain, dalam beberapa kasus yang melibatkan infeksi parah atau komplikasi, tubuh mungkin menunjukkan respons imun yang berlebihan yang ditandai dengan Leukositosis, yaitu peningkatan jumlah Leukosit dalam darah sebagai upaya untuk melawan infeksi sistemik. Perubahan ini menunjukkan bahwa Leukosit memiliki peran sentral dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi demam tifoid dan bahwa variasi jumlah Leukosit dapat menjadi indikator penting tingkat keparahan infeksi.

Hasil studi oleh Sihombing dkk. (2024) menunjukkan bahwa 25% pasien mengalami lekopenia, sementara 44% pasien mengalami Leukositosis. Selain itu, mencatat bahwa variasi jumlah Leukosit pada pasien tifoid dapat terjadi dari kondisi normal, lekopenia, hingga Leukositosis. Faktor-faktor seperti usia, status imun, fase penyakit, serta komplikasi sekunder turut memengaruhi profil hematologi pasien. Perubahan ini menunjukkan bahwa Leukosit memainkan peran sentral dalam pertahanan terhadap infeksi tifus dan bahwa fluktuasi jumlah

Leukosit dapat menjadi indikator penting tingkat keparahan infeksi (Sihombing *et al*., 2024).

D. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep